

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 18. Mitt.¹:

**Pyromethenone — Partialstrukturen von Gallenpigmenten:
Struktur und Eigenschaften in Lösung**

Von

**Heinz Falk, Karl Grubmayr, Günther Höllbacher, Otmar Hofer,
Alfred Leodolter, Franz Neufingerl und Jose M. Ribó**

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, Österreich

Mit 7 Abbildungen

(Eingegangen am 28. Februar 1977)

*On the Chemistry of Pyrrole Pigments, XVIII.: Pyromethenones
—Partial Structures of Bile Pigments: Structures and Properties
in Solution*

Depending on solvent polarity and concentration a monomer—dimer equilibrium for pyromethenones was deduced by means of absorption and fluorescence spectroscopy and measurement of a colligative property. The monomer could be characterized as a *syn*-(*Z*) form with a dihedral angle at the methine single bond of about forty degrees using the lanthanide shift technique and nuclear *Overhauser* effect studies. Two types of dimer geometry with differing bond strengths were found by comparing *PPP* calculation results with the measured absorption spectra and the liquid crystal induced circular dichroism.

The (*Z*) isomers can be transformed to the corresponding (*E*) isomers by means of a photoreaction. The latter is thermally stable but rather sensitive against oxygen, light and protons, an effect which varies strongly with the substitution pattern of the pyrrole fragment thus enabling isolation in certain cases only.

Einleitung

Das Konzept der Zerlegung von relativ großen, komplexen Molekülen in Partialstrukturen hat sich für das Studium bestimmter Eigenschaften außerordentlich bewährt. Ein solches Partialstruktursystem von Gallenpigmenten stellen die Pyromethenone [5-(Pyrrol-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-one] dar. Sie bilden nicht nur das Basisstrukturelement der Biladiene-(*a,c*), sondern sind auch formal als eine Unter-

einheit von Biladienen-(*a,b*) und Bilatrienen anzusehen. Besonderes Interesse kommt ihnen aber im Bereich der Chemie des Bilirubins zu. Die zentralen Probleme sind dabei die Struktur in Lösung (Konfiguration, Konformation, Assoziatbildung, Tautomerie), die Korrelation dieser Zustände mit der Lichtabsorption, die thermische und chemische Stabilität von Konfigurationsisomeren und die Photoreaktion, die die Umwandlung geometrischer Isomere ermöglicht.

Über die Konfigurations- und Konformationsanalyse der geometrischen Isomere eines Pyrromethenonderivates haben wir kurz berichtet²; die Tautomerie von Pyrromethenonen wurde im Zusammenhang mit der Lactam—Lactim-Tautomerie von Gallenpigmenten behandelt^{3, 4}. Ebenso war die Photochemie von Bilirubin und Pyrromethenonen Gegenstand von Untersuchungen⁵. Von größtem Interesse ist hier auch die röntgenstrukturanalytische Untersuchung an Bilirubin⁶ und an einem alkylsubstituierten Pyrromethenon⁷. Für Erstere stellt das Ergebnis über die Lactam—Lactim-Tautomerie^{3, 4} eine wesentliche Ergänzung dar: Die Lactamform ist im gelösten Zustand um wenigstens vier Größenordnungen gegenüber der Lactimform bevorzugt und liegt auch im Festkörper vor, wie wir durch röntgenphotoelektronenspektrometrische Daten⁴ nachweisen konnten. Die Strukturanalyse⁶ konnte zwischen den Tautomeren nicht unterscheiden.

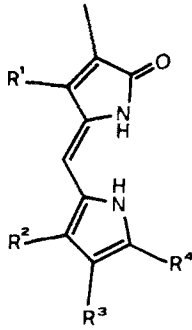
Die strukturanalytische Untersuchung⁷ hat dann vor allem das Problem der Struktur von Pyrromethenonen in Lösung aufgeworfen, da sich gezeigt hat, daß im Kristallverband Pyrromethenone als koplanare Dimere vorliegen. Wir hatten aber in Chloroform eine an der Methin-Einfachbindung verdrillte monomere Form gefunden².

Diese Problematik, sowie die oben angeführten Aspekte der Chemie von Pyrromethenonen, sollen Gegenstand der vorliegenden Mitteilung sein.

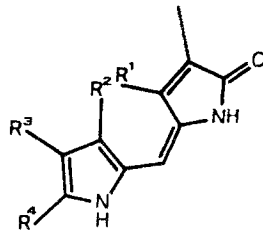
Synthetische Aspekte

Für Pyrromethenone mit $R^1 = H$ oder CH_3 (1—4) ist die bekannte⁸ basische Kondensation von Dimethyl- bzw. Methyl-3-pyrrolin-2-on mit Pyrrol-2-aldehyden die Synthesemethode der Wahl. Wegen der guten Zugänglichkeit des Kryptopyrrols scheint aber für Derivate mit $R^1 = CH_2CH_3$ (5, 6) der schon von *Fischer* gezeigte⁹ und jüngst für die Xanthobilirubinsäure detailliert beschriebene¹⁰ Weg der sauer katalysierten Umsetzung von 5-Brommethyliden-4-äthyl-3-methyl-3-pyrrolin-2-on, (*Z*)-7, mit entsprechenden, in Stellung 5 unsubstituierten Pyrrolen günstiger. Im Gegensatz zur Bildung der Arylmethylidenpyrrolinone, bei denen neben dem Derivat der Konfiguration (*Z*) immer auch das (*E*)-Isomere gebildet wird¹¹, ist bei den beiden oben erwähnten Synthesevarianten für Pyrromethenone das (*E*)-konfigurierte

Formelübersicht

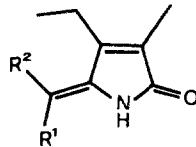


(Z)



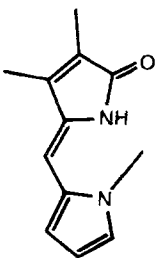
(E)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	CH ₃	H	H	H
2	H	H	H	H
3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CHO
5	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
6	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	CH ₃

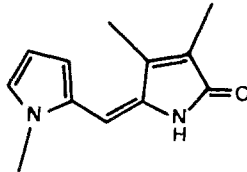


(Z)- (E)- 7

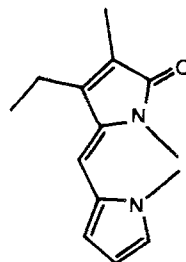
R ¹	Br	H
R ²	H	Br



(Z)-8



(E)-8



(Z)-9

Isomere nur gelegentlich nachweisbar. Auch der Versuch, die Stereoselektivität durch den Einsatz des durch Photoisomerisierung von (*Z*)-7 und anschließende Auftrennung des Photostationärgemisches zugänglichen Isomeren (*E*)-7 zu verschieben, schlug fehl. Dies hat aber seine Ursache wahrscheinlich eher in der Labilität der (*E*)-Isomeren in Gegenwart von Protonen. Weiters ist die Ausbeute unter Verwendung von 7 sehr stark von der Struktur des eingesetzten Pyrrols abhängig: Trialkylpyrrole zeitigen die besten Ergebnisse — bei Verwendung von Pyrrol kann das Produkt bestenfalls nachgewiesen werden.

