

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 16. Mitt.¹:

5-[5-Methyliden-(5*H*-pyrrolyl-2-methyliden)]-3-pyrrolin-2-on — eine Partialstruktur von Gallenpigmenten

Von

Heinz Falk und Karl Grubmayr

Organisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

Mit 9 Abbildungen

(Eingegangen am 13. Oktober 1976)

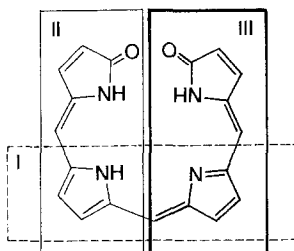
*On the Chemistry of Pyrrole Pigments, XVI.: 5-[5-Methylidene-(5*H*-pyrrolyl-2-methylidene)]-3-pyrrolin-2-one—a Partial Structure of Bile Pigments*

By investigation of model systems related to 5-[5-methylidene-(5*H*-pyrrolyl-2-methylidene)]-3-pyrrolin-2-one by means of p*K*- and Lanthanide induced shift measurements (using *PDIGM*-calculations), ¹H-NMR-, IR-, and UV-spectroscopy and *PPP*-calculations an intramolecular hydrogen bond has been shown to be characteristic of this bile pigment partial structure. As a consequence of this bond the system is coplanar (in solution) in contrast to the recently studied pyrromethenones and arylmethylidenepyrrolinones which have a twisted conformation at the methine single bond.

Einleitung

In unserem Bestreben, durch das Studium von Partialstrukturen Einsichten in das Isomerie-, Tautomerie- und Konformationsgeschehen von Gallenpigmenten zu erlangen, haben wir uns bislang mit Pyrromethenen² (I) und Pyrromethenonen^{1, 3} (II) bzw. deren Arylanaloga⁴ beschäftigt. Wie die Strukturformel eines Bilatriens in der willkürlich gewählten koplanaren *syn-syn-syn*-Konformation der (*Z,Z,Z*)-konfigurierten Bis-Lactamform zeigt, gibt es neben den beiden genannten Partialstrukturen ein weiteres Strukturelement III. Das wesentliche Merkmal von III ist die Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung vom Lactamfragment zum basischen Pyrroleninstickstoff.

Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwieweit diese Wasserstoffbrücke zu einer Beeinflussung der bisher bei Pyrromethenonen aufgefundenen stabilen Zustände (Konfiguration, Tautomerie, Konformation) führt. Zudem sollen die bei den Untersuchungen dieses Teilsystems gefundenen Eigenschaften mit der Lichtabsorption korreliert werden.

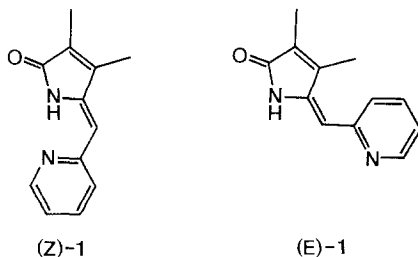


Tautomerie, Konformation) führt. Zudem sollen die bei den Untersuchungen dieses Teilsystems gefundenen Eigenschaften mit der Lichtabsorption korreliert werden.

Methodik

Geeignete Modellsysteme für Pyrromethen- oder Pyrromethenon-Partialstrukturen (I, II) sind in der Literatur zahlreich, und somit problemlos zugänglich. Niedermolekulare Systeme vom Partialstrukturtyp III sind jedoch kaum bekannt.

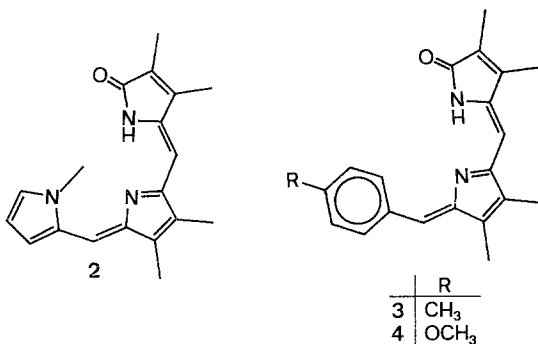
Das einfachste Modell für den Pyrroleninring, der bei III auch als Azafulven aufzufassen ist, schien der isoelektronische Pyridylligand zu sein. Aus diesem Grund stellte man zunächst das Kondensat **1** [= (*Z*)-**1**] dar. Seine Konfiguration ermittelte man in der üb-



lichen Weise⁵ mit Hilfe der Lanthaniden-Verschiebungstechnik und führte unter Verwendung einer geeigneten Auswertungsmethodik⁶ gleichzeitig eine Konformationsanalyse aus. IR-, NMR- und Basizitätsmessungen sollten das Bild vervollständigen. Ebenso verfuhr man mit dem durch Photoisomerisierung zugänglichen Isomeren (*E*)-**1**, welches

ja ein ideales Vergleichsmolekül — in dem die Wasserstoffbrückenbindung fehlt — darstellt.

Um die so gewonnenen Aussagen auf ihre Relevanz für die „natürliche“ Partialstruktur zu untersuchen, kondensierte man N-Methylpyrrolaldehyd mit einem 5'-unsubstituierten Pyrromethenon. Dabei erhielt man Verbindung **2**, welche das Strukturelement III „weitgehend rein“ enthält. An dieser Verbindung führte man dann ebenfalls die oben erwähnten Experimente aus. Die Anwendbarkeit kürzlich gewonnener Parametersätze⁷ für das *PPP—LCAO—MO—CI*-Verfahren⁸ zur Beschreibung der Absorptionsspektren dieser Verbindungsklasse überprüfte man an **1** und **2**, vor allem auch zur Klärung der Frage, ob aus dem Absorptionsspektrum Aussagen über die Konfiguration an der zur Pyrromethenonstruktur zusätzlichen Doppelbindung ableitbar sind.



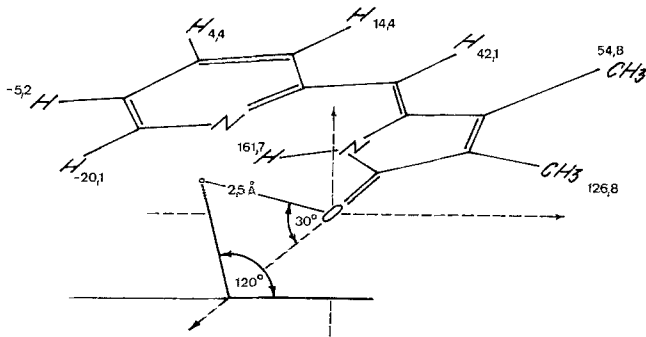
Schließlich war es auch von Interesse, wie weit die für dieses Partialstruktursystem aufgefundenen Eigenschaften durch die elektronische Struktur des Methylidenliganden beeinflusst werden. Um diese Frage zu klären, haben wir — dem Vorbilde *Fischers*⁹ folgend (er setzte 5'-unsubstituierte Pyrromethenone mit *Ehrlichs* Aldehyd um) — die Verbindungen **3** und **4** dargestellt und nach den oben angegebenen Richtlinien untersucht.

Ergebnisse — Diskussion

Konfiguration und Konformation der isomeren Pyridylkondensate (Z)- und (E)-1

Die Auswertung der in Schema 1 enthaltenen Eu (*dpm*)₃-Verschiebungsdaten (Hz, Reagens/Substrat = 0,33/1) mit Hilfe des *PDIGM*-Verfahrens⁶ ergab die gezeigte Komplextimalgeometrie mit $R = 1,2^\circ$, die innerhalb von etwa 15° eine zu mehr als 90% signifikante¹⁰ (*Z*)-konfigurierte koplanare Konformation des Substrates darstellt.

