

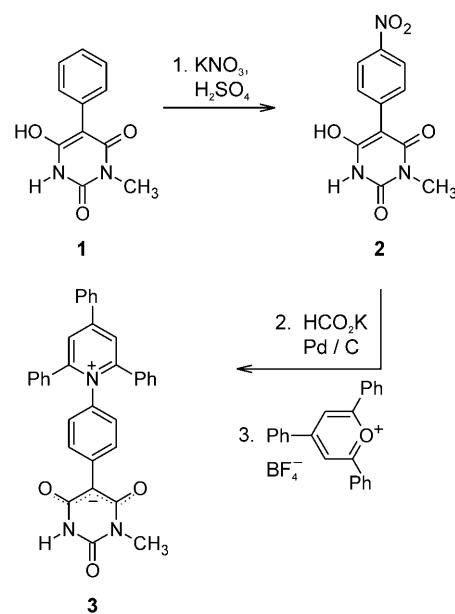
Ein Pyridinium-Barbiturat-Betainfarbstoff mit ausgeprägter negativer Solvatochromie: ein neuer Ansatz zur molekularen Erkennung^{*,*}

Ina Bolz, Dieter Schaarschmidt, Tobias Rüffer, Heinrich Lang und Stefan Spange*

Professor Christian Reichardt gewidmet

Die Perfektion komplementärer H-Brückensequenzen bei DNA-Basenpaaren fasziniert viele Chemiker und inspiriert sie, nach dem Vorbild der Natur ähnliche Bindungsmotive zur Konstruktion von supramolekularen Strukturen zu nutzen.^[1] Dabei bediente man sich oft niedermolekularer Modellsysteme, denn die Komplexität der tautomeren Gleichgewichte erschwert die simultane Detektion strukturell verschiedener Basen auf molekularer Ebene.^[2-4] Die Tautomerie einer DNA-Base als Anpassung an den komplementären Partner scheint aber keine intrinsische Eigenschaft der Base zu sein, sondern wird von der Umgebung des Moleküls mitbestimmt.^[5] Mithilfe anpassungsfähiger chromophorer Sondenmoleküle kann eine Unterscheidung von H-Brückensequenzen erreicht werden. Die Adoptionsfähigkeit bezieht sich dabei auf die kontrollierte Bildung definierter Tautomere, welche erst durch die Komplexbildung stabilisiert werden.^[6] Wir nahmen an, dass durch die Bildung eines supramolekularen Komplexes die elektronische Struktur des Chromophors nachhaltig modifiziert wird, was unter anderem seine optischen Eigenschaften verändert. Wir berichten hier über eine neue Klasse von Pyridinium-Barbiturat-Betainfarbstoffen mit außergewöhnlichen solvatochromen Eigenschaften und anpassungsfähigen H-Brückensequenzen, die als chromophore Sondenmoleküle geeignet sein sollten.

Der Pyridinium-Barbiturat-Betainfarbstoff **3** wurde aus 1-Methyl-5-phenylbarbitursäure **1** über **2** erhalten (Schema 1). Laut Röntgenstrukturanalyse bildet **3** im Kristall über zwei mäßig starke intermolekulare H-Brücken zwischen dem partiell negativ geladenen Sauerstoffatom O1 und dem Stickstoffatom N2 am Barbitursäurering ein zentrosymmetrisches Dimer (Abbildung 1, Tabelle 1).^[7,8] Packungseffekte führen zu zwei zusätzlichen schwachen H-Brücken zwischen O2 und H-C26 sowie zwischen O1 und H-C26.^[9] Dies hat eine



Schema 1. Synthese des Chromophors **3**.

günstige Konjugation zwischen der elektronenschiebenden Barbiturateinheit und dem elektronenakzeptierenden Pyridiniumsubstituenten zur Folge.

Ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen eines ausgeprägten Push-pull-Systems ergibt sich aus der bemerkenswert hohen negativen Solvatochromie, die sich von $\lambda = 380$ nm (in 2,2,2-Trifluorethan) bis $\lambda = 639$ nm (in 1,4-Dioxan) praktisch über den gesamten sichtbaren Bereich erstreckt (Abbildung 2). Da die Absorptionsmaxima einen Energiebereich von $\Delta\tilde{\nu} = -10\,683 \text{ cm}^{-1}$ abdecken, stellt das Barbiturat **3** einen Rekord unter den negativ solvatochromen Verbindungen auf. Dadurch weist das Barbiturat **3** eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Änderungen der Lösungsmittelpolarität auf als bekannte, strukturähnliche Betainfarbstoffe (siehe Hintergrundinformationen).^[10,11]

Die individuellen Wechselwirkungen des Chromophors **3** mit der Solvensumgebung wurden mittels Lineare-Solvations-Energie(LSE)-Beziehungen unter Verwendung der empirischen Lösungsmittelparameter nach Kamlet und Taft sowie Catalán untersucht.^[12,13] Die Solvatochromie von **3** wird demnach vorrangig von der H-Brückendorf-fähigkeit und der Dipolarität des Lösungsmittels bestimmt, welche jeweils eine hypsochrome Verschiebung von $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ bewirken. Die hohe Elektronendichte des Enolatsubstituenten führt weiterhin zu

[*] I. Bolz, Prof. Dr. S. Spange

Institut für Chemie, Professur Polymerchemie

Technische Universität Chemnitz

Straße der Nationen 62, 09107 Chemnitz (Deutschland)

Fax: (+49) 371-531-21239

E-Mail: stefan.spange@chemie.tu-chemnitz.de

D. Schaarschmidt,^[+] Dr. T. Rüffer,^[+] Prof. Dr. H. Lang^[+]

Institut für Chemie, Professur Anorganische Chemie

Technische Universität Chemnitz

[+] Einkristallröntgenstrukturanalysen

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) für die finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200902860> zu finden.

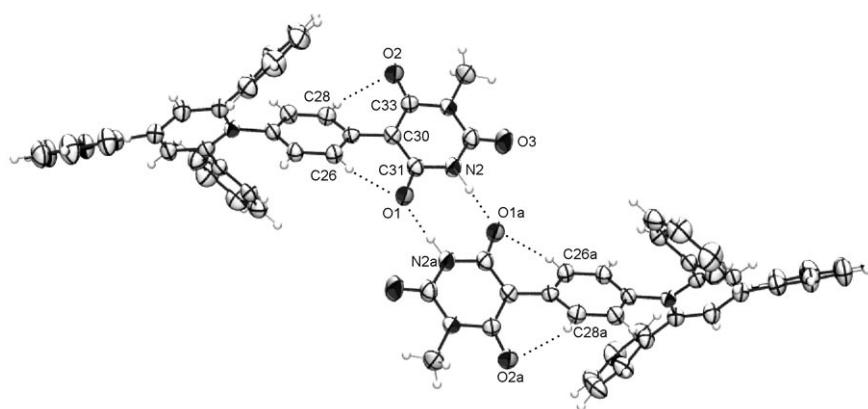


Abbildung 1. ORTEP-Diagramm der Molekülstruktur des zentrosymmetrischen Dimers von 3. Eine vollständige Nummerierung ist in den Hintergrundinformationen zu finden.

Tabelle 1: Bindungslängen d und Bindungswinkel θ der H-Brücken im dimeren 3 (D=Donor, A=Akzeptor).

H-Brücke	d [Å]				θ [°]
	D-H-A	D-H	H-A	D-H-A	D-H-A
intra	C26-H-O1	0.93	2.24	2.819(4)	120
intra	C28-H-O2	0.93	2.31	2.833(4)	115
inter	N2-H-O1	0.97(5)	1.83(5)	2.796(4)	173(4)

