

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 40. Mitt.¹:

Azafulvene, Schlüsselstellen beim Aufbau von Pyrrolpigmenten? — Eine neue Synthese von verdinoiden und rubinoiden Gallenfarbstoffen

Heinz Falk* und Thomas Schlederer

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

* Institut für Analytische, Organische und Physikalische Chemie,
Johannes-Kepler-Universität, A-4040 Linz, Österreich

(Eingegangen 2. Oktober 1980. Angenommen 16. Oktober 1980)

On the Chemistry of Pyrrole Pigments, XL: Azafulvenes, Key Intermediates in Pyrrole Pigment Synthesis? — A New Synthesis of Verdinoid and Rubinoid Bile Pigments

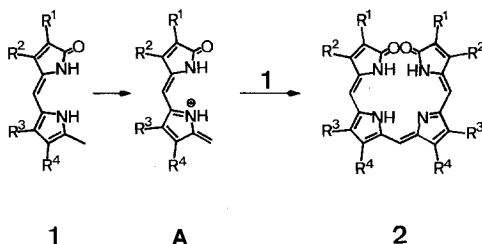
Substituted azafulvenes were generated by dehydrogenation of 5'-methyl-substituted pyrromethenones with *DDQ* and characterized by UV- and ¹H-NMR-spectroscopy. Their electrophilic properties were demonstrated using several quenchers and furthermore they were used for a synthesis of verdinoid bile pigments (which easily can be converted to rubinoid systems by the action of NaBH₄) with nearly any desired unsymmetrical alkyl substitution pattern: The azafulvene species was generated by the action of *DDQ* on a 5'-methyl-pyrromethenone and was quenched by an 5'-unsubstituted pyrromethenone. The resulting rubinoid adduct was dehydrogenated immediately by *DDQ* — yields were good to high.

(Keywords: Azafulvenes; Biladienes-ac; Bilatrienes-abc; *DDQ*; Synthesis)

Einleitung

In einer vorangegangenen Mitteilung konnte eine Synthese vorgestellt werden², die in ausgezeichneten Ausbeuten von „endständig“ —, d. h. 5'-methylsubstituierten Pyrromethenonen **1** zu Bilatrienen-abc **2** von symmetrischem Substitutionsmuster führt. Als Schlüsselprodukt für den Ablauf der Reaktion bot sich das entsprechende, durch Dehydrierung von **1** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-benzochinon (*DDQ*) gebildete Azafulveniumion **A** an, für das auch eine nachfolgende elektrochemische Studie³ wichtige Hinweise erbrachte (Formelschema 1).

Formelschema 1



Ebenso enthält die Literatur an zahlreichen Stellen Formulierungen, die als plausible Intermediärprodukte Azafulveniumionen bzw. Azafulvene für die Knüpfung einer Pyrrolmethyl—Pyrrol-Bindung in der Art einer elektrophilen Substitution heranziehen⁴. Allerdings findet man für dieselben Reaktionen auch Betrachtungsweisen, die eher der Vorstellung einer nucleophilen Substitution zuneigen⁵ — genauere mechanistische Untersuchungen liegen dazu u. W. nicht vor.

Faßt man Pyrromethene, wie dies Untersuchungen durch N_{1s}-Röntgen-photoelektronenspektrometrie stützen⁶, als am exocyclischen Kohlenstoffatom substituierte Azafulvene auf (dies gilt auch für das entsprechende Partialstruktursystem von Bilatrienen-abc⁷), so sind zahlreiche Informationen über Eigenschaften und Reaktionsverhalten des Azafulvens aus der Literatur zugänglich: Es sind vor allem die ausgeprägten Akzeptoreigenschaften des Methinkohlenstoffatoms, die besonders hervortreten und auch aus MO-Abschätzungen folgen. Die Addition von Donoren, wie Wasser, Aminen, Thiolen und Carbanionen ist — vergleichbar mit jener an Carbonylkohlenstoffatomen — ebenso dokumentiert⁸, wie die elektrophile Substitution an aktivierte Aromaten; so geben Pyrromethene mit Pyrrolen Tripyrrolmethane⁹.

Aus all diesen Informationen geht hervor, daß entsprechend substituierte Azafulvene selbst oder auch ihre Protonierungsprodukte offenbar nicht nur eine reale Spezies darstellen, sondern auch über eine ausgeprägte Reaktivität als Akzeptoren verfügen.

Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich mit Versuchen, die Existenz des Azafulvens und dessen zentrale Stelle in der Chemie von Pyrrolpigmenten zu erhärten und darüber hinaus für die Darstellung rubinoider und verdinoider Gallenfarbstoffe zu nützen.

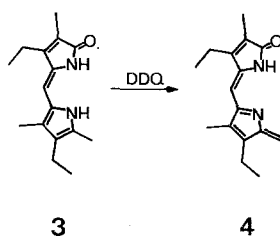
Ergebnisse

Zur Existenz von Azafulvenen

Da für synthetische Aspekte in der Gallenfarbstoffchemie Teilchen des Typs A von besonderem Interesse sind, haben wir versucht, solche Azafulvene möglichst sauber zu generieren und nachzuweisen. Neben

der elektrochemischen Möglichkeit bieten sich hierfür zwei weitere Wege an: die Eliminierung aus einem, mit einer geeigneten Abgangsgruppe substituierten Pyrrol oder Pyrromethanon oder die Dehydrierung eines entsprechend methylierten Pyrromethanons. Die letztere Vorgangsweise hat sich als die am besten gangbare erwiesen (Formelschema 2).

Formelschema 2



Wird **3** in absolutem Tetrahydrofuran (*THF*) mit einer äquimolaren Menge *DDQ* im selben Lösungsmittel versetzt, so tritt eine Veränderung der spektroskopischen Eigenschaften auf, die über etwa eine halbe Stunde stabil ist. Abb. 1 zeigt ein solches typisches Experiment im UV.

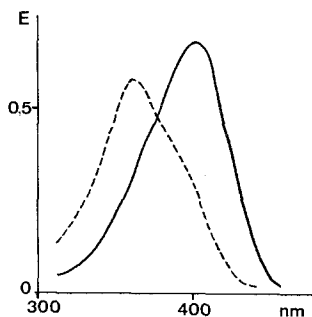


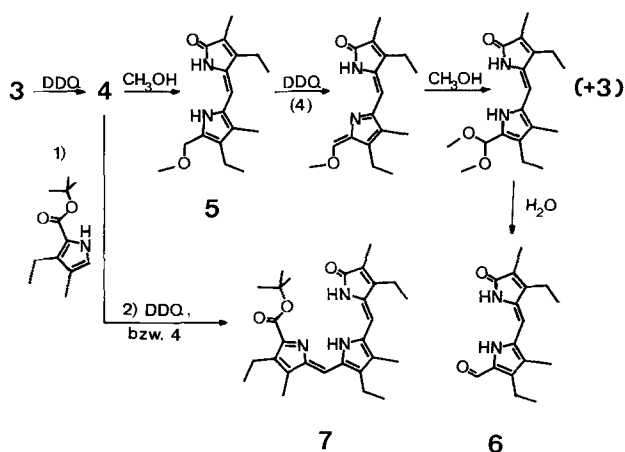
Abb. 1. **3** in *THF* (—) und nach Zusatz von einem Äquivalent *DDQ* (- -)

Bedingt durch die bei dieser Reaktion auftretende paramagnetische Verunreinigung leidet zwar das Auflösungsvermögen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum; man kann jedoch bei Zusatz von *DDQ* zu einer Lösung von **3** in *THF-d*₆ zwei Veränderungen feststellen: Im Methinbereich entstehen aus dem

ursprünglichen Signal des =CH- bei 4,90 ppm zwei neue Signale bei 4,86 und 4,71 ppm im Intensitätsverhältnis von 2:1, die offenbar dem =CH- und =CH₂ Fragment des gebildeten **4** zuzuordnen sind. Im gleichen Maße, in dem diese Veränderung eintritt, verschwindet das Signal für die „endständige“ 5'-Methylgruppe bei 2,85 ppm; alle andern Signale werden nur geringfügig in ihrer Lage beeinflusst.

Neben diesen spektroskopischen Hinweisen kommt aber auch Abfangreaktionen besondere Beweiskraft zu (Formelschema 3).

