

Synthesen von Gallenfarbstoffen, XI¹⁾

Totalsynthese und Zuordnung der relativen Konfiguration zweier epimerer Methanol-Addukte des Phycocyanobilin-dimethylesters

Albert Gossauer^{**}, Ralf-Peter Hinze²⁾ und Reinhard Kutschau

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 22. April 1980

Bei der Behandlung von Phycocyanobilin-dimethylester (racem. 1) mit siedendem Methanol findet reversible Anlagerung eines Methanol-Moleküls an die Ethylenid-Gruppe des Chromophors unter Bildung von nur zwei der vier möglichen diastereomeren Addukte statt. Dieselben Farbstoffe werden neben Phycocyanobilin-dimethylester bei der Methanolyse des Proteinteils vom natürlichen C-Phycocyanin und darauffolgender Veresterung der methanollöslichen Extrakte erhalten. Die Konstitution und relative Konfiguration beider Methanol-Addukte sind durch stereoselektive Totalsynthesen aus entsprechend substituierten Monothioimidern bekannter relativer Konfigurationen bewiesen. Zur Bestimmung der relativen Konfigurationen der letzteren wurden die vier racemischen 3-(1-Methoxyethyl)-4-methylpyrrolidindione (racem. 13a – d) dargestellt und ihre relativen Konfigurationen – mit Ausnahme derjenigen von 13a – durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse zugeordnet.

Syntheses of Bile Pigments, XI¹⁾

Total Synthesis and Elucidation of the Relative Configuration of two Epimeric Methanol Adducts of Phycocyanobilin Dimethyl Ester

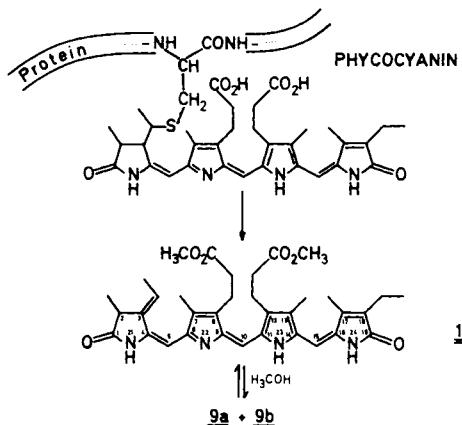
On treatment of phycocyanobilin dimethyl ester (racem. 1) with boiling methanol, one molecule of the latter is reversibly added at the ethylenidene group of the chromophore leading to the formation of only two of the four possible diastereomeric adducts. The same pigments are obtained, besides phycocyanobilin dimethyl ester, on methanolysis of the protein moiety of C-phycocyanin after esterification of the methanolic extracts. The structure and relative configurations of both methanol adducts have been elucidated by stereospecific total syntheses from the corresponding monothioimidates of known relative configurations. In order to determine the latter, all four racemic stereoisomers of 3-(1-methoxyethyl)-4-methylsuccinimide (racem. 13a – d) were synthesized, and their relative configurations – with the exception of that of racem. 13a – were determined by X-ray analysis.

C-Phycocyanin ist eines der Chromoproteide (sog. Biliproteide), die als Glieder einer Photosensibilisierungskette an der Photosynthese der Blaualgen (*Cyanophytae*) und einiger Rotalgen (*Rhodophytae*) beteiligt sind. Aus C-Phycocyanin isoliert man nach 16stündiger Behandlung mit siedendem Methanol^{3–6)} und darauffolgende Veresterung der Methanolextrakte einen blauen Farbstoff (Phycocyanobilin-dimethylester, 1), des-

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12.

sen Konstitution aufgrund spektroskopischer Daten⁵⁾ sowie Degradationsexperimente⁷⁾ aufgeklärt und durch chemische Totalsynthese bewiesen worden ist^{8,9)}. Aus dem Vergleich der UV/VIS-Absorption von 1 mit derjenigen des nativen Chromoproteids geht jedoch hervor, daß der Chromophor des C-Phycocyanins nicht identisch mit demjenigen des Phycocyanobilins ist.

Es ist gegenwärtig bekannt, daß die C-3-ständige Ethyl-Gruppe des Chromophors des C-Phycocyanins (sowie anderer Biliproteide^{10,11)}) mit dem Schwefelatom eines Cystein-Moleküls des Apoproteins kovalent gebunden ist¹²⁻¹⁶⁾, so daß bei der Behandlung des Chromoproteids mit siegendem Methanol eine Eliminierungsreaktion unter Bildung der Ethylenid-Gruppe des Phycocyanobilins stattfinden muß (vgl. Formel 1). Derartige Eliminierungen, bei denen eine Kohlenstoff-Schwefel-Bindung gespalten wird, finden bekanntlich¹⁷⁾ besonders leicht statt, wenn sich am β -ständigen C-Atom eine elektronenziehende Gruppe befindet.



Demnach handelt es sich bei den früher¹⁸⁾ in Abhängigkeit von den zur Abspaltung des Chromophors angewandten Reaktionsbedingungen isolierten Farbstoffen (Phycobiline 608, 630 und 655) höchstwahrscheinlich um Artefakte, die vermutlich durch Anlagerung von Säuren (HCl, Methanol, u. a.) an die Ethylenid-Gruppe des primär gebildeten Phycocyanobilins entstehen¹⁹⁾. Derartige Anlagerungsprodukte, welche dieselbe Anzahl von Chiralitätszentren wie die entsprechenden Phycobilin-Chromophore enthalten, sind dennoch von Interesse, da möglicherweise ihre Reaktivität Analogien zu derjenigen des Chromophors der nativen Chromoproteide aufweist. Aufgrund der Stereospezifität bei der Eliminierung von Chlorwasserstoff bzw. Ethansulfinsäure aus substituierten Imiden, die als Modell-Verbindungen zur Untersuchung der stereochemischen Situation am Ring I des Chromophors der Biliproteide synthetisiert wurden²⁰⁻²²⁾, ist die R-Konfiguration für beide Chiralitätszentren C-3 und C-3¹ des Chromophors von C-Phycocyanin postuliert worden²³⁾.

In Anbetracht der Tatsache, daß die Anlagerung von Methanol an die Ethylen-Gruppe des Phycocyanobilins reversibel ist (s. später), dürfte jedoch die Untersuchung der Beziehung zwischen der Stereochemie des letzteren und derjenigen seiner Addukte genauere Information über die Stereoselektivität der Abspaltung des Apoproteins beim natürlichen Chromoproteid liefern. Voraussetzung dafür ist allerdings die Kenntnis der relativen Konfigurationen an den drei Chiralitätszentren C-2, C-3 und C-3¹ der Addukte von Phycocyanobilin.

Es erschien uns deshalb von Interesse, die an Modell-Imiden bei der Einführung der Ethylenid-Gruppe beobachtete Stereospezifität am kompletten Gallenfarbstoff zu

untersuchen. Aus praktischen Gründen wurde für diesen Zweck das leicht zugängliche Methanol-Addukt des Phycocyanobilin-dimethylesters^{19,24)}, für das vier diastereomere Racemate möglich sind, gewählt.

Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Produktes, das durch Behandlung von synthetischem racem. **1** mit siedendem Methanol während 18 Stunden erhalten wurde, ging jedoch hervor, daß nur *zwei* Methanol-Addukte gebildet worden waren. Weder unter Anwendung von verschiedenen Lösungsmitteln noch durch Zugabe von Tris(dipivaloylmethanato)europium(III) konnte eine Veränderung der Multiplizitäten der Banden beobachtet werden.

Auch der oxidative Abbau des Methanol-Adduktes von racem. **1** lieferte nur *zwei* substituierte Succinimide, nämlich racem. **13a** und racem. **13b**, die mit authentischen Proben bekannter relativer Konfiguration identifiziert werden konnten (s. nachstehend).

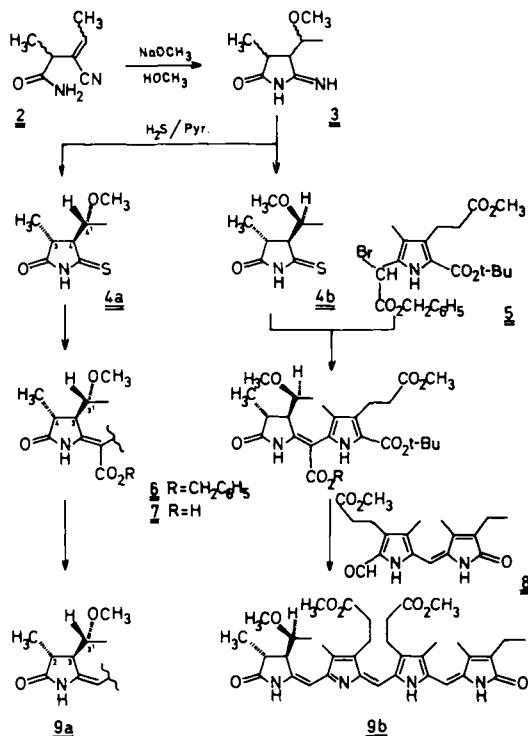
Die Trennung der beiden Stereoisomeren erwies sich jedoch als sehr schwierig. Unter Verwendung von HPTLC-Platten²⁵⁾ gelang es, das Vorliegen beider Komponenten nachzuweisen, für analytische Zwecke ausreichende Mengen konnten jedoch nicht isoliert werden. Auch unter Anwendung der Hochdruckflüssigkeitschromatographie hatte man früher¹⁹⁾ keine stereoisomeren Methanol-Addukte beobachten können.