Schema 1



Wie das Signifikanzprofil in Abb. 1 verdeutlicht, ist die (*E*)-Konfiguration für den vorliegenden Datensatz völlig unwahrscheinlich.

(*Z*)-1 läßt sich in der bekannten Weise^{3, 4} photoisomerisieren, wobei das thermisch stabile (*E*)-1 gebildet wird.

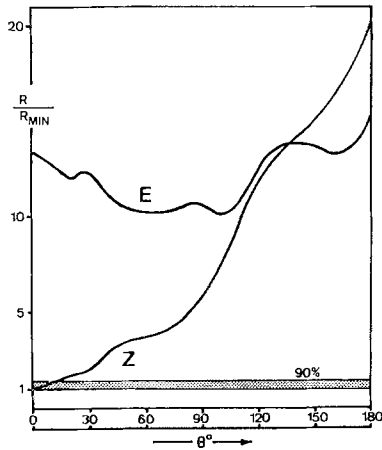


Abb. 1. Signifikanzprofil für die (*Z*)- und (*E*)-Hypothese von (*Z*)-1 als Funktion des Diederwinkels θ

Das chromatographische Verhalten der beiden Isomeren ist in Übereinstimmung zu dem bei isomeren Arylmethylenpyrrolinonen und Pyromethenonen³ aufgefundenen: (*Z*)-1 wandert rascher als (*E*)-1. Diese Analogie erstreckt sich auch auf die charakteristische chemische Verschiebung des ¹H-NMR-Signals der Methylgruppe in Stellung 4 des Pyrrolinonringes: Durch den Ringstromeffekt des im (*E*)-Derivat räumlich sehr nahen Arylrestes erfährt dieses Signal eine

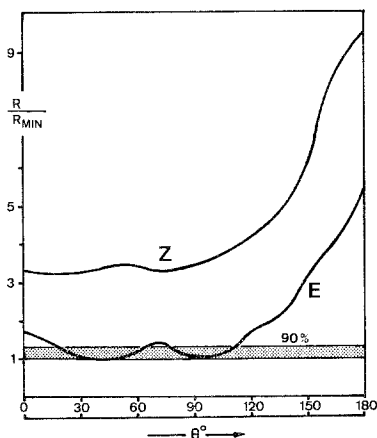
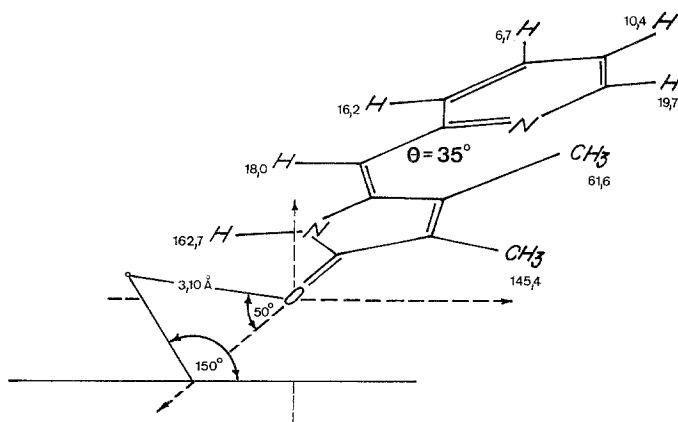


Abb. 2. Signifikanzprofil für die (*Z*)- und (*E*)-Hypothese von (*E*)-1 als Funktion des Diederwinkels θ

[verglichen mit dem (*Z*)-Isomeren] Verschiebung nach höherem Feld. Auch die Lage des Methinprotonensignals ist für die Konfiguration der beiden Isomeren typisch⁴.

Wie das Signifikanzprofil in Abb. 2 zeigt, kann im Falle der (*E*)-konfigurierten Verbindung aus den Lanthanidenverschiebungsdaten nicht auf einen bestimmten Diederwinkel im Bereich zwischen 10° und 110° geschlossen werden. Es folgt (Schema 2) lediglich die sehr wahrscheinliche *anti*-Lage der beiden Stickstoffatome.

Schema 2



Möglicherweise hat auch die geringfügige, konkurrenzierende Komplexierung des Pyridylstickstoffs einen Anteil an diesem nicht eindeutigen Resultat der Methode. In ähnlichen Fällen hat sich jedoch gezeigt, daß eine solche geringe Konkurrenzkomplexierung ohne we-

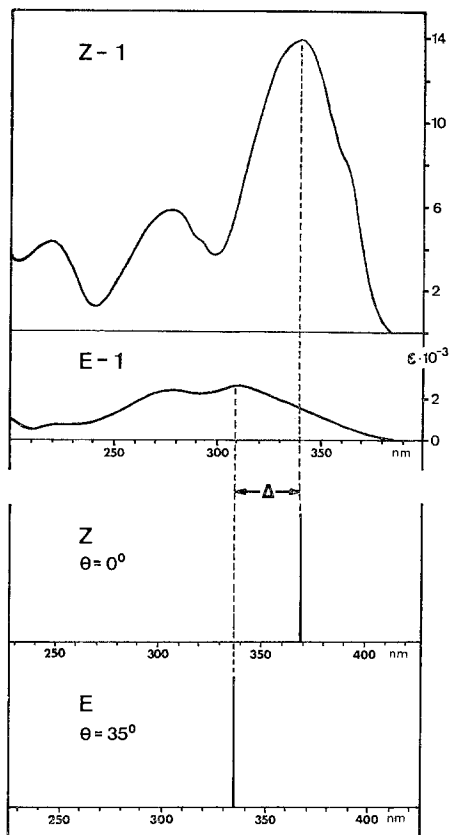


Abb. 3. UV-Spektren (Äthanol) und *PPP*-Rechenergebnisse für (*Z*)- und (*E*)-1

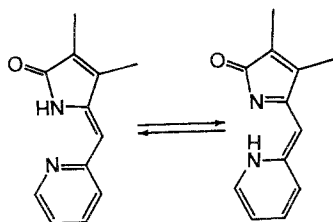
sentliche Konsequenzen für die ermittelte Optimalgeometrie ist^{5, 11}. Hier kann aber erst die Heranziehung einer weiteren Methode Klarheit schaffen: In Abb. 3 finden sich die UV-Spektren von (*Z*)- und (*E*)-1 zusammen mit den Ergebnissen einer *PPP-SCF-LCAO-MO-CI*-Rechnung. Unter Verwendung von konventionellen Parametern für den Pyridylliganden¹² wird für das (*Z*)-Derivat der richtige Bandenphänotyp erhalten; die Hauptbande liegt dabei etwas zu langwellig.

Allerdings deutet die Strukturierung der langwelligen Bande, deren einzelne Schultern sich beim Wechsel des Lösungsmittels kaum in ihrer relativen Lage ändern, auf eine Schwingungsprogression hin. Die langwellige Schulter würde dann mit der berechneten Bandenlage genau übereinstimmen. Für das vorliegende Problem ist jedoch die genauere Untersuchung dieser Erscheinung von untergeordneter Bedeutung.

Berechnet man nun die Lage der langwelligen Bande des (*E*)-Derivats in Abhängigkeit vom Diederwinkel an der Methineinfachbindung, so wird für die beobachtete hypsochrome Verschiebung von etwa 30 nm ein Diederwinkel von 35° erhalten. Somit liefert das Zusammenwirken von Absorptionsspektrometrie im Verein mit einer semiempirischen Rechenmethode und dem oben diskutierten Lanthanidenverschiebungsexperiment (*anti*-Lage der beiden Stickstoffatome) einen Beleg für die Grundzustandsgeometrie ($\theta \approx 30\text{--}50^\circ$) von (*E*)-1.

