

Reaktivität der Pyrrolpigmente, 2. Mitt.¹: Deprotonierung von 3-Pyrrolin-2-onen

Josep M. Ribó*, Maria D. Masip und Asuncion Vallès

Departament de Química Orgànica, Facultat de Química,
Universitat de Barcelona, Barcelona-28, Spanien

(Eingegangen 1. Juli 1980. Angenommen 7. August 1980)

Reactivity of Pyrrole Pigments, II.: Deprotonation of 3-Pyrrolin-2-ones

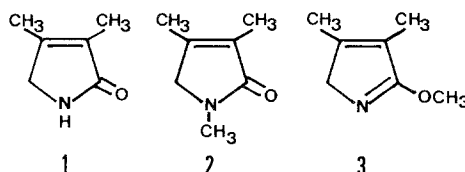
Deprotonation of 3,4-dimethyl-3-pyrrolin-2-on (**1**) in *t*-butyl alcohol/potassium *t*-butoxide solutions takes place on the N atom, as shown by ¹H/²H exchange and *pK_a* determinations of **1** (*pK* = 17.1), 1,3,4-trimethyl-3-pyrrolin-2-one (*pK_a* = 17.6), and 3,4-dimethyl-5-methoxy-2*H*-pyrrole (*pK_a* = 16.7). The SCF—MO approximation MINDO/3 indicates, however, that in the gas phase deprotonation of **1** should occur at the C atom.

(*Keywords: Acidity of NH and CH; Bile pigments; MINDO/3; 3-Pyrrolin-2-ones*)

Einleitung

Die Deprotonierung von Partialstrukturen von Gallenpigmenten wurde von *Falk* et al.² studiert, man kam aber zu keinen schlüssigen Aussagen über die Stelle, an der die Deprotonierung der 3-Pyrrolin-2-one einsetzt. 3-Pyrrolin-2-on ist das einfachste Strukturelement der Gallenpigmente und findet sich in den Chromophoren der Phycoerytrine. Bei den Phycoerytrinen handelt es sich um photosynthetisch aktive Proteine, die in vielen Rotalgen und auch in einigen Grünblau-

Schema 1



algen enthalten sind³. Die Struktur des Chromophors von Phycoerytrin-B und -C kann heute als geklärt angesehen werden (siehe Abb. 1). In Ring IV erkennen wir die Struktur, deren einfachster Vertreter 3-Pyrrolin-2-on ist.

Besser als durch 3-Pyrrolin-2-on läßt sich Ring IV durch 3,4-Dimethyl-3-pyrrolin-2-on (**1**) repräsentieren; außerdem spielt die Dialkylierung eine entscheidende Rolle für die Existenz von **1** als einzigem Tautomeren.

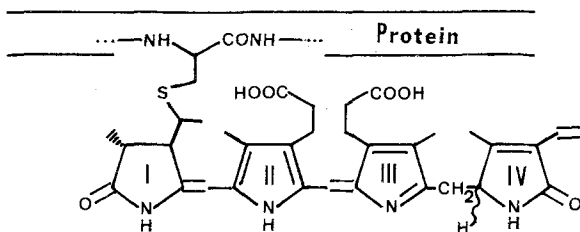
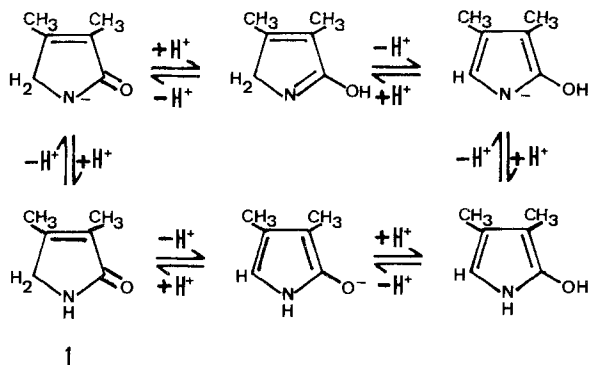


Abb. 1. Phycoerytrin-B

Aus **1** erhält man durch N- oder C-Deprotonierung zwei verschiedene Anionen (siehe Schema 2). Es sei darauf hingewiesen, daß durch Prototropie ein drittes Anion erhaltbar ist, und zwar dasselbe, das bei der N-Deprotonierung von 3,4-Dimethyl-2-hydroxy-1H-pyrrol oder bei der C-Deprotonierung von 3,4-Dimethyl-5-hydroxy-2H-pyrrol entsteht.

