

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 35. Mitt.¹:

Eine regioselektive, reversible Addition an Bilatriene-abc

Heinz Falk*, Norbert Müller und Thomas Schlederer

Institut für Organische Chemie, Universität Wien
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 20. August 1979. Angenommen 15. Oktober 1979)

On the Chemistry of Pyrrole Pigments, XXXV: A Reversible Regioselective Addition to Bilatrienes-abc

Using spectroscopic methods (UV-VIS, ¹H-NMR) the reversible addition of donors (alcohols, amines, thiols, HCN, bisulfite and C-H acidic compounds) to bilatrienes-abc was investigated. This equilibrium is in close analogy to the addition of donors to a carbonyl group (as was deduced from thermodynamic and kinetic measurements) and is also the basis for understanding the photochemical isomerization of bilatrienes-abc in the adsorbed state. Based thereon a recipe for the isomerization of bilatrienes-abc in homogeneous phase giving high yields of the (*E,Z,Z*)-diastereomer is presented; in addition the (*E,Z,E*)-diastereomer of aetiobiliverdin-IV- γ was isolated and characterized for the first time. A model compound representing the intramolecular addition of a donor attached to a side chain (mimicking a peptide unit) was synthesized and studied with respect to its photochemical behaviour.

(Keywords: Bilatrienes-abc; Photoisomerization; Reversible Addition)

Einleitung

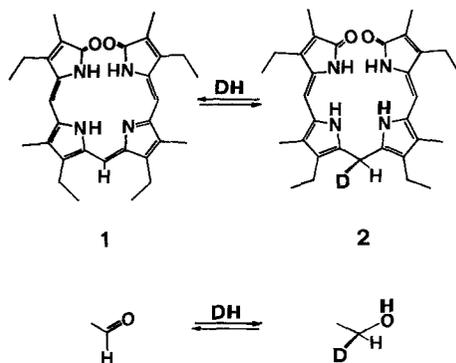
Obwohl die Chemie der Gallenfarbstoffe in den vergangenen zehn Jahren eine Renaissance erfahren hat, ist die Kenntnis ihres Reaktionsverhaltens noch recht mangelhaft. Die aus quantenchemischen Näherungsverfahren zu erwartende elektrophile Reaktivität in Stellung 5,15, von Bilatrienen-abc^{2,3} konnte zwar experimentell verifiziert werden⁴, jedoch sollte danach auch Stellung 10 nucleophil gut angreifbar sein: Dafür konnten wir kürzlich ein zumindest formales Beispiel bringen⁵. Es schien uns darüber hinaus für ein besseres Verständnis der

* Neue Anschrift: Universität Linz, Altenbergerstraße, A-4040 Linz.

Chemie von Gallenfarbstoffen, vor allem in Hinblick auf die Verhaltensweisen von Naturstoffen wesentlich, diesen Aspekt näher zu untersuchen. Darüber soll in der vorliegenden Mitteilung berichtet werden.

Ergebnisse und Diskussion

Die Addition von Cyanidionen an Bilatriene-abc in Gegenwart von LiBr und Dimethylsulfoxid (*DMSO*) als Lösungsmittel führt über eine anschließende Dehydrierung in fast quantitativen Ausbeuten zum 10-Cyano-Substitutionsprodukt⁵. Es war nun naheliegend, nach dem rubinoiden Additionsprodukt zu suchen, insbesondere für den Fall eines Donors, der nicht als Anion vorliegt; das Pyrromethenfragment läßt sich ja als ein vinyloges Azaanalogon der Carbonylgruppe auffassen und damit sollte auch eine Analogie zur Addition eines Nucleophils (Donors⁶, *DH*) an die Carbonylgruppe (1,6-Addition) bestehen, wie dies die folgende Formelübersicht zeigt:



Diese Reaktion sollte auf Grund der Analogie ein Gleichgewicht darstellen: ihr Produkt ist ein rubinoides System, das durch Absorptionsspektrometrie gut nachweisbar sein mußte. Wir haben zunächst versucht, die Grenzen dieser Reaktion abzustecken, um damit einen Überblick über die Art der möglichen Donoren zu erhalten. Als Modellsystem haben wir dazu das Aetiobiliverdin-IV- γ (1) verwendet, das sich schon mehrmals für solche Studien bewährt hat⁷. Im folgenden sind die Donoren in zwei Gruppen eingeteilt, nämlich in solche, die eine Addition erkennen lassen (I) und jene, bei denen dies auch unter extremen Bedingungen qualitativ nicht offenkundig wird (II); als Lösungsmittel diente im allgemeinen *DMSO*, nur bei den Versuchen, Donoren der Gruppe II zu addieren, wurden diese gelegentlich auch zugleich als Lösungsmittel benützt:

I. Ethanolamin, Morpholin, Piperidin, Aziridin, Methylamin, Glycinester, Ammoniak, Hydrazin, Hydroxylamin, Imidazol, 2-Mercaptoethanol, Cystein·HCl, Acetylaceton, Acetessigsäureethylester, Nitromethan, Hydrogensulfid, Cyanwasserstoffsäure.

II. *tert*-Butylamin, Hexamethyldisilazan, *N*-Methylanilin, 2-Aminopyridin, Formamid, Glycin, Methanol, Ethanol, Wasser.

Damit stehen die Grenzen der Reaktivität fest: ausreichend basische primäre und sekundäre, sterisch nicht gehinderte Amine geben diese Reaktion ebenso wie Thiole oder CH-acide Verbindungen. Das Gleichgewicht liegt für sterisch gehinderte und schwach basische Amine, Amide, Alkohole und Wasser nach qualitativen Abschätzungen extrem auf seiten der Edukte. Basierend darauf sollte nun einerseits experimentell der Ort des Angriffs eindeutig belegt werden können, andererseits aber auch die Reversibilität überprüft werden.

Additionsposition und Reversibilität

Die UV-VIS-Spektren in Abb. 1 zeigen klar, daß das Produktspektrum dem des rubinoiden Systems entspricht, das bei der bekannten Reduktion von **1** z. B. mit Natriumborhydrid⁸ erhalten wird. Somit ist der Ort des nucleophilen Angriffs des Donors Pyrrolidin in der Position 10 des Bilatriens weitgehend sicher. Daß diese Reaktion reversibel ist, zeigt einerseits die Abhängigkeit von der Basenkonzentration (durch Zugabe von Säure läßt sich das System „rücktitrieren“) und der massen- und kernresonanzspektrometrische Nachweis des Eduktes nach Abdampfen von Lösungsmittel und Base, andererseits die stark ausgeprägte, reversible Thermochromie: Bei geeigneten Konzentrationsverhältnissen ist es möglich, innerhalb eines Bereiches von 30°C einen vollständigen Farbumschlag von gelb über grün nach blau zu erzielen.