Bezüglich einer möglichen Tautomerie im Sinne von Schema 3 — die ja auf Grund des Lanthaniden-Verschiebungsexperiments wegen der Koplanarität nur mit geringerer Wahrscheinlichkeit entschieden werden kann (die Methode ist hinsichtlich des Bindungsabstandes der N—H-Bindung „weich“, vgl. ⁵) — gibt das Kopplungsverhalten der Methylgruppen des Pyrrolinonringes Auskunft: Das für Arylmethyldenpyrrolinone charakteristische Bild⁴ ($3\text{-CH}_3 \leftrightarrow =\text{CH}- \approx 1 \text{ Hz}$, $3\text{-CH}_3 \leftrightarrow \leftrightarrow 4\text{-CH}_3 \approx 1 \text{ Hz}$, $4\text{-CH}_3 \leftrightarrow =\text{CH}- \approx 0 \text{ Hz}$) wird auch hier beobachtet und zeigt, daß ein Tautomeres mit der Struktur eines vinylogenen Pyridons nicht in meßbaren Mengen vorliegt.

Schema 3



Hier sei angemerkt, daß eine weitgehende Analogie zwischen dem Pyridyl-2-methyldenpyrrolinon und den gut untersuchten N-[β -(Pyridyl-2)-vinyl]benzamidin¹³ sowohl bezüglich des Tautomerieverhaltens als auch der Photoisomerisierung vorliegt.

Die Lactam—Lactim-Tautomerie des Pyrrolinonfragmentes läßt sich aus der pK -Messung von (*Z*)-1 und des O-methylierten Produktes 5 ableiten: $pK_A [(Z)\text{-}1] = -3,90$, $pK (5) = 4,5$ (die beiden Schritte

der Protonierung von Pyridyl-N und Lactim-N sind hierbei nicht getrennt beobachtbar); d. h. im Gleichgewicht ist die Lactimform gegenüber der Lactamform um mehr als acht Größenordnungen benachteiligt (vgl. ¹).

Die Wasserstoffbrückenbindung bei (Z)-1

Ein erstes (naheliegendes) Argument für das Vorliegen einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen Lactam-NH und Pyridyl-N folgt aus der oben abgeleiteten Konformation von (Z)-1.

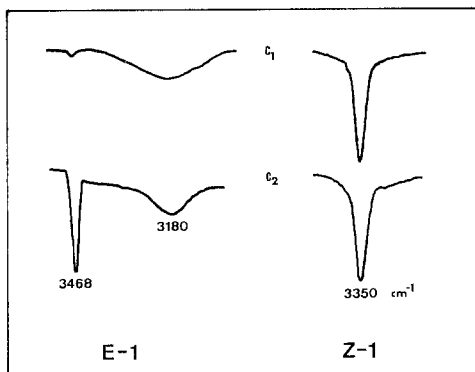


Abb. 4. IR-Spektren von (Z)- und (E)-1 (CCl_4 ; $c_1 = 0,2 \text{ mg/ml}$, $d = 0,2 \text{ mm}$; $c_2 = c_1/50$, $d = 10 \text{ mm}$)

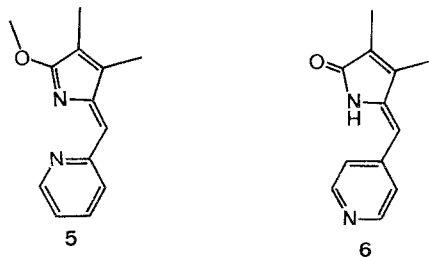
Die Koplanarität ermöglicht in idealer Weise die Ausbildung einer solchen, bzw. ist sie ja die Folge dieser Bindung. Damit ist aber verständlich, warum die Grundzustandsgeometrie von (Z)-1 in so betonter Weise von der Geometrie der bisher untersuchten Arylmethylenpyrrolinone ($\theta \approx 40^\circ$) abweicht. Auch die Andeutung einer Schwingungsstrukturierung der langwelligen UV-Bande (Abb. 3) läßt eine eher starre Anordnung vermuten.

Im folgenden seien einige weitere Befunde angeführt, die das Vorliegen dieser Wasserstoffbrückenbindung dokumentieren: In Abb. 4 findet sich das Verdünnungsverhalten der N—H-Schwingung von (Z)- und (E)-1. Bei hoher Verdünnung weist das (E)-Derivat zwei Schwingungen für „freies“ und intermolekular assoziiertes NH auf, welche bei hohen Konzentrationen entsprechende Intensitätsverschiebungen erleiden. Dagegen gibt (Z)-1 eine konzentrationsunabhängige Schwingung, die aus ihrer Lage die kräftige intramolekulare Absättigung erkennen läßt*.

* Das $\Delta \nu$ von 118 cm^{-1} zwischen freiem und intramolekular gebundenem N—H entspricht einer Bindungsenthalpie der Brücke von $\approx 4 \text{ kcal/Mol}$.

Für die Unterscheidung inter- und intramolekularer Wasserstoffbrücken wurde für Peptide eine einfache Methode entwickelt¹⁴, die auch für das vorliegende Problem erfolgreich anwendbar sein sollte: Die Lage des NH-Signals im ¹H-NMR-Spektrum ist temperaturabhängig. Seine Verschiebung liegt bei Verwendung von *DMSO-d*₆ als Lösungsmittel für intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen im Bereich von $(0-2) \cdot 10^{-3}$ ppm/Grad, wogegen intermolekulare Brücken eine Abhängigkeit von etwa $(6-12) \cdot 10^{-3}$ ppm/Grad aufweisen. Wir konnten im Temperaturintervall von 40—130° für (*Z*)-**1** eine lineare Abhängigkeit von $3,0 \cdot 10^{-3} \pm 0,2 \cdot 10^{-3}$ ppm/Grad und für (*E*)-**1** $8,0 \cdot 10^{-3} \pm 0,1 \cdot 10^{-3}$ ppm/Grad beobachten. Die bei den Peptiden aufgefundenen Regelmäßigkeiten sind demnach auch bei der vorliegenden Verbindungsklasse gültig und zeigen, daß im Falle von (*Z*)-**1** die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung eintritt, deren Bindungsstärke an die Größenordnung von intramolekularen Peptidwasserstoffbrückenbindungen heranreicht¹⁵.

Schließlich ermöglicht die p*K*-Messung an (*Z*)- und (*E*)-**1** eine Abschätzung der unteren Grenze dieser Wasserstoffbrückenbindungsstärke: die Protonierung des basischen Pyridylstickstoffs bedingt ja eine Entkopplung dieser Bindung. Die Differenz der p*K*-Werte von (*E*)- und (*Z*)-**1** ($4,15 \pm 0,05 - 3,40 \pm 0,05 = 0,75$) deutet auf eine untere Grenze von 1,0 kcal/Mol hin. Im Zusammenhang mit der p*K*-Messung ist es auch interessant, anzumerken, daß sich das isomere p-Pyridylmethylen-derivat **6** (p*K* = $5,10 \pm 0,05$) zu (*Z*)-**1** so verhält (Δ p*K* = 1,70), wie 4- zu 2-Pyridincarboxamid (p*K* 3,61 bzw. 2,10; Δ p*K* = 1,51)¹⁶; auch bei diesen ist offensichtlich im ortho-Derivat die Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke gegeben. Der rein elektronische Unterschied von 2- und 4-substituierten Derivaten ist geringer, wie der Vergleich von **6** mit (*E*)-**1** zeigt (Δ p*K* = 0,95).