Mit Hilfe der HPTLC-Technik konnte ferner nachgewiesen werden, daß ein durch Methanolyse von natürlichem C-Phycocyanin und darauffolgende Veresterung der Methanolextrakte als Nebenprodukt erhaltener blau-violetter Farbstoff²⁴⁾ ebenfalls in zwei Komponenten zerlegbar ist, deren *R*_F-Werte mit denjenigen der durch Anlagerung von Methanol an synthetischen Phycocyanobilin-dimethylester dargestellten Methanol-Addukte übereinstimmen.

Im Hinblick auf eine eindeutige Klärung der Frage nach der Anzahl und Stereochemie der durch Anlagerung von Methanol an den Phycocyanobilin-Chromophor gebildeten Produkte erschien die stereospezifische²⁶⁾ Synthese derselben der geeignetste Weg zu sein. Eine derartige Synthese sollte ausgehend von 4-(1-Methoxyethyl)-3-methyl-5-thioxo-2-pyrrolidinonen bekannter relativer Konfiguration mit Hilfe der früher^{8,9)} von uns entwickelten Verfahren möglich sein.

Die Planung des zu beschreitenden Synthese-Weges wurde durch die Beobachtung erleichtert, daß bei der basenkatalysierten Cyclisierung des bereits beschriebenen⁹⁾ 3-Cyanpentenamids **2** in siedendem Methanol 5-Imino-4-(1-methoxyethyl)-3-methyl-2-pyrrolidinon (**3**)²⁷⁾ als Hauptprodukt (70%) entsteht, während bei Raumtemperatur das entsprechende 4-Ethyliden-Derivat in 96proz. Ausbeute gebildet wird⁹⁾. Das als Diastereomeren-Gemisch erhaltene Produkt **3** wurde durch Reaktion mit Schwefelwasserstoff in die entsprechenden Monothio-succinimid-Derivate racem. **4a** und racem. **4b**, die chromatographisch voneinander getrennt werden konnten, übergeführt. Zur Aufklärung der relativen Konfiguration beider Produkte wurden diese zu den entsprechenden Succinimid-Derivaten racem. **13a** bzw. **13b**, deren relative Konfigurationen im Rahmen der vorliegenden Arbeit zugeordnet wurden (s. nachstehend), oxidiert.

Im Einklang mit der von Rüdiger und Mitarbb.^{21–23)} beobachteten Stereospezifität der Eliminierung von Chlorwasserstoff bzw. Ethansulfinsäure aus Modell-Imiden, die eine antiperiplanare Anordnung der abzuspaltenden Liganden erfordert, eliminiert das



(3*RS*,4*SR*,4¹*RS*)-konfigurierte Monothioimid racem. **4a** stereoselektiv²⁶⁾ Methanol bei 90°C unter Bildung von (*E*)-4-Ethyliden-3-methyl-5-thioxo-2-pyrrolidinon (racem. **10**), das mit einem auf anderem Wege dargestellten Präparat⁹⁾ identifiziert wurde. Nach zwei Minuten Reaktionszeit in wasserfreiem Pyridin besteht das Reaktionsgemisch aus ca. 40% racem. **10** und 60% Edukt. Beim (3*RS*,4*SR*,4¹*SR*)-konfigurierten Monothioimid racem. **4b** findet dagegen unter denselben Reaktionsbedingungen keine Eliminierung statt. Letztere würde beim Vorliegen einer antiperiplanaren Anordnung der abzuspaltenden Liganden zum thermodynamisch ungünstigeren *Z*-konfigurierten Monothiosuccinimid-Derivat racem. **11** führen.



Durch Reaktion des bereits beschriebenen⁸⁾ 2-Pyrrolessigsäure-Derivats **5** mit den Natrium-Salzen von racem. **4a** bzw. racem. **4b** bei -78°C und darauffolgende Behandlung mit Triphenylphosphan bei Raumtemp. (vgl. dazu Lit.⁸⁾) wurden die 3,4-Dihydro-5(1*H*)-pyrromethenone racem. **6a** und racem. **6b** erhalten. Beide Produkte ließen sich durch Hydrogenolyse der Benzylester-Gruppe in die entsprechenden *meso*-

Monocarbonsäuren racem. **7a** bzw. racem. **7b** überführen. Daß unter den angegebenen Reaktionsbedingungen die zur Darstellung von racem. **6a** und racem. **6b** angewandte Schwefel-Kontraktionsmethode keine Epimerisierung der Substrate hervorruft, wurde durch oxidativen Abbau von racem. **7a** und racem. **7b** bewiesen. In jedem Fall erhält man dasselbe Imid, das durch Oxidation des als Edukt angewandten Monothiosuccinimids racem. **4a** bzw. racem. **4b** gebildet wird.

Der letzte Schritt der Synthese besteht in der säurekatalysierten Kondensation des bekannten⁸⁾ 5'-Formylisoneoxanthobilirubinsäure-methylesters (**8**) mit racem. **7a** bzw. racem. **7b**. Wie bereits beschrieben⁸⁾, findet bei Anwendung von Trifluoressigsäure als Lösungsmittel sowohl Kondensation an der 5'-Position der 3,4-Dihydro-5(1H)-pyrromethenone unter Abspaltung der dort befindlichen *tert*-Butoxycarbonylgruppe als auch Decarboxylierung an der Methinbrücke derselben statt, so daß die Gallenfarbstoffe racem. **9a** bzw. racem. **9b** als Reaktionsprodukte isoliert werden.

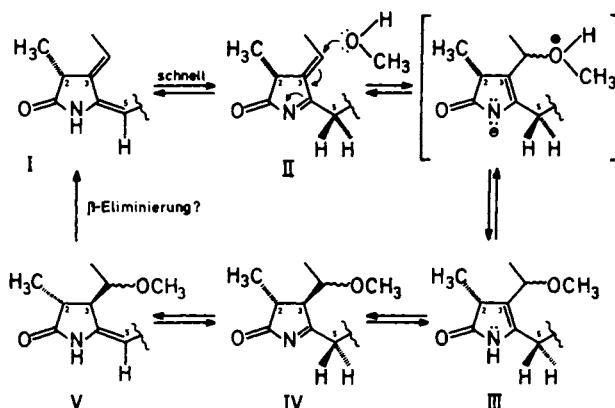
Die R_F -Werte beider synthetischen Gallenfarbstoffe stimmen mit denjenigen der mittels HPTL-Chromatographie nachgewiesenen Komponenten des Gemisches von Methanol-Addukten aus Phycocyanobilin-dimethylester überein. Auch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des durch Anlagerung von Methanol an synthetischen Phycocyanobilin-dimethylester erhaltenen Produktes läßt sich durch Überlappung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von racem. **9a** und racem. **9b** lückenlos interpretieren. Besonders charakteristisch sind die den Protonen der Methoxy-Gruppe an C-3' zugeordneten Singulets bei $\delta = 3.44$ und $\delta = 3.39$ der Gallenfarbstoffe racem. **9a** bzw. racem. **9b**. Durch die Totalsynthese der letzteren ist nicht nur die Konstitution der Methanol-Addukte von Phycocyanobilin-dimethylester^{19,24)} erstmalig bewiesen, sondern auch, daß bei der Anlagerung von Methanol an die Ethylenid-Gruppe des Chromophors nur zwei der vier möglichen dia stereomeren Racemate gebildet werden. Bei beiden Racematen, die Epimere an C-3' sind, befinden sich die ringständigen Substituenten an C-2 und C-3 *trans* zueinander.

