

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 73. Mitt. [1]:

Synthese und Struktur von 10-Aryl-bilatrienes-abc

Heinz Falk* und Helmut Wöss

Institut für Chemie, Johannes-Kepler-Universität, A-4040 Linz, Austria

(Eingegangen 25. November 1986. Angenommen 14. Januar 1987)

*On the Chemistry of Pyrrole Pigments, LXXIII:
Synthesis and Structure of 10-Aryl-bilatrienes-abc*

Several 10-arylbilatrienes-abc substituted with various substituents in position "4" of the phenyl residue were prepared. Configurational and conformational analysis using NOE-measurements, UV-VIS spectra together with PPP-SCF-LCAO-MO-CI-calculations, ring current effects and pK_a -determinations showed the bilin chromophor to adopt a more or less undisturbed (*Z,Z,Z*)-*sp,sp,sp*-geometry, compared to bilatrienes-abc. The plane of the aryl moiety is, however, heavily twisted against the mean plane of the bilin chromophor—the torsional angle is estimated to be about 60°.

(Keywords: 10-Aryl-bilatrienes-abc; Conformational Analysis)

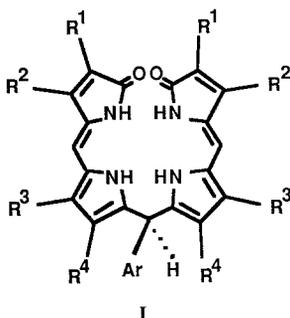
Einleitung

Im Gegensatz zur großen Anzahl von Untersuchungen an *meso*-arylsubstituierten Porphyrinen [2] sind entsprechende Studien an linearen Tetrapyrrolen, die Arylsubstituenten an den verknüpfenden Methan- oder Methenfragmenten tragen, nur im Falle der 10-Aryl-rubine bekannt: Im Zuge der Strukturaufklärung des Bilirubins und der Erforschung der *Gmelin*-Reaktion stellte *Hans Fischer* eine Reihe von rubinoiden Kondensaten des Typs I von Pyrromethenonen mit Arylaldehyden dar [3–5].

10-Aryl-bilatriene-abc scheinen uns einerseits in Hinblick auf eine mögliche Steuerung der Diastereomeren- und Konformationsgleichgewichte im Bereich dieses Methinfragmentes und andererseits für den Aufbau bichromophorer Systeme, wie sie in der Porphinreihe vor allem von

* Herrn Prof. Dr. *F. Asinger* mit den besten Wünschen zum 80. Geburtstag gewidmet.

Chang beschrieben werden [6], von Interesse zu sein. Die vorliegende Mitteilung hat die Synthese und die strukturanalytische Untersuchung von Vertretern dieser Verbindungsklasse zum Ziel.



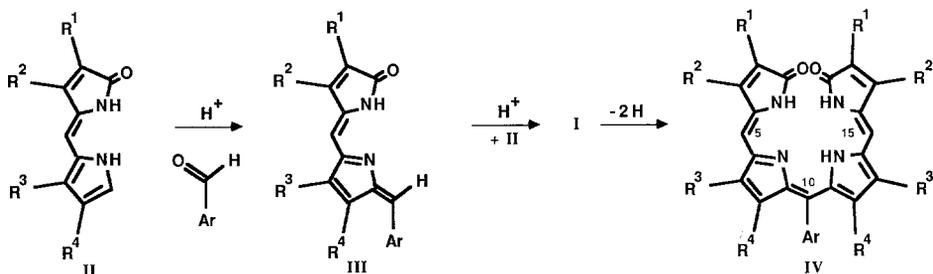
Ergebnisse und Diskussion

1. Syntheseaspekte

Die Darstellung von 10-arylsubstituierten Bilatrienen-abc vom symmetrischen Substitutionstyp sollte sicherlich der Dimerisierung eines in terminaler Stellung unsubstituierten Pyrromethenons mit einem Arylaldehyd, der das 10-ständige Methinfragment beisteuert, folgen. Dieser Prozeß besteht aus drei voneinander unabhängigen Schritten: Die Kondensation des Arylaldehyds mit dem Pyrromethenon II führt zunächst zum Arylkondensat III, das auch als ein Arylanalogon eines Tripyrrins aufgefaßt werden kann. Diese Stufe ist bei entsprechender Stöchiometrie an Edukten in vielen Fällen isolierbar—Verbindungen dieses Typs stellte man in Zusammenhang mit der Untersuchung von Transportvorgängen mit einer Reihe von Arylaldehyden bereits dar [7]. Sauer katalysierte, elektrophile Substitution zwischen dem Azafulvenpartialstrukturelement von III und einem weiteren Molekül II führt zum Rubin I, eine Reaktion, die von *Fischer* in einzelnen Fällen genutzt worden war [3–5]. Abschließend wird das Rubin I dann zum Verdin IV oxidiert. Die kritische Stelle für die Bildung von IV liegt demnach bei der elektrophilen Substitution von II mit III, da der abschließende Schritt z. B. unter Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon (*DDQ*) keine Probleme bereiten sollte.

Der Ablauf des Schritts, der zu I führt, wird kritisch von der Elektronendichte an der Methinposition des Azafulvenfragments beeinflusst. Sie wird durch zwei Faktoren bedingt: Protonierung zum Azafulvenium-Partialstrukturelement erhöht die Reaktivität entscheidend (vgl. dazu die Synthese von Bilatrienen-abc unter Verwendung von Azafulvenen [8, 9]). Die Elektronendichte an der Methinposition wird aber im Falle arylsub-

stituiertes Systeme natürlich auch von den elektronischen Eigenschaften des Arylrestes beeinflusst. Der Arylrest nimmt damit aber auch einen Einfluß auf die Protonierbarkeit des Azafulven-Stickstoffes, wie dies pK_a -Wert-Messungen an einer Serie von in Stellung „4“ des Arylrestes sub-



