

R	(1) Fp [°C]	(2) Fp [°C]	(3) Fp [°C]	(4) Fp [°C]
(a) CH ₃	101 [5]	148–149	151–152 (Ar = C ₆ H ₅)	209–211
(b) C ₂ H ₅	72–73	147–148	116–117 (Ar = C ₆ H ₄ CH ₃)	—
(c) CH(CH ₃) ₂	110–111	115–117	145–147 (Ar = C ₆ H ₄ CH ₃)	206–209

(4a): ¹H-NMR (C₆D₆), δ (ppm) = 1.87 (3 H, s); 3.03 (6 H, d, ³J_{P-H} = 14 Hz); 6.8–7.9 (11 H, m); 8.17 (1 H, Teil des d, ³J_{P-H} = 36.0 Hz).

(4c): ¹H-NMR (C₆D₆), δ (ppm) = 0.87 (12 H, d, ³J_{P-H} = 6.5 Hz); 1.95 (3 H, s); 4.10 (2 H, m, ³J_{H-H} = 6.5 Hz, ³J_{P-H} = 10.8 Hz); 6.9–7.9 (11 H, m); 8.17 (1 H, Teil des d, ³J_{P-H} = 36 Hz).

Eingegangen am 13. Dezember 1974 [Z 134b]

[1] λ⁵-Phosphorin-Derivate mit funktionellen Gruppen am Phosphorinring, 3. Mitteilung. 2. Mitteilung: H. H. Pohl u. K. Dimroth, Angew. Chem. 87, 135 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, Nr. 2 (1975).

[2] W. Schäfer u. K. Dimroth, Angew. Chem. 85, 815 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 753 (1973).

[3] Übersicht: K. Dimroth, Fortschr. Chem. Forsch. (Top. Curr. Chem.) 38, 1 (1973).

[4] K. Dimroth, W. Schäfer u. H. H. Pohl, Tetrahedron Lett. 1972, 839.

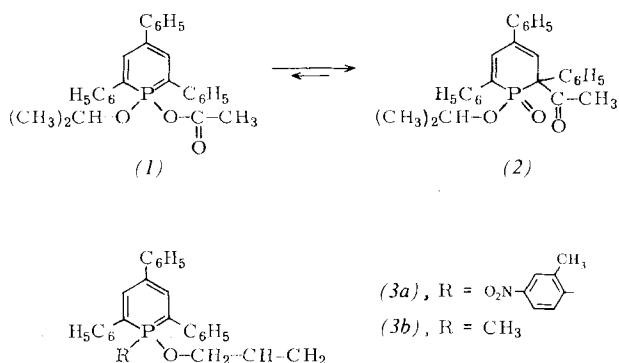
[5] H. H. Pohl, Dissertation, Universität Marburg 1974.

Eine der Claisen-Umlagerung analoge Umlagerung in der λ⁵-Phosphorinreihe

Von Ortwin Schaffer und Karl Dimroth^[*]

Herrn Professor Eugen Müller gewidmet

Vor kurzem berichteten wir^[1] über eine der Friesschen Verschiebung analoge thermische sigmatrope [1,3]-Umlagerung, die vom 1-Acetoxy-1-isopropoxy-2,4,6-triphenyl-λ⁵-phosphorin (1) zum 2-Acetyl-1,2-dihydro-1-isopropoxy-2,4,6-triphe-

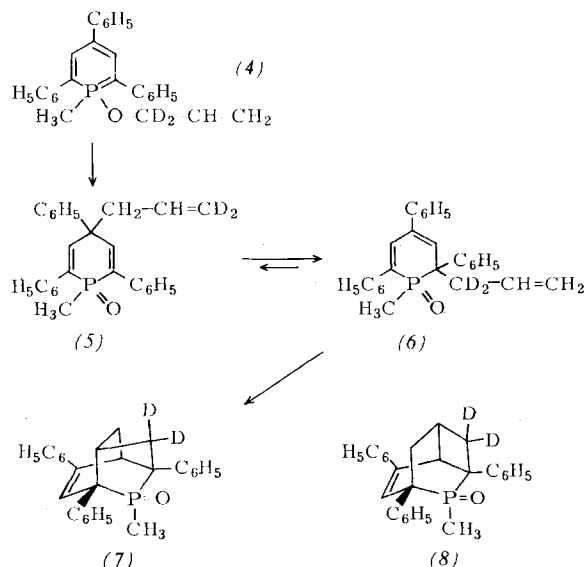


[*] Dr. O. Schaffer und Prof. Dr. Karl Dimroth
Fachbereich Chemie der Universität
355 Marburg, Lahnberge

nyl-λ⁵-phosphorin-1-on (2) führt. (1) steht im reversiblen Gleichgewicht mit (2).

Die leicht zugänglichen 1-Alkoxy-1-aryl-^[2] und 1-Alkoxy-1-alkyl-2,4,6-triphenyl-λ⁵-phosphorine^[3] ermöglichen die Darstellung der Allyloxy-Derivate (3a) und (3b) und damit die Untersuchung der thermischen Umlagerung dieser Verbindungen.

Beide Verbindungen lagern schon beim Erwärmen auf ca. 110°C (siedendes Toluol) innerhalb weniger Stunden in isomere Verbindungen um. Zum Studium des Reaktionsverlaufs wurde die mit [1,1-D₂]-Allylalkohol markierte Verbindung (4) dargestellt.



Wie die Analyse der ¹H-NMR-Spektren zeigt, lagert sich (4) zunächst einheitlich in das an C-4 substituierte Phosphacyclohexadien-Derivat (5) um. Bei vorzeitiger Unterbrechung der Umlagerung konnte (5) analysenrein als kristallisierte Verbindung erhalten werden. Beim Erhitzen von (5) in Toluol findet bis zu einem weit auf seiten von (6) liegenden Gleichgewicht eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung statt, wie sie in umgekehrter Richtung aus dem Studium der Claisen-Umlagerung bekannt ist. Dagegen fanden wir keine Spur einer Rückumlagerung von (5) nach (4). Bei längerem Erhitzen von (5) in Toluol tritt neben (6) ein neues, stabiles, ausgezeichnet kristallisierendes Produkt auf, das man auch aus reinem (6) erhält. Wir schlagen für diese Verbindung die Struktur (7) vor [möglicherweise auch (8)], deren Bildung durch eine intramolekulare und unter den Reaktionsbedingungen nicht reversible Diels-Alder-Reaktion verständlich wäre. Eine Sicherung der Struktur durch Röntgen-Strukturanalyse wird zur Zeit versucht.

Die Reaktion (4) \rightarrow (5) wäre als synchrone thermische [3,5_s]-Umlagerung symmetrieverboten, falls die Orbitalsymmetrie beim λ⁵-Phosphorin-Derivat (4) die gleiche ist wie bei einem Phenoläther. Gegen einen synchronen Verlauf könnte die Tatsache sprechen, daß beim Erwärmen von (4) in Toluol ein ESR-Signal (Dublett bei 23.5 Gauß) auftritt, das dem relativ beständigen Phosphacyclohexadienyl-Radikal mit fünfbindigem Phosphor zugeordnet werden kann^[4]. Bei längerem Erhitzen nimmt die Intensität dieses Signals wieder ab. Ein ESR-Signal für das Allylradikal konnte nicht beobachtet werden. Von Bedeutung für den unerwarteten Verlauf dieser Umlagerung dürfte auch die Geometrie der Verbindung (4) sein, in der die Allylgruppe, anders als bei den Allyl-phenyl-äthern,

wegen der tetraedrischen Struktur des Phosphors von vornherein eine strukturell günstige Position für einen Angriff ihrer endständigen CH_2 -Gruppe an C-4 des Heterocyclus einnimmt. Die Umlagerung des (3b) entsprechenden 1-Propargyloxy-1-methyl-2,4,6-triphenylphosphorins erfordert etwas höhere Temperatur (ca. 140°C , Xylol). Erste Versuche deuten auf einen der Allylumlagerung ähnlichen Verlauf hin.

Eingegangen am 13. Dezember 1974 [Z 134 c]

[1] M. Constenla u. K. Dimroth, Chem. Ber. 107, 3501 (1974).

[2] O. Schaffer u. K. Dimroth, Angew. Chem. 84, 1146 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 1091 (1972).

