

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 12. Mitt.¹:

Zum Problem der Konformationslenkung durch Partialdipolmomente bei 5-Arylmethyliden-3-pyrrolin-2-onen

Von

Heinz Falk* und Jose M. Ribó

Lehrkanzel für Organische Chemie, Universität Wien, Österreich

Mit 2 Abbildungen

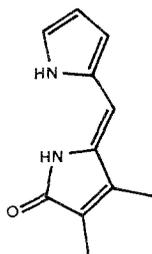
(Eingegangen am 22. September 1975)

On the Chemistry of Pyrrole Pigments, XII.: The Problem of Conformational Dependence on Partial Dipole Moments in 5-Arylmethylidene-3-pyrroline-2-ones

Investigation of a model compound, *Z*-3,4-dimethyl-5-(3-bromo-4-methylphenylmethylidene)-3-pyrroline-2-one by lanthanide ion shift techniques revealed a preponderance of the *anti*-bromo conformer. This result is discussed in terms of a dipole—dipole interaction of the partial dipole moments showing that this force is not negligible in conformational analysis of arylmethylidenepyrrolinones and consequently of bile pigments.

Einleitung

In einer vorläufigen Mitteilung² haben wir die bevorzugte Konformation eines *Z*-konfigurierten Pyromethenons (als Modell für



eine Gallenpigment-Partialstruktur) beschrieben. Da diese sich als ausgeprägt „*syn*“ in bezug auf die Lage der beiden Stickstoffatome

* Herrn Prof. Dr. M. Pailer mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

erwies, lag es nahe, nach einer Ursache für dieses zunächst unerwartete Verhalten zu suchen.

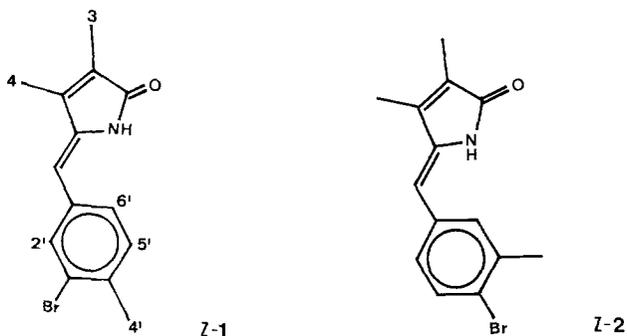
Eine Komponente der Ursache für diese *syn*-Konformation besteht sicher im geringfügigen Unterschied der Raumerfüllung der beiden der Rotationsachse benachbarten Gruppierungen C—H und N—H. Die zweite Komponente könnte in der Dipol—Dipol-Wechselwirkung der Partialmomente von Lactam- und Pyrrol-Teil zu suchen sein.

Um letzteren Effekt zu dokumentieren, haben wir ein Modellsystem konzipiert, an dem er isoliert studiert werden kann; darüber wird in der vorliegenden Mitteilung berichtet.

Modellverbindungen — Methodik

Die wesentliche Forderung, die an den Arylteil der Pyromethenonstruktur zu stellen war, ist jene nach der geometrischen Gleichwertigkeit der beiden zur Rotationsachse benachbarten Ringpositionen. Dies wird praktisch nur in 2,6-unsubstituierten Phenylderivaten erreicht. Weiters war es nötig, ein nicht kollinear zur Rotationsachse gelegenes Partialdipolmoment von der Größenordnung des Pyrroldipolmomentes einzuführen. Schließlich sollte der Arylrest über eine möglichst große Anzahl, im NMR-Spektrum gut zu analysierender Protonen verfügen.

Die kritische Analyse der durch Lanthanidion induzierten Verschiebungen in NMR-Spektren mit Hilfe des PDIGM-Rechenprogramms³ im Verein mit einem statistischen Signifikanztest⁴ sollte dann eine Aussage über das Ausmaß der Dipol—Dipol-Wechselwirkung im Hinblick auf die Konformationsanalyse von Pyromethenonen erlauben.



