

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 80. Mitt. [1]: Synthese, Struktur und Transporteigenschaften von Hexapyrrinanaloga

Heinz Falk* und Heinz Flödl †

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

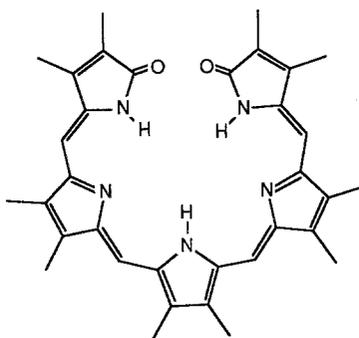
On the Chemistry of Pyrrole Pigments LXXX: Synthesis, Structure and Carrier Properties of Hexapyrrin Analoga

Summary. A 15-thia- and a 15-nor hexapyrrin derivative were prepared. Their structural features were analyzed by $^1\text{H-NMR}$ and absorption spectroscopy. All-(*Z*) configurations and all-*syn* conformations were found throughout. Carrier mediated transport efficiencies of these compounds in bulk membranes were studied and compared with those of a recently synthesized pentapyrrin-dione and their tripyrrinone partial structure. The pentapyrrin-dione derivative turned out to be one of the most efficient Hg(II) carriers known so far.

Keywords. Carrier mediated transport; Conformational analysis; Pentapyrrin; 15-Thiahexapyrrin; 15-Nor-hexapyrrin.

Einleitung

Die hervorragenden Transporteigenschaften von Tripyrrinen [2—5] fordern dazu heraus, durch „Verdopplung“ dieser Systeme neue Liganden zu generieren, die damit auch eine gewisse Ähnlichkeit zum kürzlich beschriebenen Pentapyrrin 1 [6—8] aufweisen. Sieht man vom Strukturtyp der Hexapyrrine ab, von denen es einige Beispiele von Derivaten in der Literatur gibt [9], so ist die „Verdopplung“



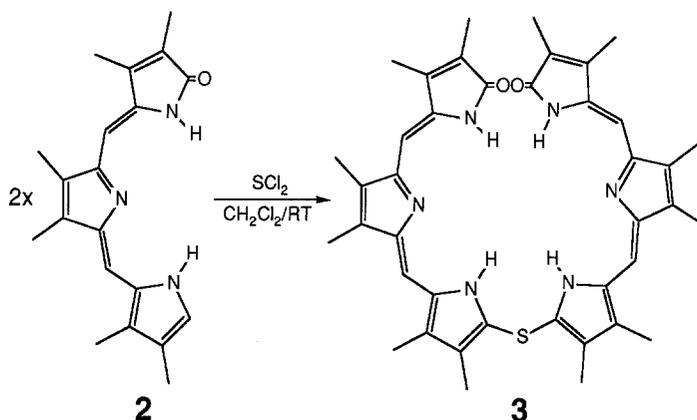
1

zweier Tripyrrine entweder durch Verknüpfung mit einem methanoiden Fragment oder aber über die unmittelbare Kupplung derselben denkbar. Über die Realisierung dieser beiden Verknüpfungsmöglichkeiten, die Strukturanalyse und ausgewählter Transporteigenschaften der gebildeten Produkte wie auch zum Vergleich von **1** und dem tripyrrinischen Partialsystem **2** soll in der vorliegenden Mitteilung berichtet werden.

Ergebnisse und Diskussion

Syntheseaspekte

Als methanoides Fragment für die Verknüpfung zweier Tripyrrine wählten wir den Thioether, da für diesen Fall keine Komplikationen aus oxidativen Prozessen zu erwarten waren. Zur Darstellung eines solchen Systems versuchte man zunächst, in der üblichen Weise [3] zwei Mol 3-Ethyl-2,7,8-trimethyl-dipyrrin-1-on (**4**) mit einem Mol des Bis-(5-formyl-3,4-dimethylpyrrol-2-yl)-sulfids [10, 11] in Trifluoressigsäure zu kondensieren. Es stellte sich dabei jedoch heraus, daß diese Reaktion auch nicht unter Variation der Bedingungen zum Ziele führt. Deshalb wählte man den direkten Umsatz von zwei Mol des endständig unsubstituierten Tripyrrins **2** mit einem Mol SCl_2 in einer elektrophilen Substitution. Das gewünschte 15-Thia-hexapyrrin **3** wird dabei in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten.