[3] P. Kieselack u. K. Dimroth, Angew. Chem. 86, 129 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, 148 (1974).

[4] K. Dimroth u. H. Weber, unveröffentlicht.

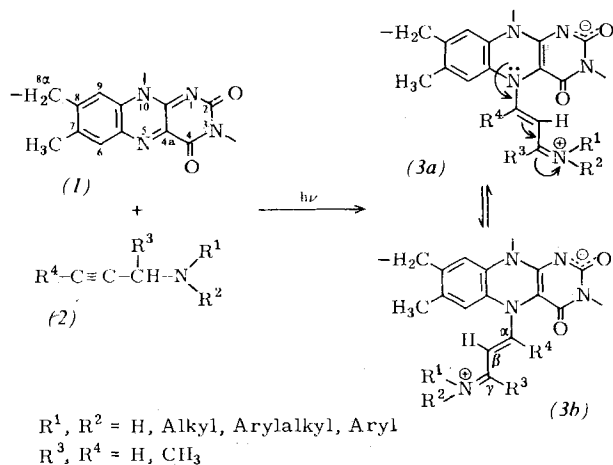
Zur Propargylamin-Hemmung der Monoamin-Oxidase: Struktur des Inhibitor-Komplexes^[1]

Von Bernd Gärtner und Peter Hemmerich^[*]

Die mitochondriale Monoamin-Oxidase (MAO) ist ein Schlüssel-Enzym im Stoffwechsel der biogenen Amine^[2]. Sie enthält Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD) als Coenzym und unterscheidet sich charakteristisch von den normalen Flavoenzymen dadurch, daß das FAD kovalent mit dem Protein verknüpft ist. Die Struktur dieser Verknüpfung (über C-8 α des Flavins an einen Cystein-Schwefel) wurde von Singer et al. durch enzymatischen Abbau^[3] und von Ghisla und Hemmerich^[4] durch Synthese des modifizierten Coenzyms sichergestellt.

MAO wird durch Derivate des Propargylamins (2), z. B. Pargylin[®] [(2), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$], irreversibel gehemmt^[5]. Chuang et al.^[6] haben erstmalig eine spektral reine, solubilisierete Präparation des membran-fixierten Flavoproteins beschrieben und damit auch das sehr charakteristische Elektronenspektrum des Pargylin-Enzym-Komplexes erhalten. Dieses Spektrum fanden wir^[7] übereinstimmend mit demjenigen des Produktes einer Flavin-Photoreduktion mit Pargylin. Wir haben die Struktur des Produkts aufgeklärt^[1] und gefunden, daß es sich durch eine neuartige Photoaddition an N-5 des Flavinkerns (1) bildet. Es entsteht ein Trimethincyanin-Chromophor (3), dessen Enden von der (nunmehr reduzierten) Flavingruppe und der Aminogruppe des Photosubstrats gebildet werden.

Die „Flavocyanine“ (3) liegen in neutraler Lösung als Betaine vor, wobei die positive Ladung im Cyanin-Teil, die negative



[*] Prof. Dr. P. Hemmerich und Dr. B. Gärtner
 Fachbereich Biologie der Universität
 775 Konstanz, Postfach 7733

im Pyrimidin-Teilkern des Flavins lokalisiert ist. Die Protonierung erfolgt mit $\text{pK} = 4$ bis 5 an N-1, wodurch das Absorptionsspektrum nicht stark beeinflußt wird (ca. 15 nm hypsochrome Verschiebung). Die so gebildeten Kationen sind hydrolysebeständig, während die Einwirkung von Basen auf (3) zur Solvolyse des Cyanin-Systems führt. Dabei läßt sich intermediär ein Aldehyd der Form HFI-CH=CH-CH=O fassen. Weitere Einwirkung, besonders schnell im Falle sekundärer Aminbasen, setzt das Flavin quantitativ als unverändertes Flavochinon (1) frei. Diese chemische Reversibilität der Adduktbildung mit Bezug auf das Flavin scheint im enzymatischen System nicht verifizierbar zu sein.