Die Modellverbindung Z-1, welche die obigen Voraussetzungen erfüllt*, erhielten wir in der früher beschriebenen Weise⁵ durch Kon-

* Da sich ein gegebenenfalls auftretender geringfügiger „buttering effect“ des Broms in Position 3' gleichermaßen auf das H-2' und das CH₃-4' verteilen kann, ist nach unserem Ermessen die geometrische Gleichwertigkeit der Positionen 2' und 6' gewährleistet.

denation des 3-Brom-4-methylbenzaldehyds mit 3,4-Dimethyl-3-pyrrolin-2-on.

Die Konfigurationszuordnung traf man in der bereits beschriebenen Weise⁵ zu *Z*-1; das *E*-Isomere erhielt man durch Photoisomerisierung⁵ und nachfolgende chromatographische Isolierung. Zu Vergleichszwecken stellten wir auch die isomeren Produkte *Z*- und *E*-2 dar.

Ergebnisse und Diskussion

In der Tab. 1 sind zunächst die durch Lanthanidion induzierten Verschiebungen (Hz) für die vier Modellsysteme *Z*- und *E*-1 bzw. *Z*- und *E*-2 zusammengestellt. Sie beziehen sich auf ein Substrat/*Eu(dpm)*₃-Verhältnis von 1 : 0,33.

Tabelle 1. Verschiebungswerte der Protonenresonanzsignale für *Z*- und *E*-1 sowie *Z*- und *E*-2

Proton	<i>Z</i> -1	<i>E</i> -1	<i>Z</i> -2	<i>E</i> -2
CH ₃ -3	136,3	182,0	98	170,4
CH ₃ -4	52,8	73,4	39	68,8
NH	157,1	213,0	—*	188,8
=CH	32,3	14,8	24	10,4
H-2'	2,6	23,3	—7	18,4
CH ₃ -3'	—	—	—15	—7,6
CH ₃ -4'	—13,9	9,2	—	—
H-5'	—32,0	18,7	—20	11,2
H-6'	—32,0	17,3	—16	19,2

* Wegen der Breite des Signals und der geringen Löslichkeit von *Z*-2 nicht hinreichend genau bestimmbar.

Der wesentliche Schritt besteht nun darin, die Güte der Beschreibbarkeit einzelner Konformationshypthesen durch die *McConnell—Robertson*-Beziehung zu vergleichen. Als solche Hypthesen kommen zunächst jene in Frage, die durch ausschließliche Besetzung eines ganz bestimmten, durch den Diederwinkel θ (vgl. Abb. 1) gegebenen Zustandes charakterisiert sind. In der Folge ist dann zu überlegen, ob nicht Mischungen „entsprechender“ Zustände die Sachlage besser beschreiben können („entsprechende“ Zustände oder Rotamere sind solche, die durch die Diederwinkel θ und $180 + \theta$ gegeben sind).

Die erstgenannte Vorgangsweise gibt für *Z*-1 ein *R*-Faktor-Profil, das in Abb. 1 dargestellt ist.

Ein kaum differenziertes, flaches Minimum, das zudem einen für diese Probleme ungewöhnlich hohen R -Faktor aufweist, deutet auf eine ausgesprochen inadäquate Beschreibbarkeit der experimentellen Daten durch die durch θ gegebenen Konformationshypothesen hin.

Die Situation ändert sich jedoch dramatisch, wenn man die gemessenen Verschiebungswerte als Überlagerung von „entsprechen-