Formelschema 3

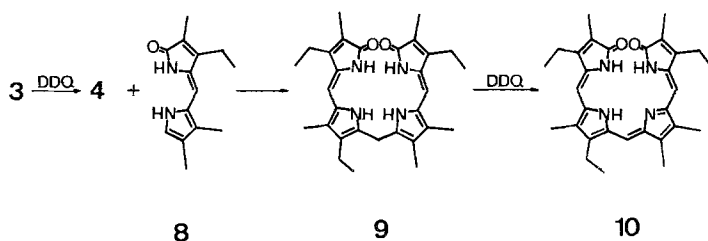


Versetzt man Lösungen von **4** mit Methanol, so läßt sich neben Edukt **3** sowohl das primäre Additionsprodukt **5** als auch der durch Hydrolyse bei der Aufarbeitung entstehende Aldehyd **6** isolieren. Wird **4** mit der Lösung eines in Stellung „5“ unsubstituierten Pyrrols versetzt, so kann als „Abfangprodukt“ der elektrophilen Substitution das durch abschließende Oxidation gebildete Tripyrrin **7** nachgewiesen werden.

Eine neue Synthese für Bilatriene-abc, bzw. Biladiene-ac

Die durch die beschriebenen Versuche belegte Existenz und Reaktivität eines Azafulvens legt dessen Verwendung zur Synthese von Bilatrienen-abc, bzw. Biladienen-ac nahe. Wie Abb. 2 zeigt, läßt sich über die intermediäre Bildung des Azafulvens **4** durch Zugabe eines Äquivalents eines in Stellung 5' unsubstituierten Pyrromethenons **8** das rubinoide System **9** generieren, das dann mit einem weiteren Äquivalent **DDQ** das verdinoide Pigment **10** ergibt (Formelschema 4).

Formelschema 4



Die Reaktion läßt sich auch leicht präparativ ausnützen: es ist dabei aber günstig, auf die Isolierung von **9** zu verzichten und unmittelbar zu **10** weiter zu oxidieren. **4** wirkt in höheren Konzentrationen als Dehydrierungsmittel für **9**; deshalb kann **9** nur in verminderter Ausbeute gewonnen werden. Ganz analog ist auch die Bildung des Aldehyds **6** in der oben beschriebenen Abfangreaktion zu erklären. Ist die Darstellung von rubinoiden Verbindungen (wie **9**) das Ziel der

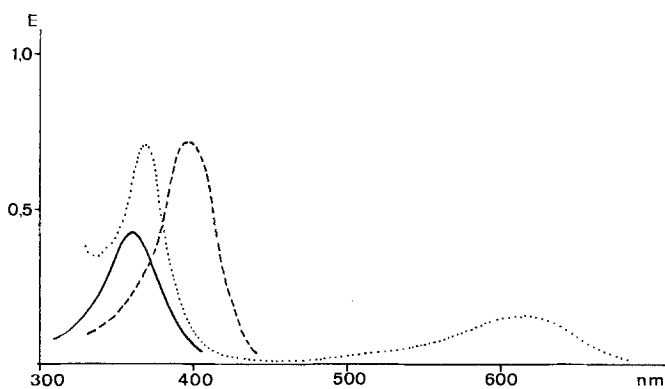
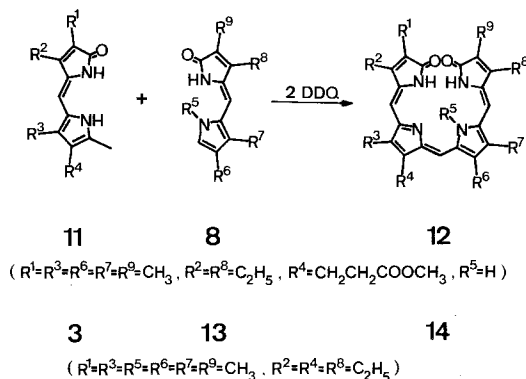


Abb. 2. **3** + DDQ \rightarrow **4** (—); **4** + **8** \rightarrow **9** (---); **9** + DDQ \rightarrow **10** (···)

Synthese, so ist es vorteilhaft, in einer Eintopfreaktion zu **10** umzusetzen und anschließend mit NaBH₄ in bekannter Weise¹⁰ das rubinoide Pigment darzustellen. Aus **3** und **8** konnte dabei **10** mit einer Ausbeute von 88% d. Th. erhalten werden, womit ein neues Syntheseprinzip — vor allem für unsymmetrisch substituierte Bilatriene-ac (und in der Folge Biladiene-ac) — realisiert werden konnte. Die

Methode ist hinsichtlich der Substituenten — soweit sie gegenüber *DDQ* resistent sind — ohne Beschränkungen (s. z. B. **12**). Sogar N-alkylierte Systeme, wie **14**, die bisher eher schwierig zugänglich waren¹¹, sind nun einfach und mit guten Ausbeuten darstellbar. Neben den durchwegs guten Ausbeuten ist auch hervorzuheben, daß durch die Möglichkeit, 5'-methylierte Pyrromethenone als Ausgangsmaterialien verwenden zu können, der klassische Weg der Darstellung unsymmetrisch substituierter Bilatriene-abc¹² wesentlich verkürzt wird (Formelschema 5).