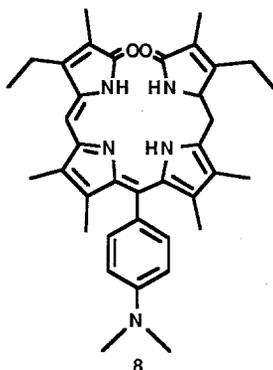
stituierten Derivaten von II ergeben haben [7]. Damit kann die Bildung von I durch zwei Maßnahmen gelenkt werden: (1) Einhaltung der 2 : 1-Stöchiometrie von II und aromatischem Aldehyd; ein Überschuß von II würde wohl günstiger sein, ist jedoch wegen der begrenzten Zugänglichkeit von II nicht vorteilhaft. (2) Arylreste mit elektronenanziehenden Substituenten sind der Bildung von I förderlich, sofern bei der Kondensation ausreichend starke Säure zur Verfügung steht, um die Protonierung von III zu gewährleisten.

Bei vorgegebener 2 : 1-Stöchiometrie der Edukte erhält man unter Verwendung von wäßrig konzentrierter Salzsäure die Verbindungen

- 1 (IV, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, Ar = Phenyl-),
- 2 (IV, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, Ar = 4-Tolyl),
- 3 (IV, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, Ar = 4-Anisyl-),
- 4 (IV, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, Ar = 4-Chlorphenyl-),
- 5 (IV, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, Ar = 4-Nitrophenyl-) und
- 6 (IV, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, Ar = 4-Cyanophenyl-).

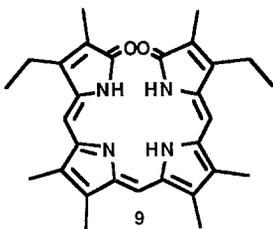
Im Falle des *Ehrlich*-Aldehyds (4-Dimethylaminobenzaldehyd) bleibt bei Verwendung von Trifluoressigsäure der Prozeß auf der Stufe des Tripyrrinanalogs vom Typ III stehen. Bei Verwendung starker Säuren, wie HBr/Eisessig oder HCl bildet sich wohl das Rubin vom Typ I, wird dieses aber nicht sofort und effizient zu **7** ($R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, Ar = 4-Dimethylaminophenyl-) oxidiert, so erleidet es eine Tautomerisierung zum Violin **8** — eine Reaktion, die man präparativ für die Darstellung von Violinen nutzen kann [10]. In diesem Falle steht also die durch den protonierten Dimethylaminorest besonders erschwerte Protonierung des Azafulvens der elektrophilen Substitution besonders im Wege. Auch im Falle der Verbindungen **2** und **3** läuft die Reaktion bei

Verwendung von Trifluoressigsäure nur bis zur Stufe des „Tripyrrins“ vom Typ III ab. Der elektronenabgebende Einfluß des Arylsubstituenten läßt sich hier ebenfalls nur durch Einsatz starker Säure kompensieren. Für **1**, **4**, **5** und **6** führt jedoch auch Trifluoressigsäure zum Ziel.



2. Strukturelle und konformationsanalytische Aspekte

Die Konstitution der Verbindungen **1–7** steht auf Grund der Massenspektren und der entsprechenden Signallagen und Intensitäten der Protonensignale in den ^1H -Kernresonanzspektren außer Zweifel.



Die Konfiguration (4*Z*,9*Z*,15*Z*) und eine helikale circulare Konformation des Bilatrien-abc-Chromophors folgt zunächst aus der Ähnlichkeit der Absorptionsspektren (relative Intensitäten der beiden Absorptionsbanden) von **1** und **9** (Abb. 1). Für Derivate des Typs **9** wurde diese Geometrie in einer Reihe von Studien belegt [11].

Die Zuordnungen der Konfigurationen (4*Z*) und (15*Z*) werden durch die chemische Verschiebung der Methylgruppensignale der Ethylgruppen im Protonenresonanzspektrum erhärtet. Sie liegt für **1–7** um 1.25 ppm; für (4*Z*,9*Z*)-**9** beobachtet man 1.21 ppm, wogegen für (4*E*,9*Z*,15*Z*)-**8** das Methylgruppensignal der zur (*E*)-konfigurierten Doppelbindung benachbarten Ethylgruppe bei 0.77 ppm zu liegen kommt [12]. Eine Bestätigung

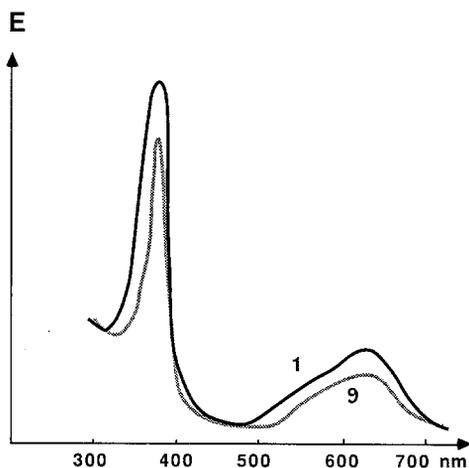
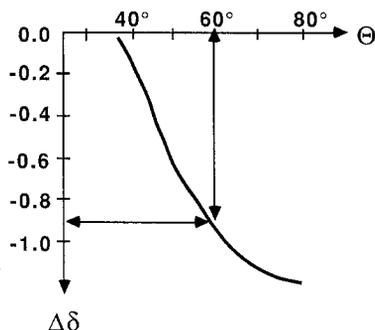


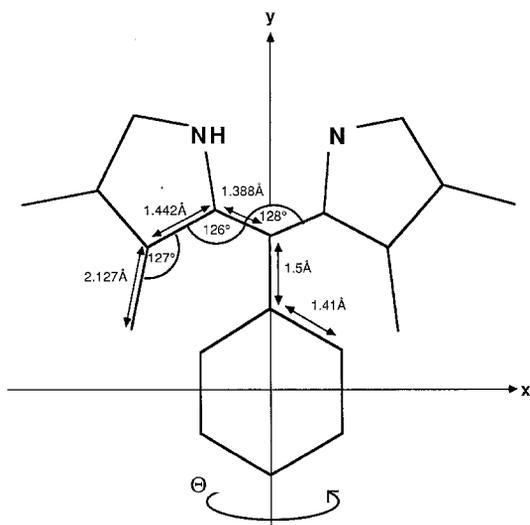
Abb. 1. Absorptionsspektren von 1 und 9 (Lösungsmittel: Chloroform)

