

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 71. Mitt. [1]:

Die Rubin (Biladien-ac) → Violin (Biladien-ab) — Tautomerisierung

Heinz Falk*, Karl Grubmayr und Helmut Wöss

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

(Eingegangen 26. Mai 1986. Angenommen 25. Juni 1986)

On the Chemistry of Pyrrole Pigments, LXXI:

The Rubin (Biladiene-ac) → Violin (Biladiene-ab)—Tautomerisation

On the catalysis by strong acids rubins (biladienes-ac) are found to undergo a tautomerisation yielding violins (biladienes-ab). This new and first interconversion reaction between biladiene chromophores can be used to direct the synthesis of rubins or violins starting from the same educts: the condensation of pyrromethenones with formaldehyde yields rubins in case of trifluoroacetic acid and violins when HBr is used as the condensating agent. The mechanistic implications are discussed.

(*Keywords: Tautomerisation; Biladienes-ac; Biladienes-ab; Rubin → violin-tautomerisation*)

Einleitung

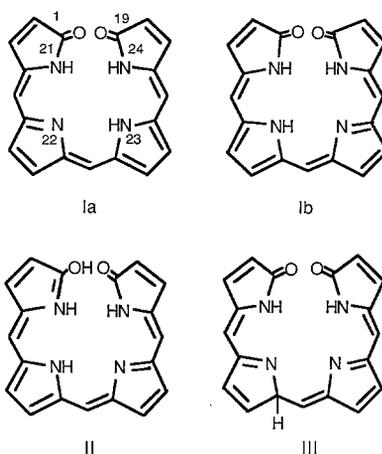
Der wesentliche Teil der Protonentautomeriehyperfläche verdinoider Gallenfarbstoffe (Bilatriene-abc) ist durch die Verteilung der drei aciden Protonen auf die sechs elektronegativen Zentren O¹, O¹⁹ und N²¹ bis N²⁴ gekennzeichnet. Schema 1 zeigt drei der für unsymmetrisch substituierte Bilatriene möglichen zwanzig Tautomeren: zwei Tautomere bezüglich des Pyrromethen-Partialstrukturelementes für die Bis-Laktamform (I a und I b), die den thermodynamisch stabilsten Zustand im kristallinen [2], wie auch im gelösten Zustand [3] darstellt und eine Monolactimform (II), die im Fall des Actiobiliverdins-IV- γ sogar isoliert und als kinetisch für die Manipulation ausreichend stabil, in thermodynamischer Hinsicht jedoch sehr instabil charakterisiert werden konnte [4].

Demgegenüber kommen Protonentautomeren, bei denen acide Protonen unter Änderung des chromophoren Systems auch an Chromophor-

Kohlenstoffatome gebunden werden, wie dies das Beispiel des Tautomeren III in Schema 1 zeigt, keine Bedeutung zu.

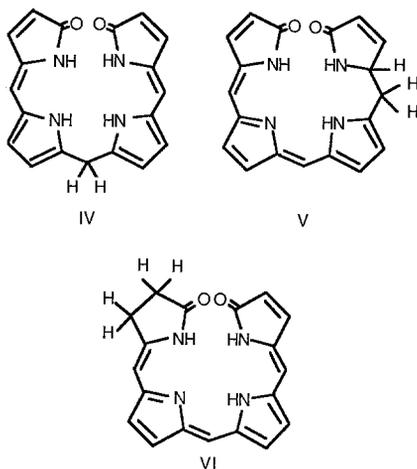
Im Gegensatz dazu weist das Protonentautomerie­system der Dihydrobilatriene neben den Spezies, die aus der Verteilung der aciden Protonen in

Schema 1



Analogie zu den Bilatrienen-abc resultieren, (Laktam-Laktim- und „Methen“-Tautomerie) auch solche auf, bei denen Platzwechselprozesse zu oder zwischen Skelett-Kohlenstoffatomen zu definierten und von einander stark unterschiedenen stabilen Chromophoren führen. In Schema 2 sind die prominentesten Chromophore jeweils in der thermodynamisch