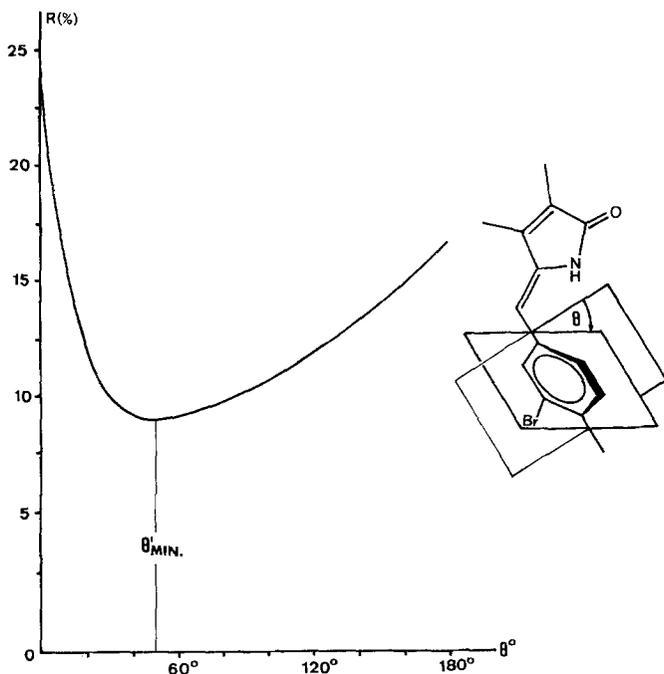


Abb. 1. R -Faktor für die durch θ gegebenen Konformationshypothesen für Z-1

den“ Rotameren aufbaut: Dabei geht man so vor, daß die Lanthanidenposition von den festliegenden H-Positionen (CH_3 -3, CH_3 -4, NH , $=\text{CH}$ —, CH_3 -4') des Moleküls bestimmt wird ($\rho = 50^\circ$, $\varphi = 108^\circ$, $r = 2,3 \text{ \AA}$; $R = 1,05\%$), und die Verschiebungswerte für die beweglichen Protonen berechnet werden. Dann wird für die variierenden Besetzungszahlen „entsprechender“ Rotamerer gemittelt. θ selbst wird ja, wie bereits ausführlich belegt¹, durch die Größenverhältnisse der Liganden an der Rotationsachse bestimmt. Die Dipol—Dipol-Wechselwirkung kann dann lediglich das durch die gleiche Größe der orthoständigen Phenylliganden gegebene Besetzungsverhältnis von 1 zwischen den durch θ und $180 + \theta$ gekennzeichneten Rotameren stören.

Führt man dies für den Fall von Z-1 aus, so erhält man das in Abb. 2 gezeigte Signifikanzprofil. Der durch θ'_{\min} gekennzeichnete Punkt stellt die Lage des in Abb. 1 aufgefundenen R -Faktor-Minimums

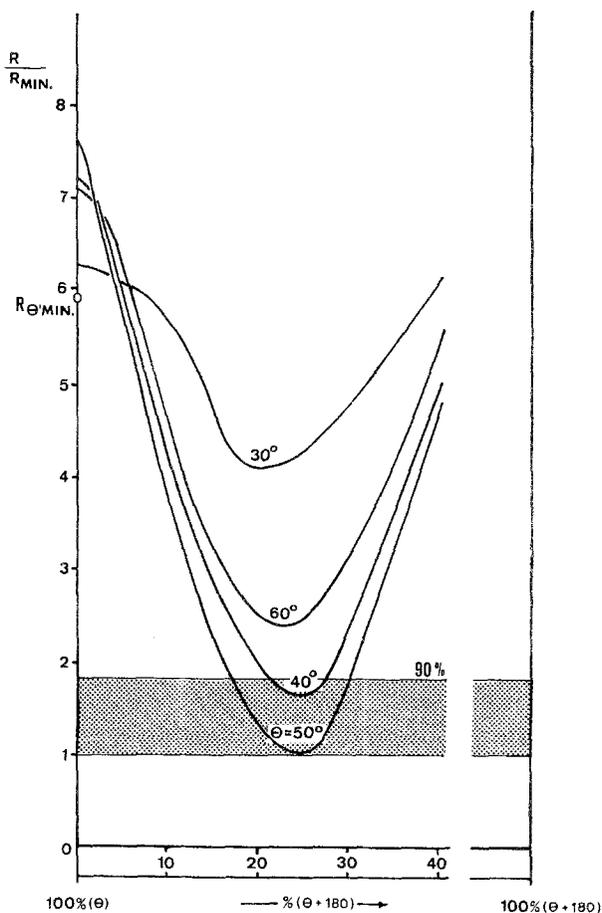
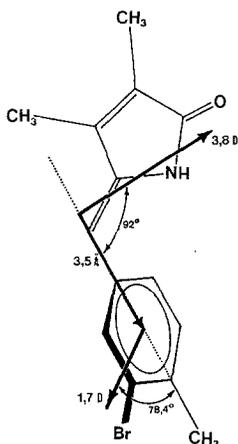