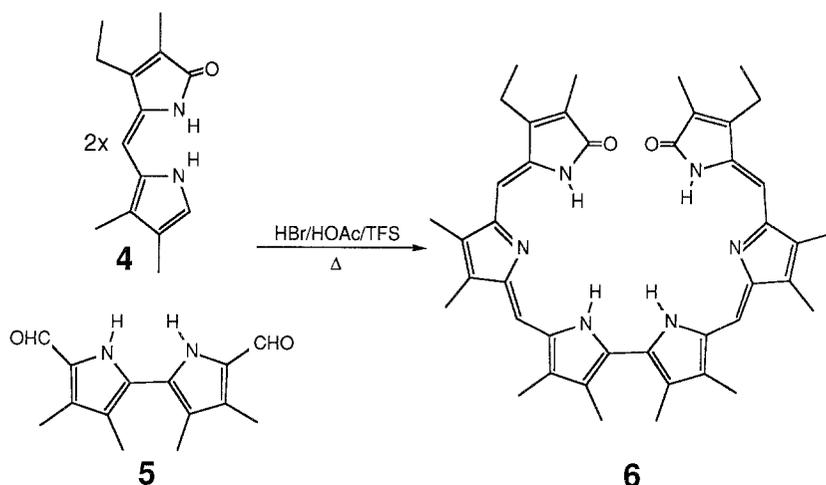


Für den Aufbau eines biarylisch verknüpften Tripyrrinpaars wurde vom Bipyrrroldialdehyd **5** ausgegangen, für den wir kürzlich eine effiziente Synthese beschrieben haben [12]: Umsatz desselben mit der zweifach molaren Menge des Dipyrrinons **4** unter den üblichen Kondensationsbedingungen (Trifluoressigsäure) führt jedoch lediglich zum äquimolaren Kondensat (dem 19-Formyl-15-nor-bilin-1-on). Erst drastische Reaktionsbedingungen bringen hier den gewünschten Erfolg: **6** wird dabei in mäßigen Ausbeuten erhalten. Es sei erwähnt, daß die direkte oxidative Kupplung des Tripyrrins **2** (anodische oder chemische Oxidation, wie in einer vorangegangenen Mitteilung für die Darstellung von 10-Nor-biladienen-*ac* aus Dipyrrinonen beschrieben [13]) keinen Erfolg zeitigt.

Strukturanalytische Charakterisierung von 3 und 6

Aus Kern-Overhauser-Effekten zwischen Methinprotonen und entsprechenden benachbarten Alkylgruppen folgt für **3** und **6**, daß sich die beiden Tripyrrinon-„Hälften“, offenbar weitgehend unabhängig voneinander, in struktureller Hinsicht wie Tripyrrinone verhalten. Die Konfiguration ist daher für beide Verbindungen als all-(*Z*) festgelegt. Ebenso kann in Analogie zu den konformativen Eigenheiten der Tripyrrinone [14] auf *synperiplanare* Konformationen innerhalb des Tripyrrinonfragmentes geschlossen werden. Was das Ausmaß der Verdrillung an den betreffenden exocyclischen Einfachbindungen anlangt, legt der Vergleich experimenteller Absorptionsspektren mit den Ergebnissen von *PPP*-Abschätzungen [15, 16] wie im Falle der Tripyrrinone nur ein geringes Ausmaß (etwa im Bereich von zehn Grad) nahe. Die konformationsanalytische Charakterisierung von **3** im Bereich des verknüpfenden Thiafragmentes ist in Analogie zur Konformationsanalyse von Diarylmethanen [17] bzw. von rubinoiden linearen Oligopyrrolen [18, 19] zu sehen. Wie Kraftfeldrechnungen an letzteren Systemen nachweisen [18, 19], ist ohne Gegenwart effizienter Wasserstoffbrückenbindungssysteme, wie sie im Bilirubin vorliegen, die Energiehyperfläche außerordentlich flach und die Ausbildung einer oder auch mehrerer spezieller Anordnungen (wie z. B. vom „ridge tile“- oder „perpendikular“-Typ) meist von externen Einflüssen bestimmt. Präzise Aussagen über die Konformation in diesem Fragment aufgrund experimenteller Daten lassen sich für **3** nicht erzielen, da sich z. B. die Absorptionsspektren von **3** und dem korrespondierenden Tripyrrin **2** kaum unterscheiden. Damit können aber die üblichen Kopplungsphänomene bichromophorer Systeme [20] nur unzureichend für eine Konformationsanalyse genützt werden.