Eine gute Ergänzung dazu ist die Temperaturabhängigkeit der ¹H-NMR-Signale im Bereich der Methinprotonen von **1** in Gegenwart von Pyrrolidin. Abb. 2 zeigt, wie für ein rubinoides System (Biladien-ac) zu erwarten, *ein einziges* Signal im Bereich der Pyromethenon-methinprotonen (diese liegen in *DMSO* an der selben Stelle, wie jene des Bilatriens!) und *ein*, bei kleineren Frequenzen auftretendes Signal mit halber Intensität. Erhöhung der Temperatur führt auch hier zum ursprünglichen Bilatrien-abc-Spektrum, ein Vorgang, der beim Abkühlen wieder rückgängig gemacht wird. Die günstige Lage des Gleichgewichtes mit 2-Mercaptoethanol macht es möglich, auch das ¹H-NMR-Spektrum des Adduktes zu erhalten (vgl. Abb. 2).

Damit wurde festgestellt, daß die Addition eines Donors regioselektiv an der Position 10 erfolgt und daß dieser Vorgang reversibel ist.

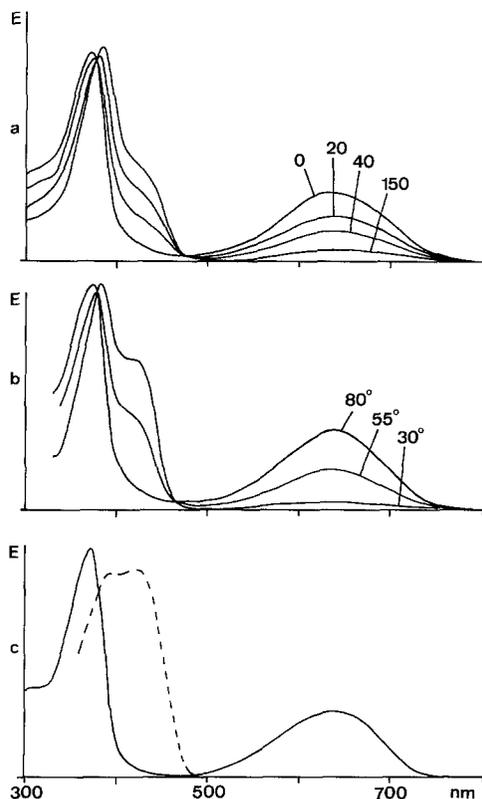


Abb. 1. *a*) **1** plus steigende Mengen Pyrrolidin in *DMSO* (Molverhältnis: 1:0 bis 1:150; *b*) **1** plus Pyrrolidin (Molverhältnis 1:150) in *DMSO* als Funktion der Temperatur; *c*) **1** (—), **1** plus NaBH_4 (---) in Methanol

Ein analoges Verhalten ist für das Partialstruktursystem „Pyrromethen“ (Ringe B + C des Bilatriens-abc) beschrieben, von dem lange bekannt ist, daß es offenbar reversibel Stickstoffbasen, CH-acide Verbindungen und Bisulfit an die Methinposition zu addieren vermag⁹. Im folgenden sei dieses Gleichgewicht quantitativ studiert und mit anderen bekannten Systemen verglichen.

Quantitative Untersuchungen des Gleichgewichtes $\mathbf{1} + \text{DH} \rightleftharpoons \mathbf{2}$

Um eine Analogie dieses Additions-gleichgewichtes mit jenem der Carbonylgruppe festzustellen, kann ein einfaches Kriterium angewendet werden: *Sander* und *Jencks* konnten nämlich zeigen¹⁰, daß es für die Addition von Donoren an Aldehyde eine lineare freie Enthalpie-Beziehung der Form $\log K^\circ = \Delta \cdot \gamma + A$ gibt (wobei K° die Gleichgewichtskonstante ist, Δ ein Maß für die Empfönd-

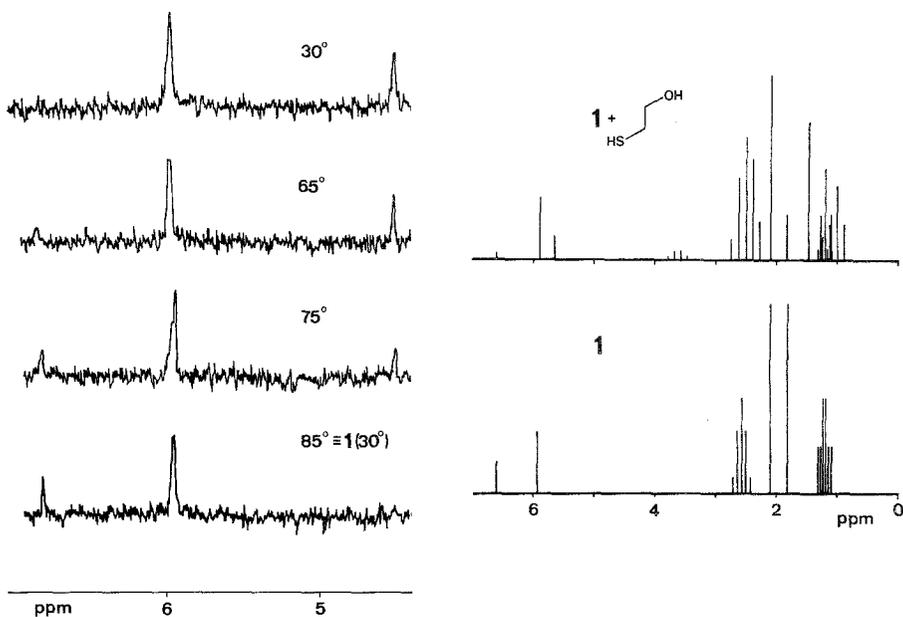


Abb. 2. ^1H -NMR-Spektren von **1** ($\text{DMSO}-d_6$) bei Zusatz von Pyrrolidin (Molverhältnis: 1:8,5) und deren Temperaturabhängigkeit, sowie von **1** + 2-Mercaptoethanol (Molverhältnis 1:1, 30°C , CDCl_3)