Die Alkylierung von Zentren, die potentielle Wasserstoffbrücken-donatoren darstellen, sollten Untersuchungen der Assoziation von Pyrromethenonen sehr erleichtern. (*Z*)-8 ist durch Kondensation von 3,4-Dimethyl-3-pyrrolin-2-on mit dem N-Methylpyrrol-2-aldehyd gut zugänglich. Leider konnten Derivate, in denen lediglich eine Lactam-N-Alkylgruppierung vorliegt, nicht erhalten werden. Methylierung von Pyrromethenonen lieferte unter verschiedenen Bedingungen neben der bekannten O-Methylierung nur das N,N-Dimethylierungsprodukt (*Z*)-9. Bei Versuchen, 1,3,4-Trimethyl-3-pyrrolin-2-on (vgl. ⁴) mit Pyrrol-2-aldehyden und auch mit p-Dimethylaminobenzaldehyd unter breiter Variation der Bedingungen zu kondensieren, konnten nur die Edukte isoliert werden — ein Befund, der für den Mechanismus dieser Reaktion bedeutsam scheint.

Wie schon bei den Arylmethylidenpyrrolinonen¹¹ und auch für 1 festgestellt² wurde, läßt sich das (*E*)-Isomere jeweils durch Photoisomerisierung und Abtrennung vom (*Z*)-Isomeren erhalten. Bei den Pyrromethenonen bringt dies jedoch Schwierigkeiten mit sich, da (*Z*)-Derivate mit bestimmten Substitutionsmustern am Pyrrolfragment keine Anzeichen für eine solche Reaktion erkennen lassen. Ein näheres Studium dieser Reaktion (siehe unten) zeigte jedoch, daß die besondere Empfindlichkeit des entstehenden (*E*)-Isomeren gegenüber Licht, Luft und Protonen seine Isolierung (und damit Charakterisierung) verhindern.

Methodik

Zur Festlegung der Konfiguration an der exozyklischen Doppelbindung von Pyrromethenonen bietet sich neben dem Kern-Overhauser-Effekt¹² (Einstrahlen der Frequenz der 4ständigen Methylgruppe und Beobachtung der Intensität des Methinprotonensignals) die Methode der durch Lanthanidionen induzierten Verschiebung von ¹H-NMR-Signalen (*LIS*¹³) an. Dieses Verfahren liefert bei kritischer Anwendung¹⁴ eines geeigneten Rechenverfahrens (*PDIGM*¹⁵) auch Aussagen über die Konformation des Moleküls im gelösten Zustand. Dabei ist sorgfältig abzuwägen, ob die stabilste geometrische Anordnung nicht durch die Koordination mit dem

Lanthanidion verfälscht wird bzw. eine ggf. auftretende Selbstassoziation des Systems Auswirkungen auf das Ergebnis hat.

Die Untersuchung dieses Assoziationsverhaltens ist mit einer Reihe von Methoden möglich: Erste Informationen sollten aus der Lösungsmittel- und Konzentrationsabhängigkeit der Elektronenabsorptionsspektren zugänglich sein. Kolligative Eigenschaften (Messung des Osmotischen Koeffizienten mit Hilfe der Dampfdruck-osmometrie) ermöglichen eine quantitative Betrachtung¹⁶ dieses Phänomens. Über Art und Eigenschaften der vorliegenden Spezies geben Fluoreszenz- und Absorptionsspektren in Verbindung mit einer *PPP—SCF—LCAO—MO—CI*-Rechnung*,¹⁷ ergänzt durch die Messung des durch cholesterische Mesophasen induzierten Circular dichroismus (*LCICD*¹⁸), Auskunft.

Für das Studium der thermischen und chemischen Stabilität leistete, wie schon bisher^{11, 20, 21}, die Hochdruckflüssigkeitschromatographie wertvolle Dienste.

Ergebnisse — Diskussion

Konfiguration und Konformation

Für Derivate mit einer 4ständigen Methylgruppe bietet der Kern-*Overhauser*-Effekt wie schon im Falle der Arylmethylidenpyrrolinone¹¹ ein einfaches Mittel der Zuordnung der Konfiguration. Es zeigte sich in all diesen Derivaten, wie (*Z*)-1, (*Z*)-3, (*Z*)-4 und (*Z*)-8, daß das stabile, bei der Darstellung gebildete Isomere die Konfiguration (*Z*) an der exozyklischen Doppelbindung aufweist. Die beobachtete Integralzunahme des Methinprotonensignals bei Einstrahlen der 4-Methylgruppenfrequenz lag zwischen 14 und 20%. Darüber hinaus ergibt auch die Analyse der *LIS*-Daten eine Bestätigung dieser Zuordnung, wie wir dies in einer kurzen Mitteilung² für **1** beschrieben haben. Die (*Z*)-konfigurierten Derivate unterscheiden sich gegenüber jenen mit (*E*)-Konfiguration außerdem durch ihr chromatographisches Verhalten [(*Z*)-Isomere weisen den größeren *R_f*-Wert auf] und durch den höheren molaren Extinktionskoeffizienten der langwelligen Bande.

Für das (*Z*)-Isomere eines Pyrromethenons wie **1** oder **5** findet man bei der Konformationsanalyse mit Hilfe der *LIS*-Technik eine *syn*-Anordnung des Pyrrolringes, wobei der Diederwinkel an der Methin-Einfachbindung um 40° liegt. Alle anderen denkbaren Anordnungen,

* Parametersatz¹⁸:

ν	H_ν	γ_ν	$\beta_{C-\nu}$
C	11,3	11,1	— 2,4
O	17,3	14,6	— 3,1
N-Lactam	29,0	14,5	— 1,4
N-Pyrrol	22,0	13,0	— 1,9
C-Methyl	10,7	8,6	— 1,7
H ₃ -Methyl	13,6	12,8	— 4,8

wie sie z. B. durch Aufweiten der Bindungswinkel entlang des Methinfragmentes möglich wären, sind signifikant unwahrscheinliche Hypothesen. Dagegen wird für das (*Z*)-*N*-Methylderivat (*Z*)-8 eine *anti*-Anordnung mit einem Diederwinkel von ebenfalls rund 40° gefunden. Die deutliche Bevorzugung der *syn*-Lage in (*Z*)-1 (obwohl ja die Raumerfüllung von C—H und N—H des Pyrrolringes ungefähr gleich groß ist) wird verständlich, wenn man die Dipol—Dipol-Wechselwirkung zwischen den beiden Partialmomenten von Lactam- und Pyrrolfragment abschätzt (vgl. ²²): Die *syn*-Anordnung ist um wenigstens 1,1 kcal/Mol gegenüber der *anti*-Lage stabilisiert. Dieser Energiebetrag kann durch den Platzbedarf der *N*-Methylgruppierung in (*Z*)-8 leicht kompensiert werden, so daß bei dieser Verbindung die *anti*-Anordnung als die stabilste gefunden wird.