Abb. 2. Signifikanzprofil für Rotamerenmischungen von Z-1 (θ als Parameter). Die prozentuale Glaubwürdigkeit des Minimums beträgt gegenüber den Hypothesen jenseits des schattierten Bereichs mehr als 90%

im Signifikanzzusammenhang dar. Es zeigt sich jedenfalls, daß die experimentellen Verschiebungswerte mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit als Mischung der Werte für zwei „entsprechende“ Zustände beschrieben werden können. Dabei ergibt sich $\theta = 50^\circ$, was in Hinblick auf die bisherigen Untersuchungsergebnisse eine gute

Übereinstimmung und ein Mischungsverhältnis von 75 zu 25% ($\pm 3\%$) bedeutet. Der Brom-Ligand steht demgemäß bevorzugt „*anti*“ zum Lactam-Stickstoffatom. Die aus diesem Verhältnis errechnete Differenz der freien Enthalpien (40°) zwischen *syn*- und *anti*-Rotameren ergibt sich zu $\Delta G_{313}^\circ = 0,68 \pm 0,15$ kcal/Mol. Da ΔS° nach einer Abschätzung aus der statistischen Thermodynamik zu vernachlässigen ist, wird $\Delta G_{313}^\circ = \Delta H^\circ$.

Schema 1



Um eine Vorstellung von der Plausibilität dieses Wertes zu bekommen, kann man auch die Wechselwirkungsenergie der Partialdipolmomente in den beiden Konformeren mit Hilfe eines einfachen Modells⁶ errechnen. Dazu haben wir die Momente entsprechend Schema 1 angesetzt. Für das Aryl-CH₃-Moment und das Aryl-Br-Moment verwendeten wir experimentelle Standardgrößen⁷, für den Pyrrolinon- teil setzten wir Größe und Richtung des aus MINDO/3-Rechnungen⁸ erhaltenen Momentes ein. Für die mikroskopische *DK* verwendete man jene des Lösungsmittels ($DK_{\text{CHCl}_3} = 4$) (vgl. ⁶).

Aus dem Schema 1 erhält man bei einem Diederwinkel $\theta = 50^\circ$ und $180-50^\circ$ die Winkel zwischen den Partialmomenten für das *syn*- (53°) und das *anti*-Konformere (128°). Die Rechnung gibt für die daraus resultierende Dipol-Dipol-Wechselwirkungsenergie einen Wert von 0,65 kcal/Mol, was in ausgezeichneter Übereinstimmung mit dem experimentellen Ergebnis ist.

Wendet man dieselbe Vorgangsweise der Datenanalyse auf die isomere Verbindung *E*-1 an, so tritt bei $\theta = 90^\circ$ ein Minimum auf ($R = 2,9\%$, $\rho = 50^\circ$, $\varphi = 162^\circ$, $r = 3,1 \text{ \AA}$), das sich jedoch praktisch

nicht von Gemischen der Rotameren ($\theta = 60, \theta + 180^\circ$) unterscheidet. Auf Grund der UV-Daten können wir $\theta \approx 90^\circ$ nicht ausschließen*, die Unterschiede für die Besetzungen von Konformeren verhalten sich aber ebenfalls nicht signifikant, so daß im Fall des *E*-Isomers keine verlässliche Aussage gemacht werden kann.

Entsprechendes gilt für *Z*- und *E*-2, bei denen noch die zusätzliche Komplikation auftritt, daß die Anzahl der ortsfesten Protonen, die zur Festlegung der Lanthanidenposition dienen, vermindert wird (das 4'-ständige CH_3 in **1** tauscht ja mit Brom in Position 3' den Platz, um in **2** überzugehen). Es besteht aber auch hier ein ähnliches generelles Verhalten der Rechenergebnisse: Für variierendes θ wird bei *Z*-2 ein flaches Minimum für *R* bei etwa 90° gefunden (was vom UV-Argument her nicht vertretbar ist), das von Rotamerenmischungen nicht unterscheidbar ist. Die Analyse der Daten analog zu jenen von *Z*-1 für Rotamerenmischungen gibt für $\theta = 50^\circ$ eine Population von 50 : 50%, deren Signifikanz gegenüber einer 60 : 40-Mischung gering ist, d. h. $\Delta H^\circ \cong 0,0 \pm 0,3$ kcal/Mol. Die Abschätzung der Dipol—Dipol-Wechselwirkungsenergie liefert 0,14 kcal/Mol zugunsten des *syn*-Methyl-Konformeren, wiederum in guter Übereinstimmung mit dem Experiment. Im Falle von *E*-2 findet man wie bei *E*-1 insignifikante Resultate.

Die vorliegenden Ergebnisse beweisen, daß der Wechselwirkung von Partialdipolmomenten ein nicht zu vernachlässigender Einfluß auf die bevorzugte Population von Konformationszuständen bei Arylmethylidenpyrrolinonen zukommt, und daß diese dementsprechend auch bei der Konformationsanalyse von Pyrromethenonen und darüber hinaus von Gallenpigmenten zu berücksichtigen sein wird.

Dank

Herrn Dr. O. Hofer sind wir für Rat und Tat bei den Rechnungen, Fr. H. Martinek für die sorgfältige Messung der Kernresonanzspektren sowie Herrn K. Grubmayr für die Ausführung der Abbildungen dankbar. Die vorliegende Untersuchung wurde finanziell durch die Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien unterstützt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt, sie sind unkorrigiert. Die NMR-, UV- und Massen-Spektren

* Es wurden für alle Substanzen die UV-Spektren den entsprechenden PPP—SCF—LCAO—MO—CI-Rechnungen gegenübergestellt (vgl. hierzu ¹) und so auf unabhängigem Wege gesichert, daß keine ungewöhnlichen Werte für θ auftreten!

nahm man auf den Varian-A-60 A-, CARY-15- bzw. Varian-MAT-CH 7-Spektrometern auf. Die Messung der Lanthaniden-ion induzierten Verschiebungen nahm man nach Zugabe steigender Mengen Tris-(dipivalomethanato)-Eu(III) („Merck“) (CDCl_3) vor (vgl. ⁵). Das Substrat/Reagens-Verhältnis bestimmte man aus der Integration typischer Signale; im verwendeten Konzentrationsbereich und darüber hinaus waren die Verschiebungen der Reagenskonzentration direkt proportional. Die chromatographische Trennung der geometrischen Isomeren nach der Photoisomerisierung (für die diesbezüglichen experimentellen Bedingungen vgl. ⁵) erfolgte an Kieselgel HF₂₅₄-Platten, Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 30/1$. Die aus Methanol/Wasser kristallisierten Verbindungen zeigten befriedigende Elementaranalysen. 3-Brom-4-methylbenzaldehyd und 4-Brom-3-methylbenzaldehyd stellte man nach ⁹ und ¹⁰ her.

Z-3,4-Dimethyl-5-(3-brom-4-methylphenylmethyliden)-3-pyrrolin-2-on
(Z-1, C₁₄H₁₄BrNO)

Die Darstellung analog zu ⁵, ¹¹ lieferte das Produkt in einer Ausbeute von 50% der Th.; Schmp. 223—227°.

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 7,75 (breit, NH), 7,60, 7,28, 7,25 (H-2', H-5', H-6' als Teile des arom. ABX-Systems), 6,02 (verbreitertes s, =CH—), 2,45 (s, CH₃-4'), 2,10 (verbreitertes s, CH₃-4), 1,97 ppm (verbreitertes s, CH₃-3).

MS (70 eV, 90°): $M^+ = 292$ (Schwerpunkt der Br-Isotopen), Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

IR (KBr): 1650 cm^{-1} (breit, C=O).

UV (Äthanol): 332 (23 100), 251 (7 700), 243 (8 200), 233 (7 700), nm (ϵ).

E-3,4-Dimethyl-5-(3-brom-4-methylphenylmethyliden)-3-pyrrolin-2-on
(E-1, C₁₄H₁₄BrNO)

Schmp. 192—197°.

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 8,42 (breit, NH), 7,50, 7,18, 7,19 (H-2', H-5', H-6' als Teile des aromatischen ABX-Systems), 6,48 (verbreitertes s, =CH—), 2,45 (s, CH₃-4'), 1,92 (verbreitertes s, CH₃-3), 1,77 ppm (verbreitertes s, CH₃-4).

MS (70 eV, 50°): deckungsgleich mit dem Spektrum von Z-1.

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (C=O).

UV (Äthanol): 305 (13 800), 253 (8 960, sh).