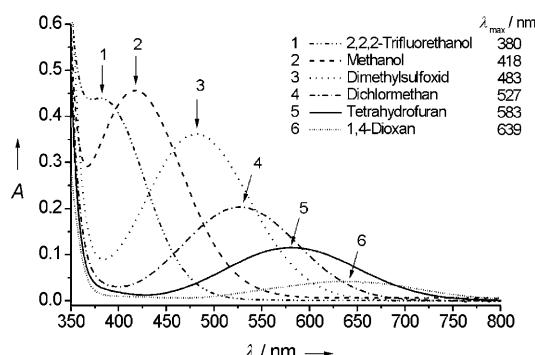


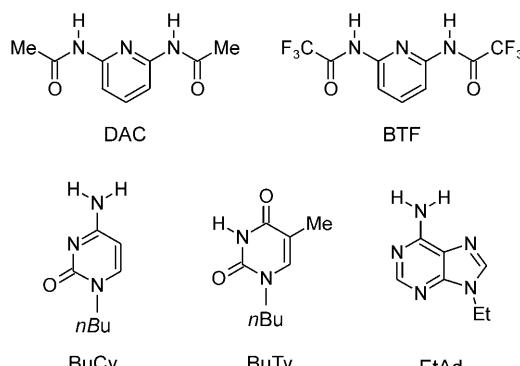
Abbildung 2. UV/Vis-Absorptionsspektren von 3 in sechs ausgewählten Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität. Im gezeigten Bereich ist λ_{max} unabhängig von der Farbstoffkonzentration.

einem basischen Charakter der Barbiturateinheit, wodurch 3 sensitiv auf Säuren und H-Brückendonoren reagiert.

Die Beeinflussung des chromophoren Systems von 3 durch die Bildung von Übermolekülen wird anhand von Komplexierungsexperimenten mit fünf künstlichen Rezeptoren demonstriert.^[14] Wegen ihrer unterschiedlichen Amidsubstituenten eignen sich die Pyridinderivate 2,6-Diacetamidopyridin (DAC) und 2,6-Bis(trifluoracetamido)pyridin (BTF) für eine systematische Untersuchung von Säure-Base- und nichtkovalenten Wechselwirkungen. Die verwendeten Nucleinbasen 9-Ethyladenin (EtAd), 1-n-Butylcytosin (BuCy) und 1-n-Butylthymin (BuTy) können die natürliche Basenpaarung nachahmen (Schema 2).

Die Bildung supramolekularer Komplexe zwischen 3 und diesen fünf Rezeptoren kann UV/Vis-spektroskopisch verfolgt werden (Abbildung 3). Nahezu keine Veränderung bewirkt die Zugabe von BuTy oder BuCy, da diese nur eine zu 3 komplementäre Donor-Akzeptor-Erkennungssequenz enthalten. Zusätzlich ist die Komplexbildung mit BuCy elektronisch gehemmt, da 3 und BuCy vor allem als H-Brückendonoratoren wirken. Die erwartete Bildung eines sehr schwachen Komplexes führt demzufolge zu keiner auswertbaren UV/Vis-Bandenverschiebung.

Trifluoressigsäure (TFA, $pK_s = 0.23$ in H_2O) protoniert 3 vollständig und



Schema 2. Die verwendeten künstlichen Rezeptoren.

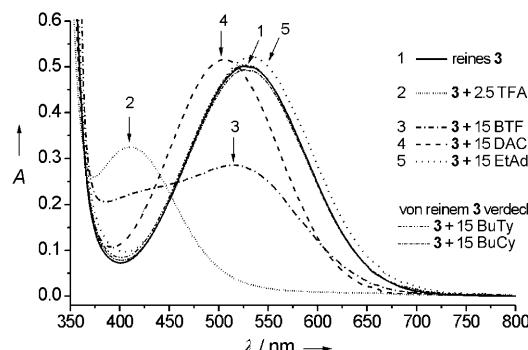


Abbildung 3. Verschiebung des UV/Vis-Absorptionsmaximums von 3 ($0.098 \text{ mmol L}^{-1}$, $\lambda_{\text{max}} = 533 \text{ nm}$ in CD_2Cl_2) durch Säure-Base-Wechselwirkung mit TFA und durch Komplexbildung mit den Rezeptoren BTF, DAC und EtAd.