Formelschema 5



Zusammenfassende Diskussion

Auf Grund der mitgeteilten Ergebnisse kommen wir zur Ansicht, daß für reaktionsmechanistische Interpretationen des Ablaufs von dipyrromethanbildenden Reaktionen im allgemeinen der durch Eliminierung entstandene Azafulvenzwischenstufe gegenüber der Vorstellung einer nucleophilen Substitutionsreaktion der Vorzug zu geben ist. Dies gilt auch für die entscheidenden Schritte der Biogenese von porphinoïden Ringsystemen — beginnend mit der Tetramerisierung des Porphobilinogens bis hin zur abschließenden Ringschlußreaktion, für die als bilinoides Vorprodukt bereits ein Hydroxymethylderivat nachgewiesen werden konnte¹³.

Die aus der Reaktivität der Azafulvenzwischenstufe ableitbare Synthese von Bilatrienen-abc und in der Folge von Biladienen-ac sollte eine wesentliche Bereicherung der Synthesemethodik von Gallenfarbstoffen darstellen.

Dank

Die vorliegende Untersuchung wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Die Mittel zum Ankauf der CA-Registerbände stellte der Jubiläumsfond der Oesterreichischen Nationalbank zur Verfügung.

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 Perkin-Elmer-330-Uvicon-800-, EM-360-, FT-80-, Infracord-237- und MAT-CH-15-Spektrometern.

Die Verbindungen **3**, **8**, **11** und **13** stellte man nach Angaben der Literatur^{14, 3, 15, 11} dar.

Spektroskopischer Nachweis von **4**

Die Kammern zweier Tandemküvetten füllte man mit $3 \cdot 10^{-5}$ molaren Lösungen von **3** und *DDQ*, bzw. *DDQ* und Hydrochinon in absolutem, mit Argon gesättigtem *THF*. Die Aufnahme des UV-Spektrums von **3** im Bereich ohne Interferenz mit dem Material der Referenzküvette wurde gefolgt von der Aufnahme nach Durchmischung. Die Einstellung des Produktspektrums erfolgte dabei unmittelbar — es war unter anaeroben Bedingungen für etwa 0,5 h unverändert (siehe Abb. 1).

Für den kernresonanzspektroskopischen Nachweis verwendete man 0,01 molare Lösungen von **3** in absol. *THF-d*₈ (0,5 ml). Nach Aufnahme des Stammspektrums und Zugabe von 0,95 Äquivalenten *DDQ* in Form einer ges. Lösung in *THF-d*₈ verfolgte man den Reaktionsablauf durch Speicherung von je 10 Pulsfolgen. Das Produkt **4** wurde wiederum sofort gebildet und war unter den angegebenen Bedingungen etwa 10 min stabil.

Abfangreaktionen von **4**

258 mg (1 mmol) **3** löste man in 70 ml absol., frisch über Al_2O_3 (Akt. Stufe I) filtriertem und mit Argon gesättigtem *THF*. Dazu tropfte man im Verlauf von 3 min eine frisch bereitete Lösung von 220 mg (1 mmol) *DDQ* in 30 ml gleicherweise vorbehandeltem *THF* und versetzte nach 5 min Rühren unter Raumtemp. mit 2 ml absol. Methanol. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur goß man das Reaktionsgemisch in eine Mischung von 50 ml Chloroform und 200 ml 0,5% Ammoniaklösung. Wiederholte Extraktion, Ausschütteln der kombinierten organischen Phasen mit verdünnter HCl, Waschen mit Wasser und Trocknen mit Na_2SO_4 gab nach Chromatographie an Silikagel mit $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3 = 1:100$ die Verbindungen **3:5:6** = 30:150:25 mg.