Schema 2



1

Das Studium der Deprotonierung von **1** erschien uns interessant, nicht nur in bezug auf seine Verwandtschaft mit den Phycoerytrinen, sondern weil diese Deprotonierung ein wichtiger Schritt auf dem

synthetischen Weg zu Pyrromethenonen⁴ und deren Arylanaloga ist. Die Kondensation von **1** mit Pyrrol-2-carbaldehyden und aromatischen Aldehyden in basischem Medium liefert nämlich 5-Ylidenderivate. N-alkylierte Verbindungen, wie z. B. **2**, reagieren nicht⁵, hingegen sind O-alkylierte Verbindungen, wie z. B. **3**, in der Literatur⁶ als geeignete Ausgangsprodukte beschrieben.

Wir haben die pK_a -Werte der schwachen Säuren **1**, **2** und **3** spektrophotometrisch bestimmt und den Austausch $^1\text{H}/^2\text{H}$ untersucht, um diese Fragen zu klären.

Amide^{7a} und ähnliche Verbindungen² haben $pK_a > 15$. **1**, **2** und **3** absorbieren jenseits von 230 nm, man braucht daher ein in diesem Bereich transparentes Lösungsmittel. Die Lösungen von Kalium *t*-Butoxyd in *t*-Butylalkohol sind bei geringer Schichtdicke genügend durchlässig und erlauben eine sichere Korrelation zwischen H_- -Werten⁸ und Basenkonzentrationen. Für eine Säuredissoziation ($A\text{H} \rightleftharpoons A^- + \text{H}^+$) gilt, wenn die *Hammetschen* Bedingungen^{9a} erfüllt sind, $H_- = pK_a - \log I$; $\left(I = \frac{[A\text{H}]}{[A^-]} \right)$. Die *Hammetschen* Bedingungen erfordern, daß der Quotient $f_A - f_{A\text{H}} \cdot f_{\text{OH}^-}$ gleich ist dem der Säuren, mit denen die H_- -Skala bestimmt wurde. Wenn aber diese Quotienten zueinander in einer linearen Korrelation stehen, so ist der Anstieg der Ausgleichsgeraden H_- gegen $\log I$ verschieden von eins¹⁰. Eine zweite Möglichkeit ist die Auswertung der Daten nach *Flexser*, *Hammitt* und *Dingwall*¹¹, die auf eine graphische Darstellung von $\varepsilon/h_- \cdot (\varepsilon - \varepsilon_{A^-}) = -1/K_a + \varepsilon_{A\text{H}}/h_- \cdot (\varepsilon - \varepsilon_{A^-})$ hinausläuft; ($\log h_- = -H_-$).

Ergebnisse und Diskussion

Deprotonierung und Elektronenspektren

Die Spektren der Anionen von **1**, **2** und **3** erhielt man aus den Extinktionskoeffizienten bei steigenden Mengen an Kalium *t*-Butoxyd. Die Reversibilität der Deprotonierung kontrollierten wir durch Verdünnung, Dünnschichtchromatographie und Massenspektrometrie.

Die erhaltenen spektralen Daten sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Für entsprechende Daten bei verschiedenen H_- -Werten siehe Abb. 2.

Tabelle 1. *Spektroskopische Daten für das Deprotonierungsgleichgewicht*

Verbindung	AH	A ⁻	λ für die
	λ _{max} nm (ε)	λ _{max} nm (ε)	pK _a -Messungen λ nm (ε _{AH} : ε _{A⁻})
1	209 (13 700)	227 (11 700)	235 (1 660:10 200)
2	212 (10 500)	228 (2 600)	210 (10 500:1 900 ^a)
3	200 (6 600)	227 (13 000)	227 (3 500:13 000)

^a Bestimmt durch graphisches Extrapolieren der UV-Spektren bis 210 nm.