Das absorptionsspektrometrische Verhalten der Protonierungsprodukte von (*Z*)- und (*E*)-**1** rundet das Bild ab. Während die langwellige Bande von (*E*)-**1** bei der Protonierung die übliche bathochrome

Verschiebung erfährt (etwa 35 nm), beträgt die Verschiebung bei (Z)-1 höchstens 10 nm. Diese Erscheinung läßt sich zwanglos erklären: die protonierte Form von (Z)-1 ist nicht mehr zur Ausbildung der Was-

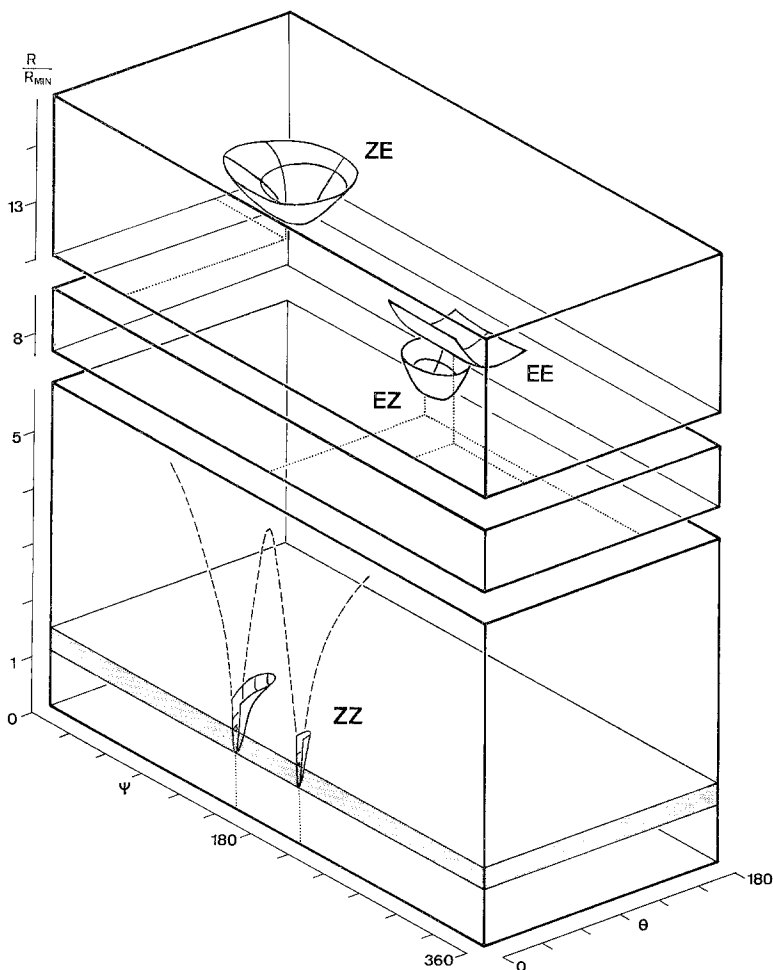


Abb. 5. Signifikanzprofil für **2** (schattierter Bereich: Begrenzung, innerhalb derer die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen einer Hypothese 90% ist)

serstoffbrückenbindung befähigt und nimmt dadurch eine Konformation ein (z. B. $\theta \approx 40^\circ$), die jener von Arylmethylenpyrrolinonen⁴ entspricht. Die bathochrome Protonierungsverschiebung wird demnach durch die Verdrillung an der Methin-Einfachbindung (hypso-

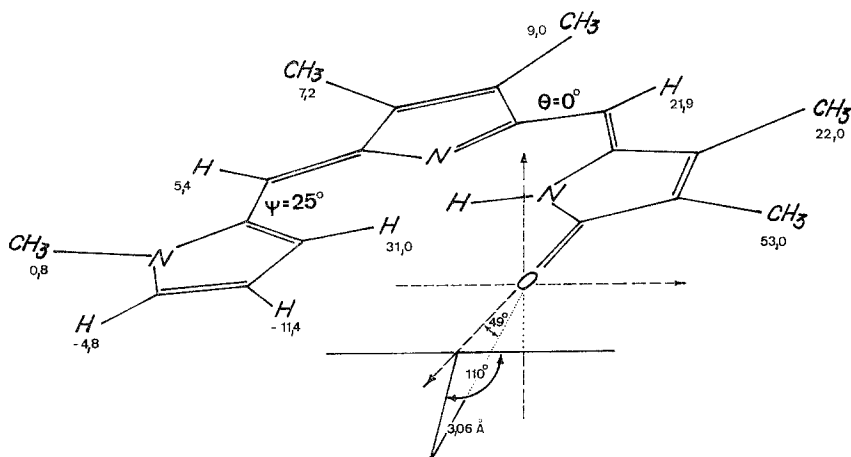
chrome Verschiebung!) weitgehend kompensiert. Weiters wird bei der Protonierung von (*Z*)-1 eine Bande erhalten, die keine Anzeichen der oben erwähnten Schwingungsstrukturierung mehr zeigt.

Konfiguration und Konformationsanalyse von 2

Wie einleitend ausgeführt, enthält das verfeinerte Modellsystem 2 die „reine“ Partialstruktur des Azafulvenyl-methylenpyrrolinons — der Protonentransfer zwischen den beiden pyrromethenartigen Stickstoffatomen wird durch die Methylierung verhindert. Die Konfigurations- und Konformationsanalyse dieses Systems mit Hilfe der Lanthaniden-Verschiebungstechnik erfordert, bedingt durch den zusätzlichen Rotationsfreiheitsgrad, einen stark vergrößerten Rechenaufwand: Es sind ja sämtliche Konformationen zu untersuchen, die im Rahmen der Grenzen der beiden Diederwinkel θ (0 — 180°) und ψ (0 bis 360°) für die vier möglichen Konfigurationen (*Z,Z*), (*Z,E*), (*E,Z*) und (*E,E*) zu erwarten sind. Die Abb. 5 zeigt den R_i/R_{\min} -Wert in Abhängigkeit von θ für diese einzelnen Konfigurationshypothesen¹⁷.

Der Übersichtlichkeit halber wurden die Hyperflächen in Abb. 5 nur im Bereich ihrer Minima gezeichnet — um aber diese globalen

Schema 4



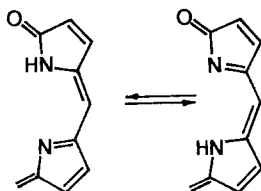
Minima aufzufinden, wurde für jede Konfiguration jeweils die gesamte Fläche durchgerechnet. Das Winkelinkrement betrug hiebei im Falle von (*Z,Z*) im Bereich der Minima 2° , für die anderen Hypothesen verwendete man ein grobmaschiges Netz von 30° . Das folgende Schema 4

enthält die Optimalgeometrie von (*Z,Z*)-**2** zusammen mit den gemessenen Verschiebungsdaten*.

Selbst unter weitester Variation der Versuchsbedingungen konnte keines der übrigen drei geometrischen Isomeren isoliert, bzw. Hinweise auf eine allfällige Photoisomerisierung erhalten werden. Ob es sich hierbei um ein prinzipielles Problem der Photoreaktion handelt, oder ob die thermische Stabilität¹⁸ der anderen Isomeren nicht ausreichend ist, konnte noch nicht geklärt werden.

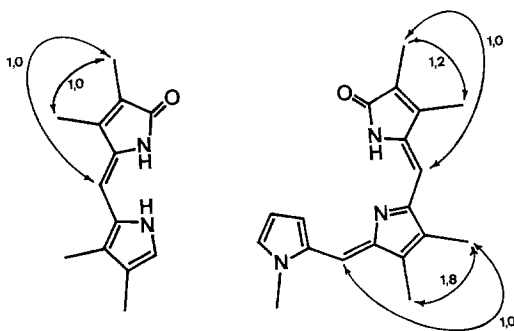
Wie schon bei **1** ist eine Entscheidung über eine tautomere Struktur im Sinne des Schemas 5 aus der Untersuchung der Kopplungsphänomene im ¹H-NMR-Spektrum möglich.

Schema 5



Die im Formelschema 6 skizzierten Kopplungsphänomene sind nur bei der geeigneten tautomeren Form möglich (zum Vergleich ist auch das entsprechende Pyrromethanon dargestellt).

Schema 6



Der Übersichtlichkeit halber sind im Schema 6 Kopplungskonstanten $< 0,1$ Hz (die sich auf die entscheidenden Methylgruppen beziehen) nicht eingezeichnet.

* Man beachte, daß $\psi = 180 \pm 25^\circ$ Enantiomeren entspricht.

Es ist weiters von Interesse, 1., inwieweit die oben gewonnenen Vorstellungen von Struktur, Konfiguration und Konformation im Elektronenabsorptionsspektrum einen Ausdruck finden und 2., ob dieses spektroskopische Verhalten durch ein semiempirisches Verfahren

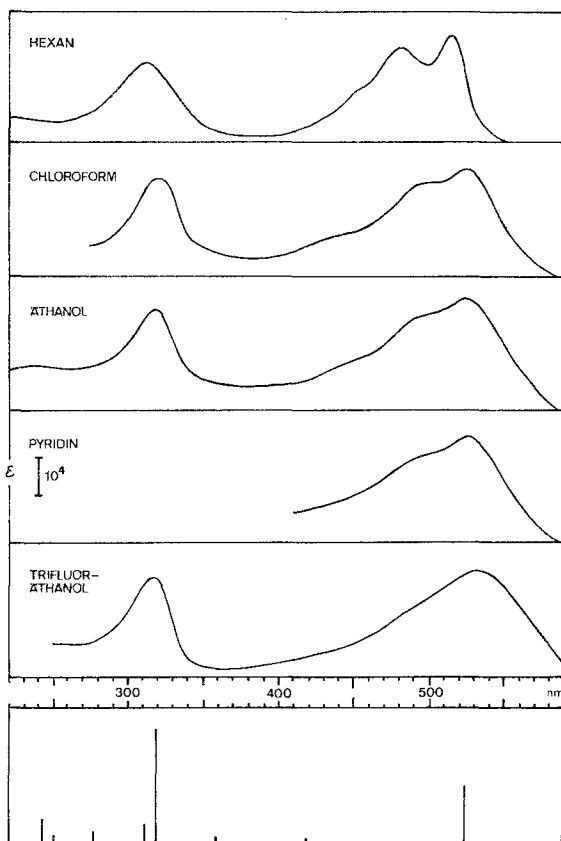


Abb. 6. Elektronenabsorptionsspektrum (Lösungsmittel: Hexan, Chloroform, Äthanol, Pyridin, Trifluoräthanol) und *PPP*-Rechenergebnis für **2**

wiedergegeben wird, und ob es gelingt, auf Grund spektroskopischer Verschiebungen geometrische Isomere unterscheiden zu können.

Abb. 6 enthält das Elektronenabsorptionsspektrum von **2** und in der Gegenüberstellung das Rechenergebnis einer *PPP*-Rechnung unter Zugrundelegung der experimentell aufgefundenen Geometrie.

Bei der Feinstrukturierung der langwelligen Bande handelt es sich offenbar um eine Schwingungsprogression. Dies wird vor allem durch die Lösungsmittelabhängigkeit (siehe Abb. 6) gestützt: Beim Über-

gang von unpolaren zu polaren Lösungsmitteln bleibt bei geringfügigen Gesamtverschiebungen der Progressionsabstand von $1327 \pm 30 \text{ cm}^{-1}$ konstant. Trifluoräthanol führt, wie bei diesem Phänomen bekannt¹⁹, zu einer Verschleierung der Bandenstrukturierung. Die Protonierung (Abb. 7) bewirkt eine bathochrome Verschiebung, wobei die Feinstruktur verloren geht.

Wie *PPP*-Rechnungen zeigen, ist eine Unterscheidung von Konfigurationsisomeren auf Grund des Absorptionsspektrums nicht mög-

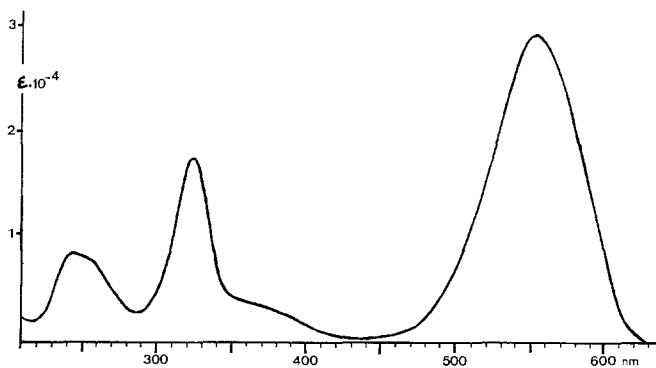


Abb. 7. Elektronenabsorptionsspektrum von $2 \cdot \text{H}^+$ (Äthanol)

lich, da die Empfindlichkeit der Bandenlagen auf die Verdrehung an den Methin-Einfachbindungen erheblich größer ist.

Abb. 6 zeigt auch, daß das beobachtete Spektrum durch das Rechenergebnis gut wiedergegeben wird.

Befunde für die Wasserstoffbrückenbindung in 2

Auf der Basis obiger Ergebnisse sollen nunmehr die Argumente für das Vorliegen einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung in **2** zusammengefaßt werden:

An erster Stelle steht hier die zu **1** analoge koplanare Anordnung des entscheidenden Teils der Partialstruktur. Wie bei **1**, so weist auch bei **2** die ausgeprägte Schwingungsstruktur der langwelligen Absorptionsbande auf eine weitgehend fixierte Struktur hin.

Das IR-Spektrum zeigt bei 3400 cm^{-1} eine etwas konzentrationsabhängige Bande, die für eine geringfügige Schwächung der Bindung bei **2** gegenüber der bei (*Z*)-**1** spricht.

Ein Wert von $3,7 \cdot 10^{-3} \pm 0,2 \cdot 10^{-3} \text{ ppm/Grad}$ für die Temperaturabhängigkeit des NH-Signals im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Dimethylsulfoxid- d_6 ist ein weiteres Argument für eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung.

Da es uns nicht möglich war, der Verbindung (*E*)-**1** entsprechende Modelle zu erhalten, ist der pK -Wert von **2** ($5,02 \pm 0,02$) lediglich beschreibend. Die zusätzliche Protonierung der Lactamfunktion ist selbst in konzentrierter Schwefelsäure nicht möglich, d. h., wie schon im Falle der chromophoren Gruppierung der Bilivioline (vgl. ¹) dürfte der Anteil an Lactimform im tautomeren Gleichgewicht $> 10^{-12}$ sein.

Die Arylkondensate **3** und **4**

Die Verbindungen **3** und **4** stellte man — wie einleitend erwähnt — dar, um Einblicke in die Beeinflussbarkeit der Eigenschaften des Partialstruktursystems durch elektronische Effekte zu erlangen. Wie bei **2** konnte auch hier kein Indiz für eine allfällige Photoisomerisierung erhalten werden; somit konnten auch keine zusätzlichen geometrischen Isomeren isoliert werden. Die systematische Untersuchung von **3** und **4** bereitete allerdings gegenüber **1** und **2** Schwierigkeiten, die nicht immer zufriedenstellend gelöst werden konnten.