Bei den entsprechenden (*E*)-Isomeren zeigt das Signifikanzprofil für die Rotation der Methineinfachbindung, daß ein bestimmter Diederwinkel nicht ableitbar ist. So wird z. B. für (*E*)-8 ein flaches Minimum zwischen $\theta = 20$ und 120° erhalten (vgl. die Diskussion in ²³).

Die über das LIS-Verfahren aufgefundenen geometrischen Verhältnisse sollten für die Monomeren gelten, da bei Di- oder Polymeren die koordinationsfähigen Gruppen durch das Assoziationsgleichgewicht abgesättigt werden. Dadurch können sie keinen Beitrag zur Größe der induzierten Verschiebung leisten. Eine Verfälschung der Geometrie von Konformeren durch ein gegebenenfalls vorliegendes Assoziationsgleichgewicht (welches wohl in seiner Lage durch das Reagens verschoben sein kann) ist demnach nicht zu befürchten. Daß die Geometrie des Monomeren durch die Koordination mit dem Reagens gegenüber der unkoordinierten Species nicht verändert wird, ist — wie schon im Falle der substituierten Pyromethene²⁴ — wahrscheinlich, da die Koordinationsstelle und der flexible Molekülbereich räumlich gut voneinander getrennt sind (der Abstand vom Europium zum Methin-Kohlenstoffatom beträgt etwa 7,0 Å).

Assoziationsgleichgewichte

Einen ersten Eindruck vom Assoziationsgeschehen in Lösung vermitteln Elektronenabsorptionsspektren in Lösungsmitteln unterschiedlicher „Polarität“. Zur Illustration seien die Spektren einer Verbindung mit potentiellen Assoziationseigenschaften [(*Z*)-5] mit jenen einer alkylierten Verbindung verglichen. (*Z*)-9 ist durch die Blockierung der beiden aciden Wasserstoffatome nicht mehr in der Lage, spezifische intermolekulare Wechselwirkungen aufzubauen. Die Abb. 1 zeigt die starke Änderung des Spektraltyps von (*Z*)-5 bei Zusatz geringer Mengen eines entaggregierenden Agens — ganz im Gegensatz zu (*Z*)-9, bei dem zwi-

schen den Spektren in *n*-Hexan und Methanol nur eine bathochrome (Lösungsmittel-)Verschiebung der Bande zu beobachten ist (≈ 17 nm).

Dieses Experiment findet eine Ergänzung in der Messung der Emissionseigenschaften: In Abb. 2 sind Emissions- und Excitationspektren von (Z)-5 in reinem *n*-Hexan und unter Zusatz von Methanol

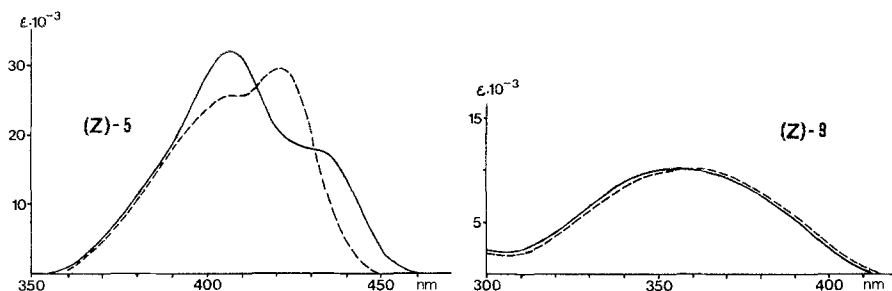


Abb. 1. Absorptionsspektren von (Z)-5 und (Z)-9 in *n*-Hexan (—) und *n*-Hexan + 5% Methanol* (---)

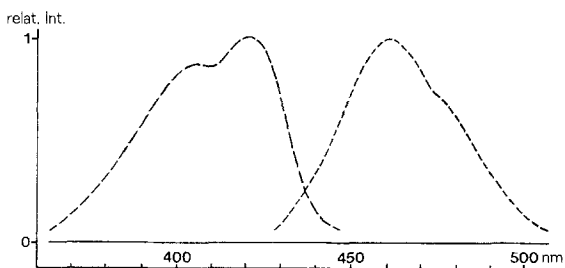


Abb. 2. Fluoreszenz- und Excitationspektrum von (Z)-5 in *n*-Hexan (—) und *n*-Hexan + 5% Methanol (---); willkürliche Einheiten

abgebildet. Der Vergleich des Excitationspektrums mit dem Absorptionsspektrum der Abb. 1 zeigt sehr deutlich, daß es sich bei der entaggregierten Species um eine einzige Form handelt (auch die Anwendung unterschiedlicher Excitationswellenlängen gibt immer dieselbe Form der Emission), die eine Absorptionsbande mit einer kurzwellig gelegenen Schulter aufweist.

In dieselbe Richtung weist die Aufnahme der Differenzspektren (konzentrierte vs. verdünnte Lösung) zwischen Lösungen, deren Kon-

* Bei einer Titration mit Methanol tritt ab dieser zugesetzten Menge keine Änderung mehr ein; die Überschneidungspunkte der beiden Kurven sind für die Titration saubere isobestische Punkte, d. h. es stehen offenbar nur zwei Species miteinander im Gleichgewicht.

zentrationen und Schichtdicken sich wie 1:1000 und 1000:1 verhalten. Die Abb. 3 zeigt dies für die Verbindungen (Z)-5 und (Z)-9.

Sämtliche Verfahren weisen nach, daß — abhängig von Lösungsmittel und Konzentration — im Falle von (Z)-5 wenigstens zwei miteinander im Gleichgewicht stehende Species vorliegen, wogegen bei (Z)-9 nur eine einzige (monomere) vorhanden ist. Bei Verbindung (Z)-5 (Abb. 3) wird deutlich, daß die Species in konzentrierter Lösung ein Zweibandensystem aufweist; jene in verdünnter Lösung ist durch eine Bande gekennzeichnet (wie das Fluoreszenzexperiment beweist,

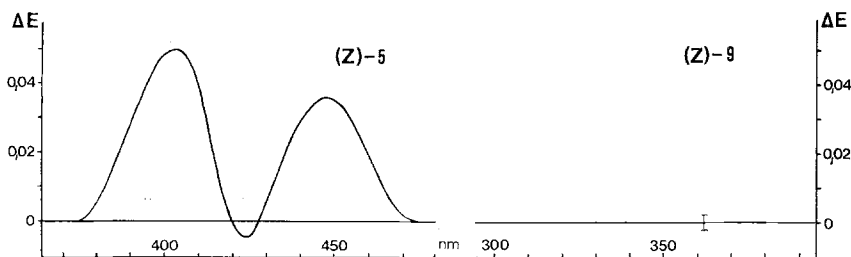


Abb. 3. Differenzspektren von (Z)-5 und (Z)-9 in Chloroform: $c_1 = 2 \cdot 10^{-3}$ Mol/l, $c_2 = c_1/1000$; $d_1 = 0,1$ mm, $d_2 = 100$ mm

hat diese noch eine kurzwellige Schulter). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß fast in allen Fällen, in denen mit reinen Monomeren zu rechnen ist, abhängig vom Lösungsmittel eine gewisse Bandenstrukturierung auftreten kann, die wir auf Grund ihres Lösungsmittelverhaltens als Überlagerung einer Schwingungsprogression deuten.