Abb. 2. Zusammenhang von diamagnetischer Verschiebung ($\Delta\delta$) der Methylgruppensignale in Position „8“ und „12“ und dem Torsionswinkel θ in 10-Arylbilatrienen-abc

dieser Konfigurationszuordnung erhält man aus der Beobachtung eines Kern-*Overhauser*-Effekts zwischen den 3- bzw. 17-Methylenprotonen und den 5- bzw. 15-Methinprotonen, wie dies für das Beispiel der Verbindung **5** gemessen wird. Eine Bestätigung der Konfigurationszuordnung (9Z) folgt aus der Beobachtung eines Kern-*Overhauser*-Effekts zwischen den Protonen der Methylgruppen in Position „8“ und „12“ und den Arylprotonen für das Beispiel der Verbindung **5**. Insgesamt wird also für die 10-Arylbilatriene-abc **1–7** in Chloroformlösungen eine Geometrie gefunden, die jener der Bilatriene-abc entspricht.

Für die Konformation des Arylrestes in Position „10“ können Informationen aus mehreren Methoden gewonnen werden. Als *erste Möglichkeit* bietet sich zunächst die Analyse des Ringstromeffekts an, den der 10ständige Arylrest auf die benachbarten Methylgruppen in den Positionen „8“ und „12“ ausübt. Inspektion der Protonenresonanzspektren ergibt für **1–7** diamagnetische Verschiebungen für dieses Signal gegenüber jenem bei **9** von fast 1 ppm. Für eine quantitative Abschätzung wird eine „mittlere“ Geometrie im Bereich des 10-Methinfragmentes verwendet (Schema 1), wie sie aus röntgenstrukturanalytischen Untersuchungen an Bilatrienen-abc [13] abzuleiten ist. Einfache trigonometrische Transformationen auf die Zylinderkoordinaten des Ringstrommodells [14] gestatten dann die Herleitung einer Beziehung zwischen der diamagnetischen Verschiebung des Signals für die Methylgruppen in den Positionen „8“ und „12“ und dem Torsionswinkel θ an der Aryl-Methin-Bindung (siehe Abb. 2). Diese Beziehung gilt für CCl_4 als Lösungsmittel, weswegen die für CHCl_3 gemessenen Verschiebungsdifferenzen für den Unterschied in der magnetischen Suszeptibilität nach der Beziehung $\delta_{\text{kor.}} = \delta_{\text{gem.}} + (2\pi/3) \cdot [c_v(\text{CCl}_4) - c_v(\text{CHCl}_3)]$ [15] korrigiert werden müssen. Wie aus Abb. 2 hervorgeht, liefert die Auswertung der Daten von **1** nach diesem Verfahren einen Wert für θ von etwa 60° . Diese Größenordnung ergibt sich auch für die Bilatriene **2–6**, lediglich für **7** wird eine Torsion von nur etwa 50° erhalten, was in diesem Fall, mit Vorbehalt auf eine etwas stärkere Einebnung durch Konjugation hin-

Schema 1



deuten könnte. Selbstverständlich sind diese Ergebnisse mit der nötigen Vorsicht zu betrachten, sie lassen aber mit großer Sicherheit die Aussage zu, daß der Phenylrest in 10-Aryl-bilatrienen-abc gegenüber dem Bilinchromophor wohl sehr stark verdreht vorliegt, jedoch keine vollständige Entkopplung zwischen Bilin- und Arylchromophor durch eine praktisch orthogonale Anordnung der beiden Systeme zustande kommt.

Die zweite Möglichkeit, einen Hinweis auf die Konformationssituation im Bereich des 10-Methinfragmentes zu erhalten, liegt in der Einflußnahme des Arylsubstituenten auf die Basizität des pyrroleninschen Stickstoffs. Wie Abb. 3 zeigt, korrelieren die in 80% Dimethylsulfoxid/

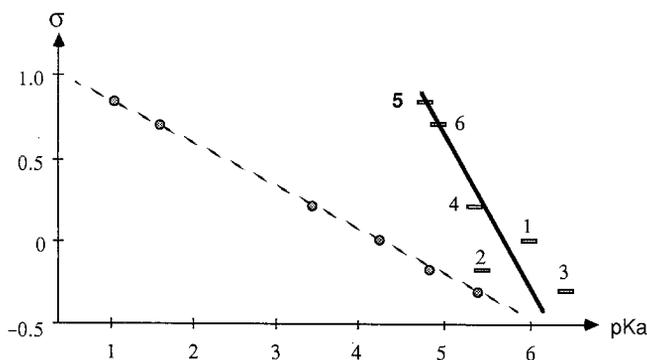


Abb. 3. Korrelation der pK_a -Werte von 1–6 mit den Hammett'schen σ_{para} -Konstanten; --- Korrelation für entsprechende Aniline

20% H_2O gemessenen pK_a -Werte von 1–5 mit den Hammett'schen σ_{para} -Werten der betreffenden Arylsubstituenten. Zwischen dem Arylrest und dem Bilinchromophor herrscht demnach eine wohl geringe, jedoch nicht vernachlässigbare konjugative Wechselwirkung. Die Verbindung 7 wurde in diese Untersuchung nicht mit einbezogen, da für ihren pK_a -Wert von 7.8 nicht feststeht, ob er zweifelsfrei der Protonierung am Pyrroleninstickstoff bei noch nicht protonierter Dimethylaminogruppierung zuzurechnen ist.