Wie aus Abb. 8 hervorgeht, liefert schon die Konfigurations- und Konformationsanalyse von **3** und **4** keine signifikante Unterscheidung zwischen der (*Z,Z*)- und der (*Z,E*)-Konfigurationshypothese, so daß zusätzliche Verfahren herangezogen werden müssen: Ein wesentliches Argument für das Zutreffen der (*Z,Z*)-Hypothese folgt aus der graphi-

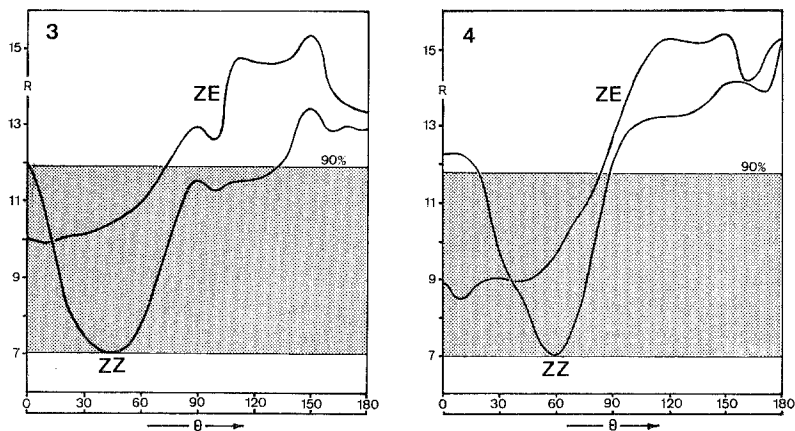


Abb. 8. Signifikanzprofil für die Verschiebungsdaten von **3** und **4***

* In die Berechnungen bezog man das aromatische $AA'BB'$ -System wegen der Symmetrieverhältnisse nicht mit ein. Daß unter den vorgegebenen Bedingungen OCH_3 und der Pyrroleninstickstoff mit dem Reagens kaum koordinieren, wurde früher sichergestellt^{5, 11}.

schen Gegenüberstellung der Verschiebungsdaten von **3**, **4** und **2** (Abb. 9). Die Ähnlichkeit der Verschiebungen und die Lage der Signale der Azafulvenring-Methylgruppen [im (*Z,E*)-Fall wäre ja durch den Ringstromeffekt der dann räumlich sehr nahen Phenylgruppe eine kräftige Verschiebung des Signals der benachbarten Methylgruppe zu erwarten] sichern weitestgehend die (*Z,Z*)-Konfiguration von **3** und **4**.

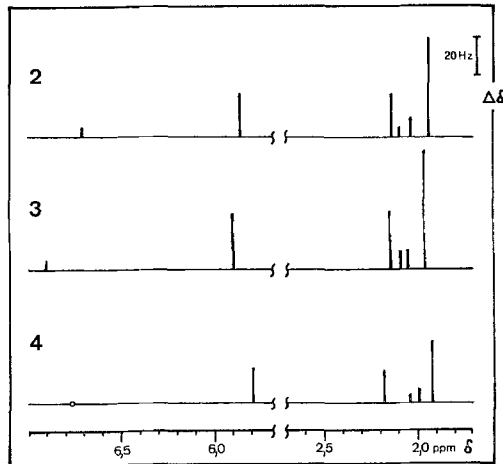


Abb. 9. Chemische Verschiebungen und Lanthaniden-Verschiebungen von **2**, **3** und **4** ($\Delta\delta$, Hz; Substrat/Reagens = 1/0,33; δ , ppm)

Der Versuch, mit Hilfe des *Kern—Overhauser*effektes dieses Ergebnis weiter zu sichern (vgl. ^{3, 4}), brachte weder bei **2** noch bei **3** und **4** ein brauchbares Resultat. Die Signale der einzelnen Methylgruppen sind einander sehr nahe gelegen, wodurch nicht zu verhindern ist, daß bei Einstrahlen einer Frequenz auch die benachbarten Signale gesättigt werden. Anzumerken ist ferner, daß die für **2** festgestellten Kopplungsphänomene bei **3** und **4** unverändert angetroffen werden, d. h. auch hier ist die Tautomerie im oben diskutierten Sinne gegeben.

Nimmt man die (*Z,Z*)-Konfiguration als sehr wahrscheinlich an, so folgt aus Abb. 8, daß die interessierende Partialstruktur *nicht* (wie im Fall der Verbindung **2**) koplanar vorliegt. Hier reicht offenbar die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung nicht mehr aus, um eine solche Anordnung noch ausreichend zu stabilisieren.

Dieser Befund leitet unmittelbar über zur Betrachtung der Stärke der Wasserstoffbrückenbindung bei **3** und **4**: Wie obiges Argument nahelegt, ist diese gegenüber **2** durch die elektronenanziehenden Eigenschaften des Arylrestes deutlich vermindert — ein Umstand, der auch

im Absinken der Basizität des Pyrroleninstickstoffs um zwei Größenordnungen gegenüber **2** zum Ausdruck kommt [$pK(3) = 2,95 \pm 0,05$].

Allerdings ist auch dieser Befund in Ermangelung einer Referenzverbindung schwach, er könnte ja auch bedeuten [z. B. bei entsprechendem pK -Wert des (*E*, *Z*)-Isomeren], daß die Brückenbindung besonders stark ist. Nichtsdestoweniger spricht er jedoch nach unserer Meinung im Verein mit den anderen Hinweisen für eine Schwächung im obigen Sinne. Aus Löslichkeitsgründen konnte für **3** und **4** aber weder eine Temperaturabhängigkeit des NH-Signals, noch eine IR-Studie erhalten werden.

Schließlich sei erwähnt, daß das Elektronenabsorptionsspektrum auch bei **3** und **4** die für **2** so charakteristische Schwingungsstruktur ($\Delta\nu = 1216 \pm 30 \text{ cm}^{-1}$) der langwelligen Bande aufweist (Lösungsmittel *n*-Hexan). Sie geht bei Protonierung unter bathochromer Verschiebung verloren. Zusatz von Zinkacetat führt sowohl bei **2** als auch bei **3** und **4** zu einer bathochromen Verschiebung, wobei aber die Schwingungsstruktur der Bande erhalten bleibt. Dies erhärtet weitgehend die Vorstellung, daß das Auftreten einer Schwingungsprogression bei der freien Base ihre Ursache in der Einschränkung der Flexibilität des Moleküls hat.

Aus all diesen, manchmal spärlichen Befunden läßt sich mit gegebener Vorsicht schließen, daß elektronenanziehende Liganden am „Azafulven“-ring die Wasserstoffbrückenbindung schwächen können.

Zusammenfassender Ausblick

Die Untersuchung von Modellsystemen steigender Ähnlichkeit zur Partialstruktur „III“ von Gallenpigmenten (5-[5-Methyliden-(5*H*-pyrrolyl-2-methyliden)]-3-pyrrolin-2-on) zeigt, daß hier die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung mittlerer Stärke zwischen Lactam-NH und Pyrroleninstickstoff typisch ist. Ihre entscheidende Konsequenz ist die Einebnung des Strukturelements — im Gegensatz zur Struktur von Pyrromethenonen und Arylmethylidenpyrrolinonen in gelöstem Zustande*. Damit wird aber auch eine im Partialstrukturelement III koplanare (*Z,Z*)-konfigurierte Struktur bei Gallenpigmenten sehr wahrscheinlich.