Nimmt man an (wofür der Austausch des C-5-ständigen H-Atoms gegen Deuterium spricht²⁸⁾), daß ein tautomeres Gleichgewicht zwischen der Lactam- und der Oxopyrrolin-Form des Ringes I des Phycobilin-Moleküls vorliegt¹⁶⁾ (vgl. dazu Lit.⁶⁾), so läßt sich die Einstellung der thermodynamisch bevorzugten *trans*-Konfiguration an den Ring-C-Atomen C-2 und C-3 der entsprechenden Methanol-Addukte anhand des in Schema 1 skizzierten Reaktionsmechanismus plausibel rationalisieren: Nucleophiler Angriff eines Methanol-Moleküls an die C=C-Bindung des Enamins II sollte – nach dem Vorbild der Michael-Addition – zum Enamid III führen, das anschließend durch Aufnahme eines Protons an C-3 und darauffolgende Rückbildung der Lactam-Form das Methanol-Addukt V liefern kann. Ungeachtet der möglichen asymmetrischen Induktion durch die C-2-ständige Methyl-Gruppe scheint der Angriff des Methanol-Moleküls an beiden Seiten der Ethylenid-Gruppe mit gleicher Wahrscheinlichkeit zu erfolgen, so daß beide Epimere an C-3' in nahezu gleichen Mengen entstehen. Dagegen findet die vermutlich reversible Protonierung des Zwischenprodukts III an C-3 unter Bildung der thermodynamisch stabileren *trans*-Anordnung der ringständigen Alkyl-Substituenten statt.

Behandelt man das Gemisch der Methanol-Addukte racem. **9a** und racem. **9b** mit siedendem Methanol, d. h. unter den Bedingungen, bei denen sie aus Phycocyanobilin-dimethylester (**1**) zugänglich sind, so findet Rückbildung des letzteren statt. Diese Reaktion kann prinzipiell entweder durch direkte β -Eliminierung von Methanol aus dem Methanol-Addukt oder durch die Reversibilität der Einzelschritte der Reaktionsfolge

I \rightleftharpoons **V** (s. Schema 1) gedeutet werden. Aus der Tatsache, daß in der Reaktionslösung beide C-3¹-epimeren Methanol-Addukte in nahezu gleichen Mengen vorhanden sind, folgt, daß die bei den Oxopyrrolidinthionen racem. **4a** und racem. **4b** beobachtete Abhängigkeit der Reaktivität von der relativen Konfiguration an den Chiralitätszentren C-4 und C-4¹, die im Falle der Gallenfarbstoffe nach einiger Reaktionszeit zur Anreicherung *eines* der epimeren Methanol-Addukte im Reaktionsgemisch führen würde, nicht vorhanden ist. Darüber hinaus lassen sich aus dem Fehlen des mittlerweile charakterisierten¹⁾ Z-konfigurierten Phycocyanobilin-dimethylesters in der Reaktionslösung keine Rückschlüsse auf die Stereoselektivität der β -Eliminierung von Methanol aus dem Methanol-Addukt ziehen, denn der Z-konfigurierte Phycocyanobilin-dimethylester würde sich unter den angewandten Reaktionsbedingungen in das E-konfigurierte Isomere umwandeln.

Schema 1. Mögliche Reaktionsmechanismen der reversiblen Anlagerung von Methanol an die Ethylen-Gruppe der Phycobiline

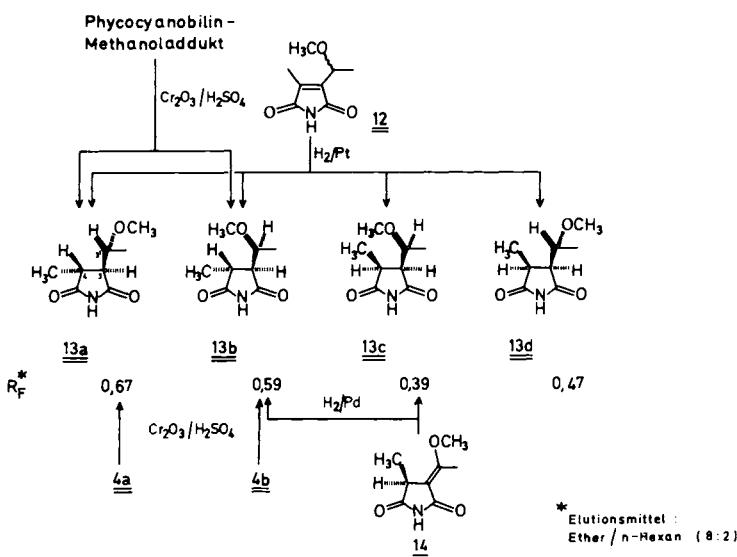


Die voranstehend aufgeführten Befunde weisen auf die Problematik der Zuordnung der absoluten (und relativen) Konfiguration des Phycocyanin-Chromophors anhand von Modell-Verbindungen hin. Es wäre somit wünschenswert, anhand der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erfahrungen die Bildung von Mercaptan-Addukten des Phycocyanobilin-dimethylesters sowie den Mechanismus der Spaltung ihrer C – S-Bindung näher zu untersuchen.

Konfigurationsbestimmungen

Von den beiden Pyrrolidindionen racem. **13a** und racem. **13b**, die durch Oxidation der entsprechenden Monothiosuccinimide racem. **4a** bzw. racem. **4b** erhalten werden, konnte nur das letztere kristallisiert werden. Seine relative Konfiguration wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse ermittelt. Die Zuordnung der relativen Konfigurationen an den Chiralitätszentren C-2, C-3 und C-3¹ der Methanol-Addukte von Phycocyanobilin-dimethylester bzw. der durch oxidativen Abbau desselben zugänglichen 3-(1-Methoxyethyl)-4-methylpyrrolidindione erscheint uns infolgedessen nur dann eindeutig, wenn alle vier möglichen Enantiomeren-Paare analytisch charakterisiert sind.

Bei der Suche nach alternativen Methoden, die auch zur Darstellung der bis dahin nicht verfügbaren Imide racem. **13c** und racem. **13d** dienen sollten, wurde die katalytische Hydrierung des Enolethers des leicht zugänglichen (s. Exp. Teil) 2-Acetyl-3-methylsuccinimids in Betracht gezogen. Die *O*-Methylierung des letzteren mit Orthoameisensäure-trimethylester liefert jedoch ein einziges Reaktionsprodukt (racem. **14**), dessen exocyclische C=C-Bindung höchstwahrscheinlich *E*-konfiguriert ist. Die offenbar *syn*-stereoselektiv verlaufende Hydrierung der 1-Methoxyethyliden-Gruppe von racem. **14** führt dann ausschließlich zur Bildung der Imide racem. **13b** und racem. **13c** in 91proz. Gesamtausbeute. Die relative Konfiguration des *cis*-Imids **13c** wurde ebenfalls durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt.



Daß es sich bei den Pyrrolidindionen racem. **13b** und racem. **13c** um Epimere an C-4²⁹ handelt, geht aus der Lösungsmittel-Abhängigkeit der chemischen Verschiebung der ringständigen H-Atome deutlich hervor: Beim *trans*-Isomeren **13b** absorbiert das C-3-ständige Proton bei 2.71 ppm in CDCl_3 , während in $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, das vermutlich die Imid-Moleküle an der sterisch weniger gehinderten Seite solvatisiert, $\delta_{3-\text{H}} = 2.20$ beträgt. Der merklichen Hochfeld-Verlagerung (um 0.51 ppm) des Resonanzsignals der Protonen an C-3 steht die kleine Differenz der chemischen Verschiebungen von 4-H ($\Delta\delta = + 0.29$ ppm) in beiden Lösungsmitteln gegenüber. Beim *cis*-konfigurierten Isomeren **13c** dagegen beobachtet man eindeutige Hochfeld-Verlagerungen der Resonanzsignale *beider* Protonen an C-3 und C-4 um $\Delta\delta = + 0.81$ bzw. $\Delta\delta = + 0.60$ ppm, wenn $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ anstelle von CDCl_3 als Lösungsmittel verwendet wird (s. Exp. Teil).

Die Darstellung aller vier diastereomeren Imide racem. **13a-d** gelang schließlich durch katalytische Hydrierung des aus Hämin leicht zugänglichen³⁰ 2-(1-Methoxyethyl)-3-methylmaleinimids (**12**). Aufgrund der unterschiedlichen R_F -Werte konnten die vier Komponenten des Reaktionsgemisches chromatographisch getrennt werden. Drei der Komponenten erwiesen sich als identisch mit den bereits bekannten diastereo-

meren Imiden racem. **13a**, **b** und **c**. Das vierte Hydrierungsprodukt konnte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse als das *cis*-Imid **13d** charakterisiert werden. Somit waren die relativen Konfigurationen der drei Imide racem. **13b**, **c** und **d** eindeutig zugeordnet. Die relative Konfiguration des vierten, bislang nicht kristallisierten Imids **13a** läßt sich nicht nur per exclusionem zuordnen, sondern sie geht aus dem Vergleich der ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten der vier Diastereomeren deutlich hervor (s. Tab. 1).

