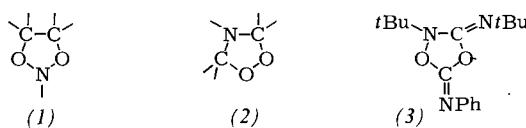
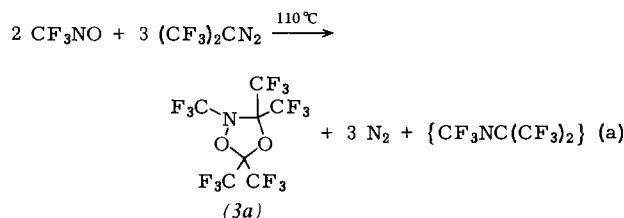


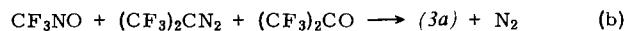
instabilen 1:1:1-Addukt aus *tert*-Butylisocyanid, 2-Methyl-2-nitrosopropan und Phenylisocyanat die 1,3,4-Dioxazolidin-Struktur (3) allein aufgrund seines Massenspektrums zugeschrieben worden^[3].



Uns gelang jetzt die Synthese des 2,2,4,5,5-Pentakis(trifluormethyl)-1,3,4-dioxazolidins (3a) aus Bis(trifluormethyl)diazomethan und Trifluornitrosomethan mit 25 % Ausbeute:



Hexafluoraceton scheint bei dieser Reaktion als Zwischenprodukt aufzutreten, durch Umsetzung nach (b) lässt sich die Ausbeute an (3a) auf das Doppelte steigern:



Das Produkt (3a) ist eine wasserklare Flüssigkeit, K_p=85°C. Sowohl thermisch als auch chemisch ist die neue Verbindung außerordentlich stabil; konzentrierte Laugen und Säuren zersetzen sie nur langsam.

(3a) wurde durch Elementaranalyse, IR- und Massenspektren charakterisiert; der Strukturbeweis stützt sich auf die ¹⁹F- und ¹³C-NMR-Spektren^[4]. Das ¹⁹F-NMR-Spektrum zeigt drei Signale im Intensitätsverhältnis 2:2:1 [δ (2,5-CF₃^A)= -73.37, Mult.; δ (2,5-CF₃^B)= -76.70, Sept., J_{F(A)F(B)}=4.2 Hz; δ (NCF₃)= -64.58, Sept., J_{FF(A)}=9.18 Hz], die keine eindeutige Unterscheidung zwischen (3a) und seinem 1,3,2-Isomer (1a) zulassen, da bei gehinderter Inversion am Stickstoff für (1a) ähnliche Intensitäts- und Kopplungsverhältnisse erwartet werden^[5]. Das ¹³C-NMR-Spektrum jedoch zeigt zwei nichtäquivalente quartäre Kohlenstoffatome [δ (C-2)= -100.89, Sept., J_{CF}=37.5 Hz; δ (C-5)= -91.26, Sept., J_{CF}=36.1 Hz], an die jeweils zwei Trifluormethylgruppen gebunden sind [δ (2,5-C^A)= -119.76, Quart., ¹J_{CF}=288.2 Hz; δ (2,5-C^B)= -120.07, Quart. ¹J_{CF}=288.3 Hz; außerdem δ (NC)= -119.23, Quart., ¹J_{CF}=270.0 Hz].

Arbeitsvorschrift

In einem Autoklaven werden 17.8 g (0.1 mol) (CF₃)₂CN₂ und 9.9 g (0.1 mol) CF₃NO 24 h bei 110°C geröhrt. Das Produktgemisch wird im Vakuum fraktionierend kondensiert (-80°C, fl. Luft), der Inhalt der (-80°C)-Falle anschließend destilliert; Ausbeute 10.4 g (25 %) farbloses (3a). - Auf analoge Weise erhält man aus 3.0 g (0.017 mol) (CF₃)₂CN₂, 2.8 g (0.017 mol) (CF₃)₂CO und 1.7 g (0.017 mol) CF₃NO 3.7 g (53 %) (3a). - IR [Gas, cm⁻¹]: 1382 w, 1348 w, 1305 s, 1280 vs, 1259 vs, 1230 s, 1202 m, 1170 s, 1123 m, 1113 s, 1091 m, 1002 m, 990 s, 923 w, 769 w, 752 w, 742 w, 723 m. MS [70eV, (rel. Int.)]: m/e=415 M⁺ (14), 69 CF₃ (100).