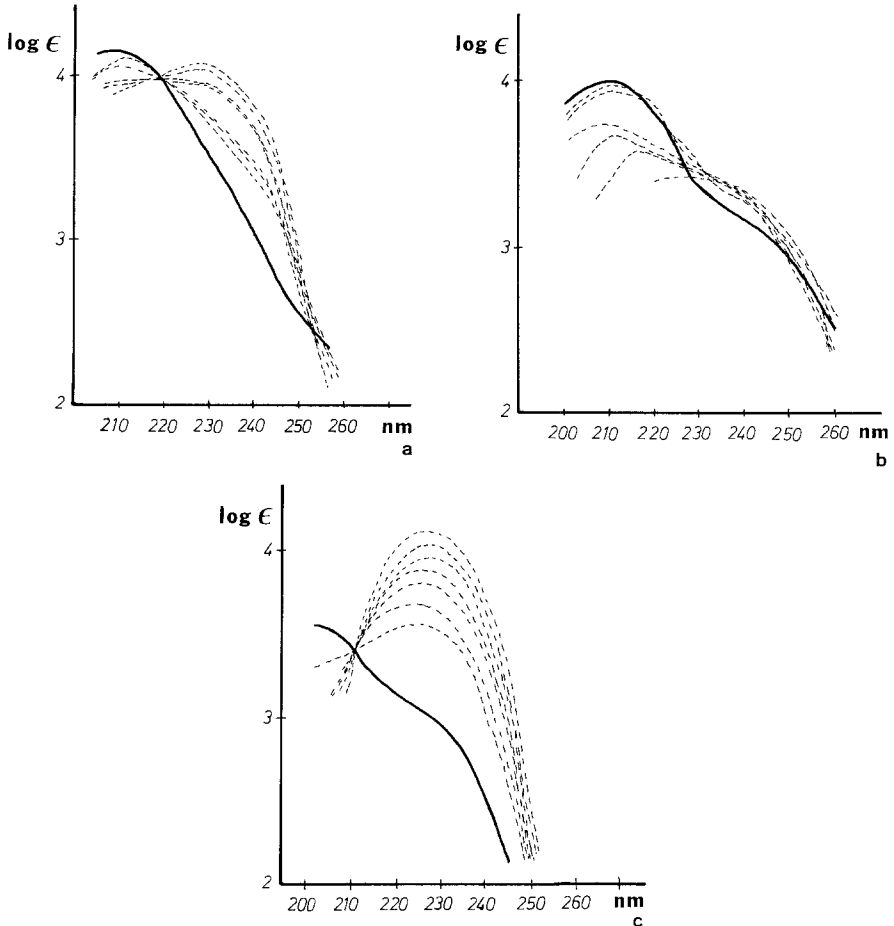


Abb. 2. UV-Spektren, *a* **1**; *b* **2**; *c* **3**, in *t*-Butylalkohol (—) und Kalium *t*-Butoxyd Lösungen (---) von verschiedenen H_- -Werten; *a* $H_- = 16,0$ bis $17,6$; *b* $H_- = 16,7$ bis $19,1$; *c* $H_- = 16,8$ bis $18,1$

Aus dem UV-Spektrum allein läßt sich die Struktur des Anions von **1** nicht ableiten. Die Lage der Absorption bei 227 nm kann nämlich sowohl einem konjugierten Amid^{7b} (unter Annahme einer bathochromen Verschiebung von 18 nm bei der Anionenbildung) als auch einem pyrrolischen System mit negativer Ladung (in Übereinstimmung mit der Literatur¹² und wegen der prinzipiellen Ähnlichkeit mit den Spektren der Anionen von **2** und **3**) zugeschrieben werden. Wohl aber unterscheiden sich die Extinktionskoeffizienten der Anionen von **1** und **2**, was mit gegebener Vorsicht gegen die C-Deprotonierung spricht.

pK_a-Werte

Abb. 2 zeigt die UV-Spektren von **1**, **2** und **3** in *t*-Butylalkohol/Kalium *t*-Butoxyd bei verschiedenen H_- -Werten. **1** und **3** besitzen einen isobestischen Punkt (siehe Abb. 3 a und 3 c), **2** hingegen nicht. Darin läßt sich der Medieneinfluß auf das UV-Spektrum erkennen, weil im Fall von **2** eine viel größere Änderung der Basenkonzentration notwendig ist als für **1** und **3**. Gleichzeitig mit der Basenkonzentration macht sich die Absorption der Lösungsmittel in verstärktem Maße bemerkbar, außerdem sind die ϵ -Werte für **2** (A_H und A^-) bei größeren Wellenlängen als 210 nm zu wenig unterschiedlich, um exakte Messungen durchführen zu können. Die pK_a -Werte von **2** sind daher mit einem größeren Fehler behaftet, wir erhielten auch einen schlechteren Korrelationskoeffizienten.