Dank

Unser Dank gilt Herrn Dr. *S. Gergely* für die Unterstützung bei den pK -Messungen; das Cary-15-Spektrometer wurde aus Mitteln der Stiftung Volkswagenwerk, das XL-100-Gerät aus solchen des Fonds

* Vgl. hierzu aber die durch eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte coplanare Struktur von Pyrromethenonen im kristallinen Zustand²⁰!

zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung erworben. Für die geduldige Messung der Lanthaniden-Verschiebungsdaten danken wir Erl. *H. Martinek* sehr herzlich. Die Rechnungen führten wir am Interfakultären Rechenzentrum der Universität Wien aus. Die vorliegende Untersuchung wurde durch die Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien finanziell gefördert.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte bestimmte man auf einem *Kofler*-Heiztischmikroskop; sie sind unkorrigiert. UV-, IR-, NMR- und M-Spektren wurden mit den Cary-15-, Infracord 237 (*Perkin Elmer*)-, A 60 A-, XL-100- (*TMS* als innerer Standard) und CH 7 (*Varian*)-Spektrometern aufgenommen. Die Lanthanidenverschiebungsdaten erhielt man in der üblichen Weise⁵ mit Hilfe von $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ (*Merck*). Die p*K*-Messungen führte man, wie kürzlich beschrieben und diskutiert¹ aus. Alle Verbindungen lieferten zufriedenstellende Analysenwerte.

(*Z*)-3,4-Dimethyl-5-(pyridyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on [(*Z*)-**1**];
C₁₂H₁₂N₂O]

111 mg (1 mMol) 3,4-Dimethyl-3-pyrrolin-2-on löste man in einer Mischung von 2 ml Methanol und 4 ml 4*N*-NaOH und versetzte sie mit 107 mg (1 mMol) Pyridin-2-aldehyd. Nach 5 Min. Erhitzen auf dem Wasserbad filtrierte man den weißen Niederschlag ab und kristallisierte nach Waschen mit Wasser aus Methanol—Wasser (7:3) um. Man erhielt so 135 mg (67% d. Th.) weißer Kristalle, Schmp. 136°.

NMR (CDCl₃, δ, 60 MHz): 10,3 (breit, NH), 8,39, 7,69, 7,27 und 7,10 als Schwerpunkte des Pyridylsystems (4 H), 5,94 (singlettförmig, =CH—), 2,10 [singlettf., CH₃ (4)], 1,97 [singlettf., CH₃ (3)].

MS (70 eV, 20°): *M*⁺ = 200, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

IR (CH₂Cl₂): 1695 (s), 1648 (m), 1588 (m) cm⁻¹.

UV (Äthanol): siehe Abb. 3.

(*E*)-3,4-Dimethyl-5-(pyridyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on [(*E*)-**1**];
C₁₂H₁₂N₂O]

Das durch die Photoisomerisierung (siehe Lit. 3, 4) erhaltene Isomerenmisch wurde mittels Dünnschichtchromatographie getrennt (Kieselgel, HF CHCl₃/Methanol = 20/1) und so (*E*)-**1** vom Schmp. 157—160° erhalten. *R_f*(*Z*) ≈ 0,7, *R_f*(*E*) ≈ 0,3.

NMR (CDCl₃, δ, 60 MHz): 8,38 (breit, NH), 8,68, 7,72, 7,33 und 7,20 als Schwerpunkte des Pyridylsystems (4 H), 6,52 (singlettf., —CH=), 1,91 [singlettf., CH₃ (4) + CH₃ (3)].

MS (70 eV, 20°): deckungsgleich mit dem von (*Z*)-**1**.

IR (CH₂Cl₂): 1698 (s), 1587 (m) cm⁻¹.

UV (Äthanol): s. Abb. 3.

(Z,Z)-3,4-Dimethyl-5-[5-(1-methyl-pyrrolyl-2-methyliden)-3,4-dimethyl-5H-pyrrolyl-2-methyliden]-3-pyrrolin-2-on [**2**; C₁₉H₂₁N₃O]

324 mg (1,5 mMol) (*Z*)-3,4-Dimethyl-5-(1,3-dimethylpyrrolyl-2-methyliden)-3-pyrrolin-2-on²¹ suspendierte man in 75 ml absol., mit HCl gesätt. Äther und fügte unter kräftigem Rühren 164 mg (1,5 mMol) 1-Methylpyrrol-2-aldehyd zu. Nach Zugabe von 1 ml absol. Methanol rührte man bei Raumtemp. 3 Stdn. Nach Abrotieren des Lösungsmittels überschichtete man mit 100 ml CHCl₃ und versetzte solange mit 1proz. wäbr. NH₃, bis nach dem Schütteln die Farbe der org. Phase von violett auf orangerot umschlug. Nach dem Abtrennen der Schichten wurde die wäbr. Phase noch 2mal mit CHCl₃ extrahiert und die vereinigten Lösungen nach dem Trocknen (K₂CO₃) eingeeengt. Chromatographie an einer Aluminiumoxidsäule (nach Brockmann, stand., Akt. II,) 10 × 2,5 cm) mit CHCl₃ gab 385 mg an raschster Fraktion (83% d. Th.). Umkristallisieren aus Methanol gab rote Kristalle, Schmp. 220° (Zers.).

NMR (CDCl₃, δ, 100 MHz): 10,06 (breit, NH), 7,51, 6,48, 6,40 als Schwerpunkte des AMX-Systems mit A = H³, M = H⁴ und X = H⁵, 6,72 (singlettf., β—CH=), 5,87 (singlettf., α—CH=), 3,77 (s, NCH₃), 2,14 [singlettf. CH₃ (4) des Pyrrolinonringes], 2,10 [singlettf., CH₃ (4) des Azafulventeils], 2,04 [singlettf., CH₃ (3) des Azafulventeils], 1,94 [singlettf., CH₃ (3) des Pyrrolinonringes].

MS (70 eV, 100°): M⁺ = 307, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

IR (CH₂Cl₂): 1700 (s), 1602 (s) cm⁻¹.

UV (Äthanol): siehe Abb. 6.

(Z,Z)-3,4-Dimethyl-5-[5-(4-methylphenylmethyliden)-3,4-dimethyl-5H-pyrrolyl-2-methyliden]-3-pyrrolin-2-on [**3**; C₂₁H₂₂N₂O]

Die Darstellung erfolgte analog zur Vorschrift, die für **2** angegeben wurde; Ausb. 28% d. Th., gelborange Kristalle, Schmp. 205—208°.

NMR (CDCl₃, δ, 60 MHz): 10,50 (breit, NH), 7,72 (Schwerpunkt des arom. AA'BB'-Systems), 6,90 (singlettf., β—CH=), 5,91 (singlettf., α—CH=), 2,43 (s, CH₃), 2,15 [singlettf., CH₃ (4) des Pyrrolinonringes], 2,10 [singlettf., CH₃ (4) des Azafulventeils], 2,06 [singlettf., CH₃ (3) des Azafulventeils], 1,97 [singlettf., CH₃ (3) des Pyrrolinonringes].

Lanthanidenverschiebungen (Hz, Substrat/Reagens = 1/0,33): 63,1 [CH₃ (3) Pyrrolinon], 29,3 [CH₃ (4) Pyrrolinon], 28,3 (α—CH=), 10,4 [CH₃ (3)], 10,1 [CH₃ (4)], 2,7 (β—CH=), — 6,5 [CH₃ (4)].

MS (70 eV, 80°): M⁺ = 318, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

IR (CH₂Cl₂): 1707 (s), 1605 (m) cm⁻¹.

UV (Äthanol) nm (ε): 457 (14 000), 436 (20 100), 425 (19 500), 293 (21 700).

(Z,Z)-3,4-Dimethyl-5-[5-(4-methoxyphenylmethyliden)-3,4-dimethyl-5H-pyrrolyl-2-methyliden]-3-pyrrolin-2-on [**4**; C₂₁H₂₂N₂O₂]

Bei der zu **2** analogen Darstellung erzielte man eine Ausbeute von 42% d. Th. an orangefarbenen Kristallen; Schmp. 192—193°.