erniedrigt so dessen Ladungsdichte, was sich in der Tieffeldverschiebung einiger $^1\text{H-NMR}$ -Signale niederschlägt (graue Pfeile in Abbildung 4). Dagegen werden die Signale der H-Atome an C26 und C28 stark hochfeldverschoben (schwarze Pfeile; $\Delta\delta = 0.76 \text{ ppm}$), was mit der Spaltung der beiden intramolekularen nichtklassischen H-Brücken O-H-C erklärt werden kann. Die Abstoßung zwischen dem Enol-Wasser-

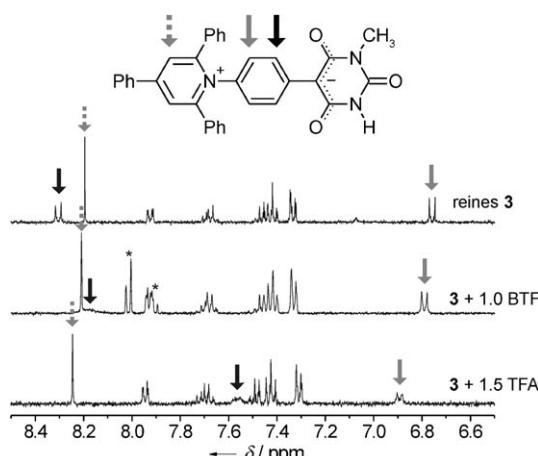


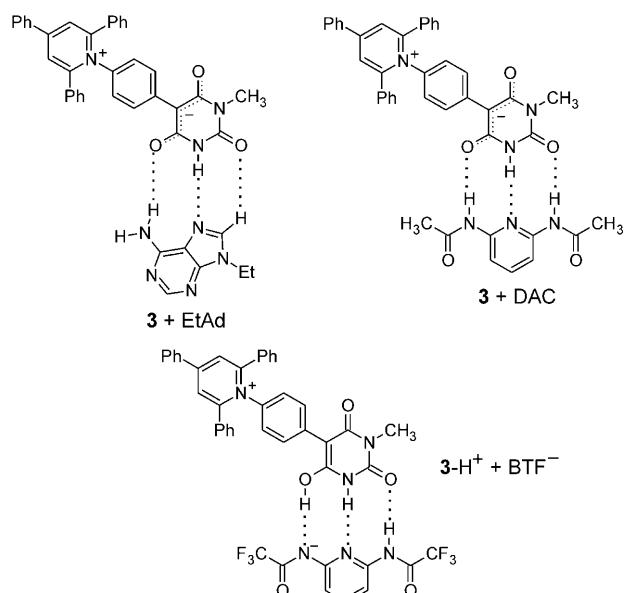
Abbildung 4: Ausschnitt aus den 400-MHz- ^1H -NMR-Titrationen von **3** ($0.372 \text{ mmol L}^{-1}$) mit TFA und mit dem Rezeptor BTF in CD_2Cl_2 (Sternchen kennzeichnen ^1H -NMR-Signale der Rezeptoren).

stoffatom und den H-Atomen an C26 und C28 bewirkt eine Verdrillung der Barbiturateinheit gegen den Phenylring und erschwert so die Ladungsübertragung. Für das protonierte Chromophor **3-H⁺** wird entsprechend eine hypsochrome Verschiebung zu $\lambda_{\max} = 409 \text{ nm}$ beobachtet (Nr. 2 in Abbildung 3). Ein Überschuss an TFA führt zu einer Mehrfachprotonierung des Barbiturats, die sowohl an einer weiteren hypsochromen Verschiebung von λ_{\max} mit Signalhypochromie als auch an einer Verbreiterung der ^1H -NMR-Signale mit steigender TFA-Konzentration deutlich wird.