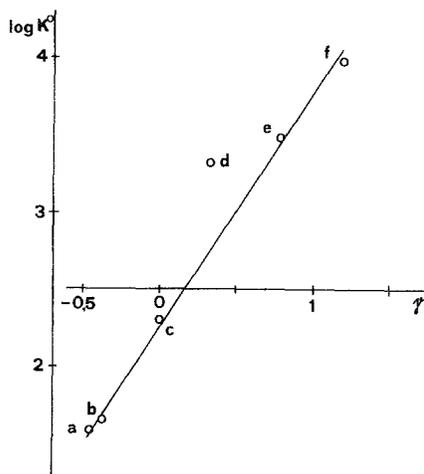


Abb. 3. Korrelation der Gleichgewichtskonstanten für das Gleichgewicht $\mathbf{1} + \text{DH} \rightleftharpoons \mathbf{2}$ (DMSO , 22°C) mit γ (*a* Morpholin, *b* Piperidin, *c* Methylamin, *d* 2-Mercaptoethanol, *e* Hydrazin, *f* Hydroxylamin)

lichkeit einer bestimmten Carbonylkomponente gegenüber einer Donorreihe darstellt, γ eine Art Donorparameter liefert, der von den genannten Autoren auf die Gleichgewichtskonstante des Systems Methylamin + Pyridin-4-carbaldehyd (Lösungsmittel: H_2O) normiert wurde und A eine für eine bestimmte Carbonylverbindung konstante Größe ist).

Die Korrelation der Gleichgewichtskonstanten der Addition einer Donorreihe an **1** mit dem γ -Wert ist in Abb. 3 dargestellt. Damit ist die Analogie dieses Gleichgewichtes mit jenem bei Carbonylverbindungen einwandfrei gegeben, und die Gliederung der Donorreihe in zwei

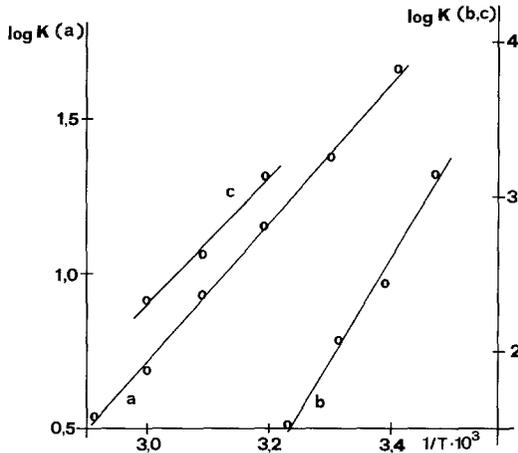


Abb. 4 Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichtes $1 + DH \rightleftharpoons 2$ mit $DH =$ Piperidin (a), Methylamin (b) und Hydroxylamin (c) in *DMSO*

Gruppen findet eine plausible Erklärung: Einerseits liegen die Gleichgewichtskonstanten für Bisulfit und HCN zu hoch, so daß wir genaue Werte von K° für diese beiden Donoren nicht bestimmen konnten (γ von HCN liegt bei +2,44 und für Bisulfit sogar bei +4,02), andererseits beträgt γ für Methanol -2,22, so daß auch hier die Bestimmung eines K° -Wertes illusorisch ist.

Für den letzteren Fall könnte man aus der Korrelation der Abb. 3 extrapolieren und kommt so zu einem Schätzwert von $K^\circ \approx 0,2$. Durch Differenz-UV-VIS-Spektroskopie konnten wir einen qualitativen Hinweis in dieser Richtung erhalten, wobei sich das Gleichgewicht ziemlich langsam einstellt (siehe auch unten). In der Literatur findet sich dazu ebenfalls ein Hinweis — der „Alterungseffekt“ in der Fluoreszenzspektroskopie von Biliverdindimethylester¹¹. Für Wasser ($\gamma = -3,58$) und die Amide ($\gamma_{\text{Formamid}} = -1,71$) ist die Situation analog.

Es sollte dann festgestellt werden, ob es über die lineare freie Enthalpiebeziehung hinaus Regelmäßigkeiten im Bereich der enthalpischen, aber insbesondere der entropischen Komponente gibt. Die Abb. 4 zeigt für drei Donorsysteme die Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichtes mit **1** und **2**, aus dem die Daten der Tabelle 1 folgen.

Tabelle 1. Freie Enthalpien (20°C), Enthalpie- und Entropie-Differenzen für das Gleichgewicht $\mathbf{1} + \text{DH} \rightleftharpoons \mathbf{2}(\text{DMSO})$; kJ mol^{-1} bzw. $\text{J mol}^{-1}\text{grad}^{-1}$

Donor	ΔG°_{20}	ΔH°	ΔS°
Piperidin	— $9,2 \pm 0,5$	$41,8 \pm 0,8$	176 ± 4
Methylamin	— $15,0 \pm 0,8$	$126,0 \pm 2,5$	485 ± 10
Hydroxylamin	— $22,2 \pm 1,1$	$79,5 \pm 1,6$	339 ± 7

Wie durch Abb. 3 belegt ist, wird die Beziehung von Sander und Jencks bei Raumtemperatur gut erfüllt. Da Δ und γ aber für Reaktionen in kondensierter Phase, wenn man die elektronische Anregung der Reaktionspartner ausschließt, nicht temperaturabhängig sein können, bleibt nur A als Funktion der Temperatur. Damit läßt sich die oben genannte Beziehung in die temperaturabhängige Form $\log K^\circ(T) = \Delta \cdot \gamma + A(T_0) + \tilde{A}(\Delta T)$ mit $\Delta T = T - T_0$ bringen. Die Tabelle 1 belegt nun die lineare Beziehung der Form $\Delta H^\circ = \beta \cdot \Delta S^\circ$, womit man $\Delta G^\circ = (\beta - T) \Delta S^\circ$ ausdrücken kann (vgl. ^{11a}). ΔG° ist also, wie aus Tab. 1 folgt, oberhalb von -13°C entropisch bestimmt ($T \Delta S^\circ > \Delta H^\circ$).