Eingegangen am 4. Juli 1977 [Z 777]

CAS-Registry-Nummern:

(3a): 63527-91-3 / Bis(trifluormethyl)diazomethan: 684-23-1 / Trifluornitrosomethan: 334-99-6 / Hexafluoraceton: 684-16-2.

[1] Vgl. z.B. J. L. Charlton, C. C. Liao, P. de Mayo, J. Am. Chem. Soc. 93, 2463 (1971).

[2] N. Durán, J. Org. Chem. 39, 1791 (1974); E. G. E. Hawkins, J. Chem. Soc. C 1971, 160.

[3] F. D. Greene, J. F. Pazos, J. Org. Chem. 34, 2269 (1969).

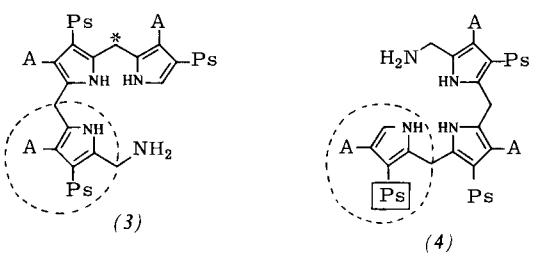
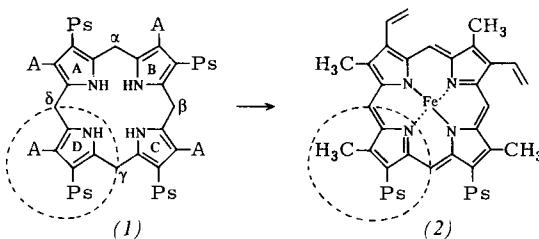
[4] Wir danken Prof. H. Lackner, Universität Göttingen, und Dr. M. Fild, Technische Universität Braunschweig, für die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren.

[5] Das zum Vergleich aus [(CF₃)₂COLi]₂ und CF₃PCl₂ in Tetrahydrofuran dargestellte Phosphoranalogon von (1a) zeigt im ¹⁹F-NMR-Spektrum drei Signale [δ (4,5-CF₃)= -66.7, Mult.; δ (4,5-CF₃)= -65.8, Mult.; δ (PCF₃)= -65.0, Dubl. von Sept., J_{CF₃,P}=75.0 Hz, J_{CF₃-CF₃}=6.2 Hz], im ³¹P-NMR-Spektrum ein Quartett von Septetts [δ = +174.4, J_{PCF₃}=18.8 Hz]. So wie bei den 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaphospholanen [B. Fontal, H. Goldwhite, Tetrahedron 22, 3275 (1966)] wird auch hier keine Inversion am Phosphor beobachtet.

Totalsynthese [¹⁴C]- und [³H]-markierter Tripyrrol-Vorstufen der Häm-Biosynthese^[1]

Von Burchard Franck, Gregor Fels, Günter Ufer und Arend Rowold^[•]

Wie im Falle des Häms (2)^[2] und Vitamins B₁₂^[3] bewiesen und für die Chlorophylle sehr wahrscheinlich^[4], ist Uropor-