NMR (CDCl_3 , δ , 100 MHz): 10,44 (breit, NH), 7,52 (Schwerpunkt des arom. $AA'BB'$ -Systems), 6,76 (singlettf., $\beta\text{-CH=}$), 5,80 (singlettf., $\alpha\text{-CH=}$), 3,84 (s, OCH_3), 2,19 [singlettf., CH_3 (4) des Pyrrolinonringes], 2,05 [singlettf., CH_3 (4) des Azafulventeils], 2,00 [singlettf., CH_3 (3) des Azafulventeils], 1,93 [singlettf. CH_3 (3) des Pyrrolinonringes].

Lanthanidenverschiebungen (Reihenfolge und Bed. wie bei **3**): 32,9, 17,5, 17,0, 6,7, 4,7, 0,0, — 3,5.

MS (70 eV, 80°): $M^+ = 334$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

IR (CH_2Cl_2): 1707 (s), 1600 (m) cm^{-1} .

UV (Äthanol nm (ϵ)): 474 (23 000), 451 (27 000), 427 (20 300), 306 (29 500), 275 (17 100).

3,4-Dimethyl-2-methoxy-5-(pyridyl-2-methyliden)-5H-pyrrol [**5**, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$]

58 mg (0,46 mMol) 3,4-Dimethyl-2-methoxy-5H-pyrrol²² (siehe ¹) löste man in einer Mischung von 0,66 ml 2N-NaOH und 1,33 ml Äthanol. Nach Zugabe von 58 mg (0,54 mMol) Pyridin-2-aldehyd erhitzte man 20 Min. am Wasserbad. Anschließend verdünnte man mit 10 ml Wasser und extrahierte 3mal mit 10 ml CHCl_3 . Nach Waschen der vereinigten Phasen mit Wasser und Trocknen (K_2CO_3) wurde abrotiert und dünnschichtchromatographisch gereinigt. Dabei erhielt man 36 mg (36% d. Th.) hellbraun gefärbter Kristalle, Schmp. 41—43°.

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 9,05, 8,67, 7,78 und 7,25 als Schwerpunkte des Pyridylsystems (4 H), 6,77 (singlettf., -CH=), 4,17 (s, OCH_3), 2,12 [singlettf. CH_3 (4)], 1,91 [singlettf., CH_3 (3)].

MS (70 eV, 20°): $M^+ = 214$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

UV (Äthanol): 340 (25 000), 323 (28 100), 217 (9 400) nm (ϵ).

(Z)-3,4-Dimethyl-5-(pyridyl-4-methyliden)-3-pyrrolin-2-on [**6**; $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$]

107 mg (1 mMol) Pyridin-4-aldehyd löste man in 2 ml Methanol, gab 111 mg (1 mMol) 3,4-Dimethyl-3-pyrrolin-2-on zu und versetzte mit 4 ml 4N-NaOH. Nach 4stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad filtrierte man ab und kristallisierte aus Methanol/Wasser um: 125 mg (62% d. Th.) weiße Kristalle, Schmp. 246—247°.

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 8,60 (breit, NH), 8,00 (Schwerpunkt des $AA'BB'$ -Systems (4 H)), 5,99 (singlettf., -CH=), 2,12 [singlettf., CH_3 (4)], 1,96 [singlettf., CH_3 (3)].

MS (70 eV, 100°): $M^+ = 200$, Fragmentierung in Einklang mit der Struktur.

IR (CH_2Cl_2): 1712 (s), 1598 (m) cm^{-1} .

UV (Äthanol nm (ϵ)): 322 (24 600), 238 (4 300), 215 (6 300).

Literatur

- ¹ 15. Mitt.: H. Falk, S. Gergely, K. Grubmayr und O. Hofer, Ann. Chem., im Druck.
- ² H. Falk, S. Gergely und O. Hofer, Mh. Chem. **105**, 853, 1004, 1019 (1974); H. Falk und O. Hofer, Mh. Chem. **105**, 995 (1974).

- ³ H. Falk, K. Grubmayr, U. Herzig und O. Hofer, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 559.
- ⁴ H. Falk, K. Grubmayr und O. Hofer, *Mh. Chem.* **106**, 301 (1975); H. Falk und J. M. Ribó, *Mh. Chem.* **107**, 307 (1976).
- ⁵ O. Hofer, *Topics in Stereochem.* **9**, 111 (1976).
- ⁶ M. R. Willcott III, R. E. Lenkinski und R. E. Davis, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 1742 (1972); Herrn Prof. Davis sind wir für die Überlassung eines PDIGM-Programmdecks sehr zu Dank verpflichtet.
- ⁷ H. Falk und O. Hofer, *Mh. Chem.* **106**, 97 (1975); H. Falk, K. Grubmayr, O. Hofer und F. Neufingerl, *Mh. Chem.* **106**, 991 (1975).
- ⁸ QCPE-Programm Nr. 71/2; J. E. Bloor und N. Brearley, *Canad. J. Chem.* **43**, 1761 (1965).
- ⁹ W. Siedel und H. Fischer, *Z. Physiol. Chem.* **214**, 145 (1933).
- ¹⁰ R. E. Davis und M. R. Willcott III, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 1744 (1972); W. C. Hamilton, *Acta Cryst.* **18**, 502 (1965).
- ¹¹ O. Hofer, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3415.
- ¹² C. Glier, F. Dietz, M. Scholz und G. Fischer, *Tetrahedron* **28**, 5789 (1972).
- ¹³ K. W. Merz und H. J. Hanssen, *Arch. Pharm.* **297**, 10 (1969).
- ¹⁴ Y. A. Ovchinnikov und V. T. Ivanov, *Tetrahedron* **31**, 2177 (1975).
- ¹⁵ H. A. Staab, *Einf. in die Theoret. Org. Chem.* Weinheim: Verlag Chemie, 1959, S. 185; siehe auch A. Johansson, P. Kollman, S. Rothenberg und J. McKelvey, *J. Amer. Chem. Soc.* **96**, 3794 (1974).
- ¹⁶ H. H. G. Jellinek und M. S. Wayne, *J. Phys. Chem.* **55**, 173 (1951); H. H. G. Jellinek und J. R. Urwin, *J. Phys. Chem.* **58**, 548 (1954).
- ¹⁷ Diese Rechnungen erfolgten mit Hilfe einer Kopplung des PDIGM-Programmes⁶ mit einem von K. G. entwickelten Koordinatentransformationsprogrammes (COMBI), das eine Drehung um drei interne Bindungsachsen bei beliebiger Inkrementierung erlaubt.
- ¹⁸ H. Falk, O. Hofer, K. Grubmayr, F. Neufingerl und J. M. Ribó, *Mh. Chem.* **107**, 831 (1976).
- ¹⁹ H. Falk, W. Fröstl, O. Hofer und K. Schlögl, *Mh. Chem.* **105**, 598 (1974).
- ²⁰ D. L. Cullen, P. S. Black, E. F. Meyer, jr., D. A. Lightner, G. B. Quistad und C. S. Pak, *Tetrahedron*, **33**, 477 (1977) Herrn Dr. Cullen und Herrn Prof. Meyer danken wir für die Mitteilung ihrer Ergebnisse vor Drucklegung sehr herzlich.
- ²¹ H. Dobeneck, W. Graf und W. Ettl, *Z. Physiol. Chem.* **329**, 168 (1962).
- ²² H. Plieninger, H. Bauer und A. R. Katritzky, *Ann. Chem.* **654**, 165 (1962).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. H. Falk
Organisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 38
A-1090 Wien
Österreich