Eine quantitative Aussage über das Assoziationsverhalten von Pyrromethenonen in gelöstem Zustand sollte aus der Untersuchung von kolligativen Eigenschaften möglich sein. Ein ausgezeichnetes Verfahren dafür bietet die Messung des osmotischen Koeffizienten Φ in Abhängigkeit von der Konzentration mit Hilfe der Differentialdampfdruck-osmometrie¹⁶. Der Vergleich der dabei erhaltenen Daten mit normierten Kurven für einzelne Assoziationsmodelle gestattet dann eine Aussage über die Zähligkeit gebildeter Assoziante, sowie über die Gleichgewichtskonstante des betreffenden Gleichgewichts¹⁶. In Abb. 4 sind diese Messungen zusammengestellt.

Zunächst bestätigen die Daten, daß (Z)-9 monomer gelöst ist. Wird die pyrrolische Gruppierung durch Methylierung blockiert, wie dies bei (Z)-8 der Fall ist, so befriedigen die Meßpunkte die zu erwartende Abhängigkeit für ein Dimerisierungsgleichgewicht. Dessen Assoziationskonstante (1,0 l/Mol) liegt in der Größenordnung von Amidinen bzw. Lactamen (z. B. ϵ -Caprolactam, $K = 1,55$ l/Mol; Chloroform, 25 °C²⁵).

Hier handelt es sich offenbar um die übliche Dimerenbildung von Lactamen in der in Abb. 5 skizzierten Art. Aus sterischen Gründen können hier Trimere oder Kettenpolymere kaum konstruiert werden (vgl. hiezu ²⁶). Wie die Abb. 5 zeigt, werden die Absorptionsspektren (vor allem die hypsochrome Verschiebung bei der Dimerisierung) von der *PPP*-Rechnung unter Zugrundelegung der durch *LIS* abgeleiteten

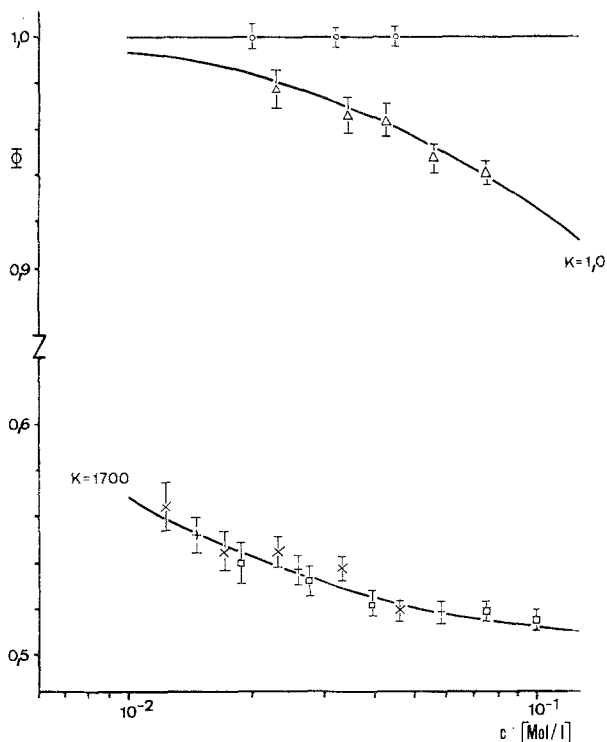


Abb. 4. $\Phi = f(c)$ für die (*Z*)-Isomeren von **1** (\times), **5** (\square), **6** ($+$), **8** (Δ) und **9** (\circ) in Chloroform (37 °C)

Monomergeometrie (die ja bei der Dimerisierung keine Ursache zu einer Änderung hat) ausgezeichnet wiedergegeben. Dadurch wird aber die geometrische Anordnung des „Lactamtyp“-Dimeren sehr wahrscheinlich gemacht. Bei den Verbindungen (*Z*)-**1**, (*Z*)-**5** und (*Z*)-**6** beobachtet man weitgehend unabhängig vom Substitutionstyp das gleiche Assoziationsverhalten: Wiederum wird der berechnete Verlauf $\Phi = f(c)$ für das Dimerisierungsgleichgewicht durch die Meßpunkte befriedigt. Die daraus abgeleitete Gleichgewichtskonstante (1700 l/Mol) ist dabei wesentlich größer als bei Lactamen gefunden

wurde, d. h. das gebildete Dimere weist eine außerordentliche Stabilität auf. Hinsichtlich der Geometrie dieses Dimeren liegt es nahe, auf die röntgenstrukturanalytisch im Kristall aufgefundene⁷ Anordnung eines koplanaren Dimeren (siehe die Skizze in Abb. 6) zurückzugreifen, welche Wasserstoffbrücken unter Beteiligung aller verfügbaren aciden

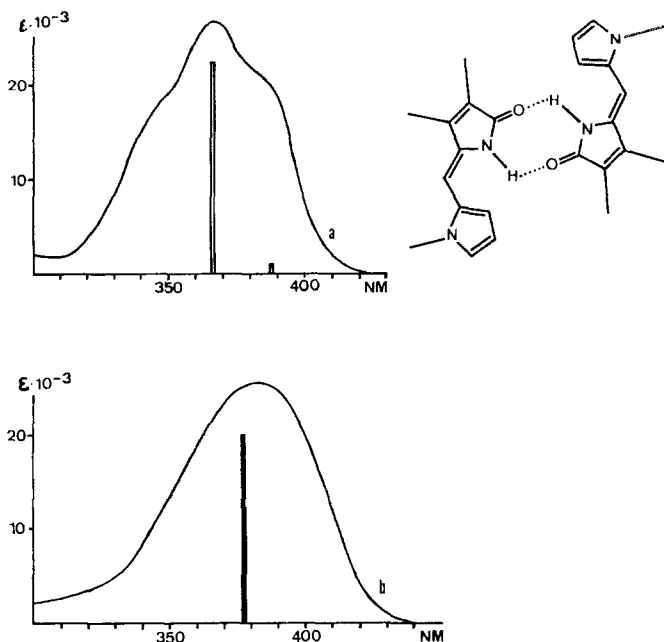


Abb. 5. Absorptionsspektren von (*Z*)-8 in *n*-Hexan (— *a*) bzw. *n*-Hexan + 5% Methanol (— *b*) und *PPP*-Rechenergebnisse für Monomeres ($\theta = 40^\circ$) und Dimeres ($\theta = \theta' = 40^\circ$)

Protonen des Systems ausbildet. Daß diese Struktur auch in Lösung sehr wahrscheinlich ist, wird einerseits von der enormen Stabilität des Dimeren nahegelegt und folgt andererseits aus der Gegenüberstellung von spektroskopischen Experimenten mit den Ergebnissen einer *PPP*-Rechnung, wie dies in Abb. 6 zusammengestellt ist:

Zunächst zeigt sich, daß die *PPP*-Rechnung das Monomer- und Dimerenspektrum wie im Falle von (*Z*)-8 ausgezeichnet reproduziert, wenn man die entsprechenden Geometrien zugrunde legt. Die Bandenpolarisation im Dimeren wird durch die Messung des *LCICD* bestätigt* (die

* Sowohl Bande I als auch Bande II weisen eine zur größten Längenausdehnung des Systems (Vorzugsrichtung V) parallele Orientierung ihrer Übergangsmomente auf.