Tab. 2 zeigt die pK_a -Werte (ermittelt durch zwei verschiedene graphische Darstellungen; siehe Text der Einleitung).

Tabelle 2. pK_a -Werte^a von **1**—**3**

Verb.	nach ^b ; $H_- = pK_a - x \log f$			nach ^c	
	<i>r</i>	<i>x</i>	pK_a	<i>r</i>	pK_a
1	0,97	0,63 ± 0,03	17,09 ± 0,02	1,00	17,14 ± 0,09
2	0,87	0,97 ± 0,04	17,67 ± 0,03	0,93	17,55 ± 0,03
3 ^d	0,96	0,89 ± 0,05	16,63 ± 0,02	1,00	16,68 ± 0,09

^a Ausgleichsgerade, Fehlerrechnung und Korrelationskoeffizienten (*r*) erhalten durch Regressionsanalyse nach¹³. Die Anzahl der berechneten Spektren war 22 (für **1**), 36 (für **2**) und 13 (für **3**).

^b Siehe Text der Einleitung.

^c Siehe¹¹.

^d Siehe experimenteller Teil.

Beide Methoden geben für alle diese Substanzen ähnliche pK_a -Werte 16,6 (**3**), 17,1 (**1**) und 17,6 (**2**). Aus der Aciditätsordnung **3** > **1** > **2** läßt sich demnach nicht entscheiden, ob bei **1** C- oder N-Deprotonierung erfolgt. Die Reihung pK_a (**3**) > pK_a (**1**) und pK_a (**3**) > pK_a (**2**) wird verständlich, wenn man den Verlust des Doppelbindungscharakters der CO-Gruppe bei **1** und **2** berücksichtigt, sowohl bei C- als auch bei N-Deprotonierung.

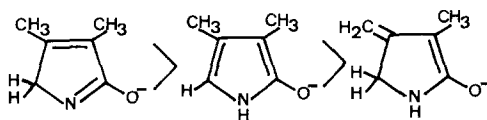
Deuteriumaustausch bei 1 und 2

3,4-Dimethyl-3-pyrrolin-2-on (**1**) zeigt in 0,4 M Lösungen in D₂O, 0,04 M-NaOD einen Austausch der CH₂-Wasserstoffe mit einer Halb-

wertszeit von 8 Minuten, ein ähnlicher Wert also wie der für 3-Pyrrolin-2-on bestimmte¹⁴. Die Austauschgeschwindigkeit der NH-Protonen ist bei diesen Bedingungen so schnell, daß sie durch ¹H-NMR nicht gemessen werden kann. Der Austausch am N erfordert, unterschiedlich zum Austausch an C, keine Rehybridisierung. Der Vergleich von Austauschgeschwindigkeiten an N- oder an C-5 ist somit kein Maß für die N- oder C-Deprotonierung.

Sehr wohl hingegen lassen sich die Austauschgeschwindigkeiten der CH₂-Wasserstoffe von **1** und **2** vergleichen, weil in beiden Fällen eine Rehybridisierung nötig ist und die kinetischen Verhältnisse den thermodynamischen ähnlich sind. Nach der Aciditätsordnung sollte **1** im Fall der C-Deprotonierung schneller austauschen als **2**. Experimente (0,4 M Lösungen in DMSO-d₆ unter Zugabe eines Äquivalents NaH) sprechen für eine N-Deprotonierung bei **1**. **2** tauscht die CH₂-Wasserstoffe so schnell aus, daß die Halbwertszeit nicht durch ¹H-NMR bestimmt werden kann. **1** ist gegen Ende der Reaktion des NaH mit DMSO-d₆, also nach etwa 15 Minuten, zu 70% an C-5 deuteriert. Die Methylprotonen an C-4 werden ebenfalls ausgetauscht, bei **1** relativ langsam (40% nach etwa 4 Stunden), bei **2** aber ziemlich schnell. Die Austauschgeschwindigkeit der Methylprotonen an C-4 von **2** und der Methylenprotonen von **1** besitzen dieselbe Größenordnung. Die Austauschgeschwindigkeiten der NH-Protonen von **1** und der Methylprotonen von **2** sind einander ebenfalls ähnlich. Damit ergibt sich die nachfolgende Stabilitätsreihe der möglichen Anionen von **1**:

Schema 3



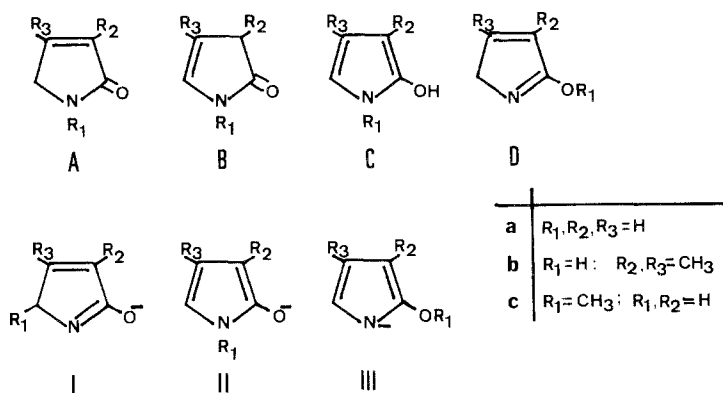
Wir wählen hier die NH- und nicht die OH-Tautomeren, weil die MINDO/3-Rechnungen zeigen, daß solche Strukturen stabiler sind.

MINDO/3-Rechnungen

Wir haben die experimentellen Befunde durch quantenmechanische semiempirische MO—SCF-Rechnungen mittels MINDO/3¹⁵ überprüft. Die Tabelle 3 zeigt die errechneten Standardbildungsenthalpien für einige Moleküle und Anionen, die in Schema 4 angeführt sind.

Die Resultate stimmen nicht mit den experimentellen Befunden überein, trotzdem lassen sich aus ihrer Analyse einige interessante Schlußfolgerungen ziehen.

Schema 4

Tabelle 3. Standardbildungsenthalpien (ΔH_B°), erhalten durch MINDO/3-Rechnungen

System	ΔH_B° (kJ mol ⁻¹)	System	ΔH_B° (kJ mol ⁻¹)
A a	-140,8	I a	-117,2
B a	-153,7	II a	-158,3
C a	-125,4	III a	-71,6
D a	-79,6	I b	-207,8
		II b	-268,2
		III b	-193,7
A c	-80,7	II c	-114,8
D c	-40,8	III c	-50,4

Die gefundene Stabilitätsordnung **B a** > **A a** > **C a** geht nicht konform mit der durch die MO—SCF-Methode der π -Elektronen-näherung erhaltenen¹⁶, nämlich **A a** > **B a**. Gleichgewichtseinstellung in Lösung ergibt dieselbe Reihenfolge^{14, 17}. Durch die Näherung MNDO¹⁸, die bekanntlich für Systeme mit Heteroatomen sehr zuverlässige Werte liefert¹⁹, erhielten wir die gleiche Reihenfolge **B a** > **A a** > **C a** wie im Fall des MINDO/3. Diese Diskrepanzen führen wir auf den Lösungsmittleinfluß zurück, der naturgemäß für geladene Systeme viel größer ist als für ungeladene.

Aus Abb. 3, die die Ladungsverteilung von **I a**, **II a** und **III a** zeigt, ist ersichtlich, daß **I a** eine größere freie Solvatationsenergie^{20 a} besitzen muß als **II a** oder **III a**.

Wie aus der Enthalpieordnung $\text{II a} < \text{I a} < \text{III a}$ und $\text{II b} < \text{I b}, \text{III b}$ unter Vernachlässigung der Entropieänderung hervorgeht, sollte bei 3-Pyrrolin-2-on und auch bei seinem 3,4-Dimethylderivat in der Gasphase C-Deprotonierung statt N-Deprotonierung erfolgen.