Wie zu erwarten^[8], sind die Trimethinketten stets *trans*-konfiguriert ($^1\text{H-NMR}$, $\text{J}_{\text{CH-CH trans}} = 11.5\text{--}12.0\text{ Hz}$), so daß sich im Falle $\text{R}^1 = \text{R}^2$ nur zwei ungleich populierte (5)N-C(α)-Rotamere (3a, b) direkt nachweisen lassen ($^1\text{H-NMR}$, für jede rotamere Spezies (3a), (3b) separate $\alpha, \beta, \gamma, 6, 9$ -Protonensignale, vgl. experimentellen Teil). Die Populationsunterschiede sind lösungsmittelabhängig, die Gleichgewichtseinstellung (3a) \rightleftharpoons (3b) erfolgt beim Umlösen bei Raumtemperatur in weniger als 5 min. Der Cyanin-Chromophor ist zur Flavin-Endgruppe nicht völlig planar (Kalotte; hohe Halbwertsbreiten^[9] der längstwelligen Banden). Daraus folgt zusätzlich Molekülasymmetrie, die im Fall starker sterischer Behinderung, z. B. $\text{R}^4 = \text{CH}_3$, durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Nichtäquivalenz prochiraler Methylenprotonen ($\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$, ABX_3) evident wird. Der Übergang bei 400 nm wird dem längstwelligen $\pi\text{-}\pi^*$ -Übergang des Cyaninchromophors zugeschrieben (Oszillatorenstärken^[10] $f = 0.4\text{--}0.6$), wobei ausgeprägt negative Solvatochromie zu beobachten ist (ca. -25 nm beim Wechsel von CHCl_3 zu CH_3OH). Somit ist sichergestellt, daß die 4a,5-Azomethinuntergruppe des Flavocoenzyms das reaktive Zentrum im dehydrierenden Flavoenzym ist und daß kovalente Flavin-Substrat-Wechselwirkungen molekularpharmakologisch und vermutlich auch rein enzymologisch relevant sind.

Das neue Syntheseprinzip läßt sich auf π -Mangel-Azaheterocyclen allgemein ausdehnen.

Experimentelles:

Beispiel: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$: 1.50 g (5.5 mmol) 3-Methylumiflavin^[11] und 4.6 g (55.0 mmol) *N,N*-Dimethylpropargylamin in 600 ml 0.1 M Phosphatpuffer, pH 7.7, werden unter Argon und Rühren 30 h mit einer 170 W-Quecksilber-Hochdrucklampe (HERAEUS, Hanau; Kühlmantel aus Pyrex-Glas!) bestrahlt. Der braune Niederschlag wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und dreimal mit je 50 ml heißem Benzol ausgezogen. Der Rückstand wird aus 25 ml heißem Chloroform mit 60 ml heißem Benzol umgefällt, in 30 ml heißem Methanol aufgenommen und sofort mit 120 ml Äther gefällt. Nach 15 h ist der Niederschlag durchkristallisiert. Ausbeute: 600 mg (28%) 5-(γ -Dimethyliminio-propenyl)-3-methyl-1,5-dihydrolumiflavin-betain, gelbe Nadeln, $\text{Fp} = 226\text{--}227^\circ\text{C}$ (Zers.). UV: λ_{max} (ϵ) in Benzol 430 nm (29650), in Chloroform 427 nm (22700), in Methanol 402 nm (25500), in H_2O , pH 7.0, 391 nm (25500). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz; TMS intern): δ [ppm] in $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$: Rotamer (3a) (82%) $\alpha\text{-H}$ 7.85, $\beta\text{-H}$ 5.10, $\gamma\text{-H}$ 7.77; (3b) (18%) 8.10, 5.80, 8.01; $\text{J}_{\alpha\beta} = \text{J}_{\beta\gamma} = 12.0\text{ Hz}$; in CF_3COOH : Rotamer (3a) (73%) 7.68, 5.34, 7.77; (3b) (27%) 8.00, 6.12, 7.90; $\text{J}_{\alpha\beta} = \text{J}_{\beta\gamma} = 12.0\text{ Hz}$.

Eingegangen am 23. Dezember 1974 [Z 135]

[1] Auszug aus der Dissertation B. Gärtner, Universität Konstanz 1974.

[2] R. Kapeller-Adler: Amine Oxidases and Methods for Their Study. Wiley-Interscience, New York 1970, S. 28.