5-(4-Ethyl-3-methyl-5-methoxymethyl-pyrrolyl-2-methylen)-4-ethyl-3-methyl-3-pyrrolin-2-on [**5**; $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$] Schmp.: 173—177 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 10,98 (breites s, NH), 10,28 (breites s, NH), 6,17 (s, —CH=), 4,61 (s, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,37 (s, O-CH_3), 2,59 und 2,54 (2q, $J = 8$ Hz, CH_2CH_3), 2,17 (s, $\text{CH}_3\text{-Pyrrol}$), 2,00 (s, $\text{CH}_3\text{-Pyrrolinon}$), 1,19 und 1,12 (2t, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 1670 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max.}} = 392 \text{ nm}$ ($\epsilon = 22\,200$).

MS (70 eV, 100°): $m/e = 288, 1820 \pm 0,0015$. $M^+_{\text{ber.}} = 288, 1838$.

Tabelle 1. *Synthese und Eigenschaften der Verdine 10, 12 und 14*

Verbindung	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ, 80 MHz) ppm	IR cm ⁻¹	UV-VIS τ _m (ε)	m/e (70 eV, 150°) M ⁺ _{ber.}
10 [C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₂]	266—269	88	7,70 (s, 3 NH), 6,71 (s, H-10), 5,92 (s, H-5 + H-15), 2,51 und 2,65 (3q), 2,17 (s, H-8), 2,10 (s, H-7 + H-13), 1,82 (s, H-2 + H-18), 1,20 (3t).	1695	635 (12300) 369 (40400)	484, 2864 ± 0,003 484, 2838
12 [C ₃₂ H ₃₅ N ₄ O ₂]	194—199	85	8,20 (s, 3 NH), 6,75 (s, H-10), 5,92 (s, H-5 + H-15), 3,73 (s, OCH ₃), 2,97 und 2,52 (m, 8H), 2,20 (s, H-8), 2,12 und 2,08 (2s, H-7 und H-13), 1,82 (s, H-2 + H-18), 1,20 (t, 2 CH ₂ —CH ₃).	1698 1735	635 (14300) 369 (48500)	542, 2924 ± 0,003 542, 2893
14 [C ₃₁ H ₃₅ N ₄ O ₂]	213—218	90	6,92 (s, H-10), 6,09/5,97 (2s, —CH=), 3,71 (s, N—CH ₃), 2,70 und 2,56 (3q), 2,26 (s, H-8), 2,08 und 2,03 (2s, H-7 und H-13), 1,91 (s, H-2 + H-18), 1,20 und 1,18 (3t).	1697	576 (22000) 363 (23300)	498, 2977 ± 0,003 498, 2995

5-(4-Ethyl-5-formyl-3-methyl-pyrrolyl-2-methylen)-4-ethyl-3-methyl-3-pyrrolin-2-on [6; C₁₆H₂₀N₃O₂], Schmp.: 223—224 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 60 MHz): 11,06 (breites s, NH), 10,85 (breites s, NH), 9,82 (s, CHO), 6,02 (s, —CH=), 2,81 und 2,47 (2q, J = 8 Hz, CH₂CH₃), 2,13 (s, CH₃-Pyrrol), 2,01 (s, CH₃-Pyrrolinon), 1,20 und 1,10 (2t, J = 8 Hz, CH₂—CH₃) ppm.

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 1698 und 1680 cm⁻¹ (C=O).

UV (CHCl₃): λ_{max} = 435 (19 000), 407 (23 400), 271 (22 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 100°): m/e = 272, 15294 ± 0,0015. M⁺_{ber.} = 272, 15248.

5-[5-(5-tert-Butoxycarbonyl-4-ethyl-3-methyl-2H-pyrrolidenmethyl)-4-ethyl-3-methyl-2-pyrrolylmethylen]-4-ethyl-3-methyl-3-pyrrolin-2-on [7; C₂₈H₃₇N₃O₃].

Wie für 5 und 6 beschrieben, stellte man eine Lösung von 1 mmol 4 dar und versetzte diese mit einer Lösung von 221 mg tert-Butyl-(3-ethyl-4-methyl-pyrrolyl-2)-methanoat (dargestellt in Analogie zu einem Derivat nach Lit.¹⁶) in 5 ml absol. THF. Nach 0,5 h Rühren bei Raumtemp. tropfte man ein weiteres Äquivalent DDQ in 15 ml THF zu, arbeitete wie oben beschrieben auf und konnte chromatographisch 162 mg (35% d.Th.) 7 isolieren. Schmp.: 172—174 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 80 MHz): 6,72 (s, —CH=), 5,93 (s, —CH=), 2,76/2,58/2,54 (3q, J = 8 Hz, CH₂CH₃), 1,59 (s, tert-Bu), 1,22/1,116 (3t, H = 8 Hz, CH₂—CH₃) ppm.