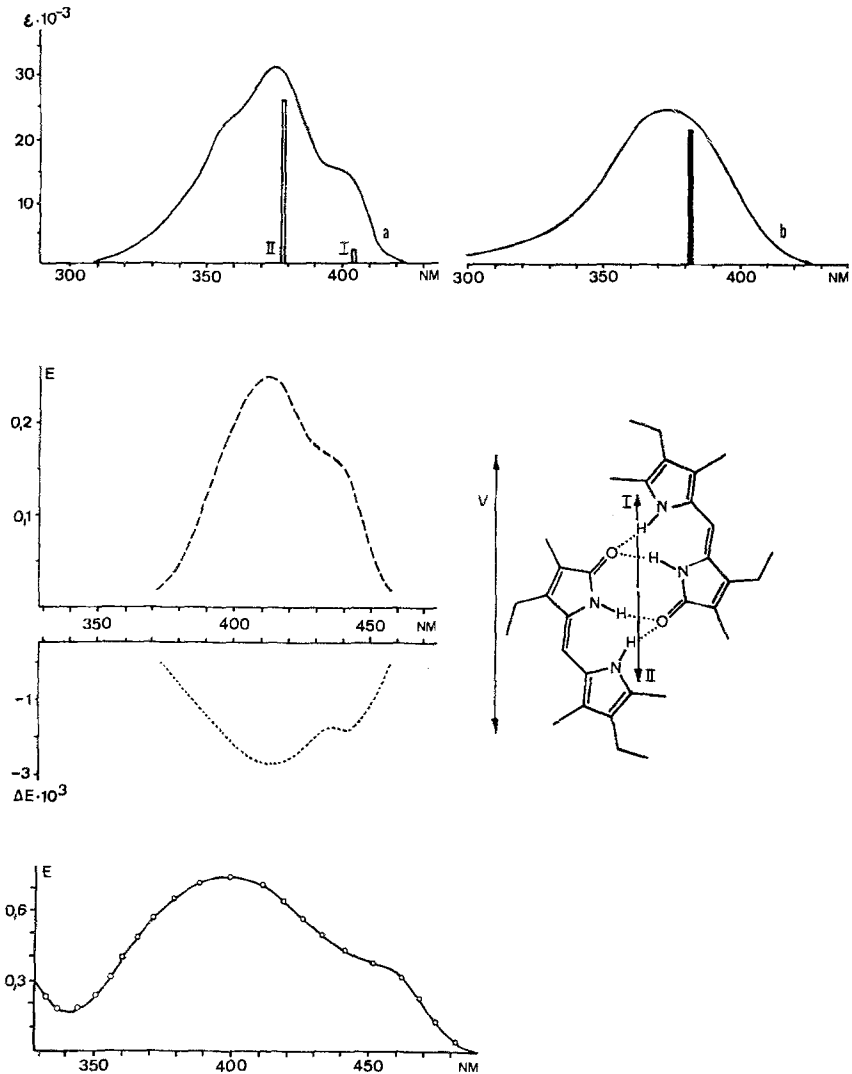


Abb. 6. Elektronenabsorptionsspektren von (*Z*)-1 in *n*-Hexan (—*a*) und Methanol (—*b*), von (*Z*)-5 in cholesterischer Mesophase (---) und KBr (o-o-o) sowie LCICD von (*Z*)-5 (...); PPP-Rechnung für Monomeres ($\theta = 40^\circ$, ■) und Dimeres ($\theta = \theta' = 0^\circ$, □)

chirale Mesophase stellt ein apolares Lösungsmittel, vergleichbar dem Hexan dar), und schließlich hat das Spektrum des Festkörpers, für den die Struktur in der diskutierten Weise ja röntgenstrukturanalytisch belegt⁷ ist, dieselbe charakteristische Bandenstrukturierung, wie sie für ein apolares Lösungsmittel gefunden wird.

*Photoisomerisierung — thermische und chemische Stabilität
von isomeren Pyrromethenonen*

Wie auch schon *Lightner*⁵ beobachtet hat, ist bei bestimmten Substitutionsmustern am Pyrrolring des Pyrromethenons die Photoisomerisierung nicht evident bzw. ein (*E*)-Isomeres nicht zu isolieren. Wir haben dieses Problem nunmehr eingehend untersucht und festgestellt, daß die Photoisomerisierung bei Pyrromethenonen wahrscheinlich in jedem Fall abläuft. Die präparative Isolierung gelang für alle bisher

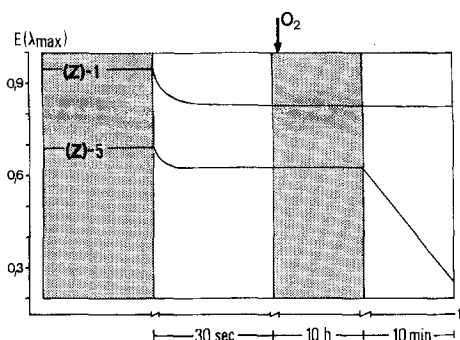


Abb. 7. Photoisomerisierung [(*Z*) \rightleftharpoons (*E*)] von **1** und **5** (Methanol, entgast, Argon, Hg-Mitteldruckbrenner 150 W, 10 mm Pyrexfilter); Dunkel- (|||||), Photoperiode ([])

untersuchten Substitutionsmuster am Pyrrolinonring ($R^1 = H, CH_3, CH_2CH_3$) für den Fall, daß der Pyrrolligand nur über höchstens zwei Alkylreste verfügt oder aber in Stellung 5 eine Carbonylfunktion (CHO, COOR²⁷) trägt. Bei Verbindungen wie **5** und **6** ließ sich chromatographisch und NMR-spektroskopisch [vgl. hierzu auch das Ergebnis am 3,4-Diäthyl-5-(4-äthyl-3,5-dimethyl-pyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on⁵] kein Hinweis auf die Photoisomerisierung erhalten. Daß diese aber abläuft, soll der Vergleich der Photoreaktionen von **1** (bei dem aus dem Photostationärzustand die beiden Isomeren gut isolierbar sind) und **5** dokumentieren (Abb. 7).

Die Photoisomerisierungsreaktion zum Photostationärzustand läuft dabei sehr rasch ab. Läßt man im Dunkeln Sauerstoff einwirken, so bleibt das Isomeregemisch über lange Zeiten praktisch unverändert (bei **1** auch durch Chromatographie belegbar). In Gegenwart von Licht wird aber das hochalkylierte Material sehr rasch (gegenüber der Isomerisierungsreaktion aber doch deutlich langsamer) abgebaut, wogegen **1** auch unter diesen Bedingungen noch einige Stabilität aufweist. Es ist also offenbar die Instabilität des hochalkylierten Materials [seines (*E*)-Isomers?] gegenüber dem Einfluß von Licht und Luft

(auch Protonen wirken sich in einem solchen Experiment beschleunigend aus), die eine Isolierung von (*E*)-**5** verhindert.