Die dritte Möglichkeit, Hinweise auf die Torsion an der 10-Methin-Aryl-Bindung zu erhalten, bietet die UV-VIS-Spektroskopie im Verein mit einer Abschätzung des Spektrums durch eine semiempirische quantenmechanische Rechnung. Der Vergleich der Lagen für die langwellige Absorptionsbande der Verbindungen 1–7 und 9 lehrt zunächst, daß weder zwischen den einzelnen Derivaten, noch zwischen diesen und der Desarylverbindung 9 Unterschiede bestehen, für deren Interpretation extensive Konjugation zwischen Aryl- und Bilinchromophor zu fordern

wäre (siehe auch Abb. 1). Für ungehinderte Konjugation ergeben sich Verschiebungen in der Größenordnung von etwa 80 nm, wie der Fall des 10-Cyano-aetiobiliverdin-IV- γ [16] zeigt — die langwellige Bande von **6** ist gegenüber jener von **1** um nur 17 nm bathochrom verschoben (CHCl_3).

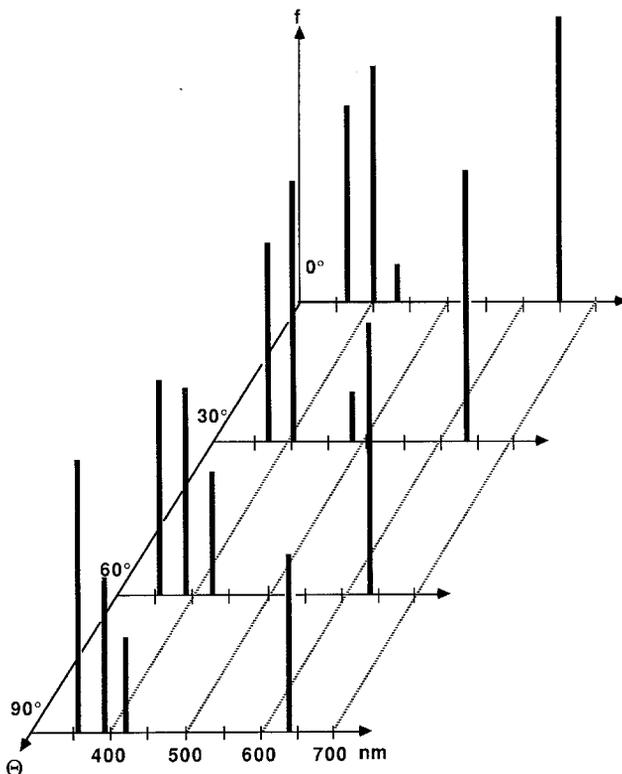


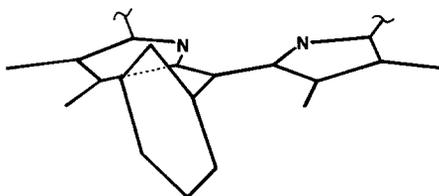
Abb. 4. Ergebnisse der *PPP*-Rechnungen [17] für **1** mit Variation des Torsionswinkels θ an der 10-Methin-Arylbindung; $\theta = 0^\circ$ bedeutet koplanare Anordnung — für die Torsionswinkel an den anderen exocyclischen Einfachbindungen verwendete man die für Oktaalkylbilatriene-abc erhaltenen Werte von $\alpha = \beta = \gamma = 15^\circ$ [18]; für die Parametrisierung siehe [18]

Diese Information wird durch die Ergebnisse einer *PPP-SCF-LCAO-MO-CI*-Rechnung [17], die in Abb. 4 dargestellt ist, ergänzt.

Diese drei Argumentationsgruppen für die Konformation an der Methin-Aryl-Bindung zusammen mit den Ergebnissen für den Bilinchromophor führen insgesamt zur Aussage, daß die Konformation des Bilinchromophors der 10-Arylbilatriene-abc **1–7** in Chloroform durch den 10-Arylrest gegenüber den Bilatrienen-abc praktisch nicht verändert wird,

und daß der Arylrest eine wohl stark tordierte, aber nicht orthogonale Anordnung seiner Ringebene zum Bilinchromophor einnimmt (siehe Schema 2). Diese Situation entspricht jener, die kürzlich bei *meso*-Arylporphyrinen aufgefunden wurde [19].

Schema 2



Bezüglich der Kontrolle dieses Konformationsverhaltens der 10-Arylbilatrienen-abc **1** – **6** durch externe Einflüsse ergibt sich aus der Auswirkung von verschiedenen Lösungsmitteln auf die Absorptionsspektren (siehe Exp. Teil) kein grundlegender Unterschied zum Verhalten der Bilatriene-abc. Mit Ausnahme von Hexamethylphosphorsäuretriamid (*HMPT*) zeigen sich geringfügige solvatochrome Verschiebungen zusammen mit ebenso geringfügigen Unterschieden in den relativen Intensitäten der beiden Absorptionsbanden. In *HMPT* beobachtet man, wie für die Bilatriene-abc ausführlich dokumentiert [20], bei kleiner hypsochromer Verschiebung eine starke Veränderung der relativen Intensitäten der beiden Hauptabsorptionsbanden, was für eine „Streckung“ des Bilinchromophors charakteristisch ist [20]. Eine Sonderstellung nimmt hier aber ebenfalls das *Ehrlich*-Aldehydprodukt **7** ein, bei dem der stark chromophore Dimethylaminophenylrest zu einer zusätzlichen kleinen Absorptionsbande um 440 nm führt (siehe Exp. Teil). In diesem Bereich liegt im Falle des primären Kondensates **10** (III, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $Ar = 4$ -Dimethylaminophenyl-) die Hauptabsorption [7].