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 1703 cm⁻¹ (C=O).

UV-VIS (CHCl₃): λ_{max} = 535 (17 000), 505 (sh, 15 500), 318 (27 600) nm (ϵ).

MS (70 eV, 100°): m/e = 463, 2816 ± 0,0023. M⁺_{ber.} = 463, 2835.

Synthese von Bilatrienen-abc — Allgemeine Vorschrift

1 mmol des „Methylpyrromethenons“, wie 3 oder 11 wird zusammen mit 1 mmol des „5'-unsubstituierten Pyrromethenons“, wie 8 oder 13 in 200 ml THF (p.A., vor Verwendung über Al₂O₃ filtriert) gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 2 mmol DDQ in 100 ml THF innerhalb von 30 min versetzt. Danach wird auf eine eiskalte Mischung von 200 ml Chloroform und 300 ml 1% Triethylaminlösung gegossen*, die wäbr. Phase noch zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Chromatographieren des Rückstandes an Silicagel mit Chloroform:Methanol = 50:1 gibt dann das gewünschte verdinoide Produkt (siehe Tab. 1).

Literatur

39. Mitt.: Falk, H., Höllbacher, G., Hofer, O., Müller, N., Mh. Chem. **112**, 391 (1981).
- Falk, H., Grubmayr, K., Synthesis **1977**, 614.
- Falk, H., Leodolter, A., Schade, G., Mh. Chem. **109**, 183 (1978).

* Die Aufarbeitung mit Triethylamin bringt gegenüber jener mit Ammoniak² den Vorteil, daß keine Verluste durch Addition in C-10⁸ auftreten — aus dem selben Grund ist die Chromatographie an Silicagel vorzuziehen. Die in Lit.² angegebene Vorschrift ist diesbezüglich zu modifizieren und liefert dann wesentlich bessere Ausbeuten.

- ⁴ Für eine Übersicht s. *Gossauer, A.*, Die Chemie der Pyrrole. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1974.
- ⁵ Siehe z. B. die Übersicht: *Paine, J. B.*, III, The porphyrins (*Dolphin, D.*, Hrsg.) **I A**, 101. New York: Academic Press. 1978.
- ⁶ *Falk, H., Hofer, O., Lehner, H.*, Mh. Chem. **105**, 366 (1974).
- ⁷ *Falk, H., Grubmayr, K., Thirring, K., Gurker, N.*, Mh. Chem. **109**, 1183 (1978).
- ⁸ Siehe *Falk, H., Müller, N., Schlederer, T.*, Mh. Chem. **111**, 159 (1980) und die dort zitierte Literatur.
- ⁹ *Corwin, A. H., Doak, K. W.*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 464 (1955).
- ¹⁰ *Stoll, M. S., Gray, C. H.*, Biochem. J. **163**, 59 (1977).
- ¹¹ *Falk, H., Thirring, K.*, Z. Naturforsch. **34 b**, 1448 (1979).
- ¹² Siehe d. Übersichten: *Gossauer, A., Engel, J.*, The Porphyrins (*Dolphin, D.*, Hrsg.) **II B**, 197. New York: Academic Press. 1978; und *Gossauer, A., Plieninger, H.*, ibid. **VI A**, 586.
- ¹³ Siehe d. Übersicht: *Battersby, A. R., Fookes, C. J. R., Matcham, G. W. J., McDonald, E.*, Nature **285**, 17 (1980).
- ¹⁴ *Falk, H., Grubmayr, K., Höllbacher, G., Hofer, O., Leodolter, A., Neufingerl, F., Ribó, J. M.*, Mh. Chem. **108**, 1113 (1977).
- ¹⁵ *Fischer, H., Hartman, P.*, Z. Physiol. Chem. **226**, 116 (1934); *Grunewald, J. O., Cullen, R., Bredfeldt, J., Strope, E. R.*, Org. Prep. Proc. Int. **7**, 103 (1975).
- ¹⁶ *Battersby, A. R., Evans, D. A., Gibson, K. H., McDonald, E., Nixon, L.*, J. Chem. Soc. Perkin I, **1973**, 1546.