Die Zuordnung der relativen Konfigurationen an den beiden Chiralitätszentren C-3 und C-4 ergibt sich aus den durch sterische γ -Effekte³¹⁾ hervorgerufenen Abschirmungseffekten, die im folgenden an den Veränderungen der chemischen Verschiebung der ringsständigen Methyl-Gruppe aufgezeigt werden: In racem. **13d** ist das dem C-4¹-Atom zugeordnete Signal relativ zu demjenigen in racem. **13a** signifikant (um 4.7 ppm) diamagnetisch verschoben. Diese Hochfeld-Verlagerung im *cis*-Imid sowie die für beide Stereoisomere nahezu konstante Lage des C-3²-Signals ($\delta = 17.4$ bzw. 17.0) bestätigt, daß racem. **13d** und racem. **13a** Epimere an C-4 sind. Dieselbe Schlußfolgerung ergibt sich für das Paar racem. **13b** und racem. **13c**, wobei der Übergang von *trans*- zum *cis*-Imid durch eine charakteristische Hochfeld-Verlagerung des C-4¹-Signals um 7.3 (oder 6.6) ppm aufgezeigt wird.

Tab. 1. ^{13}C -chemische Verschiebungen der Pyrrolidindione racem. **13a – d** (δ in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard)

Verbindung	C-2	C-5	C-3	C-4	C-4 ¹	C-3 ¹	C-3 ²	H ₃ CO
racem. 13a	179.3	181.8	55.8	36.7	17.0	74.6	17.0	57.0
racem. 13b	178.1	181.5	53.8	38.3	16.3*	76.0	15.6*	56.8
racem. 13c	177.4	180.8	50.9	39.6	9.0	74.0	15.8	55.7
racem. 13d	178.7	181.5	51.1	39.6	12.3	75.3	17.4	56.4

* Diese Zuordnungen sind untereinander vertauschbar.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel des *Niedersächsischen Vorabs der Stiftung Volkswagenwerk* gefördert. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Gewährung von Sachbeihilfen. Wir danken Herrn Dr. *H. M. Schiebel* und den Mitarbeitern der Abteilung für physikalische Meßtechnik der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig-Stöckheim (Dr. *L. Ernst*, Dr. *L. Grotjahn*, *H. Steinert* und Dr. *V. Wray*) für die Messung der ^1H -NMR- und El-Massenspektren sowie Fräulein *M. Slopianka* für die Durchführung einiger ergänzender Experimente an der Technischen Universität Berlin. Unser besonderer Dank gilt Herrn Doz. Dr. *W. S. Sheldrick* für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heitzschmikroskop der Fa. Reichert, nicht korrigiert. – Elementaranalysen: I. Beetz (D-8640 Kronach). – Massenspektren (MS): Spektrometer MS 9 und MS 30 der Fa. AEI sowie CH-4 der Fa. Varian MAT. Die Zuordnungen der Fragment-Ionen entsprechen plausiblen, z. T. bekannten Fragmentierungsprozessen³²⁾, die mit der Konstitution der untersuchten Verbindungen zu vereinbaren sind. Sie sind jedoch weder durch hochauflöste Massenspektren noch durch Messung isotopenmarkierter Derivate belegt. – UV/VIS-Spektren: In Methanol, wenn nicht anders angegeben, Spektralphotometer SP 800 B der Fa. Leitz-Unicam. – IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Spektralphotometer IR-5 der Fa. Beckman bzw. 157 G der Fa. Perkin-Elmer. – ^1H -NMR-Spektren: Wenn nicht anders angegeben, in CDCl_3 , Geräte T-60 und

XL-100 der Fa. Varian sowie HFX 90 der Fa. Bruker-Physik AG, Tetramethylsilan interner Standard. – 22.63-MHz-¹³C-NMR-Spektren: Gerät HFX 90 der Fa. Bruker-Physik AG.

Präparative Sichtchromatographie (PSC): Glasplatten 20 × 100 cm (Schichtdicke 1–2 mm, Aktivierung 4 h bei 140°C, Beladung pro Platte 0.1–1 g Komponentengemisch), Kieselgel H (bei farbigen Produkten) sowie Kieselgel 60 PF₂₅₄ + 366 (bei farblosen Produkten) der Fa. Merck. – Analytische Dünnschichtchromatographie: DC-Aluminiumfolie der Fa. Woelm, beschichtet mit Kieselgel bzw. mit Kieselgel F 254/366 sowie HPTLC-Fertigplatten Kieselgel 60 für die Nano-DC der Fa. Merck. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 0.063–0.200 mm, Fa. Merck.

Röntgenstrukturanalysen: racem. **13b** kristallisiert monoklin $P2_1/n$ mit den Gitterkonstanten $a = 1019.1$ (5), $b = 1159.2$ (6), $c = 835.8$ (4) pm, $\beta = 110.58$ (4)°, $Z = 4$, $D_{\text{ber.}} = 1.11 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, racem. **13c** monoklin $P2_1/c$ mit $a = 1298.4$ (4), $b = 755.8$ (3), $c = 973.4$ (3) pm, $\beta = 97.77$ (4)°, $Z = 4$, $D_{\text{ber.}} = 1.09 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ und racem. **13d** triklin $P\bar{1}$ mit $a = 678.5$ (4), $b = 1472.3$ (7), $c = 498.5$ (3) pm, $\alpha = 92.07$ (6), $\beta = 96.50$ (4), $\gamma = 114.33$ (5)°, $Z = 2$, $D_{\text{ber.}} = 1.15 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$. Die vollständigen kristallographischen Daten werden an anderer Stelle veröffentlicht³³⁾.

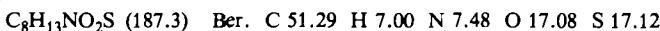
Synthese der Methanol-Addukte von Phycocyanobilin-dimethylester

5-Amino-3,4-dihydro-4-(1-methoxyethyl)-3-methyl-2H-pyrrol-2-on (bzw. **5-Imino-4-(1-methoxyethyl)-3-methyl-2-pyrrolidinon**) (**3**)²⁷⁾: Eine Lösung von 3.0 g **2**⁹⁾ (als Z/E-Isomeren-Gemisch) in 50 ml wasserfreiem Methanol wird 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen werden 20 ml 2 M Natriummethylat in Methanol zugegeben, und erneut wird 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und an 300 g Kieselgel (Säule 5 cm Durchmesser) aufgetrennt. Sukzessive werden 400 mg 4-Ethyl-1,5-dihydro-5-imino-3-methyl-2H-pyrrol-2-on mit Ethylacetat, 500 mg (*E*)-4-Ethyliden-5-imino-3-methyl-2-pyrrolidinon mit Ethylacetat/Methanol (9:1) und schließlich das Diastereomerengemisch von **3** mit reinem Methanol eluiert. Ausb. 2.5 g (70%).

IR: 3420 und 3110 (NH), 2980 (CH), 1710 (CO), 1380, 1350, 1190, 825 cm⁻¹, u. a. – 90-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 1.1$ (d, $J = 7$ Hz; 3-CH₃), 1.13 (d, $J = 7$ Hz; Ethyl-CH₃), 2.2 (m; 4-H), 2.7 (m; 4¹-H), 3.22 und 3.31 (je ein s; OCH₃), 5.7 (m; 3-H), 8.1 (breites s; 2H, NH überlagert vom Imino-NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 170 (20) M⁺, 139 (70) M⁺ – OCH₃, 59 (100) [CH₃CHOCH₃]⁺, u. a.

(*3RS,4SR,4¹RS*)- und (*3RS,4SR,4¹SR*)-4-(1-Methoxyethyl)-3-methyl-5-thioxo-2-pyrrolidinon (racem. **4a** bzw. racem. **4b**): In eine Lösung von 2.5 g **3** in 50 ml wasserfreiem Pyridin wird während 40 min Schwefelwasserstoff (getrocknet über Al₂S₃) geleitet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels und Entfernen des zurückbleibenden Pyridins durch zweimalige Zugabe von Toluol und Einengen der Lösung wird das zurückbleibende Öl durch PSC nach dreimaligem Entwickeln mit Benzol/Ethylacetat (9:1) als Elutionsmittel in zwei Hauptkomponenten aufgetrennt, die aus Ether/n-Hexan kristallisiert werden:

racem. 4a (langsamer laufendes Diastereomeres): Ausb. 0.77 g (28%), Schmp. 85–86°C. – UV: λ_{max} (lg ε) = 272 nm (4.61). – IR: 3100 (NH), 2850 (CH), 1710 (CO), 1420 und 1210 (S=CNH), 1070 (C–O), 830 cm⁻¹, u. a. – 90-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.14$ (d, $J = 6$ Hz; Ethyl-CH₃), 1.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 3-CH₃), 2.94 (dq, J ca. 7.5, J ca. 5 Hz; 3-H), 3.24 (dd, J ca. 5, J ca. 3 Hz; 4-H), 3.43 (s; OCH₃), 4.11 (dq, J ca. 6, J ca. 3 Hz; 4¹-H), 10.4 (s; NH). – 90-MHz-¹H-NMR (C₆D₆): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6$ Hz; Ethyl-CH₃), 1.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 3-CH₃), 2.77 (dq, J ca. 7.5, J ca. 5 Hz; 3-H), 2.98 (dd, J ca. 5, J ca. 3 Hz; 4-H), 3.07 (s; OCH₃), 4.02 (dq, J ca. 6, J ca. 3 Hz; 4¹-H), 10.6 (s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 187 (60) M⁺, 172 (15) M⁺ – CH₃, 154 (20) M⁺ – SH, 130 (25) 172 – CH₂CO, 59 (100) [CH₃CHOCH₃]⁺; m^* = 126.8 [M⁺ → 154], 98.3 [172 → 130], u. a.