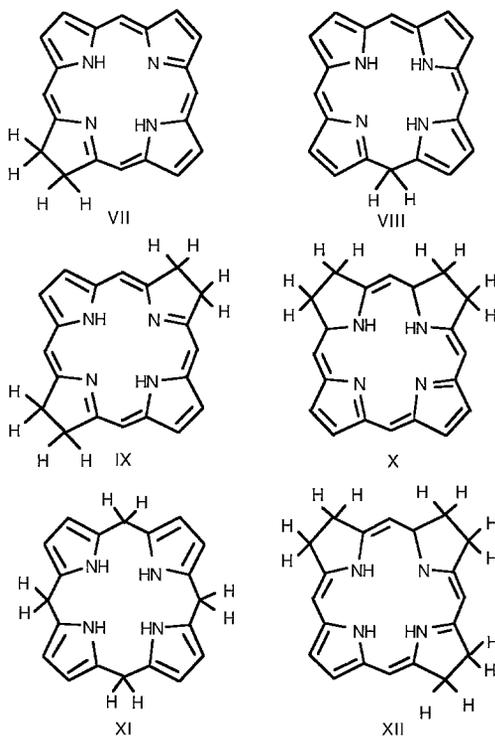
Schema 2



stabilsten Bis-Laktamform mit stabilster Plazierung des „Pyrromethenprotons“ [5] zusammengestellt: der Rubinchromophor (Biladien-ac, IV), der Violinchromophor (Biladien-ab, V) und der 2,3-Dihydrobilatrienchromophor (VI).

Eine entsprechende Situation findet sich auch in der Verbindungsklasse der zyklischen Tetrapyrrole: Für den Porphyrinchromophor selbst sind, bedingt durch die Stabilität des Anulensystems, lediglich jene Tautomeren von Bedeutung, die aus der Verteilung zweier acider Protonen auf die vier elektronegativen Zentren folgen. Im Falle der partiell gesättigten Systeme treten zu diesen Tautomeren auch solche, die aus der Verteilung der jeweils hinzugekommenen „Hydrier-Wasserstoffatome“ auf Stickstoff- und Skelettatome resultieren. Hier sei vor allem auf die Tautomerie-Systeme Chlorin (VII)—Phlorin (VIII), Bacteriochlorin (IX)—Isobacteriochlorin (X) und Porphyrinogen (XI)—Pyrrocorphin (XII) hingewiesen (Schema 3).

Schema 3



In diesen Verbindungsklassen zeigt es sich nun, daß es zwischen tautomeren Chromophoren einer bestimmten Sättigungsstufe reaktive Übergänge gibt, die beispielsweise im Falle des Chlorin—Phlorin-Systems eine Schlüsselstelle der Woodward'schen Chlorophyllsynthese bildete [6], oder die für das Verständnis von Biogenese- und Evolutions-Aspekten von überragender Bedeutung sind [7].

Bei den oben genannten tautomeren Dihydrobilatrienchromophorten sind entsprechende Interkonversionsprozesse nicht bekannt [8]. Für die Synthese von Rubinen oder Violinen mußten bislang jeweils unabhängige Synthesewege beschrieben werden [9]. Ob in physiologischen Systemen Prozesse dieser Art eine Rolle spielen, ist u. W. ebenfalls nicht bekannt.

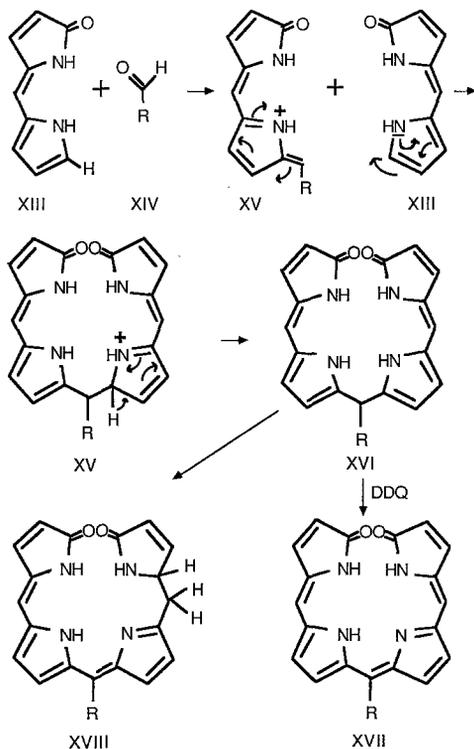
Eine Zufallsbeobachtung hat uns nun auf die Spur der Rubin \rightarrow Violin-Tautomerisierung geführt, worüber in der vorliegenden Mitteilung berichtet sei.