Was die rein thermische Stabilität von (*E*)-isomeren Pyrromethenonen betrifft, ergab die quantitative Untersuchung für (*E*)-**1** (im Gegensatz zur in ² ausgesprochenen Vermutung), daß dieses bei striktem Ausschluß von Licht, Sauerstoff und Protonen eine thermische Isomerisierungscharakteristik aufweist, wie wir sie bei den Arylmethylidenpyrrolinonen beobachten konnten: $k = 6 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ (162 °C, Mesitylen); zum Vergleich, 3,4-Dimethyl-5-(4-methylphenylmethyliden)-3-pyrrolin-2-on: $k = 7,3 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ (162 °C, Mesitylen)²⁰. Es war also wiederum die hohe chemische Instabilität des (*E*)-Isomeren gegenüber den erwähnten Agentien, die uns eine thermische Labilität vorgetäuscht hatte.

Zusammenfassender Ausblick

Die vorliegende Untersuchung hat ergeben, daß bei Pyrromethenonen im Prinzip durch eine Photoreaktion beide geometrischen Isomeren gebildet werden, jedoch die Isolierung bestimmter (*E*)-Isomere wegen ihrer vom Substitutionstyp abhängigen Labilität gegenüber Licht, Luft und Protonen extrem erschwert sein kann. Die thermische Stabilität der (*E*)-Isomere reicht jedoch an jene der Arylmethylidenpyrrolinone heran. Bezüglich des Mechanismus und der Grenzen der Photoreaktion sind Untersuchungen im Gange. Abhängig von Lösungsmittel und Konzentration liegt für (*Z*)-konfigurierte Pyrromethenone ein Dimerisierungsgleichgewicht vor, das je nach sterischer Hinderung oder Blockierung am Pyrrolfragment unterschiedliche geometrische Anordnungen beim Dimeren ergeben kann. Die durch die LIS-Technik abgeleitete Konformation von Pyrromethenonen gilt selbstverständlich für das Monomere. Damit ist nunmehr der Schlüssel zum Verständnis der Eigenschaften des Partialstrukturelements „Pyrromethenon“ im gelösten Zustande gegeben: Monomere liegen in Lösung in der (*Z*)-*syn*-Anordnung vor, der Diederwinkel beträgt wie bei den Arylmethylidenpyrrolinonen um 40°. Es sind zwei dimere Konfigurationen des (*Z*)-Isomeren möglich: einmal die koplanare Anordnung, wie sie auch im Kristallverband von Pyrromethenonen gefunden wird⁷, zum andern die klassische Lactam-Dimerenform, die bei sterischer Hinderung oder bindungsmäßiger Blockierung des Pyrrolfragmentes ausgebildet wird. Letztere findet sich sehr schön in der Kristallstruktur des Biliverdin-dimethylesters ausgebildet²⁸. Damit sind die spektroskopischen Eigenschaften der Pyrromethenone ohne zusätzliche Annahmen verständlich geworden. Die Ergebnisse sind dadurch richtungsweisend für das Studium integraler Gallenpigmente im gelösten Zustande.

Dank

Folgenden Personen und Institutionen danken wir für ihr Entgegenkommen, ihre Hilfe und Förderung: Herrn Dr. *W. Silhan* (NMR-Messungen am XL-100-Spektrometer), Herrn Dr. *H. Kaufmann* (Benützungsmöglichkeit des Fluoreszenzspektrometers) — beide Geräte sowie der Flüssigkeitschromatograph konnten aus Mitteln des Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung angekauft werden, Herrn *H. Bieler* (Analytik). Das CARY-15-Spektrometer stammt aus Mitteln der Stiftung Volkswagenwerk, die Rechnungen wurden am Interfakultären Rechenzentrum der Universität Wien (CDC, Cyber 73) ausgeführt; das Projekt wird vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Nr. 2732) finanziert.

Experimenteller Teil

Für die Messung der Kernresonanz-, UV-, LCICD-, Massen- und Fluoreszenzspektren standen die Varian A 60 A- und XL-100-, CARY-15-, Jouan-B-, Varian MAT CH 7- und Perkin-Elmer-Hitachi-MPF 4-Spektrometer zur Verfügung. Die Details der Messung des Kern-*Overhauser*-Effekts, der LIS-Daten und des LCICD sind in vorangegangenen Mitt.^{11, 13, 19, 24} enthalten. Zur Aufnahme der Differenzspektren wurde jeweils mit der komplementären Schichtdicke Lösungsmittel kompensiert, d. h. Probenstrahlengang: 0,1 mm Lösung mit $c_1 + 100$ mm Lösungsmittel/Referenzstrahlengang: 100 mm Lösung mit $c_1/1000 + 0,1$ mm Lösungsmittel. Die Molgewichtsbestimmungen führte man auf einem Differentialdampfdruck-osmometer (Knauer) aus. Sämtliche Lösungsmittel waren Handelsware für spektroskopische Zwecke. Die Vorgangsweise und das Chromatographiesystem (Hewlett Packard UFC-1000 Universalflüssigkeitschromatograph) für die thermische Isomerisierung haben wir in^{20, 21, 2} beschrieben. Die Bedingungen für die Photoisomerisierung sind in^{2, 11} enthalten. Die Schmelzpunkte wurden auf einem *Kofler*-Heiztischmikroskop gemessen, sie sind unkorrigiert. Für alle Derivate wurden zufriedenstellende Analysenwerte erhalten.

(*Z*)- und (*E*)-3,4-Dimethyl-5-(pyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on, (*Z*)- und (*E*)-1

Darstellung und Eigenschaften wurden in² beschrieben.

(*Z*)- und (*E*)-3-Methyl-5-(pyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on, (*Z*)- und (*E*)-2

Kondensation von 3-Methyl-3-pyrrolin-2-on²⁰ mit Pyrrol-2-aldehyd in üblicher Weise^{8, 2} gab 62% des Gemisches von (*Z*)- und (*E*)-2, aus dem sich die beiden Isomeren durch präp. DC im Verhältnis 80:20 trennen ließen (vgl. ²⁰).

(*Z*)-2: Schmp. 238—240°; C₁₀H₁₀N₂O (174).

NMR (CDCl₃, δ, 100 MHz): 9,2 (breit, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,41 (m, 1 H), 6,25 (m, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 2,05 ppm (s, 3 H).

MS (70 eV, 80°): $M^+ = 174$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

UV (*EtOH*): 385 (25 800), 263 (3 400), 228 (4 700), 216 (5 000) nm (ϵ).

(*E*)-**2**: Schmp. 190°, Umwandlung der Schmelze zu (*Z*)-**2**, abschließender Schmp. 240°; $C_{10}H_{10}N_2O$.

NMR ($CDCl_3$, δ , 100 MHz): 8,8 (breit, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,35 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 2,05 ppm (s, 3 H).