Verknüpfung der beiden Beziehungen $\log K^\circ(T) = \Delta \cdot \gamma + A(T_0) + \tilde{A}(\Delta T)$ und $\Delta G^\circ = (\beta - T) \Delta S^\circ$ liefert $\log k^\circ(T) = (\beta - T_0) \Delta S^\circ - \Delta T \cdot \Delta S^\circ$ woraus folgt, daß $\Delta S^\circ [\Delta \cdot \gamma + A(T_0) \equiv (\beta - T_0) \cdot \Delta S^\circ]$ und $\Delta H^\circ [\tilde{A}(\Delta T) \equiv \Delta T \cdot \Delta S^\circ; \Delta H^\circ = \beta \Delta S^\circ]$ mit γ korrelieren sollten. Dies ist aber, wie man aus Tab. 2 entnehmen kann, nicht der Fall. Der Grund hierfür ist sehr wahrscheinlich darin zu suchen, daß K°_{exp} nicht die Gleichgewichtskonstante des einleitend gegebenen einfachen Gleichgewichts ist, sondern die Gesamtkonstante $K^\circ_{\text{exp}} = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \dots$ eines Gleichgewichtssystems.

Hinweise auf den Additionsschritt sind aus der Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeiten zu erwarten. Piperidin, Ethanolamin, Morpholin etc. reagieren innerhalb von Sekundenbruchteilen zum Gleichgewichtszustand, wogegen z. B. für HCN etc. relativ lange Zeiten für die Einstellung des Gleichgewichtszustandes erforderlich sind. Methylamin und Hydroxylamin liegen diesbezüglich in einem meßtechnisch bequem zugänglichen Bereich. Wie die Abb. 5 zeigt, wird für die Bildungsreaktion von **2** ein Zeitgesetz 2. Ordnung (siehe exper. Teil) ausgezeichnet erfüllt. Aus dem Anstieg der einzelnen Geraden lassen sich die Geschwindigkeiten, die in Tab. 2 enthalten sind, errechnen — deren Temperaturabhängigkeit ist in Abb. 6 dargestellt, woraus die Aktivierungsgrößen der Tab. 3 bestimmt wurden.

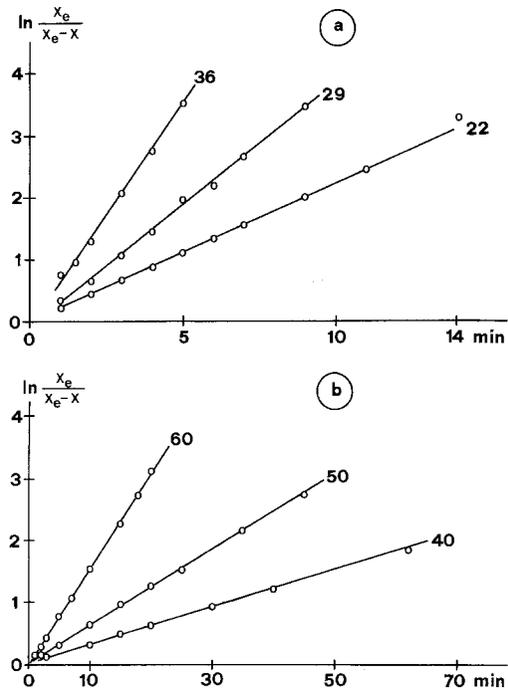


Abb. 5. Geschwindigkeiten für die Reaktion von **1** mit Methylamin (a) und Hydroxylamin (b) in *DMSO* bei verschiedenen Temperaturen (°C)

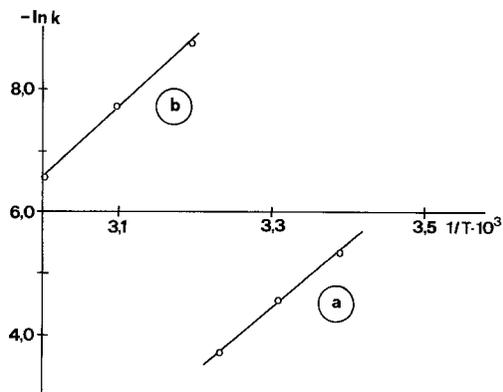


Abb. 6. Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten von **1** mit Methylamin (a) und Hydroxylamin (b) in *DMSO*

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten ($\text{mol dm}^{-3} \text{min}^{-1} \times 10^4$) der Reaktion von **1** mit Methylamin und Hydroxylamin (DMSO)

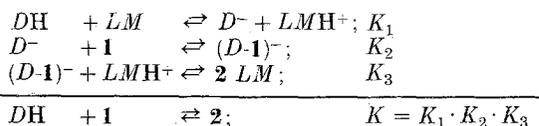
Donor	Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)					
	22	29	36	40	50	60
Hydroxylamin				1,6	4,4	13,6
Methylamin	46,3	101	241			

Tabelle 3. Aktivierungsgrößen (kJ mol^{-1} , bzw. $\text{J mol}^{-1} \text{grad}^{-1}$) für die Reaktion von **1** mit Methylamin und Hydroxylamin (DMSO)

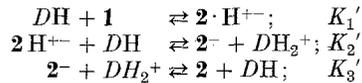
Donor	ΔG_{40}^{\ddagger}	ΔH^{\ddagger}	ΔS^{\ddagger}
Hydroxylamin	$99,1 \pm 5,0$	$89,5 \pm 1,8$	-29 ± 1
Methylamin	$85,2 \pm 4,3$	$86,5 \pm 1,7$	-4 ± 1

Der Übergangszustand für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt liegt nach diesen Daten (Abb. 5, 6 und Tab. 2, 3) eher näher bei den Edukten, da zwischen Gleichgewichtslage und Geschwindigkeiten eine inverse Beziehung herrscht. Große Gleichgewichtskonstanten sind offensichtlich mit geringen Geschwindigkeiten der Gleichgewichtseinstellung behaftet, eine Regelmäßigkeit, die aber — soweit sich dies qualitativ abschätzen läßt — unter Umständen von Alkoholen durchbrochen wird. Die Aktivierungsenthalpie ist für die beiden näher untersuchten Donoren praktisch gleich groß, so daß der Unterschied in der Aktivierungsbarriere (d. h. ΔG^{\ddagger}) entropisch bestimmt ist. Ein Bild für den Additionsschritt nach der Art eines „approach control“-Modells, wie es ja auch in der Carbonylgruppen-Chemie verwendet wird¹², scheint demnach für die Beschreibung dieser Reaktion adäquat.

Diese ausgeprägte entropische Kontrolle sowohl des Gleichgewichtes als auch der daran beteiligten Reaktionen, sowie die nähere Analyse der energetischen Verhältnisse des Gleichgewichtes (siehe S. 165) legt eine Abschätzung des Lösungsmiteleinflusses nahe. Die Gleichgewichtskonstanten der Tab. 4 konnten mit keinem der zahlreichen, in der Literatur enthaltenen Lösungsmittelparameter¹³ korreliert werden. Dies deutet darauf hin, daß ein Gleichgewichtssystem der Art ($LM = \text{Lösungsmittel}$) vorliegen könnte.



Da aber weder ausreichende Daten über die Solvolyse von Piperidin in verschiedenen Lösungsmitteln noch über die Gleichgewichte, die durch K_2 und K_3 beschrieben werden, vorliegen [das Anion ($D-1$)⁻ ist spektroskopisch, wie die abgebildeten UV-VIS-Spektren zeigen, nicht nachweisbar] kann man die Daten der Tab. 4 nur als einen Hinweis betrachten. Eine weitere Möglichkeit stellt die direkte Addition des neutralen Donors zum Zwitterion mit anschließender Deprotonierungs-Deprotonierung dar:



Aber auch hier finden sich keine Hinweise in den UV-VIS-Spektren, die auf ein Zwitterion schließen lassen.

Abschließend ist für den mechanistischen Bereich zu sagen, daß das in der Formelübersicht vorgestellte Gleichgewicht offenbar ein Gleichgewichtssystem darstellt, was aus der Analyse der Temperaturabhängigkeit und der Lösungsmittelabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten folgt. Auch das „inverse Verhalten“ von Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten ist ein Hinweis in diese Richtung. Nichtsdestoweniger scheint uns die empirische Verwendung der Gesamtgleichgewichtskonstante, wie sie aus den UV-VIS-spektroskopischen Messungen unmittelbar ableitbar ist (isosbestische Punkte!), für die Ableitung der Analogie zwischen der Addition eines Donors an ein Bilatrien-abc mit jener an die Carbonylgruppe gerechtfertigt.

Tabelle 4. Lösungsmittelabhängigkeit des Gleichgewichtes $\mathbf{1} + \text{Piperidin} \rightleftharpoons \mathbf{2}$

Lösungsmittel	K° (20 °C)	ΔH° (kJ mol ⁻¹)	ΔS° (J mol ⁻¹ grad ⁻¹)
Isopropanol	0,2		
Chloroform	0,3		
Pyridin	0,4	30 ± 0,6	96 ± 2
Benzol	4,6		
Nitromethan*	4,8		
Tetrachlorkohlenstoff	6,0		
Triethylamin	8,4	42 ± 0,8	159 ± 3
Dimethylformamid	11,0		
DMSO	44,5	41,8 ± 0,8	176 ± 4

* Wegen der langsamer Addition des Lösungsmittels (vgl. S. 160, 167) auf die Zeit $t = 0$ extrapoliert.

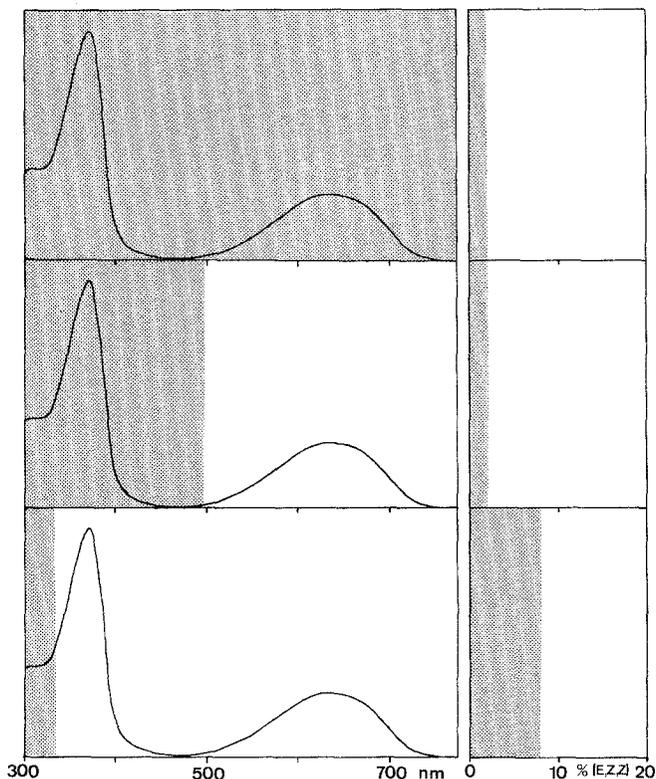


Abb. 7. Photoisomerisierung von (Z,Z,Z) -**1** an Al_2O_3 unter Verwendung von Kantenfiltern [die ausgeblendeten Teile des Spektrums sowie der Anteil (E,Z,Z) -**1** im Produktgemisch sind schattiert dargestellt]

Praktische Konsequenzen

Zum Mechanismus der Photoisomerisierung von Bilatrienen im adsorbierten Zustand

Die Photoisomerisierung eines (Z,Z,Z) -Bilatriens läßt sich nur durch die Anwendung von Kunstgriffen bewerkstelligen: Entweder man verzerrt das System etwas durch *N*-Alkylierung, was dann die Reaktion auch in homogener Lösung ermöglicht^{1,14}, oder man adsorbiert dieses Diastereomere an Aluminiumoxid oder Silikagel¹⁵. Für die letztere Variante konnten wir bisher keine Erklärung beibringen; wir haben angenommen, daß durch die Adsorption die geometrischen Verhältnisse im Bereich der Pyromethenpartialstruktur so weit verändert werden, daß die Reaktion dann ablaufen kann.