Ergebnisse und Diskussion

Die Reaktion

Bei Versuchen zur Synthese von 10-Aryl-bilatrien-abc (XVII, Schema 4) aus Pyromethenonen (XIII) und Benzaldehyden (XIV) erhielten wir im Falle von Aldehyden mit stark elektronenabgebenden Substituenten in *para*-Stellung unter den üblichen Bedingungen für solche

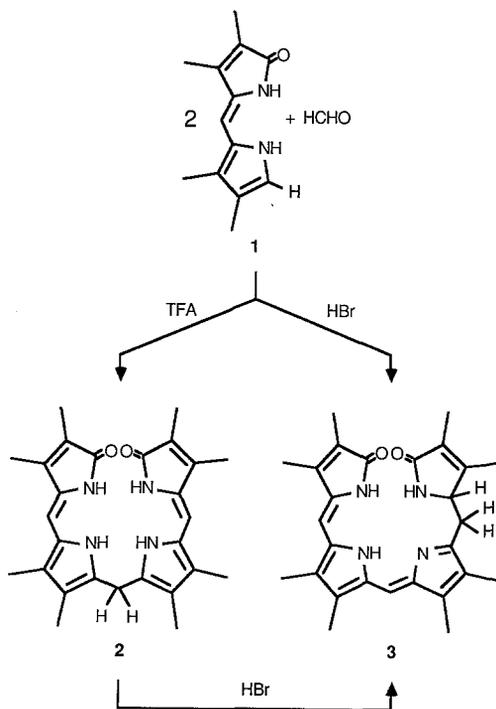
Schema 4



Kondensationen (Trifluoressigsäure und anschließende Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-benzochinon) lediglich das Arylkondensat XV. Erst die Anwendung stärker saurer Bedingungen (HBr) führte zum gewünschten 10-Aryl-bilatrien-abc (XVII), wobei allerdings die Ausbeute durch die Bildung eines 10-Aryl-violins XVIII stark beeinträchtigt ist [10]. Da unter den vorliegenden Bedingungen eine partielle Hydrierung in den Positionen 4 und 5 von XVII wohl nicht in Frage kommt, liegt die Hypothese nahe, daß noch vor Einsetzen des abschließenden oxidativen Schrittes das intermediär gebildete rubinoide Zwischenprodukt XVI einer Umlagerung zum Violin XVIII unterliegt.

Wie sich in der Folge zeigte, ist dieser Verlauf nicht von der Natur des Aldehyds XIV abhängig — die Reaktion läuft bei Verwendung von HBr gleichermaßen mit beliebigen Benzaldehyden, wie auch mit Formaldehyd unter partieller Violinbildung ab.

Diese Hypothese einer Tautomerisierung wird zunächst durch den Umstand untermauert, daß es mit HBr unter anaeroben Bedingungen zur ausschließlichen Bildung des Violins XVIII kommt. Dies ist damit eine Reaktion, die je nach Reaktionsbedingungen die Synthese von symmetrisch substituierten Rubinen oder Violinen aus dem gleichen Edukt erlaubt, wie dies für das Beispiel der Verbindungen 2 und 3 demonstriert



wird. Die endgültige Bestätigung für das Wirken einer Tautomerisierung erhält man dann aus der Umsetzung des reinen Rubins **2** unter den Bedingungen der Synthese, wobei das Violin **3** gebildet wird. Diese Reaktion ist jedoch nicht prinzipiell auf das Reagens HBr beschränkt. Sie läuft auch bei Verwendung von HCl oder 40%iger H₂SO₄ ab, allerdings sind dabei die Ausbeuten stark vermindert. Dabei wird keine Reversibilität beobachtet, wie auch unter dem Einfluß von Säure aus dem Violin **3** kein Rubin **2** rückgebildet wird.

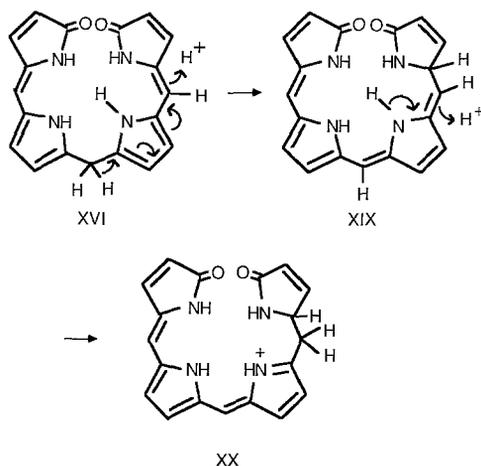
Mechanistische Aspekte

Für die sauer katalysierte Reaktion des Pyrromethenons mit Aldehyden ist für eine mäßige Reaktivität derselben gegenüber nucleophiler Addition die Katalyse durch mäßig starke Säuren ausreichend, um im zweistufigen Prozeß (XIII + XIV → XV, XV + XIII → XVI; Schema 4) zum rubinoiden System zu führen. Zur Auslösung der Interkonversion vom Rubin zum Violin bedarf es nach den oben beschriebenen Experimenten einer bestimmten Mindestacidität, was auf eine partielle Protonierung auch an Skelett-Zentren hindeutet. Daß solche Gleichgewichte vorhanden sind, konnte bereits im Rahmen von Studien über die Protonierbarkeit von Gallenpigmenten nachgewiesen werden [3]. Schema 5 zeigt einen formal möglichen kürzesten Weg einer solchen säurekatalysierten Umlagerung, der über die tautomere Spezies XIX zum protonierten Violin XX führt. Die Protonierung des Violinchromophors am basischen pyrroleninischen Stickstoffatom dürfte auch der Grund für die oben beschriebene „Irreversibilität“ dieser Rubin—Violin-Tautomerisierung sein: Die thermodynamische Stabilität von XX in Gegenwart von Protonen ist gegenüber dem zur Protonierung nur in weitaus geringerem Umfang zugänglichen Rubin XVI (der pK_a von Violinen liegt um 4, wogegen der erste Protonierungsschritt von Rubinen im Bereich des Laktamfragmentes um -2 auftritt [3]) so weit abgesenkt, daß das Rubin nur mehr in Konzentrationen auftritt, die sich der präparativen Charakterisierung entziehen. Eine qualitative Abschätzung der π -Elektronenenergie mit Hilfe einer HMO-Rechnung ergibt eine Destabilisierung der (Violin + Pyrrolinon)-Chromophore gegenüber dem Rubinsystem von 7.9 kJ mol⁻¹, ein Wert, der durch die pK_a -Differenz zwischen den beiden Systemen von etwa sechs Einheiten bei Anwesenheit von Protonen weit überkompensiert werden kann.

Dieser Grund für die Gleichgewichtsverschiebung legt natürlich die Vermutung nahe, daß sich die Umwandlung von Rubinen zu Violinen auch im Wege einer komplexierenden Tautomerisierung (vgl. [4, 7]) erzwingen lassen könnte. Umsatz von **2** in Pyridin in Gegenwart von Zinkazetat sowie unter Zusatz von DBU oder NaNH₂ zeigt jedoch in den

UV-VIS-Spektren keinerlei Hinweise auf die Realisierung einer solchen basenkatalysierten Reaktion.