Z-3,4-Dimethyl-5-(4-brom-3-methylphenylmethyliden)-3-pyrrolin-2-on
(Z-2, C₁₄H₁₄BrNO)

Die Darstellung (siehe Z-1) gab das Produkt in einer Ausbeute von 60% der Th.; Schmp. 236—239°.

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 7,62, 7,33, 7,10 (H-5', H-2', H-6' als Teile des aromatischen ABX-Systems), 6,02 (verbreitertes s, =CH—), 2,43 (s, CH₃-3'), 2,10 (verbreitertes s, CH₃-4), 1,93 (verbreitertes s, CH₃-3).

MS (70 eV, 40°): $M^+ = 292$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

IR (KBr): 1665 cm^{-1} (C=O).

UV (Äthanol): 335 (25 800), 245 (7 000, sh), 233 (9 900).

E-3,4-Dimethyl-5-(4-brom-3-methylphenylmethyliden)-3-pyrrolin-2-on
(*E*-2, C₁₄H₁₄BrNO)

Schmp. 197—203°.

NMR (CDCl₃, δ , 60 MHz): 8,30 (breit, NH), 7,55, 7,18, 6,98 (H-5', H-2', H-6' als Teile des aromatischen *ABX*-Systems), 6,47 (verbreitertes s, =CH—), 2,44 (s, CH₃-3'), 1,92 (verbreitertes s, CH₃-3), 1,78 ppm (verbreitertes s, CH₃-4).

MS (70 eV, 70°): deckungsgleich mit dem von *Z*-2.

IR (KBr): 1670 cm⁻¹ (C=O).

UV (Äthanol): 310 (17 100), 245 (7 600, sh).

Literatur

- ¹ 11. Mitt.: *H. Falk, K. Grubmayr, O. Hofer* und *F. Neufingerl*, Mh. Chem. **106**, 991 (1975).
- ² *H. Falk, K. Grubmayr, U. Herzig* und *O. Hofer*, Tetrahedron Lett. **1975**, 559.
- ³ *M. R. Willcott III, R. E. Lenkinski* und *R. E. Davis*, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 1742 (1972); für die Überlassung eines PDIGM-Programmdecks danken wir Herrn Prof. Dr. *R. E. Davis* sehr herzlich.
- ⁴ *W. C. Hamilton*, Acta Cryst. **18**, 502 (1965); *R. E. Davis* und *M. R. Willcott III*, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 1744 (1972).
- ⁵ *H. Falk, K. Grubmayr* und *O. Hofer*, Mh. Chem. **106**, 301 (1975).
- ⁶ *J. M. Lehn* und *G. Ourisson*, Bull. Soc. Chim. France **1963**, 1113; siehe auch *H. Falk* und *G. Haller*, Mh. Chem. **98**, 2290 (1967); in der dort angegebenen Beziehung (4) soll es anstatt r^2 heißen: r^3 . Zur Problematik der mikroskopischen (effektiven) *DK* und des Dipol—Dipol-Modells vgl. auch *R. A. Abraham* und *E. Bretschneider*, in: *W. J. Orville-Thomas* (Hrsg.), Internal Rotation in Molecules, S. 481. London: Wiley. 1974.
- ⁷ *A. L. McClellan*, Tables of Experimental Dipole Moments, Rahara Enterprises 1974; bezüglich des MINDO/3-Wertes für den Lactamteil vgl. das exper. Moment des 1-Phenylbutyrolactams: *E. R. Malinowski, M. R. Manhas, M. Goldberg* und *V. Fanelli*, J. Mol. Struct. **23**, 321 (1974).
- ⁸ *H. Falk* und *O. Hofer*, nicht publizierte Ergebnisse.
- ⁹ *D. E. Pearson, H. W. Pope, W. W. Hargrove* und *W. E. Stamper*, J. Org. Chem. **23**, 1412 (1958).
- ¹⁰ *S. S. Vernekar, S. D. Jolad* und *S. Rajagopal*, Mh. Chem. **93**, 271 (1962).
- ¹¹ *H. Plieninger, H. Bauer* und *A. R. Katritzky*, Ann. Chem. **654**, 165 (1962).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. *H. Falk*
Lehrkanzel für Organische Chemie
Universität Wien
Währinger Straße 38
A-1090 Wien
Österreich