Diesbezüglich ist die Situation für die Konformationsanalyse von **6** günstiger: Das Absorptionsspektrum dieser Verbindung zeigt durch das Auftreten einer Bande, die stark bathochrom zur „Tripyrrinonbande“ verschoben ist, daß die beiden Tripyrrinonchromophore miteinander konjugiert sind. Das experimentelle Absorptionsspektrum wird im Rahmen einer *PPP*-Rechnung [15] unter Verwendung einer Torsion von 60° an der Einfachbindung C14—C16 hinreichend beschrieben. Abb. 1 zeigt ein aus diesen Informationen abgeleitetes Modell für die Struktur von **6** im gelösten Zustand.



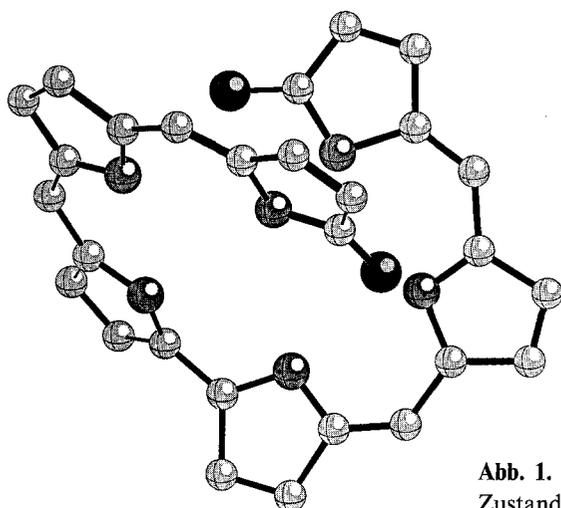


Abb. 1. Ball- & Stick-Modell [21] von **6** im gelösten Zustand (CHCl_3)

Transporteigenschaften von **1**—**3** und **6**

Wie die Daten der Tabelle 1 zeigen, sind die vorgestellten Penta- und Hexapyrrine **1**, **3** und **6** weitestgehend unfähig, Alkali- und Erdalkalitionen zu transportieren — dies ist eine Eigenschaft, die für die Anreicherung bedeutender oder toxischer Kationen ein großer Vorteil ist. Vergleicht man die Selektivitäten im Bereich der Übergangsmetall-Kationen, so verhalten sich die oligopyrrolischen Liganden recht individuell, wobei für Kupfer- und Zinkionen im Fall von **6** extrem hohe Effizienz erzielt wird.

Tabelle 1. Kationen-Transportflußdichten $J \times 10^9$ [$\text{mol}/\text{m}^2 \text{s}$] der Carrier **1**, **2**, **3** und **6** und deren pK_a -Werte

| | 1 | 2 | 3 | 6 |
|------------------|----------|----------|----------|----------|
| H^+ | 4 700 | 2 300 | 1 100 | 2 030 |
| Li^+ | 0 | | 0 | |
| Na^+ | 0 | 180 | 0 | |
| K^+ | 0 | 50 | 0 | |
| Mg^{2+} | 0 | 50 | 30 | |
| Ca^{2+} | 0 | 110 | 0 | |
| La^{3+} | 0 | | 8 | |
| Cr^{3+} | 1 000 | 2 200 | 1 040 | |
| Mn^{2+} | 150 | 60 | 0 | |
| Fe^{2+} | 240 | 2 230 | 1 470 | |
| Fe^{3+} | 4 100 | 1 020 | 1 240 | |
| Co^{2+} | 0 | 80 | 40 | |
| Ni^{2+} | 0 | 170 | 6 | |
| Cu^{2+} | 250 | 4 960 | 880 | 5 450 |
| Zn^{2+} | 220 | 2 740 | 30 | 4 320 |
| Hg^{2+} | 20 | | 0 | |
| Al^{3+} | 0 | | 150 | |
| pK_a | 2.5 | 5.2 | 3.9 | 4.8 |

Es sei angemerkt, daß für **1**, **3** und **6** im Gegensatz zum tripyrrinischen Liganden **2**, der 2 : 1-Komplexe bildet [3], die Jobsche Auftragung (vgl. [3]) die Bildung von 1 : 1-Komplexen nachweist. Dies bedeutet das Entstehen von polymeren Komplexsystemen!