Schema 5



Dank

Unser Dank gilt Herrn Dipl.-Ing. *J. Lehner* für die Aufnahme von Massenspektren sowie Herrn Dr. *D. Eichinger* für die Durchführung der HMO-Rechnungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte bestimmte man mit Hilfe eines *Kofler*-Heiztischmikroskops (Reichert, Wien), sie sind unkorrigiert. Die ^1H -NMR-, UV-VIS-, IR- und M-Spektren erhielt man auf den Bruker-WM-360-, Perkin-Elmer-330-, Zeiss IMR- und Finnigan-MAT-CH-115-Spektrometern.

2,3,7,8,12,13,17,18-Octamethyl-1,10,19,21,23,24-hexahydro-22H-bilin-1,19-dion
[2; $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$]

108 mg (0.5 mmol) des Pyromethenons **1** [11] werden in 4 ml Trifluoressigsäure gelöst, nach dem Entgasen mit 40 μl 37%iger wäßr. Formaldehydlösung versetzt und 30 min bei 30 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 10 ml CHCl_3 aufgenommen und in ein eisgekühltes Zweiphasengemisch aus 200 ml CHCl_3 und 100 ml 1% NaHCO_3 -Lösung eingetragen, zweimal mit je 100 ml 1% Ascorbinsäurelösung und zweimal 50 ml ges. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, und die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Durch Zusatz von etwas NaBH_4 in CH_3OH wird ev. gebildetes Oxidationsprodukt rückreduziert (Aufhellung der Lösung). Dreimaliges Ausschütteln mit 1% Ascorbinsäure und NaHCO_3 liefert nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abotieren 102 mg (92% d. Th.) **2**; Schmp.: Zers. ab 220 °C [12].

¹H-NMR (CHCl₃, δ, 360 MHz): 5.92 (s, H-5 + 15), 4.10 (s, CH₂-10), 2.11 und 2.08 (s, CH₃-7, 8, 12, 13), 1.94 (s, CH₃-3 + 17), 1.61 (s, CH₃-2 + 18) ppm.

UV-VIS (CHCl₃): λ_{max} = 380 (45 500) nm (ε).

IR (KBr): ν = 1 660, 1 630 cm⁻¹.

MS (70 eV, 150 °C): m/e (%) = 444 (16, M⁺), 442 (20), 230 (47), 229 (100), 216 (58), 201 (23).

2,3,7,8,12,13,17,18-Octamethyl-1,15,16,19,21,24-hexahydro-23H-bilin-1,19-dion
[3; C₂₇H₃₂N₄O₂]

108 mg (0.5 mmol) des Pyrromethenons **1** [11] werden in 4 ml Trifluoressigsäure gelöst, danach setzt man 10 ml 33% HBr in Eisessig und 40 µl 37% wäbr. Formaldehyd-Lösung zu und rührt 2 h bei 30 °C unter Argonschutz. Das Reaktionsgemisch nimmt man in 15 ml CHCl₃ auf und gießt in ein Zweiphasensystem (von 100 ml CHCl₃ und 100 ml Eiswasser). Dann schüttelt man nacheinander je dreimal mit 50 ml H₂O und 50 ml ges. NaHCO₃-Lösung aus. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abrotieren des Lösungsmittels chromatographiert man den Rückstand an Al₂O₃ (Akt. II—III, CH₂Cl₂: MeOH = 250 : 1 bis 100 : 1). Nach einer geringen Menge einer blauen Vorbande erhält man 62 mg (56% d. Th.) des Violins **3**; Schmp.: Zers. ab 220 °C.

¹H-NMR (CHCl₃, δ, 360 MHz): 6.69 (s, H-10), 5.93 (s, H-5), 4.31 (X-Teil des ABX-Systems, H-16), 3.15 und 2.86 (A- bzw. B-Teil des ABX-Systems, J_{AB} = 15 Hz, J_{AC} = 7.2 Hz, J_{BC} = 4.3 Hz, 2. H-15), 2.14 (s, CH₃-12), 2.13 (s, CH₃-8), 2.08 (s, CH₃-3), 2.03 (s, CH₃-7), 1.92 (s, CH₃-13), 1.87 (s, CH₃-2), 1.82 (s, CH₃-17), 1.69 (s, CH₃-18) ppm. NOE: CH-5 → CH₃-3, 7; CH-10 → CH₃-8, 12; CH-15 → CH₃-13; schwache Fernkopplung zwischen CH₃-7 und CH₃-8. Damit ist die Struktur von **3** als (4Z, 9Z)-5 sp, 10 sp und im Gegensatz zur Darstellung in den Formelschemata in der 23 H Tautomerenform festzulegen!