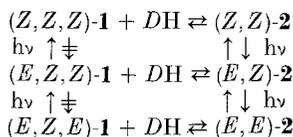
Die obigen Untersuchungen lassen diesen Vorgang aber nun in neuem Licht erscheinen: Die freien Hydroxylgruppen des Adsorbens

wirken offenbar als Donoren für eine Addition an C-10 des Bilatriens-abc (dies gibt sich durch die Gelbfärbung von Chromatographiesäulen beim Chromatographieren von Bilatrienen-abc zu erkennen!). Das dermaßen in rubinoider Form an das Adsorbens fixierte System zeigt, wie alle bifunktionellen Systeme¹⁶ die Photoisomerisierung — gründliche Elution führt dann zum Photoisomerisierungsprodukt. Diese Vermutung läßt sich experimentell sehr einfach verifizieren:

In Abb. 7 ist das Ergebnis eines Experimentes dargestellt, bei dem man **1** in der üblichen Weise an Al_2O_3 adsorbierte¹⁵ und dann sowohl im Dunkeln, als auch unter Verwendung zweier Kantenfilter 30 min mit Licht behandelte — die übliche Aufarbeitung (siehe exper. Teil) gab die im rechten Teil gezeigte Produktverteilung, die beweist, daß nur solches Licht zur Photoisomerisierung führt, das den Wellenlängenbereich der rubinoiden Absorption enthält. Die Dunkelreaktion ist offenbar auf eine Verschiebung des thermodynamischen Gleichgewichtes zwischen den Diastereomeren durch die Adsorption bzw. Addition zurückzuführen: Zur Ergänzung haben wir auch das Gleichgewicht von (*E,Z,Z*)-**1** mit Piperidin in *DMSO* untersucht. Ein $\Delta G_{20}^\circ = -13,2 \text{ kJ mol}^{-1}$ weist eine etwa sechsmal höhere Stabilität des (*E,Z*)-Adduktes aus (vgl. Tab. 1). Der allgemeine Ablauf der Reaktion ist im Schema 1 skizziert.

Die Photoisomerisierung von (Z,Z,Z)-Bilatrienen in homogener Lösung

Schema 1



Die bisherigen Ergebnisse führen zum Schema 1, aus dem einerseits abzulesen ist, daß für die Verwendung eines Donors die Photoisomerisierung auch in homogener Phase ablaufen sollte und andererseits auf diese Weise auch das bislang noch nicht erhaltene (*E,Z,E*)-**1** zugänglich sein könnte; dieses hat sich in adsorbiertem Zustande (wahrscheinlich wegen der geringen Menge, in der es gebildet wird und seinem zu erwartenden extremen Haftvermögen an der Adsorbensphase) bisher dem Nachweis entzogen. Im experimentellen Teil findet sich eine Vorschrift, nach der gegenüber dem Adsorptionsverfahren¹⁵ wesentlich verbesserte Ausbeuten an (*E,Z,Z*)-**1** durch Photoisomerisierung in homogener Lösung erhalten werden können:

Als Donor wird hierbei 2-Mercaptoethanol eingesetzt, das sich durch Ausschütteln mit wäßrigem Alkali ohne Verluste aus dem Addukt eliminieren läßt — die Verwendung von Cystein ist ebenso einfach, da zur Abtrennung nur Schütteln mit Wasser nötig ist (das Addukt wird aber photochemisch langsam zersetzt). Aus einem Ansatz dieser Art konnte auch (*E,Z,E*)-1 isoliert werden, dessen Daten im experimentellen Teil enthalten sind; in Abb.8 sind die UV-VIS-Spektren von (*Z,Z,Z*)-1 und (*E,Z,E*)-1 einander gegenübergestellt.

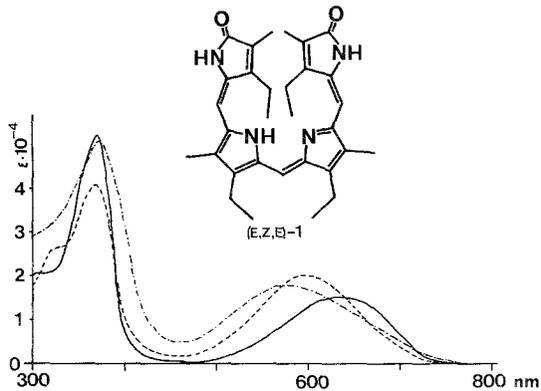
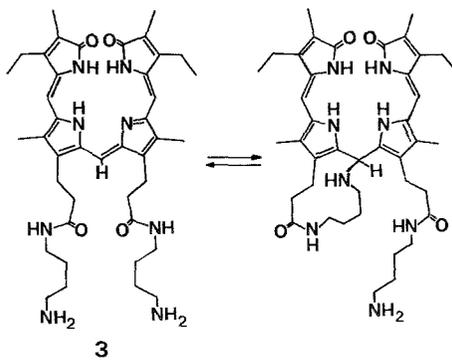


Abb. 8. UV-VIS-Spektren von (*Z,Z,Z*)-, (*E,Z,Z*)- und (*E,Z,E*)-1 (—, — — —, — · — ·) in CHCl_3

Ein Modell-Bilatrien-abc für die intramolekulare Addition



Bilatriene-abc, die in natürlichen Systemen eine Rolle als Energieüberträger oder Photorezeptoren spielen, sind in der Regel mit Proteinen vergesellschaftet¹⁷. Da diese Proteine gegebenenfalls über freie

Donoren (N oder S) verfügen, schien es interessant, in Hinblick auf diese Problematik ein Modell für die intramolekulare Addition zu konzipieren: (Z,Z,Z)-**3** konnte durch Amidierung des entsprechenden, (Z,Z,Z)-konfigurierten Dimethylesters mit Butylendiamin erhalten werden und repräsentiert damit ein verdinoides System, das in einer

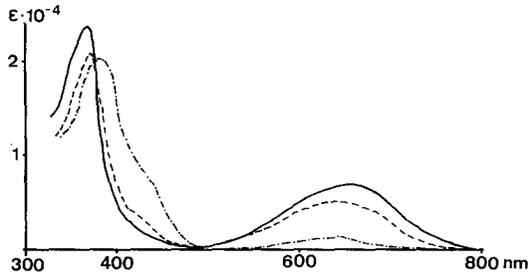


Abb. 9. UV-VIS-Spektren von **3** in CHCl_3 (—), DMF (---) und DMSO (— · — ·) bei 20°C

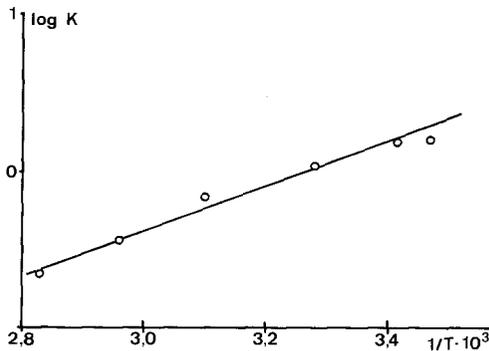


Abb. 10. Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichtes von **3** mit dessen intramolekularem Addukt in DMSO

Peptidseitenkette in Nachbarschaft des Chromophors über einen Donor verfügt.