Wegen der beiden stark elektronenziehenden Trifluoroacetylsubstituenten ist der Rezeptor BTF acid, sodass mit **3** eine konsekutive Assoziation über Säure-Base- und nicht-kovalente Wechselwirkungen beobachtet wird. Auch hier bewirkt die Protonierung der Barbiturateinheit eine Behinderung des Charge-Transfer-Übergangs in **3-H⁺**, was sich im UV/Vis-Spektrum durch eine hypsochrome Verschiebung um $\Delta\lambda = 121 \text{ nm}$ zu $\lambda_{\max} = 412 \text{ nm}$ äußert. Das konjugierte Säure-Base-Paar **3-H⁺/BTF⁻** (Schema 3) bildet aufgrund seiner günstigen elektrostatischen Wechselwirkungen und seiner komplementären AAD-DDA-Erkennungssequenz einen sehr stabilen, dreifach H-verbrückten Komplex.^[15]

Der Rezeptor DAC ist weniger acid als BTF und enthält eine komplementäre DAD-Erkennungssequenz, sodass bei den Titrationen von **3** mit DAC eine Komplexbildung über drei H-Brücken beobachtet wird. Aus der ^1H -NMR-Titration in CD_2Cl_2 ist die Assoziationskonstante über die Tieffeldverschiebung des Barbiturat-NH-Wasserstoffatomsignals in Abhängigkeit von der Rezeptorkonzentration als $K_A = (2718 \pm 38) \text{ M}^{-1}$ zugänglich. Des Weiteren wird das UV/Vis-Absorptionsmaximum von **3** in CD_2Cl_2 durch DAC-Zugabe hyper- und hypsochrom verschoben ($\Delta\lambda = 21 \text{ nm}$, $K_A = (2479 \pm 448) \text{ M}^{-1}$). Beide Werte für K_A haben die gleiche Größenordnung und sind typisch für dreifach H-verbrückte ADA-DAD-Systeme.^[15]

Die Komplexbildung von **3** mit EtAd bewirkt in CD_2Cl_2 eine geringe hyper- und bathochrome Verschiebung des UV/Vis-Absorptionsmaximum von **3** ($\Delta\lambda = 3 \text{ nm}$, Tabelle 2, Abbildung 3). Trotz dieser minimalen Änderung ist die Asso-



Schema 3: Bildung supramolekularer Komplexe des Pyridinium-Barbiturat-Betainfarbstoffs **3** mit künstlichen Rezeptoren.

Tabelle 2: Komplexbildungseigenschaften des Pyridinium-Barbiturat-Betains **3** in CD_2Cl_2 .

Rezeptor	H-Brückenmuster von 3 ^[a]	Zahl der H-Brücken	$K_A [\text{M}^{-1}]$	$\lambda_{\max} [\text{nm}]$ ^[b]
DAC	DAD	Enolat	3	2718 ± 38 ^[c]
BTF	DDA	Enol	3	— ^[d]
BuTy	AD	Enolat	2	— ^[f]
EtAd ^[g]	DAD	Enolat	1309 ± 179 ^[h]	536
BuCy	AD	Enolat	2	— ^[f]

[a] D: H-Brückendonor, A: H-Brückenakzeptor. [b] Komplexierte Enolat-form. [c] Durch ^1H -NMR-Titration bestimmt. [d] Nicht ermittelbar. [e] Komplexierte Enolform. [f] Keine Wechselwirkung. [g] Hoogsteen-Geometrie. [h] Durch UV/Vis-Titration bestimmt.

ziationskonstante des **3 + EtAd**-Komplexes in sehr guter Näherung mit $K_A = (1309 \pm 179) \text{ M}^{-1}$ bestimmt. In Anlehnung an die Arbeit von Quinn et al.^[16] wird für **3 + EtAd** ein dreifach H-verbrückter Komplex mit Hoogsteen-Geometrie angenommen (Schema 3). In dieser Struktur weist EtAd eine komplementäre DAD-Erkennungssequenz auf und wirkt dadurch als H-Brückendonor.