racem. 4b (schneller laufendes Diastereomeres): Ausb. 1.1 g (40%), Schmp. 82 °C. – UV: λ_{\max} (lg ε) = 271 nm (4.62). – IR: 3100 (NH), 2850 (CH), 1710 (CO), 1420 und 1210 (S=CNH), 1070 (C–O), 830 cm⁻¹, u. a. – 90-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26 (d, J = 6 Hz; Ethyl-CH₃), 1.35 (d, J = 7.5 Hz; 3-CH₃), 2.83 (dd, J ca. 5, J ca. 3 Hz; 4-H), 2.78 (dq, J ca. 7.5, J ca. 5 Hz; 3-H), 3.28 (s; OCH₃), 4.23 (dq, J ca. 6, J ca. 3 Hz; 4¹-H), 10.2 (s; NH). – 90-MHz-¹H-NMR (C₆D₆): δ = 0.7 (d, J = 6 Hz; Ethyl-CH₃), 0.83 (d, J = 7.5 Hz; 3-CH₃), 2.03 (dd, J ca. 5, J ca. 3 Hz; 4-H), 2.75 (dq, J ca. 7.5, J ca. 5 Hz; 3-H), 2.95 (s; OCH₃), 4.05 (dq, J ca. 6, J ca. 3 Hz; 4¹-H), 8.8 (s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 187 (98) M⁺, 172 (10) M⁺ – CH₃, 154 (20) M⁺ – SH, 130 (30) 172 – CH₂CO, 59 (100) [CH₃CHOCH₃]⁺; m* = 126.8 [M⁺ → 154], 98.3 [172 → 130] u. a.

Gef. C 51.44 H 6.86 N 7.61 O 17.06 S 17.13

(3RS,3¹RS,4RS)-meso-Benzylloxycarbonyl-5'-tert-butoxycarbonyl-3,4-dihydro-3-(1-methoxyethyl)-3',4-dimethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-4'-propionsäure-methylester (racem. 6a): 30 mg einer 80proz. Suspension von NaH in Paraffinöl werden mit 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran verdünnt und bei 0 °C mit einer Lösung von 187 mg racem. 4a in 5 ml Tetrahydrofuran unter Argon versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wird das auf –78 °C gekühlte Gemisch mit einer Lösung von 494 mg 5⁸⁾ in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt und 30 min bei –78 °C gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 500 mg Triphenylphosphan in 20 ml Tetrahydrofuran lässt man das Gemisch innerhalb von 15 min auf Raumtemp. erwärmen und anschließend 30 min bei Raumtemp. stehen. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. bei einer Badtemp. von 30 °C entfernt und der Rückstand durch PSC mit Ether/n-Hexan (7 : 3) als Elutionsmittel in zwei Hauptkomponenten aufgetrennt. Die schneller laufende Zone enthält 130 mg (24%) racem. meso-Benzylloxycarbonyl-5'-tert-butoxycarbonyl-3-ethyliden-3,4-dihydro-3',4-dimethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-4'-propionsäure-methylester⁹⁾. Aus der langsamer laufenden Zone isoliert man durch Kristallisation aus Ether/n-Hexan 114 mg (20%) racem. 6a vom Schmp. 143 °C.

UV: λ_{\max} (lg ε) = 330 (4.39), 304 (4.71), 290 nm (4.74). – IR: 3480 und 3230 (NH), 2980 (CH), 1760, 1690 und 1620 (CO), 1590, 1380, 1190, 1040 cm⁻¹, u. a. – 90-MHz-¹H-NMR: δ = 0.92 (d, J = 6 Hz; Ethyl-CH₃), 1.26 (d, J = 7.5 Hz; 4-CH₃), 1.56 (s; 9H, tBu), 1.86 (s; 3'-CH₃), 2.4 – 2.6 (m; 3H, Propionsäure-α-CH₂, überlagert 3-H), 2.8 – 3.1 (m; 4H, Propionsäure-β-CH₂, überlagert 4-H und 3¹-H), 3.02 (Ether-OCH₃), 3.67 (Ester-OCH₃), 5.08 und 5.22 (je ein d, J_{AB} = 12 Hz, Benzyl-CH₂), 7.13 (s; Phenyl), 9.0 und 10.3 (je ein breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 568 (90) M⁺, 536 (5) M⁺ – CH₃OH, 512 (40) M⁺ – Isobutyle, 480 (20) 512 – CH₃OH, 454 (80) 512 – H₂C=CHOCH₃, 345 (20) 480 – CO₂CH₂C₆H₅, 91 (100) Tropylium-Ion, 59 (85) [CH₃CHOCH₃]⁺; m* = 505.8 [568 → 530], 450.0 [512 → 480], 402.5 [512 → 454], u. a.

C₃₁H₄₀N₂O₈ (568.6) Ber. C 65.47 H 7.09 N 4.92 O 22.50

Gef. C 65.37 H 6.90 N 4.91 O 22.82

(3RS,3¹SR,4RS)-meso-Benzylloxycarbonyl-5'-tert-butoxycarbonyl-3,4-dihydro-3-(1-methoxyethyl)-3',4-dimethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-4'-propionsäure-methylester (racem. 6b) wird analog racem. 6a durch Reaktion von 187 mg 4b mit 494 mg 5⁸⁾ dargestellt. Neben 129 mg (24%) racem. meso-Benzylloxycarbonyl-5'-tert-butoxycarbonyl-3-ethyliden-3,4-dihydro-3',4-dimethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-4'-propionsäure-methylester⁹⁾ isoliert man 124 mg (22%) racem. 6b vom Schmp. 142 – 143 °C (aus Ether/n-Hexan).

UV: λ_{\max} (lg ε) = 330 (4.39), 304 (4.71), 290 nm (4.74). – IR: 3450 und 3220 (NH), 2980 (CH), 1760, 1690 und 1620 (CO), 1580, 1180 cm⁻¹, u. a. – 90-MHz-¹H-NMR: δ = 0.92 (d, J = 6 Hz; Ethyl-CH₃), 1.26 (d, J = 7.5 Hz; 4-CH₃), 1.56 (s; 9H, tBu), 1.84 (s; 3'-CH₃), 2.4 – 2.6 (m; 3H, Propionsäure-α-CH₂, überlagert 3-H), 2.8 – 3.1 (m; 4H, Propionsäure-β-CH₂ überlagert 4-H und 3¹-H), 3.11 (s; Ether-OCH₃), 3.64 (s; Ester-OCH₃), 5.08 und 5.21 (je ein d, J_{AB} = 13 Hz, Benzyl-CH₂), 7.24 (s; 5H, Phenyl), 8.8 und 10.3 (je ein breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 568 (100) M⁺, 536 (10) M⁺ – CH₃OH, 512 (50) M⁺ – Isobutyle, 480 (20) 512 – CH₃OH, 454

(80) 512 – $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOCH}_3$, 345 (40) 480 – $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 91 (80) Tropylium-Ion, 59 (70) $[\text{CH}_3\text{CHOCH}_3]^+$; m^* = 505.8 [568 → 536], 461.5 [568 → 512], 450.0 [512 → 480], 402.5 [512 → 454], u. a.

Gef. C 65.36 H 7.11 N 4.84 O 22.69

(3RS,3¹RS,4RS)-5'-tert-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-4'-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-3-(1-methoxyethyl)-3',4-dimethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-meso-carbonsäure (racem. 7a): Eine Lösung von 100 mg racem. 6a in 15 ml Tetrahydrofuran wird in Gegenwart von 80 mg Pd/Kohle (10% Pd) während 25 min hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Ether/n-Hexan umkristallisiert. Ausb. 80 mg (95%), Schmp. 154°C.

UV: λ_{\max} (lg ε) = 304 (4.64), 277 (4.89), 264 nm (4.90). – IR: 3480 (OH), 3420 und 3230 (NH), 2980 (CH), 1750, 1680 und 1620 (CO), 1440, 1350, 1260, 1190, 1120, 860 cm^{-1} , u. a. – 100-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0.78 (d, J = 6 Hz; Ethyl-CH₃), 1.16 (d, J = 7.5 Hz; 4-CH₃), 1.5 (s; tBu), 1.80 (s; 3'-CH₃), 2.2 – 2.4 (m; 3H, Propionsäure-α-CH₂ überlagert 3-H), 2.8 – 3.0 (m; 4H, Propionsäure-β-CH₂ überlagert 4-H und 3¹-H), 2.88 (s; Ether-OCH₃), 3.58 (s; Ester-OCH₃), 8.8 (breites s; NH), 9.5 (breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 478 (10) M⁺, 434 (10) M⁺ – CO₂, 422 (20) M⁺ – Isobutyle, 402 (20) 434 – CH₃OH, 391 (20) 422 – CH₃O, 378 (10) 434 – Isobutyle und/oder 422 – CO₂, 364 (15) 422 – $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOCH}_3$, 346 (100) 402 – Isobutyle, 59 (90) $[\text{CH}_3\text{CHOCH}_3]^+$, 44 (20) CO₂; m^* = 372.4 [434 → 402], 362.3 [422 → 391], 329.2 [434 → 378], 314.0 [422 → 364], 297.8 [402 → 346], u. a.