In diesem Zusammenhang ist auch erwähnenswert, daß bei der Protonierung von 10-Aryl-bilatrienen-abc zwei Spektrentypen erhalten werden: **1**, **2**, **4**, **5** und **6** zeigen die für Bilatriene-abc (wie **9**) charakteristische bathochrome Verschiebung und Intensivierung der langwelligen Bande, wobei die kurzwellige Absorptionsbande nur unwesentlich geschwächt und verschoben wird. Im Falle des Methoxyderivates **3** wird die langwellige Bande ebenfalls bathochrom verschoben und kräftig intensiviert — die kurzwellige Bande verschwindet jedoch zugunsten zweier intensitätsschwacher Banden. Offenbar wird in diesem Fall durch die Protonierung die Geometrie des gesamten Systems dramatisch verändert. Da über die Geometrie protonierter Bilatriene-abc derzeit keine Kenntnisse

verfügbar sind, lassen sich für die protonierten 10-Aryl-bilatriene-abc naturgemäß keine weitgehenden Folgerungen ziehen.

Dank

Unser Dank gilt den Herren Dr. K. Grubmayr und Dr. N. Müller für Anregungen, Diskussionen, die Aufnahme von NMR-Daten und für PPP-Rechnungen. Für die Aufnahmen der MS- und IR-Daten danken wir Herrn Dipl.-Ing. J. Lehner und Frau Ing. S. Wansch.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte bestimmte man mit Hilfe eines Kofler-Heiztischmikroskops (Reichert, Wien). Die $^1\text{H-NMR}$ -, IR-, UV-VIS- und M-Spektren wurden mit Hilfe der Bruker-WM-360-, Varian FT-80A-, Zeiss-IMR-, Perkin-Elmer-330- und Finnigan-MAT-115-Spektrometer erhalten. Für die NOE-Messungen verwendete man Lösungen von $10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ in CDCl_3 , die vorher 15 min mit Argon gespült worden waren. Die spektrophotometrische Bestimmung von pK_a -Werten erfolgte wie früher beschrieben [21] durch Titration der Lösung in wäßr. 80% Dimethylsulfoxid mit H_2SO_4 .

A) Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 10-Arylbilatrienen-abc unter Verwendung von HCl

1 mmol des Pyromethenons II ($R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) [22] und 0.5 mmol des Arylaldehyds werden in 2 ml 25% HCl suspendiert und 20 min bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird in ein Zweiphasensystem von 50 ml CH_2Cl_2 und 50 ml H_2O eingetragen, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit 5% NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wird in einer minimalen Menge (~ 30 ml) Tetrahydrofuran (THF) gelöst und 0.5 mmol DDQ in 5 ml THF zugetropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur setzt man eine Lösung von 100 mg Ascorbinsäure in 100 ml H_2O zu und extrahiert mit CHCl_3 . Nach Waschen mit 2%iger Lösung von Triethylamin und Wasser wird mit Na_2SO_4 getrocknet, abrotiert und der Rückstand an Al_2O_3 (Akt. II – III) mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 400/1$ bis $100/1$ chromatographiert.

B) Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 10-Arylbilatrienen-abc unter Verwendung von Trifluoressigsäure

1 mmol des Pyromethenons II ($R^1 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) [22] und 0.5 mmol des Arylaldehyds werden in 8 ml Trifluoressigsäure gelöst und unter Rühren 60 min auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in das Zweiphasensystem von 50 ml CH_2Cl_2 und 50 ml H_2O eingetragen. Die organische Phase wird mit 5% NaHCO_3 -Lösung gewaschen mit Na_2SO_4 getrocknet und abrotiert. Oxidation und Isolierung wie unter A).

(Z,Z,Z)-3,17-Diethyl-2,7,8,12,13,18-hexamethyl-10-phenyl-1,19,21,24-tetrahydro-23H-bilin-1,19-dion [I; $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$]

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift B) unter Verwendung Trifluoressigsäure gibt I in einer Ausbeute von 47% d. Th.; Schmp.: $212 - 216^\circ\text{C}$ (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 7.43 (m, 5H-Phenyl), 6.16 (s, =CH-5, 15), 2.53 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, CH_2CH_3 -3, 17), 2.05 (s, CH_3 -7, 13), 1.86 (s, CH_3 -2, 18), 1.34 (s, CH_3 -8, 12), 1.25 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, CH_2CH_3 -3, 17) ppm.

NOE: CH_2 (3, 17) \rightarrow CH (5, 15); CH_3 (7, 13) \rightarrow (5, 15).

IR (KBr): $\nu = 1680, 1700\text{cm}^{-1}$.

UV-VIS (Aceton): $\lambda_{\text{max.}} = 374$ (62100); 636 (15600); UV-VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max.}} = 376$ (63300), 645 (15600); UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max.}} = 378$ (58400), 648 (14900); UV-VIS (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max.}} = 374$ (54000), 648 (14500); UV-VIS (Dimethylformamid): $\lambda_{\text{max.}} = 380$ (50700), 622 (17500); UV-VIS (Dimethylsulfoxid): $\lambda_{\text{max.}} = 384$ (41900), 620 (18200); UV-VIS (CH_3OH): $\lambda_{\text{max.}} = 376$ (61400), 640 (15300); UV-VIS (HMPT): $\lambda_{\text{max.}} = 384$ (38100), 614 (27000) nm (ϵ).

pK_a -Bestimmung: UV-VIS (80% Dimethylsulfoxid): 1: $\lambda_{\text{max.}} = 384, 628\text{nm}$, $E_{384}/E_{628} = 2.33$; $1 \cdot \text{H}^+$: $\lambda_{\text{max.}} = 390, 710\text{nm}$, $E_{390}/E_{710} = 1.61$. $pK_a = 6.0 \pm 0.2$.

MS (70eV, 150°C): m/e (%) = 546 (44, M^+), 531 (68), 396 (8), 318 (12), 303 (17), 109 (20), 97 (20), 96 (28), 95 (33), 81 (40), 71 (58), 69 (65), 57 (100). $M_{\text{ber.}} = 546.3$; $M_{\text{gef.}} = 546.5$.