Von Bedeutung ist die Möglichkeit, das Pentapyrrin **1** für den passiven Transport von Quecksilber(II)-ionen heranziehen zu können. Führt man in diesem Fall ein Transportexperiment in Anwesenheit eines Quecksilberakzeptors (NaHCO₃) in der Empfängerphase aus, wie dies in der Literatur beschrieben ist [23], so wird eine Transportflußdichte von $300 \cdot 10^{-9}$ mol/m²s erzielt. Normiert man den Transportgrad [$T = J(\text{HgII})/J$ (Diffusionslimit) mit J (Diffusionslimit) = $1000 \cdot 10^{-9}$ mol/m²s] (vgl. [3—5, 24]) für eine Carrierkonzentration von $0.2 \cdot 10^{-3}$ mol/l, so werden die diesbezüglichen Daten vergleichbar: Für **1** beobachtet man unter diesen Bedingungen $T = 0.30$, für **2** $T = 0.19$, wogegen die optimalen Literaturwerte bei [23] im Falle von Kronenethern lediglich bei $T = 0.04$ bis 0.26 liegen. Daß letztere wegen ihrer Eigentoxizität und Alkaliionophilie für Detoxifikationen kaum brauchbar sind, versteht sich von selbst.

Dank

Die vorliegende Untersuchung wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt P 5570) gefördert. Für die Aufnahme von M- und IR-Spektren danken wir Herrn Dipl.-Ing. J. Lehner und Frau Ing. S. Wansch sehr herzlich.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte bestimmte man mit einem Kofler-Heiztischmikroskop. Die spektroskopischen Daten erhielt man mit Hilfe der Bruker-WM-360-, Varian-FT-80-, Finigan-MAT-212-, Perkin-Elmer-330- und Zeiss-IMR-25-Spektrometer. Für die NMR-Spektren diente CDCl₃ (99.9% D, vor Gebrauch über Al₂O₃ perkoliert) als Lösungsmittel, TMS als innerer Standard. Für experimentelle Details zur Messung der Ionenflußdichten mit Hilfe einer Schulman-Brücke [25] im dreiphasigen System — wäbr. Senderphase mit einer Kationenaktivität von 1.0/Chloroform + Carrier/Leitfähigkeitswasser — vgl. Lit. [2]. Für den „aktivierten“ Hg(II)-Transport dienten wäßrige Lösungen als Senderphase: Hg(NO₃)₂, $c = 0.01$ mol/l, und als Empfänger NaHCO₃, $c = 0.1$ mol/l.

Verbindung **1** wurde in einer vorangegangenen Arbeit beschrieben [6].

(4Z,9Z)-2,3,7,8,12,13-Hexamethyl-17H-tripyrin-1-on [2; C₂₀H₂₃N₃O]

216 mg (1 mmol) (Z)-2,3,7,8-Tetramethyl-15H-dipyrrinon-1-on [6] und 123 mg (1 mmol) 3,4-Dimethylpyrrol-2-carbaldehyd [6] werden in 40 ml CH₂Cl₂ (über Al₂O₃ perkoliert) aufgeschlämmt, mit 1 ml POCl₃ versetzt und 2 h bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wird mit 50 ml H₂O, Bicarbonat und Wasser ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und abrotiert. Chromatographie an Al₂O₃ (Akt. II—III) mit CH₂Cl₂ ergibt 294 mg (91% d. Th.) roter Kristalle vom Schmp.: 171 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 80 MHz): 8.09 (s, breit, NH), 7.02 (s, H14), 6.77 (s, H10), 5.89 (s, H5), 2.18, 2.13, 2.08, 2.03, 1.94 (6s, 6 CH₃) ppm.