(3RS,3¹SR,4RS)-5'-tert-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-4'-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-3-(1-methoxyethyl)-3',4-dimethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-meso-carbonsäure (racem. 7b) wird analog racem. 7a durch Hydrogenolyse von 120 mg racem. 6b dargestellt. Ausb. 90 mg (89%), Schmp. 138°C (aus Ether/n-Hexan). – UV: λ_{\max} (lg ε) = 304 (4.64), 277 (4.89), 264 nm (4.90). – IR: 3480 (OH), 3420 und 3230 (NH), 2980 (CH), 1750, 1680 und 1620 (CO), 1440, 1190, 1120 cm^{-1} , u. a. – 100-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0.83 (d, J = 6 Hz; Ethyl-CH₃), 1.21 (d, J = 7.5 Hz; 4-CH₃), 1.53 (s; tBu), 1.82 (s; 3'-CH₃), 2.2 – 2.6 (m; 3H, Propionsäure-α-CH₂ überlagert 3-H), 2.7 – 3.0 (m; 4H, Propionsäure-β-CH₂ überlagert 4-H und 3¹-H), 3.09 (s; Ether-OCH₃), 3.60 (s; Ester-OCH₃), 8.8 (breites s; NH), 9.5 (breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 478 (45) M⁺, 434 (15) M⁺ – CO₂, 422 (25) M⁺ – Isobutyle, 402 (15) 434 – CH₃OH, 391 (10) 422 – CH₃O, 378 (30) 434 – Isobutyle und/oder 422 – CO₂, 364 (70) 422 – $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOCH}_3$, 346 (65) 402 – Isobutyle, 59 (100) $[\text{CH}_3\text{CHOCH}_3]^+$, 44 (60) CO₂; m^* = 372.4 [434 → 402], 362.3 [422 → 391], 392.2 [434 → 378], 314.0 [422 → 364], 297.8 [402 → 346], u. a.

(2RS,3RS,3¹RS)-18-Ethyl-3-(1-methoxyethyl)-1,2,3,19,22,24-hexahydro-2,7,13,17-tetramethyl-1,19-dioxo-21H-bilin-8,12-dipropionsäure-dimethylester (racem. 9a): Eine Lösung von 53 mg racem. 7a und 37 mg 5'-Formylisoneoxanthobilirubinsäure-methylester (8)⁸⁾ in 4 ml Trifluoressigsäure wird 18 h bei Raumtemp. stehengelassen. Das Lösungsmittel wird durch Überleiten eines Stickstoffstroms vertrieben, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit verd. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. werden durch PSC mit Tetrachlormethan/Ethylacetat (2:1) als Elutionsmittel neben 8.0 mg (12%) 1 9.0 mg (12%) racem. 9a vom Schmp. 141°C (aus Methylenchlorid/n-Hexan) erhalten.

UV/VIS (CHCl₃): λ_{\max} (lg ε) = 589 (4.7), 370 (4.9); UV/VIS (Hydrochlorid in CHCl₃): 632 (4.6), 368 (4.7). – UV/VIS (Methanol): λ_{\max} (lg ε) = 590 (4.7), 369 (4.9); UV/VIS (Hydrochlorid in Methanol): 652 (4.6), 370 nm (4.7). – IR: 3380 (NH), 2880 (CH), 1780 und 1690 (CO), 1620, 1580, 1450, 1180, 1090 cm^{-1} , u. a. – 100-MHz-¹H-NMR: δ = 1.11 (t, J = 7.5 Hz; Ethyl-CH₃), 1.24 (d, J = 7 Hz; 2-CH₃), 1.27 (d, J = 6 Hz; 1-Methoxyethyl-CH₃), 2.04 (s; 7-CH₃), 2.13 (s; 13-CH₃), 2.14 (s; 17-CH₃), 2.2 – 2.7 (m; 7H), 2.8 – 3.4 (m; 5H), 3.44 (s; Ether-OCH₃), 3.79 und 3.81 (beide s; 7H, Ester-OCH₃ überlagert 3¹-H), 5.62, 5.99 und 6.68 (alle s; Methin-H), 7.4 (breites s; 3H, NH). – MS (70 eV, 250°C): m/e (%) = 646 (60) M⁺, 614 (70),

$M^+ - CH_3OH$, 599 (50) 614 – CH_3 , 587 (40) $M^+ - CH_3CHOCH_3$, 302 (100), 156 (30), 59 (30) $[CH_3CHOCH_3]^+$; $m^* = 584.4$ [614 → 599], 583.6 [646 → 614], 533.4 [646 → 587], u. a.

$C_{36}H_{46}N_4O_7$ (646.8) Ber. C 66.85 H 7.17 N 8.66 O 17.32
Gef. C 66.84 H 7.26 N 8.79 O 17.14

(2RS,3RS,3'SR)-18-Ethyl-3-(1-methoxyethyl)-1,2,3,19,22,24-hexahydro-2,7,13,17-tetramethyl-1,19-dioxo-21H-bilin-8,12-dipropionsäure-dimethylester (racem. **9b**) wird analog racem. **9a** durch Kondensation von 53 mg **7b** und 37 mg **8b** dargestellt. Man erhält neben 8.0 mg (12%) racem. **1** 7.0 mg (10%) racem. **9b** vom Schmp. 138 – 139 °C (aus Methylenechlorid/n-Hexan). – UV/VIS ($CHCl_3$): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 589 (4.7), 370 (4.9); UV/VIS (Hydrochlorid in $CHCl_3$): 632 (4.6), 368 (4.7); UV/VIS (Methanol): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 590 (4.7), 369 (4.9); UV/VIS (Hydrochlorid in Methanol): 652 (4.6), 370 nm (4.7). – IR: 3380 (NH), 2880 (CH), 1780 und 1690 (CO), 1620, 1580, 1450, 1180, 1090 cm^{-1} , u. a. – 100-MHz- 1H -NMR: δ = 1.11 (t, J = 7.5 Hz; Ethyl- CH_3), 1.27 (d, J = 7 Hz; 2- CH_3), 1.28 (d, J = 6 Hz; 1-Methoxyethyl- CH_3), 2.02 (s; 7- CH_3), 2.13 (s; 13- CH_3), 2.14 (s; 17- CH_3), 2.2 – 2.7 (m; 7H), 2.8 – 3.4 (m; 5H), 3.39 (s; Ether- OCH_3), 3.79 und 3.81 (beide s; 7H, Ester- OCH_3 überlagert 3¹-H), 5.63, 6.00 und 6.66 (alle s; Methin-H), 7.3 (breites s; 3H, NH). – MS (70 eV, 250 °C): m/e (%) = 646 (100) M^+ , 614 (70) $M^+ - CH_3OH$, 599 (55) 614 – CH_3 , 587 (45) $M^+ - CH_3CHOCH_3$, 302 (50), 156 (30), 59 (30) $[CH_3CHOCH_3]^+$; $m^* = 584.4$ [614 → 599], 583.6 [646 → 614], 533.4 [646 → 587], u. a.

Gef. C 66.77 H 7.20 N 8.79 O 17.24

Succinimide

(3RS,3'RS,4RS)-3-(1-Methoxyethyl)-4-methyl-2,5-pyrrolidindion (racem. **13a**): Eine Lösung von 200 mg racem. **4a** in 2 ml Methanol wird bei 0 °C in eine Lösung von 2.0 g Cr_2O_3 in 100 ml 15proz. Schwefelsäure getropft und das Gemisch 12 h bei Raumtemp. stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. wäsr. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand werden durch PSC mit Ether/Hexan (8:2) als Elutionsmittel 12 mg (7%) racem. **13a** als farbloses Öl erhalten. – IR (Flüssigkeitsfilm): 3180 und 3030 (NH), 2980 (CH), 1770 – 1700 (CO), 1080 (C – O), 850 cm^{-1} , u. a. – 90-MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.28 (d, J = 7 Hz; 4- CH_3), 1.36 (d, J = 6 Hz; Ethyl- CH_3), 2.76 (dd, J ca. 5, J ca. 3 Hz; 3-H), 2.84 (dq, J ca. 7, J ca. 5 Hz; 4-H), 3.13 (s; OCH_3), 3.76 (dq, J ca. 6, J ca. 3 Hz; 3¹-H), 8.8 (breites s; NH). – 90-MHz- 1H -NMR (C_6D_6): δ = 1.03 (d; J = 7 Hz; 4- CH_3), 1.04 (d, J = 6 Hz; Ethyl- CH_3), 2.24 (dd, J ca. 5, J ca. 3 Hz; 3-H), 2.59 (dq, J ca. 7, J ca. 5 Hz; 4-H), 4.22 (s; OCH_3), 3.36 (dq, J ca. 6, J ca. 3 Hz, 3¹-H), 9.22 (breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 171 (10) M^+ , 156 (10) $M^+ - CH_3$, 59 (100) $[CH_3CHOCH_3]^+$, u. a.