(*Z,Z,Z*)-3,17-Diethyl-2,7,8,12,13,18-hexamethyl-10-(4-methylphenyl)-1,19,21,24-tetrahydro-23H-bilin-1,19-dion [2; $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$]

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift A) gibt 2 in 25% d. Th.; Schmp.: Zers. oberhalb 240°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 7.3 (s-artig, 4H-Phenyl), 6.17 (s, =CH-5, 15), 2.60 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, CH_2CH_3 -3, 17), 2.46 (s, CH_3 -4'), 2.06 (s, CH_3 -7, 13), 1.86 (s, CH_3 -2, 18), 1.38 (s, CH_3 -8, 12), 1.25 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, CH_2CH_3 -3, 17) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1680, 1700\text{cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max.}} = 385, 646\text{nm}$; $E_{385}/E_{646} = 4.19$; UV-VIS (CH_3OH): $\lambda_{\text{max.}} = 382, 640\text{nm}$; $E_{382}/E_{640} = 4.23$; UV-VIS (Dimethylsulfoxid): $\lambda_{\text{max.}} = 386, 620\text{nm}$; $E_{386}/E_{620} = 2.91$; UV-VIS (HMPT): $\lambda_{\text{max.}} = 388, 614\text{nm}$; $E_{388}/E_{614} = 1.28$.

pK_a -Bestimmung: UV-VIS (80% Dimethylsulfoxid): 2: $\lambda_{\text{max.}} = 386, 625\text{nm}$; $E_{386}/E_{625} = 2.96$; $2 \cdot M^+$: $\lambda_{\text{max.}} = 400, 714\text{nm}$, $E_{400}/E_{714} = 1.27$. $pK_a = 5.5 \pm 0.2$

MS (70eV, 150°C): m/e (%) = 560 (74, M^+), 545 (100), 408 (11), 280 (14), 272 (3), 230 (2), 84 (4), 57 (6). $M_{\text{ber.}} = 560.32$; $M_{\text{gef.}} = 560.3$.

(*Z,Z,Z*)-3,17-Diethyl-2,7,8,12,13,18-hexamethyl-10-(4-methoxyphenyl)-1,19,21,24-tetrahydro-23H-bilin-1,19-dion [3; $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$]

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift A) gibt 3 in 45% d. Th.; Schmp.: 268–271°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 9.20 (breites s, 2NH), 7.14 (m, AA'BB'-System, 4H-Phenyl), 6.14 (s, =CH-5, 15), 3.90 (s, OCH_3), 2.56 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, CH_2CH_3 -3, 17), 2.06 (s, CH_3 -7, 13), 1.83 (s, CH_3 -2, 18), 1.42 (s, CH_3 -8, 12), 1.23 (t, $J = 7.5$, CH_2CH_3 -3, 17) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1680, 1700\text{cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max.}} = 388, 648\text{nm}$; $E_{388}/E_{648} = 3.94$; UV-VIS (CH_3OH): $\lambda_{\text{max.}} = 389, 620\text{nm}$; $E_{389}/E_{620} = 4.50$; UV-VIS (Dimethylsulfoxid): $\lambda_{\text{max.}} = 394, 616\text{nm}$; $E_{394}/E_{616} = 1.79$; UV-VIS (HMPT): $\lambda_{\text{max.}} = 395, 610\text{nm}$; $E_{395}/E_{610} = 1.33$.

pK_a -Bestimmung: UV-VIS (80% Dimethylsulfoxid) 3: $\lambda_{\text{max.}} = 395, 620\text{nm}$, $E_{395}/E_{620} = 2.44$; $3 \cdot \text{H}^+$: $\lambda_{\text{max.}} = 358, 430, 710\text{nm}$, $E_{358}/E_{710} = 0.82$, $E_{430}/E_{710} = 0.79$. $pK_a = 6.5 \pm 0.2$.

MS (70eV, 150°C): m/e (%) = 576 (12, M^+), 561 (14), 458 (12), 348 (12),

333 (16), 179 (34), 149 (19), 136 (24), 135 (100), 92 (24), 69 (37), 64 (57), 57 (85); $M_{\text{ber.}} = 576.3$; $M_{\text{gef.}} = 576.1$.

(*Z,Z,Z*)-3,17-Diethyl-2,7,8,12,13,18-hexamethyl-10-(4-chlorphenyl)-1,19,21,24-tetrahydro-23H-bilin-1,19-dion [4; $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_2$]

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift B) gibt 4 in 63% d. Th.; Schmp.: 278–280°C.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 360MHz): 7.48 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 3',5'-Phenyl), 7.35 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2',6'-Phenyl), 6.14 (s, =CH-5, 15), 2.56 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, CH_2CH_3 -3, 17), 2.06 (s, CH_3 -7, 13), 1.81 (s, CH_3 -2, 18), 1.39 (s, CH_3 -8, 12), 1.22 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, CH_2CH_3 -3, 17) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1680, 1700\text{cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max.}} = 382, 650\text{nm}$; $E_{382}/E_{650} = 4.15$; UV-VIS (CH_3OH): $\lambda_{\text{max.}} = 380, 640\text{nm}$; $E_{380}/E_{640} = 4.15$; UV-VIS (Dimethylsulfoxid): $\lambda_{\text{max.}} = 385, 634\text{nm}$; $E_{385}/E_{624} = 2.76$; UV-VIS (HMPT): $\lambda_{\text{max.}} = 388, 620\text{nm}$; $E_{388}/E_{620} = 1.30$.

pK_a -Bestimmung: UV-VIS (80% Dimethylsulfoxid): 4: $\lambda_{\text{max.}} = 390, 630\text{nm}$, $E_{390}/E_{630} = 3.14$; $4 \cdot \text{H}^+$: $\lambda_{\text{max.}} = 394, 724\text{nm}$, $E_{394}/E_{724} = 1.21$. $pK_a = 5.4 \pm 0.2$.

MS (70eV, 150°C): m/e (%) = 580 (90, M^+), 565 (85), 448 (16), 430 (11), 353 (18), 337 (15), 326 (14), 290 (12), 246 (11), 219 (57), 203 (13), 61 (15), 111 (11), 85 (31), 57 (100), 55 (57). $M_{\text{ber.}} = 580.26$; $M_{\text{gef.}} = 580.2$.

(*Z,Z,Z*)-3,17-Diethyl-2,7,8,12,13,18-hexamethyl-10-(4-nitrophenyl)-1,19,21,24-tetrahydro-23H-bilin-1,19-dion [5; $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$]

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift B) gibt 5 in 60% d. Th.; Schmp.: 265–270°C.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 360MHz): 8.45 (d, $J = 9\text{Hz}$, H-3',5'-Phenyl), 7.55 (d, $J = 9\text{Hz}$, H-2',6'-Phenyl), 6.18 (s, =CH-5, 15), 2.60 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, CH_2CH_3 -3, 17), 2.10 (s, CH_3 -1, 13), 1.90 (s, CH_3 -2, 18), 1.36 (s, CH_3 -8, 12), 1.28 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, CH_2CH_3 -7, 17) ppm.

NOE: CH-5, 15 \rightarrow CH_2CH_3 -3, 17, CH_3 -7, 13; CH_3 -8, 12 \rightarrow CH-2',6'-Phenyl, CH_3 -7, 13.

IR (KBr): $\nu = 1695, 1670, 1520, 1340\text{cm}^{-1}$.

UV-VIS (Aceton): $\lambda_{\text{max.}} = 375$ (61300), 650 (17100); UV-VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max.}} = 375$ (67600), 652 (16300); UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max.}} = 380$ (76200), 660 (18500); UV-VIS (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max.}} = 374$ (70100), 660 (18500); UV-VIS (Dimethylsulfoxid): $\lambda_{\text{max.}} = 375$ (37400), 630 (16000); UV-VIS (CH_3OH): $\lambda_{\text{max.}} = 376$ (57700), 650 (15200); UV-VIS (HMPT): $\lambda_{\text{max.}} = 388$ (29600), 640 (21700) nm (ϵ).

pK_a -Bestimmung: UV-VIS (80% Dimethylsulfoxid): 5: $\lambda_{\text{max.}} = 380, 650\text{nm}$, $E_{380}/E_{650} = 3.00$; $5 \cdot \text{H}^+$: $\lambda_{\text{max.}} = 388, 738\text{nm}$; $E_{388}/E_{738} = 1.53$. $pK_a = 4.8 \pm 0.2$.

MS (70eV, 150°C): m/e (%) = 591 (31, M^+), 576 (40), 439 (8), 296 (8), 271 (10), 11 (35), 85 (65), 71 (77), 57 (100). $M_{\text{ber.}} = 591.3$; $M_{\text{gef.}} = 591.7$.

(*Z,Z,Z*)-3,17-Diethyl-2,7,8,12,13,18-hexamethyl-10-(4-cyanophenyl)-1,19,21,24-tetrahydro-23H-bilin-1,19-dion [6; $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$]

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift A) gibt 6 in 16% d. Th.; Schmp.: 278–280°C.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 80MHz): 9.20 (breites s, 2NH), 7.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$),

2H-Phenyl), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 2H-Phenyl), 6.14 (s, =CH-5, 15), 2.57 (q, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3 -3, 17), 2.05 (s, CH_3 -7, 13), 1.84 (s, CH_3 -2, 18), 1.33 (s, CH_3 -8, 12), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3 -3, 17) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1680, 1700 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max.}} = 380, 665 \text{ nm}$; $E_{380}/E_{665} = 4.13$; UV-VIS (CH_3OH): $\lambda_{\text{max.}} = 380, 650 \text{ nm}$; $E_{380}/E_{650} = 4.00$; UV-VIS (Dimethylsulfoxid): $\lambda_{\text{max.}} = 386, 638 \text{ nm}$; $E_{386}/E_{638} = 2.10$; UV-VIS (HMPT): $\lambda_{\text{max.}} = 389, 643 \text{ nm}$; $E_{389}/E_{634} = 1.38$.

pK_a -Bestimmung: UV-VIS (80% Dimethylsulfoxid): **6**: $\lambda_{\text{max.}} = 386, 648 \text{ nm}$, $E_{386}/E_{648} = 3.0$; $6 \cdot \text{H}^+$: $\lambda_{\text{max.}} = 390, 740 \text{ nm}$, $E_{390}/E_{740} = 1.49$. $pK_a = 4.9 \pm 0.2$.

MS (70 eV, 150°C): m/e (%) = 571 (92, M^+), 557 (41), 56 (100), 419 (15), 286 (17), 149 (38), 104 (22), 99 (23), 83 (30), 81 (18), 77 (12), 71 (28), 57 (82), 55 (55). $M_{\text{ber.}} = 571.29$; $M_{\text{gef.}} = 571.4$.

(*Z,Z,Z*)-3,17-Diethyl-2,7,8,12,13,18-hexamethyl-10-(4-dimethylaminophenyl)-1,19,21,24-tetrahydro-23H-bilin-1,19-dion [**7**; $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_2$]

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift A) gibt **7** in 10% d. Th.; Schmp.: $122 - 124^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 7.15 (d, $J = 9$ Hz, H-2',6'-Phenyl), 6.75 (d, $J = 9$ Hz, H-3',5'-Phenyl), 6.16 (s, =CH-5, 15), 3.07 [s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.58 (q, $J = 7.7$ Hz, CH_2CH_3 -3, 17), 2.08 (s, CH_3 -7, 13), 1.87 (s, CH_3 -2, 18), 1.50 (s, CH_3 -8, 12), 1.25 (t, $J = 7.7$ Hz, CH_2CH_3 -3, 17) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1690, 1670, 1610 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (Aceton): $\lambda_{\text{max.}} = 360$ (41400), 610 (33100); UV-VIS (Benzol): $\lambda_{\text{max.}} = 372$ (30000), 435 (14900), 635 (17400); UV-VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max.}} = 368$ (54100), 445 (24100), 634 (18300); UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max.}} = 368$ (45100), 445 (21000), 650 (24100); UV-VIS (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max.}} = 362$ (41000), 420 (24100), 614 (30000); UV-VIS (Dimethylformamid): $\lambda_{\text{max.}} = 360$ (40000), 608 (31600); UV-VIS (Dimethylsulfoxid): $\lambda_{\text{max.}} = 366$ (37600), 612 (33800), UV-VIS (CH_3OH): $\lambda_{\text{max.}} = 360$ (23900), 620 (25300); UV-VIS (HMPT): $\lambda_{\text{max.}} = 356$ (37200), 600 (36800) nm (ϵ).