IR (KBr): 1 690, 1 660, 1 625, 1 610, 1 590 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): 317 (28 000), 533 (24 000) nm (ε).

MS (70 eV; 150 °C): m/e (%) = 321 (92; M⁺), 306 (100), 291 (65), 262 (38), 211 (38), 183 (93), 160 (33), 145 (34), 131 (35), 115 (21), 106 (20), 91 (29), 77 (42), 67 (28), 57 (30), 55 (40), 53 (47).

(4*Z*,9*Z*,20*Z*,25*Z*)-2,3,7,8,12,13,17,18,22,23,27,28-Dodecamethyl-1,15,29,30,32,35-hexahydro-15-thia-hexapyrrin-1,29-dion [3; C₄₀H₄₄N₆O₂S]

32 mg (0.1 mmol) **2** werden in 10 ml CH₂Cl₂ (über Al₂O₃ perkoliert) gelöst, mit 3.25 µl (0.05 mmol) SCl₂ versetzt und unter Argonatmosphäre 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ausschütteln mit Bicarbonat und Wasser wird über K₂CO₃ getrocknet, einrotiert und über Al₂O₃ (Akt. II—III) mit CHCl₃ chromatographiert, wobei 33 mg (98% d. Th.) roter Kristalle vom Schmp. 230 °C (Zers.) erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 6.67 (s, H10,20), 5.91 (s, H5,25), 2.14 (s, H12,18), 2.13 (s, H8,22), 2.10 (s, H7,23), 2.05 (s, H3,27), 1.96 (s, H13,17), 1.92 (s, H2,28) ppm.

NOE: H5,25 → H3,7, H23,27; H(10,20) → H8,12, H18,22.

IR (KBr): 1 683, 1 636, 1 600 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): 323 (40 000), 537 (27 500) nm (ε).

UV-VIS des 1:1-Zn-Komplexes (C₂H₅OH): 330 (50 800), 520 (sh, 10 200), 568 (29 800), 615 (76 200) nm (ε); Bestimmung nach Job vgl. [3].

MS (70 eV; 150 °C): *m/e* (%) = 672 (17; M⁺), 477 (6), 383 (6), 353 (20), 321 (23), 306 (23), 183 (21), 123 (12), 111 (19), 97 (31), 85 (37), 69 (56), 57 (98), 43 (100).

(4*Z*,9*Z*,20*Z*,25*Z*)-3,26-Diethyl-2,7,8,11,12,17,18,22,23,28-decamethyl-15-nor-1,15,29,30,32,35-hexahydro-hexapyrrin-1,29-dion [6; C₄₂H₄₈H₆O₂]

23 mg **4** (0.1 mmol) [26] und 12 mg **5** (0.05 mmol) [12] werden in 2 ml Trifluoressigsäure und 4 ml HBr/Eisessig gelöst und 2 h bei 40 °C gerührt. Nach Zugabe von 20 ml CHCl₃ wird mit Wasser und Bicarbonat ausgeschüttelt, trockenfiltriert und abrotiert. Mittels Chromatographie an Silikagel-Dünnschichtplatten mit CH₂Cl₂/Aceton = 20:1 erhält man 11 mg (34% d. Th.) dunkelgrüner Kristalle, die nicht unterhalb von 350 °C schmelzen.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 7.03 (s, H10,20), 6.5 (breites s, 4NH), 5.90 (s, H5,25), 2.52 (q, *J* = 7.6 Hz, 2CH₂CH₃), 2.348 (s, H13,17), 2.34 (s, H12,18), 2.26 (s, H8,22), 2.10 (s, H7,23), 1.78 (s, H2,28), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2CH₂CH₃) ppm.

NOE: H5,25 → H3,26; H10,20 → H8,22, H12,18.

IR (KBr): 1 674, 1 580 cm⁻¹.

UV-VIS (CH₂Cl₂): 350 (39 800), 485 (sh, 13 900), 520 (21 600), 575 (sh, 7 800), 735 (14 400) nm (ε).

UV-VIS (C₂H₅OH): 323 (sh, 38 200), 350 (41 300), 485 (sh, 19 000), 520 (27 300), 730 (9 300) nm (ε).