$C_8H_{13}NO_3$ (171.2) Ber. C 56.12 H 7.65 N 8.18 O 28.01
Gef. C 55.57 H 7.33 N 7.94 O 28.37

(3RS,3'SR,4RS)-3-(1-Methoxyethyl)-4-methyl-2,5-pyrrolidindion (racem. **13b**)

a) Durch Oxidation von racem. **4b**: Analog racem. **13a** werden aus 200 mg racem. **4b** 20 mg (11%) racem. **13b** vom Schmp. 96 °C (aus Ether/n-Hexan) erhalten, dessen relative Konfiguration durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. – IR: 3180 und 3030 (NH), 2980 (CH), 1770 und 1700 (CO), 1080 (C – O), 850 cm^{-1} , u. a. – 90-MHz- 1H -NMR: δ = 1.26 (d, J = 6 Hz; Ethyl- CH_3), 1.33 (d, J = 7 Hz; 4- CH_3), 2.71 (dd, J ca. 5, J ca. 3 Hz; 3-H), 2.84 (dq, J ca. 7 Hz, J ca. 5; 4-H), 3.36 (s; OCH_3), 3.75 (dq, J ca. 6, J ca. 3 Hz; 3¹-H), 8.6 (breites s; NH). – 90-MHz- 1H -NMR (C_6D_6): δ = 1.00 (d, J = 7 Hz; 4- CH_3), 1.02 (d, J = 6 Hz; Ethyl- CH_3), 2.20 (dd, J ca. 5, J ca. 3 Hz; 3-H), 2.55 (dq, J ca. 7, J ca. 5 Hz; 4-H), 2.87 (s; OCH_3), 3.33 (dq, J ca. 6, J ca. 3 Hz; 3¹-H), 9.0 (breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 171 (10) M^+ , 156 (10) $M^+ - CH_3$, 59 (100) $[CH_3CHOCH_3]^+$, u. a.

Gef. C 56.09 H 7.46 N 8.22 O 28.17

b) Durch Hydrierung von racem. **14**: Eine Lösung von 1.0 g racem. **14** in 20 ml Ethylacetat wird in Gegenwart von 100 mg Pd/C (10% Pd) 18 h bei 60 °C und 120 atm hydriert. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand durch PSC mit Ether/n-Hexan (7 : 3) als Elutionsmittel in zwei Komponenten aufgetrennt. Die langsamer laufende Komponente ist racem. **13c** (s. nachstehend). Aus der schneller laufenden Zone ($R_F = 0.59$ ³⁴) werden 530 mg (52%) racem. **13b** erhalten, dessen analytische Daten mit denjenigen des nach a) dargestellten Präparats übereinstimmen.

(*3RS,3'SR,4SR*)-3-(1-Methoxyethyl)-4-methyl-2,5-pyrrolidindion (racem. **13c**) wird neben racem. **13b** bei der katalytischen Hydrierung von racem. **14** erhalten (s. vorangehend). Ausb. 400 mg (39%). Farblose Kristalle vom Schmp. 99–100 °C (aus Ether/n-Hexan). Die relative Konfiguration wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. – IR: 3180 und 3060 (NH), 2980–2890 (CH), 1770 und 1700 (CO), 1080 (C–O), 850 cm⁻¹, u. a. – 90-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.20 (d, $J = 7$ Hz; 4-CH₃), 1.42 (d, $J = 6$ Hz; Ethyl-CH₃), 2.74 (dd, J ca. 8, J ca. 2 Hz; 3-H), 2.89 (dq, J ca. 8, J ca. 7 Hz; 4-H), 3.24 (s; OCH₃), 3.60 (dq, J ca. 6, J ca. 2 Hz; 3¹-H), 8.2 (breites s; NH). – 90-MHz-¹H-NMR (C₆D₆): δ = 0.93 (d, $J = 7$ Hz; 4-CH₃), 1.17 (d, $J = 6$ Hz; Ethyl-CH₃), 1.93 (dd, J ca. 8, J ca. 2 Hz; 3-H), 2.07 (dq, J ca. 8, J ca. 7 Hz; 4-H), 2.76 (s; OCH₃), 2.92 (dq, J ca. 6, J ca. 2 Hz; 3¹-H), 8.4 (breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 171 (10) M⁺, 156 (10) M⁺ – CH₃, 59 (100) [CH₃CHOCH₃]⁺, u. a.

Gef. C 56.11 H 7.63 N 8.04 O 28.22

(*3RS,3'RS,4SR*)-3-(1-Methoxyethyl)-4-methyl-2,5-pyrrolidindion (racem. **13d**): Eine Lösung von 200 mg 2-(1-Methoxyethyl)-3-methylmaleinimid (**12**)³⁰ in 10 ml Ethylacetat wird in Gegenwart von 20 mg Pd/C (10% Pd) während 18 h bei 60 °C und 120 atm hydriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand durch PSC mit Ether/n-Hexan (7 : 3) als Elutionsmittel in drei Hauptzonen aufgetrennt. Die Zone mit dem größten R_F -Wert enthält 65 mg eines Gemisches aus den *trans*-konfigurierten Imiden racem. **13a** ($R_F = 0.67$ ³⁴) und racem. **13b** ($R_F = 0.59$ ³⁴), die auf unabhängigen Wegen zugänglich sind (s. vorangehend). Die Zone mit dem kleinsten R_F -Wert enthält 20 mg (10%) racem. **13c**, dessen analytische Daten mit denjenigen des vorangehenden Präparats übereinstimmen. Aus der mittleren Zone ($R_F = 0.47$ ³⁴) werden 24 mg (12%) racem. **13d** vom Schmp. 97–98 °C (aus Ether/n-Hexan) isoliert, dessen relative Konfiguration durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse zugeordnet wurde.

IR: 3180 und 3030 (NH), 2980 (CH), 1770 und 1700 (CO), 1080 (C–O), 850 cm⁻¹, u. a. – 90-MHz-¹H-NMR: δ = 1.37 (d, $J = 6$ Hz; Ethyl-CH₃), 1.39 (d, $J = 7$ Hz; 4-CH₃), 2.93 (d, J ca. 7, J ca. 0 Hz; 3-H), 2.97 (dq, J ca. 7, J ca. 7 Hz; 4-H), 3.29 (s; OCH₃), 3.77 (q, J ca. 6, J ca. 0 Hz; 3¹-H), 9.0 (breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 717 (10) M⁺, 156 (10) M⁺ – CH₃, 59 (100) [CH₃CHOCH₃]⁺, u. a.

Gef. C 56.08 H 7.63 N 8.10 O 28.16

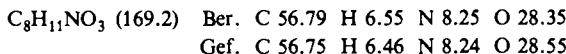
4-Methyl-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2,5-pyrrolidindion: In 100 ml 2 N Natriummethyletat-Lösung werden unter Eiskühlung 27.5 g 2-Methyl-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)bernsteinsäure-diethylester³⁵ und 7.0 g wasserfreier Harnstoff gegeben. Das Gemisch wird 8 h unter Rückfluß gekocht und anschließend der entstandene Niederschlag abgenutscht und mehrmals mit Ethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden unter Eiskühlung mit 20proz. wäßr. Salzsäure neutralisiert und vom ausgefallenen NaCl abfiltriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch zweimalige Zugabe von Benzol und Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Das zurückbleibende zähe Öl wird in wasserfreiem Aceton gelöst, die Lösung filtriert und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch PSC mit Ether/n-Hexan (1 : 1) als Elutionsmittel gereinigt und durch Zugabe von CCl₄ zur Kristallisation gebracht. Man erhält 10 g (50%) des gemäß der Lösungsmittelabhängigkeit der ¹H-NMR-Resonanzfrequenzen vermutlich *trans*-konfigurierten Produktes vom Schmp. 108 °C (aus Aceton/CCl₄).