MS (70 eV, 150°C): m/e (%) = 589 (35, M^+), 574 (74), 361 (15), 346 (18), 230 (42), 215 (15), 201 (11), 178 (19), 134 (15), 121 (100), 106 (26). $M_{\text{ber.}} = 589.34$; $M_{\text{gef.}} = 589.3$

racem. (*Z,Z*)-3,17-Diethyl-2,7,8,12,13,18-hexamethyl-10-(4-dimethylaminophenyl)-1,15,16,19,21,24-hexahydro-23H-bilin-1,19-dion [**8**; $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_2$]

8 wird als geringfügiges Nebenprodukt des Ansatzes für **7** in < 1% d. Th. erhalten. Dieser Anteil steigt bei Verwendung von konz. HCl. Es besteht bevorzugt, d. h. in einer Ausbeute von 76% d. Th., wenn die Reaktion nach Vorschrift A) unter Ersatz der 25% wäßrigen HCl durch 48% HBr in Eisessig und einer gleichen Menge Trifluoressigsäure durchgeführt wird; Schmp.: $218 - 223^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 7.20 (d, $J = 9$ Hz, H-2',6'-Phenyl), 6.80 (d, $J = 9$ Hz, H-3',5'-Phenyl), 6.05 (s, =CH-5), 4.28 (X-Teil des AMX-Systems, H-16), 3.28 (M-Teil des AMX-Systems, H-15), 2.66 (A-Teil des AMX-Systems, H-15); $J_{\text{AM}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 7.2$ Hz, $J_{\text{MX}} = 4.5$ Hz), 3.05 [s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.50, 2.51 (2q, $J = 7.7$ Hz, CH_2CH_3 -3, 17), 2.05 (s, CH_3 -7), 1.96 und 1.92 (2s, CH_3 -2, 13, 1.78 (s, CH_3 -18), 1.47 (s, CH_3 -12), 1.43 (s, CH_3 -8), 1.2 (t, $J = 7.7$ Hz, CH_2CH_3 -17), 1.00 (t, $J = 7.7$ Hz, CH_2CH_3 -3) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1680, 1600 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CH₃OH): $\lambda_{\text{max.}}$ = 328 (37000), 476 (20000), 570 (35500); UV-VIS (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max.}}$ = 328 (39200), 448 (12400), 570 (29700) nm (ϵ).

MS (70eV, 150°C): m/e (%) = 591 (49, M⁺), 589 (48), 575 (41), 529 (44), 468 (65), 364 (40), 363 (64), 362 (56), 361 (54), 346 (57), 332 (45), 230 (80), 215 (68), 121 (100). $M_{\text{ber.}}$ = 591.36; $M_{\text{gef.}}$ = 591.1.

Die Verbindungen **9** und **10** wurden bereits in Lit. [12] und [7] beschrieben.

Literatur

- [1] 72. Mitt.: Falk H, Kapl G, Müller N, Medinger W (1987) Monatsh Chem 118: 973
- [2] Dolphin D (ed) (1979) The porphyrins. Academic Press, New York
- [3] Fischer H, Hess R (1931) Hoppe Seylers Z Physiol Chem 194: 193
- [4] Fischer H, Adler H (1931) Hoppe Seylers Z Physiol Chem 200: 209
- [5] Fischer H, Siedel W (1933) Hoppe Seylers Z Physiol Chem 214: 145
- [6] Z. B.: Abdalmuhdi I, Chang CK (1985) J Org Chem 50: 411
- [7] Eichinger D, Falk H (1987) Monatsh Chem 118: 91
- [8] Falk H, Grubmayr K (1977) Synthesis 1977: 614
- [9] Falk H, Schleder T (1981) Monatsh Chem 112: 501
- [10] Falk H, Grubmayr K, Wöss H (1987) Monatsh Chem 118: 813
- [11] Siehe die Übersicht: Falk H (1986) In: Ostrow D (ed) Bile pigments and jaundice. M Dekker, New York, p 7
- [12] Falk H, Grubmayr K, Magauer K, Müller N, Zrunek U (1983) Isr J Chem 23: 1987
- [13] Kratky C, Jorde C, Falk H, Thirring K (1983) Tetrahedron 39: 1859
- [14] Johnson CE, Bovey FA (1958) J Chem Phys 29: 1012; Tabelle in Emsley JW, Feeney J, Sutcliffe LM (1966) High resolution nuclear magnetic resonance spectra, vol 1. Pergamon Press, London, p 595
- [15] Suhr H (1965) Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 24
- [16] Falk H, Schleder T (1978) Monatsh Chem 109: 1013
- [17] Bloor JE, Brearley N (1965) Can J Chem 43: 1761; QCPE-Programm Nr 71/2
- [18] Falk H, Höllbacher G (1978) Monatsh Chem 109: 1429
- [19] Fillers JP, Ravichandran KG, Abdalmuhdi I, Tulinsky A, Chang CK (1986) J Am Chem Soc 108: 417
- [20] Falk H, Müller N, Wansch S (1985) Monatsh Chem 116: 1087
- [21] Falk H, Gergely S, Grubmayr K, Hofer O (1977) Ann Chem 1977: 565
- [22] Falk H, Leodolter A, Schade G (1978) Monatsh Chem 109: 183