MS (70 eV, 80°): $M^+ = 174$, Fragmentierungsmuster deckungsgleich mit dem von (*Z*)-**2**.

UV (*EtOH*): 395 (20 200), 265 (4 300), 230 (3 900), 210 (5 300) nm (ϵ).

(*Z*)-3,4-Dimethyl-5-(3,4-dimethylpyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on,
(*Z*)-**3**

Darstellung und Eigenschaften siehe ³⁰ (vgl. auch ¹). Durch Photoisomerisierung ist (*E*)-**3** zugänglich; es wurde durch sein chromatographisches Verhalten und das MS identifiziert.

(*Z*)-3,4-Dimethyl-5-(3,4-dimethyl-5-formyl-pyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on, (*Z*)-**4**

100 mg (*Z*)-**3** wurden in 2 ml CF_3COOH gelöst, auf 0° abgekühlt und rasch in eine gut gerührte Mischung von 0,5 ml $HC(OEt)_3$ und 2 ml CF_3COOH bei 0° eingetragen. Nach 5 Min. goß man auf 20 ml Eiswasser, rührte 10 Min. und filtrierte. Nach Waschen mit Wasser, NH_3 , Wasser und *EtOH* erhielt man 77 mg (68%) gelber sehr reiner Kristalle, welche aus *DMSO* umkristallisiert wurden. Schmp. 291 (Zers.); $C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244).

NMR (*DMSO-d*₆, δ , 60 MHz): 10 (breit, 2 H), 9,56 (s, CHO), 6,20 (s, =CH—), 2,45 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,87 ppm (s, 3 H).

MS (70 eV, 120°): $M = 244$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

UV (*EtOH*): 416 (28 000), 269 (8 000) nm (ϵ).

Das (*E*)-Isomere ist durch Photoisomerisierung zugänglich, es wurde durch sein chromatographisches Verhalten und sein MS identifiziert.

(*Z*)-4-Äthyl-3-methyl-5-(4-äthyl-3,5-dimethyl-pyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on, (*Z*)-**5**

Die Darstellung erfolgte in Analogie zu ¹⁰: 516 mg (*Z*)-**7** und 600 mg Kryptopyrrol (2 + 4,9 mmol) wurden in 5 ml absol. *MeOH* 2 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Der entstandene Kristallbrei wurde abgesaugt, mit 10 ml *MeOH* ausgekocht und getrocknet; 350 mg (59%), Schmp. 248 bis 250°; $C_{16}H_{22}N_2O$ (258).

NMR ($CDCl_3$, δ , 60 MHz): 11,38 (breit, NH_{Pyrrol}), 10,4 (breit, NH_{Lactam}), 6,31 (verbr. s, =CH—), 2,63 (q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3-4), 2,52 (q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3-4'), 2,47 (s, CH_3-5'), 2,18 (s, CH_3-3'), 2,00 (s, CH_3-3), 1,19 (t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3-4), 1,10 ppm (t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3-4'). Die Signalzuordnung wurde zunächst durch Vergleich mit den Spektren von Derivaten mit unterschiedlichem Substitutionsmuster abgeleitet und dann auch durch *LIS* bestätigt.

LIS-Daten: CH_3-3 (85 Hz), CH_3-4 (24 Hz), CH_2-4 (33,5 Hz), CH_3-3' (150 Hz), CH_3-4' (— 7,50 Hz), CH_2-4' (— 10,0 Hz), CH_3-5' (— 34,0 Hz),

=CH— (18,0 Hz), NH-Pyrrol (— 60 Hz), NH-Lactam [124 Hz, 33 Mol% Zusatz von $\text{Eu}(\text{dpm})_3$]. Konformation *syn*-(*Z*), $\theta = 40\text{--}50^\circ$.

MS (70 eV, 80°): $M^+ = 258$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

(*Z*)-Methyl-5-[1,5-didehydro-3-äthyl-4-methyl-5-oxo-2H-pyrrol-2-yliden)-methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-propanoat, (*Z*)-6

Darstellung und Eigenschaften siehe ¹⁰.

(*Z*)-4-Äthyl-3-methyl-5-brommethyliden-3-pyrrolin-2-on, (*Z*)-7

Dargestellt nach ^{9, 10}, Eigenschaften ^{9, 10}, sublimiert bei $90\text{--}100^\circ/0,005$ Torr; LIS [33 Mol% $\text{Eu}(\text{dpm})_3$]: CH_3 -3 (189,0 Hz), CH_3 -4 (54,0 Hz), CH_2 -4 (70 Hz), =CH— (41 Hz). (*Z*)-Konfiguration daraus zu etwa 75% glaubwürdig gegenüber (*E*).

(*E*)-4-Äthyl-3-methyl-5-brommethyliden-3-pyrrolin-2-on, (*E*)-7

500 mg sublimiertes (*Z*)-7 wurden in 100 ml p. A. MeOH gelöst, entgast und unter Argon 2 Stdn. mit einem 150 W-Hg-Mitteldruckbrenner bestrahlt. Nach Chromatographie (Al_2O_3 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 30/1$) erhielt man neben 270 mg (*Z*)-7 140 mg (*E*)-7; Schmp. $\approx 110^\circ$; $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}$.

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 8,9 (breit, NH), 6,25 (s, =CH—), 3,83 (q, $J = 7$ Hz, CH_2), 1,93 (s, CH_3), 1,80 ppm (t, $J = 7$ Hz, CH_3).

(*Z*)-3,4-Dimethyl-5-(1-methylpyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on, (*Z*)-8

Die Darstellung in Analogie zu **1** gab 67% (*Z*)-8. Schmp. $230\text{--}232^\circ$; $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202).

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 7,62 (breit, NH), 6,73, 6,38, 6,25 (ABX-System, H-5', H-3', H-4', $J_{3'4'} = 3$ Hz, $J_{3'5'} = 1$ Hz, $J_{4'5'} = 2,5$ Hz), 5,92 (s-artig, =CH—), 3,70 (s, N— CH_3), 2,10 (verbr. s, CH_3 -4), 1,94 ppm (verbr. s, CH_3 -3).

MS (70 eV, 60°): $M^+ = 202$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

IR (KBr): 1660 cm^{-1} .

LIS [33 Mol% $\text{Eu}(\text{dpm})_3$]: CH_3 -3 (161 Hz), CH_3 -4 (59,4 Hz), =CH— (37,0 Hz), NH (140 Hz), H-3' (— 63,4 Hz), H-4' (— 32,0 Hz), H-5' (— 12,0 Hz), N— CH_3 (4,0 Hz).

(*E*)-3,4-Dimethyl-5-(1-methylpyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on, (*E*)-8

Wie für **1** beschrieben, durch Photoisomerisierung und Trennung des Photostationärgemisches. Schmp. $185\text{--}190^\circ$; $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202).

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 8,55 (breit, NH), 6,72, 6,25, 6,15 [ABX-System, H-5', H-3', H-4', J -Werte wie bei (*Z*)-8], 6,20 (s-artig, =CH—), 3,59 (s, N— CH_3), 1,93 ppm (verbr. s, CH_3 -3 + CH_3 -4).