IR: 3150 und 3050 (NH), 2980 (CH), 1775 und 1710 (CO), 1299 cm^{-1} , u. a. – 90-MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.35$ (d, $J = 7$ Hz; 4- CH_3), 1.50 (s, Dioxolan- CH_3), 2.75 (m, 3H), 4.0 (s, 4H; Dioxolan- CH_2), 9.45 (s; NH). – 90-MHz- $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\delta = 1.1$ (d, $J = 7$ Hz; 4- CH_3), 1.45 (s; Dioxolan- CH_3), 2.35 (d, $J = 5$ Hz, 3-H), 2.70 (dq, $J = 5, J = 7$ Hz; 4-H), 3.34 (s, 4H; Dioxolan- CH_2), 8.75 (s; NH).

Als Nebenprodukt isoliert man zu ca. 5% Methylsuccinimid vom Schmp. 66°C (Lit.³⁹) 66–68.5°C.

2-Acetyl-3-methylsuccinimid: Eine Lösung von 10 g des vorangehenden Imids in 30 ml Methanol wird mit 30 ml 12 N HCl versetzt und 6 h bei Raumtemp. stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand in 10 ml Wasser und 10 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßr. mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), und das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Methylenchlorid/n-Hexan. Ausb. 6.3 g (81%), Schmp. 83–85°C (Lit.³⁶) 78°C.

(\pm)(E)-3-(1-Methoxyethyliden)-4-methyl-2,5-pyrrolidindion (racem. **14**): Eine Lösung des vorangehenden Succinimids in 50 ml Orthoameisensäure-trimethylester wird bei 0°C mit 10 ml konz. Schwefelsäure tropfenweise versetzt. Nach ca. 20 min beginnt das Produkt auszukristallisieren. Zur Vervollständigung der Reaktion wird das Gemisch 12 h bei –5°C stehengelassen. Man isoliert 7.5 g (69%) racem. **14** vom Schmp. 194°C. – UV: λ_{\max} (log ϵ) = 235 nm (4.12). – IR: 3150 (NH), 2980 (CH), 1750 und 1690 (CO), 1610 (C=C), 1260, 1130, 1080, 1030, 830 cm^{-1} , u. a. – 100-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.04$ (d, $J = 7.5$ Hz; 4- CH_3), 2.07 (d, $J = 1$ Hz; Ethylenid- CH_3), 2.70 (q, $J = 7.5$ Hz; 4-H), 3.16 (s; OCH₃), 8.9 (breites s; NH). – MS (70 eV): m/e (%) = 169 (100) M⁺, 154 (35) M⁺ – CH₃, 126 (15) M⁺ – OCNH, 98 (40) 126 – CO, 83 (70) 98 – CH₃, 43 (85) OCNH, u. a.



- ¹⁾ X. Mitteil.: *J.-P. Weller und A. Gossauer*, Chem. Ber. **113**, 1603 (1980).
- ²⁾ Teil der Dissertation von *J.-P. Hinze*, Technische Univ. Braunschweig 1977.
- ³⁾ *Y. Fujita und A. Hattori*, J. Biochem. (Tokyo) **51**, 89 (1962); J. Gen. Appl. Microbiol. **9**, 253 (1963).
- ⁴⁾ *P. O'Carra und C. O'h Eocha*, Phytochemistry **5**, 993 (1966).
- ⁵⁾ *W. J. Cole, D. J. Chapman und H. W. Siegelman*, Biochemistry **7**, 2929 (1968).
- ⁶⁾ *H. L. Crespi, U. Smith und J. J. Katz*, Biochemistry **7**, 2232 (1968).
- ⁷⁾ *W. Rüdiger und P. O'Carra*, Eur. J. Biochem. **7**, 509 (1969).
- ⁸⁾ *A. Gossauer und W. Hirsch*, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1496.
- ⁹⁾ *A. Gossauer und R.-P. Hinze*, J. Org. Chem. **43**, 283 (1978).
- ¹⁰⁾ *E. Köst-Reyes, H.-P. Köst und W. Rüdiger*, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1594.
- ¹¹⁾ *G. Muckle, J. Otto und W. Rüdiger*, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **359**, 345 (1978).
- ¹²⁾ *P. G. H. Byfield und H. Zuber*, FEBS Lett. **28**, 36 (1972).
- ¹³⁾ *V. P. Williams und A. N. Glazer*, J. Biol. Chem. **253**, 202 (1978).
- ¹⁴⁾ *P. Freidenreich, G. S. Apell und A. N. Glazer*, J. Biol. Chem. **253**, 212 (1978).
- ¹⁵⁾ *D. A. Bryant, C. S. Hixson und A. N. Glazer*, J. Biol. Chem. **253**, 220 (1978).
- ¹⁶⁾ *J. C. Lagarias, A. N. Glazer und H. Rapoport*, J. Am. Chem. Soc. **101**, 5030 (1979).
- ¹⁷⁾ *D. S. Tarbell und D. P. Harnish*, Chem. Rev. **49**, 1 (1951).
- ¹⁸⁾ *C. O'Heocha*, Biochem. **2**, 375 (1963).
- ¹⁹⁾ *R. J. Beuhler, R. C. Pierce, L. Friedman und H. W. Siegelman*, J. Biol. Chem. **251**, 2405 (1976).
- ²⁰⁾ *S. Schoch, G. Klein, U. Linsenmeyer und W. Rüdiger*, Tetrahedron Lett. **1974**, 2465.
- ²¹⁾ *S. Schoch, G. Klein, U. Linsenmeyer und W. Rüdiger*, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 549.
- ²²⁾ *H. Lotter, G. Klein, W. Rüdiger und H. Scheer*, Tetrahedron Lett. **1977**, 2317.

- ²³⁾ G. Klein und W. Rüdiger, Liebigs Ann. Chem. **1978**, 267.
- ²⁴⁾ G. Knobloch, Dissertation, Technische Univ. Braunschweig 1972.
- ²⁵⁾ P. Jäncchen in HPTLC High Performance Thin-Layer Chromatography, Library Vol. 9, Elsevier, Amsterdam 1977.
- ²⁶⁾ Die in der vorliegenden Arbeit mehrfach vorkommenden Bezeichnungen *stereospezifisch* und *stereoselektiv* drücken nicht quantitative Unterschiede eines und desselben Begriffes aus, sondern sie werden im Sinne der Definition von H. Zimmermann angewandt: H. Zimmermann, L. Singer und B. S. Thyagarajan, J. Am. Chem. Soc. **81**, 108 (1959).
- ²⁷⁾ Eine Entscheidung darüber, ob das Reaktionsprodukt als γ -Iminobutyrolactam-Derivat (3) oder als dessen tautomeres 2-Amino-1-pyrrolin-5-on-Derivat zu formulieren ist (vgl. H. U. Sieveking und W. Lüttke, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 189) konnte anhand spektroskopischer Daten nicht getroffen werden. Die Frage ist jedoch im Zusammenhang mit den im Rahmen der vorliegenden Arbeit diskutierten Ergebnissen ohne Bedeutung.
- ²⁸⁾ Wahrscheinlich findet auch der H/D-Austausch an der Methin-Brücke bei 3,4-Dihydro-5(1H)-pyrromethonenen gemäß dem in Schema 1 dargestellten Reaktionsmechanismus statt (A. Gossauer und M. Blacha-Puller; Chem. Ber., eingereicht).
- ²⁹⁾ Es sei hier der Klarheit halber darauf hingewiesen, daß die Kohlenstoff-Atome 3 und 4 der Pyrrolidindione den C-Atomen 3 bzw. 2 der Gallenfarbstoffe entsprechen.
- ³⁰⁾ J. Wittenberg und D. Shemin, J. Biol. Chem. **178**, 47 (1949).
- ³¹⁾ J. B. Stothers, Carbon-13-NMR-Spectroscopy, Academic Press, New York 1972.
- ³²⁾ H. Budzikiewicz, C. Djerassi, A. H. Jackson, G. W. Kenner und J. M. Wilson, J. Chem. Soc. **1964**, 1949.
- ³³⁾ W. S. Sheldrick, in Vorbereitung. Tabellen der Lageparameter und Bindungslängen bzw. -winkel können von Herrn Doz. Dr. W. Sheldrick (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim) angefordert werden.
- ³⁴⁾ R_F -Werte wurden mit Ether/n-Hexan (8:2) als Elutionsmittel bestimmt.
- ³⁵⁾ Dargestellt durch Reaktion von 2-Acetyl-3-methylbernsteinsäure-diethylester³⁶⁾ mit Ethylen-glycol gemäß dem zur Ketalisierung des 2-Acetylbernsteinsäure-diethylesters angewandten Verfahren^{37,38)}.
- ³⁶⁾ S. Schoch und W. Rüdiger, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 559.
- ³⁷⁾ M. Kühn, J. Prakt. Chem. **156**, 103 (1940).
- ³⁸⁾ H. Hjeds und P. Krosgaard-Larsen, Acta Chem. Scand., Ser. B **30**, 567 (1976).
- ³⁹⁾ R. A. Earl, F. W. Clough und L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. **15**, 1479 (1978).

[127/80]