UV-VIS (CHCl₃): λ_{max} = 560 (25 000), 333 (34 700) nm (ε).

„Zinkazetatbande“: 630 nm.

IR (KBr): ν = 1 700, 1 670, 1 600 cm⁻¹.

MS (70 eV, 150 °C): m/e (%) = 444 (8, M⁺), 335 (33), 334 (100), 319 (8).

Tautomerisierung von 2 → 3

50 mg (11 mmol) des Produkts **2** werden in 2 ml Trifluoressigsäure gelöst, danach gibt man 4 ml 33% HBr in Eisessig zu und rührt 2 h bei 30 °C unter Argonschutz. Das Reaktionsprodukt nimmt man in 10 ml CHCl₃ auf und gießt in ein Zweiphasensystem von 120 ml CHCl₃ und 150 ml Eiswasser. Die organische Phase wird viermal mit 40 ml CHCl₃ gewaschen, die vereinigten organischen Phasen dann je dreimal mit 100 ml H₂O und 50 ml ges. NaHCO₃-Lösung; danach trocknet man über Na₂SO₄. Nach dem Abrotieren chromatographiert man den Rückstand an Al₂O₃ (Akt. II—III) mit einem Laufmittelgemisch CH₂Cl₂: CH₃OH = 400 : 1 bis 100 : 1; man erhält so 16 mg (32% d. Th.) des Violins **3**. Es zeigte mit dem auf direktem Weg synthetisierten Violin **3** übereinstimmende spektroskopische Daten.

Literatur

- [1] 70. Mitt.: *Eichinger D, Falk H* (1987) *Monatsh Chem* 118: 261
 [2] *Sheldrick WS* (1976) *J Chem Soc, Perkin II*, 1976: 1457
 [3] *Falk H, Gergely S, Grubmayr K, Hofer O* (1977) *Ann Chem* 1977: 565

- [4] *Falk H, Schlederer T* (1979) *Ann Chem* 1979: 1560
- [5] *Falk H, Grubmayr K, Magauer K, Müller N, Zrunek U* (1983) *Isr J Chem* 23: 187
- [6] Für eine Übersicht über diese Synthese siehe z. B.: *Lwowski W* (1966) In: *Vernon LP, Seely GR* (eds) *The chlorophylls*. Academic Press, New York, p 119
- [7] a) *Johansen JE, Angst C, Kratky C, Eschenmoser A* (1980) *Angew Chem* 92: 141; b) *Angst C, Kajiwara M, Zass E, Eschenmoser A* (1980) *Angew Chem* 92: 139; c) *Johansen JE, Piermattie V, Angst C, Diener E, Kratky C, Eschenmoser A* (1981) *Angew Chem* 93: 273; d) *Schwesinger R, Waditschatka R, Rigby J, Nordmann R, Schweizer WB, Zass E, Eschenmoser A* (1982) *Helv Chim A* 65: 600
- [8] Siehe d. Übersicht: *McDonagh AF* (1979) *The Porphyrins* 6: 293
- [9] Siehe d. Übersicht: *Gossauer A, Plieninger H* (1979) *The Porphyrins* 6: 585
- [10] Darüber soll in Zusammenhang mit Untersuchungen über 10-Aryl-bilatriene-abc ausführlich berichtet werden
- [11] *Plieninger H, Bauer H, Katritzky AR* (1962) *Ann Chem* 634: 165
- [12] *Fischer H, Aschenbrenner J* (1937) *HSZ Physiol Chem* 245: 107