Dieses System zeigt in drei „extremen“ Lösungsmitteln (vgl. Tab. 4!) das erwartete Verhalten (vgl. Abb. 9).

In Chloroform und auch DMF liegt das Gleichgewicht weitgehend auf der Seite des Eduktes, wogegen sich für DMSO ein $K_{20}^\circ = 1,4$ ableiten läßt. Dieses K_{20}° erhielt man aus der Extrapolation der nur schwach geneigten Geraden (d. h. die intermolekulare Addition ist

kaum von Bedeutung), welche aus der Auftragung von K_{20}° gegen die Konzentration von **3** resultiert — es ist also eine Größe, die für den intramolekularen Additionsprozeß charakteristisch ist.

Aus der in Abb. 10 dargestellten Temperaturabhängigkeit dieses Gleichgewichtes (die Reversibilität konnte in diesem Experiment sichergestellt werden) erhält man $\Delta H^{\circ} = 25,9 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $\Delta S^{\circ} = 90 \pm 4 \text{ J mol}^{-1} \text{ grad}^{-1}$.

Dabei liegt ΔH° etwas unterhalb des Bereiches der intermolekularen Addition von Aminen (vgl. Tab. 1), wogegen ΔS° gegenüber den intermolekularen Vorgängen bei **1** erwartungsgemäß reduziert ist.

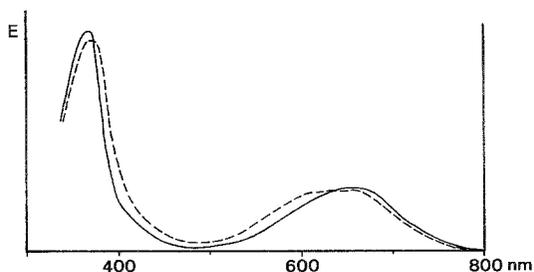


Abb. 11. Bestrahlung (—) einer Lösung von **3** (---) in *DMSO* (20°)

Setzt man eine Lösung von **3** in *DMF* oder *DMSO* dem sichtbaren Licht aus, so erhält man das in Abb. 11 gezeigte Bild, das eine glatte Einstellung des Photostationärzustandes in homogener Lösung beweist, wie sie aus der Anwendung des Schema 1 zu erwarten ist.

Somit konnte gezeigt werden, daß das intramolekulare Addukt dieser Art (Donor N oder S) der Photoisomerisierung unterliegt und daher unter Umständen eine gewisse Rolle im Phototransformationsgeschehen natürlicher Systeme übernehmen könnte.

Dank

Die vorliegende Untersuchung wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Für die Aufnahme von Spektren danken wir den Herren Dr. A. Nikiforov und Dr. W. Silhan.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte bestimmte man mit einem *Kofler*-Heiztischmikroskop (Reichert). Die UV-VIS-, $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und M-Spektren erhielt man auf den CARY-15-, UVICON-800-, EM-360-, XL-100-, Infracord-237- und MAT-CH-7- bzw. CH-15-Spektrometern. Die verwendeten Lösungsmitteln und Donoren waren von spektroskopischer — bzw. p. A. — Qualität.

Die Gleichgewichts- und kinetischen Messungen nahm man in thermostatierten Quarzküvetten ($T \pm 0,1^\circ$) von 1—10 mm Schichtdicke unter Luft- und Licht-Ausschluß vor. Für die Experimente in Abb. 7 verwendete man eine 1000 W Halogenlampe und die Kantenfilter WG 335 und GG 495 (Schott).

Die Darstellung von (Z,Z,Z)-1 und (E,Z,Z)-1 wurde bereits mitgeteilt^{15, 18}.

Für die Auswertung der kinetischen Daten der Gleichgewichtsreaktion $A + B = X$ gilt¹⁹: $dx/dt = k_1(a_0 - x)(b_0 - x) - k_{-1}x$ (mit a_0, b_0 , den Konzentrationen an A und B zur Zeit $t = 0$). Da $b_0 \gg x$, wird $(b_0 - x) = b_0$ gesetzt, wodurch sich die Ausgangsbeziehung zu $dx/dt = k_1'(a_0 - x) - k_{-1}x$ vereinfacht. Integration liefert $k_1' = (x_e/a_0 t) \cdot \ln(x_e/x_e - x)$, wobei $k_1' = k_1 \cdot b_0$ und x_e die Konzentration von X bei währendem Gleichgewicht ist. Daraus folgt dann die verwendete Beziehung $k_1 \cdot t = (x_e/a_0 b_0) \cdot \ln(x_e/x_e - x)$.

Photoisomerisierung von (Z,Z,Z)-1 in homogener Lösung

100 mg (Z,Z,Z)-1¹⁸ werden in 200 ml absol. DMSO gelöst, 5 ml 2-Mercaptoethanol zugegeben und am Hochvakuum entgast. Unter Eiskühlung wird nun so lange gerührt, bis sich das Gemisch rein gelb gefärbt hat. Dann bestrahlt man 1 h bei 20°C mit einer 1000 W Halogenlampe. Man fügt nun 100 ml CHCl_3 zu und gießt in eine eiskalte Mischung von 500 ml 5% KOH und 100 ml CHCl_3 . Nach nochmaligem Waschen der rein blauen organischen Phase mit 500 ml 5% KOH und 3×500 ml H_2O rotiert man im Vak. ab und trennt die Diastereomeren am Dünnschichtchromatogramm (Silikagel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} - 20/1$)¹⁵. Man erhält dabei in der Reihenfolge ihrer chromatographischen Wanderungsgeschwindigkeiten:

60 mg (60% d. Th.) (Z,Z,Z)-1,
35 mg (35% d. Th.) (E,Z,Z)-1 und
0,3 mg (0,3% d. Th.) (E,Z,E)-1

vom Schmp. 260°C.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 100 MHz): 6,72 (s, H-10), 6,14 (s, H-5 + H-15), 2,46 (m, 4 CH_2CH_3), 1,96 (s, CH_3 -7) + CH_3 -13), 1,79 (s, CH_3 -2 + CH_3 -18), 1,12 (t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3 -8 + CH_2CH_3 -12), 0,74 (t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3 -3 und CH_2CH_3 -17) ppm.

IR (KBr, CHCl_3): im Carbonylbereich praktisch deckungsgleich mit jenen der Diastereomeren.

MS (70 eV): deckungsgleich mit jenen der Diastereomeren.

UV-VIS: siehe Abb. 8.

(Z,Z,Z)-8,12-Bis-[2-(4-aminobutyl)-aminocarbonylethyl]-3,17-diethyl-1,19-dioxo-2,7,13,18-tetramethyl-1,19,22,24-tetrahydro-21H-bilin [3; $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_4$]

100 mg (0,16 mmol) (Z,Z,Z)-8,12-Bis-(2-methoxycarbonylethyl)-3,17-diethyl-1,19-dioxo-2,7,13,18-tetramethyl-1,19,22,24-tetrahydro-21H-bilin¹⁸ wurden in 1 ml frisch destilliertem 1,4-Diaminobutan gelöst. Diese gelbe Lösung rührte man 2 h bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtausschluß. Anschließend erwärmte man auf 60°C (0,5 h) und goß nach dem Abkühlen auf 50 ml eiskaltes Chloroform. Die organische Phase wurde $5 \times$ mit 200 ml H_2O gewaschen und dann $3 \times$ mit 50 ml 5% HCl extrahiert. Die vereinigten Extrakte brachte man mit 2N-NaOH auf pH 10 und schüttelte 3×50 ml CHCl_3 aus. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 wurde abrotiert und chromatographisch aufgetrennt (Kieselgel-60, Methanol/25% wäbr. $\text{NH}_3 = 7/3$). Die am langsam-

sten wandernde blaue Fraktion war das gesuchte Material (*Z, Z, Z*)-**3**. Ausbeute 40 mg (34% d. Th.); Schmp.: Zers. über 130 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 100 MHz): 6,80 (s, 1 H, —CH=), 5,82 (s, 2 H, —CH=), 3,22 (m, 4 H), 2,94 (m, 8 H), 2,46 (m, 8 H), 2,09 (s, 6 H, CH₃-7 + CH₃-13), 1,80 (s, 6 H), CH₃-2 + CH₃-18), 1,20 (m, 14 H) ppm.

IR (CDCl₃): ν = 3 500, 3 345, 2 850, 2 230, 1 695, 1 660, 1 595, 1 095, 1 055 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ_{max} = 640 (6 600), 368 (23 600) nm (ε).

Literatur

- ¹ 34. Mitt.: *H. Falk* und *K. Thirring*, *Z. Naturforsch. im Druck*.
- ² *J. H. Fuhrhop* und *J. Subramanian*, *Phil. Trans. R. Soc. London*, **B 273**, 335 (1976).
- ³ *H. Falk* und *G. Höllbacher*, *Mh. Chem.* **109**, 1429 (1978).
- ⁴ *J. V. Bonfiglio*, *R. Bonnett*, *M. B. Hursthouse*, *K. M. A. Malik* und *S. C. Naithan*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 829.
- ⁵ *H. Falk* und *T. Schlederer*, *Mh. Chem.* **109**, 1013 (1978).
- ⁶ Zu dieser Bezeichnungsweise vgl.: *D. Seebach*, *Ang. Chem.* **91**, 259 (1979) und *V. Gutmann*, *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*. New York: Plenum Press. 1978.
- ⁷ Siehe die vorangegangenen Mitt. der Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente.
- ⁸ *M. S. Stoll* und *C. H. Gray*, *Biochem. J.* **163**, 59 (1977).
- ⁹ *Z. B.*: *C. D. Nenitzescu*, *Bull. Soc. Chim. Romania* **11**, 37 (1929); *K. J. Brunings* und *A. H. Corwin*, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 593 (1942); *A. Treibs*, *E. Herrmann*, *E. Meissner* und *A. Kuhn*, *Ann. Chem.* **602**, 153 (1957); *A. C. Jain* und *G. W. Kenner*, *J. Chem. Soc.* **1959**, 185; *A. Treibs* und *R. Zimmergaller*, *Ann. Chem.* **664**, 140 (1963).
- ¹⁰ *E. G. Sander* und *W. P. Jencks*, *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 5154 (1968).
- ¹¹ *R. Gautron*, *P. Jardon*, *C. Pétrier*, *M. Choussy*, *M. Barbier* und *M. Vuillaume*, *Experientia* **32**, 1100 (1976); *A. R. Holzwarth*, *H. Lehner*, *S. E. Braslavsky* und *K. Schaffner*, *Ann. Chem.* **1978**, 2002.
- ^{11a} Vgl. *J. E. Leffler* und *E. Grunewald*, *Raths and Equilibria of Organic Reactions*, S. 317. New York: Wiley. 1963.
- ¹² Siehe die Lehrbücher der organischen Chemie zur *Cram'schen Regel*.
- ¹³ Siehe die jüngste Übersicht über dieses Gebiet: *C. Reichardt*, *Ang. Chem.* **91**, 119 (1979).
- ¹⁴ *H. Falk* und *K. Thirring*, *Z. Naturforsch.* **34 b**, 1448 (1979).
- ¹⁵ *H. Falk* und *K. Grubmayr*, *Ang. Chem.* **89**, 487 (1977); *H. Falk*, *K. Grubmayr*, *E. Haslinger*, *T. Schlederer* und *K. Thirring*, *Mh. Chem.* **109**, 1451 (1978).
- ¹⁶ Vgl. dazu: *H. Falk*, *K. Grubmayr* und *T. Schlederer*, *Mh. Chem.* **109**, 1191 (1978).
- ¹⁷ Siehe die Übersichtsartikel von *H. Scheer* und *W. Rüdiger* in: *Plant Growth and Light Perception*, *Ann. Eur. Symp. on Photomorphogenesis*. Aarhus, 1978, S. 25 und 53.
- ¹⁸ *H. Falk* und *K. Grubmayr*, *Synthesis* **1977**, 614.
- ¹⁹ Vgl. dazu z. B. *K. J. Laidler*, *Chemical Kinetics*. New York: McGraw-Hill. 1965.