Der unterschiedliche Einfluß des Lösungsmittels auf die Anionen des Typs **I** einerseits und auf Typ **II** und Typ **III** andererseits zeigt sich in den experimentellen Befunden, und zwar in der verschiedenen Neigung

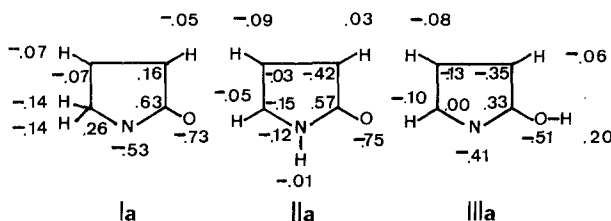


Abb. 3. Ladungsverteilung der Anionen **I a**, **II a** und **III a**, erhalten nach MINDO/3-Rechnungen

der Ausgleichsgeraden bei den pK_a -Bestimmungen (s. Tab. 2); wir führen diese auf unterschiedliche Solvatation der Anionen zurück^{9b}.

Wenn man die Enthalpiedifferenzen **A a** — **II a**, **D a** — **III a** (17,5 und —8,0 kJ mol⁻¹) mit **A c** — **II c** und **D c** — **III c** (34,1 und 9,6 kJ mol⁻¹) vergleicht, sieht man, daß sich die N- oder C-Methylierung bei geladenen oder ungeladenen Systemen verschieden auswirkt. Das bedeutet, daß die Struktur der konjugierten Base von **1** prinzipiell nicht aus den pK_a -Werten von **1**, **2** und **3** bestimmt werden kann. Hingegen aber lassen sich bei der Protonierung solcher Systeme die Lactam-Lactim-Tautomeren problemlos unterscheiden⁶. Nach unseren Rechnungen wird durch N- oder O-Methylierung die CH-Acidität erhöht. Wenn wir die relative Stabilität der Anionen **I**, **II**, **III** der Reihen **a** und **b** vergleichen, nämlich **I a** — **II a**, **I a** — **III a** (41,1 und —45,6 kJ mol⁻¹) mit **I b** — **II b**, **I a** — **III b** (60,4 und —14,1 kJ mol⁻¹), so wird aus diesen Differenzen die Stabilisierung ersichtlich, den eine 3,4-Dimethylsubstitution auf die Anionen **II** und **III** ausübt. Betrachtet man die Ladungsverteilung bei den Anionen **I a**, **II a** und **III a** (Abb. 3), erkennt man, daß die Alkylierung dann stabilisierend wirkt, wenn sie an Stellen negativer Partialladung erfolgt. Für die Gasphase ist eine derartige Stabilisierung bereits bewiesen^{20b}.

Schlußbemerkungen

Die Deprotonierung von **1** in *t*-Butylalkohol erfolgt am N; daß quantenmechanische semiempirische Rechnungen auf eine C-Depro-

nierung deuten, nehmen wir als einen Hinweis auf die wichtige Rolle, die das Reaktionsmedium hier spielt.

Da der gegebene pK_a -Wert von **1** für die N-Deprotonierung gilt und der der C-Deprotonierung noch höher liegen muß, die Unterschiede der pK_a -Werte von **1**, **2** und **3** aber gering sind, folgern wir, daß das Versagen der Kondensation von **2** mit aromatischen Aldehyden nicht durch dessen mangelnde Acidität verursacht wird, sondern daß aus dem Kondensationsaddukt²¹ von **2** keine β -Eliminierung erfolgen kann. Wir nehmen an, daß für eine derartige Eliminierung eine 2H-Pyrrolstruktur notwendig ist. Das Versagen der Reaktion von **2** mit Nitroaromaten zu Azomethinen²² kann in gleicher Weise erklärt werden.

Dank

Herrn Dr. *Cervera* danken wir für seine Hilfe bei der Regressionsanalyse. Herrn Dr. *S. Olivella* sind wir für die Überlassung der Programme, Anweisungen für die MINDO/3- und MINDO-Rechnungen und die Diskussion der Ergebnisse zu besonderem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren erhielt man mit einem Spektrometer Acta M VII, Beckman. Die pH -Messungen führte man mit einem pH -Meter-51, Radiometer, unter Verwendung einer Glaselektrode aus.

Die UV-Spektren für die pK_a -Bestimmungen erhielt man in 0,1 cm Kuvetten, in *t*-Butylalkohol/Kalium *t*-Butoxyd Lösungen, unter Berücksichtigung der Gültigkeit des *Lambert-Beerschen* Gesetzes. Die Kalium *t*-Butoxyd Konzentration (*b*) erhielt man durch potentiometrische Titration in wäßrigem Medium mit Salzsäurelösungen.