MS (70 eV, 60°): $M^+ = 202$, deckungsgleich mit dem von (*Z*)-8.

LIS [33 Mol% $\text{Eu}(\text{dpm})_3$]: CH_3 -3 (151,8 Hz), CH_3 -4 (63,0 Hz), =CH— (9,0 Hz), NH (163,2 Hz), H-3' (23,4 Hz), H-4' (11,1 Hz), H-5' (6,6 Hz), N— CH_3 (3,4 Hz).

(Z)-4-Äthyl-1,3-Dimethyl-5-(1-methylpyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on,
(*Z*)-**9**

202 mg (1 mMol) 4-Äthyl-3-methyl-5-(pyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on (in der üblichen Weise dargestellt, vgl. **1**) wurden unter Argon-schutz bei Raumtemp. in einer Mischung von 2 ml absol. *DMSO* und 270 mg gepulv. *KOH* 5 Min. gerührt. Hierauf wurden 0,25 ml (2,64 mMol) Dimethylsulfat so zugetropft, daß sich die Mischung eben schwach erwärmte. Nach 15 Min. Rühren verdünnte man mit 20 ml Wasser und schüttelte mit 25 ml CHCl_3 aus. Nach Waschen, Trocknen und Abdampfen trennte man durch präp. *DC*. Die raschere der beiden Zonen ist die gleichzeitig entstandene *O,N*-Dimethylverbindung. Jene der langsamen Zone ist das gewünschte (*Z*)-**9** das aus *MeOH* umkristallisiert wurde. Ausb. 93 mg (40%), Schmp. 87°, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, 230).

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 6,67, 6,15 (A_2X -System, H-5'/H-4', H-3', $J_{4,5'} = J_{3,5'} = 1,2$ Hz), 5,93 (s-artig, =CH—), 3,60 (s, N— CH_3 -Pyrrol), 3,02 (s, N— CH_3 -Lactam), 2,52 (q, $J = 7$ Hz), 1,91 (s, CH_3), 1,13 ppm (t, $J = 7$ Hz).

IR (KBr): 1685, 1641 cm^{-1} .

UV (*EtOH*): 257 (8 600), 374 (12 900) nm (ϵ).

MS (70 eV, 40°): $M^+ = 230$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

Das (*E*)-Isomere ist durch Photoisomerisierung zugänglich, es wurde durch sein chromatographisches Verhalten und das zu (*Z*)-**9** deckungs-gleiche MS identifiziert.

Literatur

- ¹ 17. Mitt.: *H. Falk*, *K. Grubmayr* und *O. Hofer*, *Z. Naturforsch.* **32 b**, 299 (1977).
- ² *H. Falk*, *K. Grubmayr*, *U. Herzig* und *O. Hofer*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 559.
- ³ *H. Falk*, *S. Gergely* und *K. Grubmayr*, *Mh. Chem.* **107**, 827 (1976).
- ⁴ *H. Falk*, *S. Gergely*, *K. Grubmayr* und *O. Hofer*, *Ann. Chem.* **1977**, 565.
- ⁵ *D. A. Lightner* und *Y. T. Park*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2209.
- ⁶ *R. Bonnett*, *J. E. Davis* und *M. B. Hursthouse*, *Nature* **262**, 326 (1976).
- ⁷ *D. L. Cullen*, *P. S. Black*, *E. F. Meyer*, *D. A. Lightner*, *G. B. Quistad* und *C. S. Pak*, *Tetrahedron* **33**, 477 (1977); für die Überlassung eines preprints danken wir *E. F. Meyer* und *D. L. Cullen* sehr herzlich.
- ⁸ *H. Plieninger*, *H. Bauer* und *A. R. Katritzky*, *Ann. Chem.* **654**, 165 (1962).
- ⁹ *H. Fischer* und *P. Hartman*, *Z. Physiol. Chem.* **226**, 116 (1934).
- ¹⁰ *J. O. Grunewald*, *R. Cullen*, *J. Bredfeldt* und *E. R. Strope*, *Org. Prep. and Proced. Int.* **7**, 103 (1975).
- ¹¹ *H. Falk*, *K. Grubmayr* und *O. Hofer*, *Mh. Chem.* **106**, 301 (1975).
- ¹² *R. A. Bell* und *J. K. Saunders*, *Topics in Stereochem.* **7**, 1 (1973).
- ¹³ Für eine Übersicht über den Einsatz von *LIS* für die Konformationsanalyse: *O. Hofer*, *Topics in Stereochem.* **9**, 111 (1976).
- ¹⁴ *R. E. Davis* und *M. R. Willcott III*, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 1744 (1972); *W. C. Hamilton*, *Acta Cryst.* **18**, 502 (1965).
- ¹⁵ *M. R. Willcott III*, *R. E. Lenkinski* und *R. E. Davis*, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 1742 (1972); *R. E. Davis* danken wir für die Überlassung eines *PDIGM*-Programmdecks sehr herzlich.

- ¹⁶ A. Wachter und W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **52**, 371 (1969).
¹⁷ J. E. Bloor und N. Brearley, *Canad. J. Chem.* **43**, 1761 (1965); *QCPE*-
Programm Nr. 71/2.
¹⁸ Für den Parametersatz siehe H. Falk und O. Hofer, *Mh. Chem.* **106**,
97 (1975) und ²³.
¹⁹ Siehe z. B.: H. Falk, O. Hofer und H. Lehner, *Mh. Chem.* **105**, 169 (1974).
²⁰ H. Falk, K. Grubmayr, O. Hofer, F. Neufingerl und J. M. Ribó, *Mh. Chem.*
107, 831 (1976).
²¹ H. Falk, O. Hofer und A. Leodolter, *Mh. Chem.* **107**, 907 (1976).
²² H. Falk und J. M. Ribó, *Mh. Chem.* **107**, 307 (1976).
²³ H. Falk, K. Grubmayr, O. Hofer und F. Neufingerl, *Mh. Chem.* **106**,
991 (1975).
²⁴ H. Falk, S. Gergely und O. Hofer, *Mh. Chem.* **105**, 1004 (1974).
²⁵ J. S. Franzen und R. E. Stephens, *Biochem.* **2**, 1321 (1963).
²⁶ R. F. W. Hopmann, *J. Phys. Chem.* **78**, 3241 (1974).
²⁷ A. Gossauer und Mitarb. konnten beide Isomeren eines in 5-Stellung
mit einer Esterfunktion subst. Pyrromethenons isolieren; *pers. Mitt.*
bzw. J. P. Weller, *Diss.*, Braunschweig, 1976.
²⁸ W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc., Perkin. Tr. II*, **1976**, 1457.
²⁹ P. Gardini und V. Bocchi, *Gazz. Chim. Ital.* **102**, 91 (1972).
³⁰ H. Dobeneck, W. Graf und W. Ettl, *Z. Physiol. Chem.* **329**, 168 (1962).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. H. Falk
Institut für Organische Chemie
Universität Wien
Währinger Straße 38
A-1090 Wien
Österreich