Der von uns vorgestellte Pyridinium-Barbiturat-Betainfarbstoff **3** ermöglicht durch seine ausgeprägte negative Solvatochromie die simultane spektroskopische Verfolgung von Polaritätsänderungen, Säure-Base-Reaktionen und der Bildung supramolekularer Komplexe mit komplementären H-Brücken. Besonders hervorzuheben ist, dass jede Interaktion zwischen dem Chemosensor **3** und den H-brückendonierenden Rezeptoren zu einem spezifischen UV/Vis-Signal führt, das auch mit dem bloßem Auge wahrgenommen werden kann. Damit eröffnen sich konzeptionelle Perspektiven zur Entwicklung einer neuen Klasse von UV/Vis-Sondenmolekülen.

Eingegangen am 28. Mai 2009
Online veröffentlicht am 8. September 2009

Stichwörter: Barbiturate · Donor-Akzeptor-Systeme ·
Molekulare Erkennung · Solvatochromie ·
Supramolekulare Chemie

- [1] a) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; b) H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**.
- [2] a) J.-M. Lehn, *Science* **2002**, *295*, 2400–2403; b) *Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Applications* (Hrsg.: C. Schmuck, H. Wennemers), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Functional Synthetic Receptors* (Hrsg.: T. Schrader, A. D. Hamilton), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [3] a) H. Ma, L. Nie, S. Xiong, *Supramol. Chem.* **2004**, *16*, 311–317; b) J. R. Quinn, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7459–7467; c) G. K. Mittapalli, Y. M. Osornio, M. A. Guerrero, K. R. Reddy, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2530–2536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2478–2484.
- [4] C. M. Marian, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1545–1553.
- [5] a) R. W. Sinkeldam, Y. Tor, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2523–2528; b) L. Zendlová, P. Hobza, M. Kabeláč, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 2591–2609; c) X. Hu, H. Li, L. Zhang, S. Han, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 9347–9354.
- [6] a) I. Bolz, C. May, S. Spange, *Arkivoc* **2007**, *iii*, 60–67; b) I. Bolz, C. May, S. Spange, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1568–1571; c) I. Bolz, C. Moon, V. Enkelmann, G. Brunklaus, S. Spange, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4783–4793; d) I. Bolz, S. Spange, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9338–9346; e) I. Bolz, M. Bauer, A. Rollberg, S. Spange, *Macromol. Symp.* **2009**, im Druck.
- [7] CCDC 732859 (**3**) und 732860 (BTF) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [8] Gemäß der Klassifizierung nach Jeffrey werden H-Brücken in die Kategorien „stark“ (2.2–2.5 Å, 170–180°), „mäßig stark“ (2.5–3.2 Å, >130°, <170°) und „schwach“ (>3.2 Å, >90°, <130°) eingeteilt: a) G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**; b) T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
- [9] Intra- und intermolekulare π-π-Wechselwirkungen leisten offensichtlich nur einen untergeordneten Beitrag zur Gesamtstabilität. Allerdings führt die nahezu planare Anordnung von Barbituratring und benachbartem Phenylring (Interplanarwinkel zwischen den berechneten Ausgleichsebenen: 28.7°) zur Bildung von zwei intramolekularen, nichtklassischen O···C–H-Brücken (T. Steiner, *Cryst. Rev.* **1996**, *6*, 1–57).
- [10] a) C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) C. Reichardt, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1415–1432.
- [11] Thiobetain: C. Reichardt, M. Eschner, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1003–1012; Indan-Betainfarbstoff: P. Milart, *J. Chem. Res.* **2008**, 340–343.
- [12] a) M. J. Kamlet, J.-L. M. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877–2887; b) Y. Marcus, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 409–416.
- [13] J. Catalán, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 5951–5960. Die Korrelationsanalysen sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [14] Die Komplexbildungen wurden durch ¹H-NMR- und UV/Vis-Titration verifiziert (siehe die Hintergrundinformationen).
- [15] Der Wert K_A für die Komplexbildung **3**–H⁺ + TFA⁻ kann wegen einer Überlagerung dieser Reaktion mit der Protonentransferreaktion nicht bestimmt werden (siehe Lit. [6d] und die Hintergrundinformationen).
- [16] J. R. Quinn, S. C. Zimmerman, J. E. DelBene, I. Shavitt, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 934–941.