Die pK_a -Werte folgten aus der Auftragung des H_- -Wertes^{8, 9a} ($H_- = 20,14 + \log b$) gegen den Logarithmus des Indikatorverhältnisses $I \left(I = \frac{[AH]}{[A^-]} \right)$ und aus der Auftragung¹¹ von $\epsilon/h_-(\epsilon - \epsilon_{A^-})$ gegen $\epsilon_{AH}/h_-(\epsilon - \epsilon_{A^-})$. In seltenen Fällen $AH \cong b$ erfolgte die Berechnung der H_- -Werte mit der Korrektur $H_- = 20,14 + \log(b - A^-)$. Alle Deprotonierungen waren reversibel. Messungen von **3** erfolgten nur mit unmittelbar vorher synthetisierter Substanz.

Die gewählten λ für die pK_a -Bestimmungen sowie die Extinktionskoeffizienten für AH und A^- sind in Tab. 1 zu finden. Der Anstieg der Ausgleichsgeraden und die erhaltenen pK_a -Werte sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Andere experimentelle Details der pK_a -Auswertung sind schon in der Literatur beschrieben²³.

Für die Darstellung und Eigenschaften der Verbindungen **1**, **2** und **3** siehe⁶.

Literatur

- ¹ 1. Mitt.: *Ribó, J. M., Trull, F.*, Mh. Chem. **110**, 201 (1979).
- ² *Falk, H., Leodolter, A.*, Mh. Chem. **109**, 883 (1978).
- ³ *Gossauer, A., Weller, J.-P.*, J. Amer. Chem. Soc. **100**, 5928 (1978).
- ⁴ *Smith, K. M.*, Quart. Rev. **25**, 31 (1971).

- ⁵ Falk, H., Grubmayr, K., Hofer, O., Leodolter, A., Neufingerl, F., Ribó, J. M., Mh. Chem. **108**, 1113 (1977).
- ⁶ Falk, H., Gergely, S., Grubmayr, K., Hofer, O., Ann. Chem. **1977**, 565.
- ⁷ Homer, R. B., Johnson, C. D., in: The Chemistry of Amides (Zabicky, J., Hrsg.), a) S. 187, b) S. 53. London: Interscience. 1970.
- ⁸ Bowden, K., Chem. Rev. **66**, 119 (1966).
- ⁹ Hammett, L. P., Physical Organic Chemistry, a) S. 266, b) S. 275. New York: McGraw-Hill. 1970.
- ¹⁰ Cox, R. A., Steward, R., J. Amer. Chem. Soc. **98**, 488 (1976).
- ¹¹ Flexser, L. A., Hammett, L. P., Dingwall, A., J. Amer. Chem. Soc. **57**, 2103 (1935).
- ¹² Yagil, G., Tetrahedron **23**, 2855 (1967).
- ¹³ Himmelblau, D. M., Process Analysis by Statistical Methods, S. 158. New York: J. Wiley. 1970.
- ¹⁴ Mondelli, R., Bocchi, V., Gardini, G. P., Chierici, L., Org. Magn. Reson. **3**, 7 (1971).
- ¹⁵ Bingham, R. C., Dewar, M. J. S., Lo, D. H., J. Amer. Chem. Soc. **97**, 1258 (1975).
- ¹⁶ Bodor, N., Dewar, M. J. S., Harget, A. J., J. Amer. Chem. Soc. **92**, 2929 (1970).
- ¹⁷ Baker, J. T., Sifniades, S., J. Org. Chem. **44**, 2798 (1979).
- ¹⁸ Dewar, M. J. S., Thiel, W., J. Amer. Chem. Soc. **99**, 4899 (1977).
- ¹⁹ Dewar, M. J. S., Thiel, W., J. Amer. Chem. Soc. **99**, 4907 (1977).
- ²⁰ Dewar, M. J. S., Dougherty, R. C., The PMO Theory of Organic Chemistry, a) S. 222, b) S. 511. New York: Plenum Press. 1974.
- ²¹ Falk, H., Grubmayr, K., Hofer, O., Mh. Chem. **106**, 301 (1975).
- ²² Ribó, J. M., Vinuesa, L., Tetrahedron Lett. **1979**, 1303.
- ²³ Schaal, R., Lambert, G., J. Chim. Phys. **59**, 1151 (1962).