UV-VIS (DMSO): 352 (42 100), 485 (sh, 10 700), 519 (14 700), 727 (22 600) nm (ε).

UV-VIS (HMPT): 351 (37 500), 415 (sh, 9 900), 475 (sh, 9 200), 511 (12 400), 711 (29 200) nm (ε).

UV-VIS des 1:1-Zn-Komplexes (C₂H₅OH): 350 (75 100), 525 (34 900), 563 (93 000), 685 (7 700), 814 (16 300) nm (ε); Bestimmung nach Job, vgl. [3].

MS (70 eV, 310 °C): *m/e* (%) = 668 (97; M⁺), 470 (23), 428 (75), 334 (17), 230 (68), 215 (25), 201 (24), 188 (16), 131 (15), 77 (15), 69 (26), 44 (100).

Literatur

- [1] 79. Mitt.: Falk H., Müller N., Wöss H. (1989) Monatsh. Chem. **120**: 35
- [2] Eichinger D., Falk H. (1982) Monatsh. Chem. **113**: 355
- [3] Eichinger D., Falk H. (1987) Monatsh. Chem. **118**: 91
- [4] Eichinger D., Falk H. (1987) Monatsh. Chem. **118**: 255
- [5] Eichinger D., Falk H. (1987) Monatsh. Chem. **118**: 261
- [6] Falk H., Flödl H. (1985) Monatsh. Chem. **116**: 1177
- [7] Falk H., Flödl H. (1986) Monatsh. Chem. **117**: 57
- [8] Wagner U. G., Kratky C., Falk H., Flödl H. (1987) Monatsh. Chem. **118**: 1185
- [9] Fischer H., Reinecke H. (1938) Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. **251**: 205; Rumyantseva V. D., Mironov A. F., Evstigneeva R. P. (1971) Zh. Org. Khim. **7**: 828; Clezy P. S., Liepa A. J., Webb N. W. (1972) Aust. J. Chem. **25**: 1991

- [10] Dobeneck H. (1971) *Ann. Chem.* **751**: 45
- [11] Grigg, R., Broadhurst M. J. (1972) *J. Chem. Soc. Perkin I* **1972**: 1124
- [12] Falk H., Flödl H. (1988) *Monatsh. Chem.* **119**: 247; die Schutzgruppen entfernte man (90% d. Th.) entsprechend Bauer V. J., Clive D. L., Dolphin D., Paine III J. B., Harris F. L., King M. M., Loder J., Wang S. C., Woodward R. B. (1983) *J. Amer. Chem. Soc.* **105**: 6429
- [13] Falk H., Flödl H., Wagner U. G. (1988) *Monatsh. Chem.* **119**: 739
- [14] Falk H., Grubmayr K. (1977) *Monatsh. Chem.* **108**: 625
- [15] Bloor J. E., Brearly N. (1965) *Can. J. Chem.* **43**: 1761
- [16] Falk H., Höllbacher G. (1978) *Monatsh. Chem.* **109**: 1429
- [17] Gust D., Mislow K. (1973) *J. Amer. Chem. Soc.* **95**: 1535
- [18] Falk H., Müller N. (1981) *Monatsh. Chem.* **112**: 1325
- [19] Falk H., Müller N. (1983) *Tetrahedron* **39**: 1875
- [20] Harada N., Nakanishi K. (1983) *Circular Dichroism Spectroscopy—Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*. Univ. Sci. Books, Mill Valley, CA
- [21] Müller N., Falk A. (1987) *Ball-and-Stick-Programm f. d. Macintosh*, Linz
- [22] Messungen von Eichinger D. (1987)
- [23] Bacon E., Jung L. (1985) *J. Membr. Sci.* **24**: 185
- [24] Behr J. P., Kirsch M., Lehn J. M. (1985) *J. Amer. Chem. Soc.* **107**: 241
- [25] Rosano H., Schulman J. H., Weisbuch J. B. (1961) *Ann. NY Acad. Sci.* **92**: 457
- [26] Dobeneck H., Graf W., Ettl W. (1962) *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* **329**: 168

Eingegangen 17. März 1988. Angenommen 7. April 1988