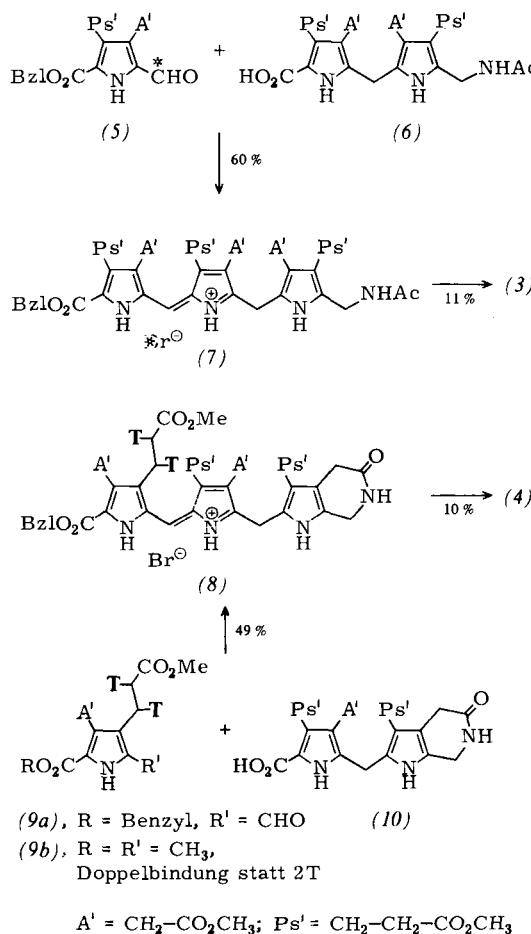


phyrinogen III (1) Vorstufe und Schlüsselverbindung der Biosynthese biologisch aktiver Porphyrine. Uroporphyrinogen III (1) zeichnet sich dadurch aus, daß der Pyrrolkern D (im punktierten Kreis) mit seinen Seitenketten „umgedreht“ eingebaut ist. Wichtig zur Aufklärung des Verlaufs der Biosynthese von (1) aus linearen Oligopyrrolvorstufen sowie der physiologisch bedeutungsvollen „Pyrrol-Umkehr“ sind isotope-markierte, biogenetisch sinnvolle Tripyrrole^[5]. Wir berichten hier über Totalsynthesen der [¹⁴C]- bzw. [³H]-markierten Tripyrrole (3) und (4), die jeweils endständig einen umgedrehten Pyrrolkern enthalten und von den acht möglichen isomeren Tripyrrolen bevorzugt als Biosynthesevorstufen in Betracht kommen.

Wegen der komplizierten Struktur und hohen Reaktivität der Tripyrrole (3) und (4) wurden für deren Synthesen Wege gewählt, die unter möglichst weitgehender Anwendung des Konvergenzprinzips^[6] zu den mehrfach geschützten, stabilen

[•] Prof. Dr. B. Franck, Dipl.-Chem. G. Fels, Dipl.-Chem. G. Ufer, Dr. A. Rowold
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Depotverbindungen (7) und (8) führen, aus denen (3) bzw. (4) durch einfache, milde Reaktionen freigesetzt werden können. Zur Markierung der beiden Tripyrrole wurden Radioisotope verschiedener Strahlungsgennergie verwendet, damit die Einzeleinbauquoten [von (3) und (4)] nach gemeinsamer Inkorporation durch Radioaktivitätsmessung des Biosyntheseprodukts Häm (2) direkt bestimmt werden können. Die Markierungspositionen waren so gewählt, daß die ^{14}C - bzw. ^3H -Isotope a) im Verlauf der vielstufigen Synthesen von (3) und (4) möglichst spät eingeführt, b) bei biogenetischen Umwandlungen nicht abgespalten werden und c) im Häm (2) durch einfachen Abbau lokalisierbar sind.



^{14}C -markiertes Edukt für die Synthese des Tripyrrols (7) war der durch Vilsmeier-Formylierung mit $[^{14}\text{CO}]$ -Dimethylformamid/POCl₃^[7] gewonnene Pyrrolcarbaldehyd (5). Dieser wurde in einem Schritt (HBr/MeOH) mit dem Dipyrrolylderivat (6) unter gleichzeitiger Decarboxylierung zur dreikernigen Verbindung (7) kondensiert: Fp = 92–93 °C; FD-MS (12 kV): m/e = 902 (58 %, $\text{M}^\oplus - \text{HBr}$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ = 13.22, 12.91, 10.36 (3s, 3 Pyrrol-NH). Unter gleichen Bedingungen gelang die Kondensation des tritiierten Pyrrolcarbaldehyds (9a) mit dem Dipyrrolylderivat (10) zu (8): Fp = 153–155 °C; FD-MS (11 kV): m/e = 829 ($\text{M}^\oplus - \text{HBr} + \text{H}$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ = 11.36 (2H), 10.02 (1H) (3 Pyrrol-NH). Das Tritium wurde katalytisch mit 5 Ci T₂/Pd und 73 % Radioaktivitätsausbeute in die Pyrrolylacrylsäure (9b) eingeführt. Anschließende Umesterung und selektive Oxidation mit Sulfurylchlorid ergab (9a).

Aus den Hydrobromiden (7) und (8) ließen sich nach Überführung in die freie Base (NH₃), Hydrogenolyse des Benzylesters (H₂/Pd), Decarboxylierung (CF₃CO₂H, 0 °C) und alkalische Verseifung (2 N KOH, 20 °C) in vier Reaktionsschritten

ten mit den angegebenen Gesamtausbeuten die markierten Tripyrrole (3) bzw. (4) darstellen.

Arbeitsvorschrift

(7): Eine Lösung von 418 mg (1.08 mmol, 2.5 mCi) (5) und 624 mg (1.08 mmol) (6) in 25 ml Methanol wurde mit 0.8 ml 47proz. HBr versetzt und 4 h bei 20 °C gerührt. Nach 21 Tagen im Tiefkühlschrank waren 644 mg (60 %) (7) mit 1.45 mCi (58 %) auskristallisiert.

Eingegangen am 23. Juni 1977 [Z 770a]

CAS-Registry-Nummern:

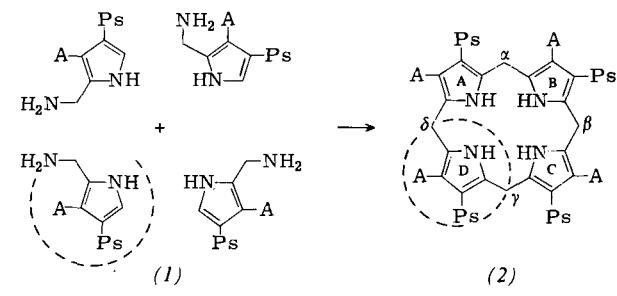
(1): 1976-85-8 / (2): 14875-96-8 / (3): 63448-77-1 / (4): 63448-78-2 / (5): 63448-79-3 / (6): 63448-80-6 / (7): 63448-81-7 / (8): 63448-82-8 / (9a): 63448-83-9 / (9b): 63448-84-0 / (10): 50622-69-0.

- [1] Tetrapyrrol-Biosynthese, 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 5. Mitteilung: B. Franck, A. Rowold, Ch. Wegner, H.-G. Eckert, Phil. Trans. R. Soc. London B 273, 181 (1976).
 [2] B. Franck, D. Gantz, F.-P. Montforts, F. Schmidtchen, Angew. Chem. 84, 433 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 421 (1972).
 [3] A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara, P. J. Whitman, R. J. Cushley, J. Am. Chem. Soc. 94, 8267 (1972).
 [4] O. T. G. Jones, Phil. Trans. R. Soc. London B 273, 207 (1976); siehe auch Lit.-Zusammenstellung in D. Ranganathan, S. Ranganathan: Art in Biosynthesis. Vol. I, Academic Press, New York 1976, S. 40.
 [5] B. Frydman, R. B. Frydman, Acc. Chem. Res. 8, 201 (1975); R. B. Frydman, A. Valasinas, S. Levy, B. Frydman, FEBS Lett. 38, 134 (1974).
 [6] S. Turner: The Design of Organic Synthesis. Elsevier, Oxford 1976, S. 70; L. Velluz, J. Valls, J. Mathieu, Angew. Chem. 79, 774 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 778 (1967).
 [7] B. Franck, D. Gantz, F. Hüper, Angew. Chem. 84, 432 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 420 (1972).

Häm-Biosynthese aus $[^{14}\text{C}]$ - und $[^3\text{H}]$ -markierten Tripyrrolen^[1]

Von Burchard Franck, Gregor Fels und Günter Ufer^[*]

Die Biosynthese des Blutfarbstoffs Häm (2) erfolgt aus vier Molekülen Porphobilinogen (1)^[2] über Uroporphyrinogen III (2)^[3], wobei ein Pyrrolkern (im punktierten Kreis) „umgedreht“ eingebaut wird^[4]. Der Verlauf der Kondensation von (1) zu (2) sowie der Zeitpunkt der lebenswichtigen^[5] „Pyrrol-Umkehr“ sind immer noch ungewiß^[6, 7]. Tripyrrole wurden häufig als Zwischenstufen der Häm-Biosynthese diskutiert. Aufschlußreiche experimentelle Befunde konnten wir nun durch Biosyntheseverecke mit den $[^{14}\text{C}]$ -bzw. $[^3\text{H}]$ -markierten Tripyrrolen (3a) und (4a)^[1] gewinnen.



$\text{A} = \text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$; $\text{Ps} = \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$

Bisherige Untersuchungen zur Häm-Biosynthese aus isomeren Dipyrrolen und anderen Oligopyrrolen führten zu

[*] Prof. Dr. B. Franck, Dipl.-Chem. G. Fels, Dipl.-Chem. G. Ufer
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster