

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 25. Mitt.¹:

Die diastereomeren (geometrisch isomeren)
Biliverdindimethylester — Struktur, Konfiguration und
Konformation

Heinz Falk*, Karl Grubmayr, Ernst Haslinger, Thomas Schleuderer
und Klaus Thirring

Institut für Organische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 27. Juni 1978. Angenommen 14. Juli 1978)

On the Chemistry of Pyrrole Pigments, XXV.: The Diastereomeric (Geometrically Isomeric) Biliverdindimethylesters—Structure, Configuration and Conformation

Photoisomerization of the symmetrically substituted bilatrienes-abc **1** and **2** adsorbed on aluminum oxide yields the photoisomers **1'** and **2'**, whereas the biliverdindimethylester (**3**) gives rise to two isomers **3'** and **3''**. By X-ray photoelectron spectrometry of the N_{1s}-level all these diastereomers were shown to have a bislactam structure. From ¹H-NMR experiments (chemical shifts, Lanthanide induced shifts, double resonance experiments) the configurations (Z, Z, Z) at the methin positions were assigned to the educts—the photoisomers **1'** and **2'** having the configurations (Z, Z, E). The configurations (Z, Z, E) and (E, Z, Z) could be assigned to the diastereomers **3'** and **3''**. The conformational aspects within these series are discussed and on the basis of several studies a *syn-syn-syn*-helical arrangement is deduced for the systems of configuration (Z, Z, Z). For the (Z, Z, E) isomers in the region of (Z)-configuration a conformation resembling the (Z, Z, Z)-systems is reasonable, but in the region of configuration (E) a stronger twisting at the methin single bond due to steric crowding should be favoured.

Einleitung

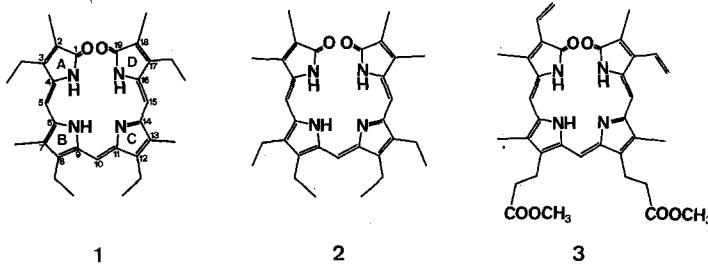
Kürzlich konnten wir über die erstmalige Darstellung, Isolierung und Charakterisierung eines diastereomeren (geometrisch isomeren) Bilatriens-abc, des (E, Z, Z)-Aetiobiliverdins-IV- γ berichten². Dieses Isomere erhielt man durch eine Photoreaktion des an Aluminium-oxid oder Kieselgel adsorbierten (Z, Z, Z)-Isomeren. Die Konfiguration dieser Diastereomeren leitete man aus Argumenten ab, die man im

wesentlichen aus der Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erhalten hatte.

Die außerordentliche Wichtigkeit dieser Isomerisierungsreaktion für Modelle des Phytochromchromophors³, aber auch darüber hinaus für die Chemie, Stereochemie, und Photochemie der Gallenfarbstoffe im allgemeinen, hat uns veranlaßt, diese Ergebnisse nunmehr im Detail zu dokumentieren und sie vor allem auch auf einen Naturstoff, den Biliverdindimethylester-IX- α auszudehnen. Darüber soll in der vorliegenden Mitteilung berichtet werden.

Methodisches

Sowohl für die Zuordnung von Kernresonanzsignalen als auch für die Konfigurationszuordnung ist ein ausreichender Satz von Modellverbindungen mit unterschiedlichem Substitutionsmuster vorteilhaft. Deshalb haben wir in diese Studien auch ein Isomeres (**2**) des Actiobiliverdins-IV- γ (**1**) mit einbezogen, das über ein bereits mitgeteiltes Syntheseprinzip⁴ glatt zugänglich ist. Den Biliverdindimethylester-IX- α (**3**) erhielten wir durch eine neutral verlaufende Oxidation des Bilirubindimethylesters-IX- α mit Dichloridicyanobenzochinon⁵. Da diese Reaktion einerseits im Gegensatz zu anderen Bildungsweisen von **3**⁶ praktisch ohne die Bildung von Isomeren verläuft, und damit auf chemischem Weg die Konstitution von **3** mit der gesicherten Struktur des Bilirubins⁷ korreliert ist, andererseits das Produkt hinsichtlich seiner spektroskopischen Daten und seines Schmelzpunktes mit den Literaturdaten⁸ übereinstimmt, hegen wir keinen Zweifel an der Struktur von **3**.



1

2

3

Was die Frage der Tautomerie und damit zusammenhängend die kanonische Struktur der Bilatriene-abc anbelangt, haben wir in vorangegangenen Studien vor allem an Partialstruktursystemen aber auch an integralen Pigmenten experimentelle Grundlagen geschaffen⁹⁻¹¹. Dies gilt auch für Fragen der Konfigurationszuordnung und Konformationsanalyse¹²⁻¹⁸. Das Spektrum an Methoden reicht von der Röntgenphotoelektronenspektrometrie^{9,11} über thermodynamische Messungen¹⁰ bis zu spezifischen Kernresonanzmethoden¹²⁻¹⁸, wie Chemische Verschiebungen, Entkopplungsexperimente, Kern-Overhauser-Effekt-Messungen (NOE) und durch Lanthaniden induzierte Verschiebungen (LIS), sowie der Verquickung von Absorptionsspektrometrie mit semiempirischen Rechenmethoden^{1,15,17}.

Die diastereomeren Pigmente erhielt man, wie beschrieben², durch Bestrahlung des an Aluminiumoxid adsorbierten Eduktes unter anaeroben

Bedingungen mit sichtbarem Licht. Die Isomeren konnte man nach Elution dünnenschichtchromatographisch (die Produkte werden stärker adsorbiert als die Edukte) trennen. Die bei der Reaktion auch auftretenden Nebenprodukte (im Falle von **1** und **2** werden geringe Mengen gelber, langsam wandernder Produkte gebildet, bei **3** zeigen sich zusätzliche Nebenprodukte aller Farb-

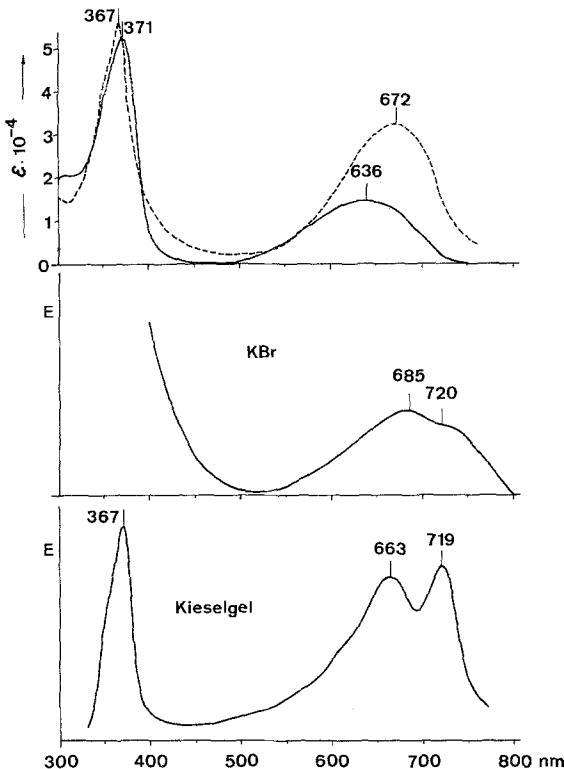


Abb. 1. Absorptionsspektren von **1** in CHCl_3 (neutral —, H^+ ---), KBr und an Silicagel adsorbiert (Gel in CHCl_3)

schattierungen) wurden nicht näher untersucht. Was die Variationsbreite des Adsorbens anbelangt, stellte man fest, daß die Isomerisierung auch an Silicagel und Zinkoxid, wenn auch in geringerem Ausmaße, eintritt. Keine diesbezügliche Reaktion war jedoch nach Adsorption an Zellulose, saurem Ionenaustauscher und Serumalbumin, ebensowenig wie nach Suspension des Festkörpers in apolaren Lösungsmitteln und Gläsern, wie KBr oder EPA (77°K), bzw. der Bestrahlung von Lösungen der protonierten Form zu beobachten. Hinsichtlich des Zustandekommens dieser Reaktion vermuten wir, daß die Adsorption zu einer wirksamen Einschränkung des Protonentransfers zwischen den Stickstoffatomen des Pyromethenfragmente führt. Von der dramatischen Veränderung des Zustandes dieser Farbstoffmoleküle durch die Adsorption sollen die Absorptionsspektren in Abb. 1 einen Eindruck vermitteln.

Ergebnisse und Diskussion

Die Photoreaktion von **1** und **2** gab neben einem Großteil an Edukt jeweils ein Produkt (**1'** und **2'**), das analog zu allen bisher erhaltenen Photoisomeren von Pyrromethonen stärker adsorbiert wird als das Edukt^{13,18}. Sie weisen sich durch die Reversibilität der

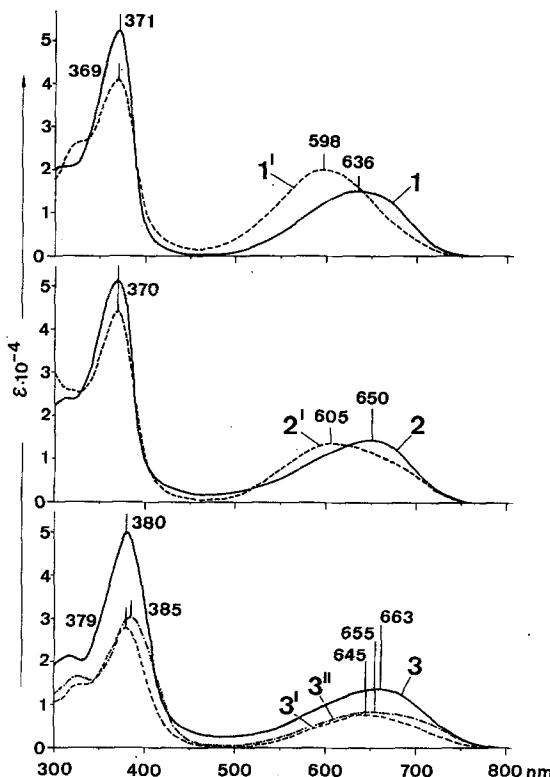


Abb. 2. Absorptionsspektren der Isomeren von **1**, **2** und **3** (CHCl_3)

Reaktion (sowohl thermisch als auch photochemisch, wobei bemerkenswert ist, daß die Rückreaktion auch ohne die Anwesenheit des Adsorbens unter Einwirkung von Licht abläuft, d. h. daß diese Reaktion unter Selektivität verläuft — ein Problem, das wir in einer vorangegangenen Mitt.¹⁹ ausführlich untersucht haben) und durch Massenspektren, die zu denen des Eduktes deckungsgleich sind, als Isomere aus. Besonders gut beobachtbar ist dies bei den Isomeren von **1** und **2**, wogegen wegen der geringen Flüchtigkeit von **3** dort nur die Mol-

gewichtspeak des Eduktes und der beiden gebildeten Produkte **3'** und **3''** auswertbar sind. Wie die Abb. 2 zeigt, unterscheiden sich diese Isomeren voneinander in charakteristischer Weise durch ihre Absorptionspektren.

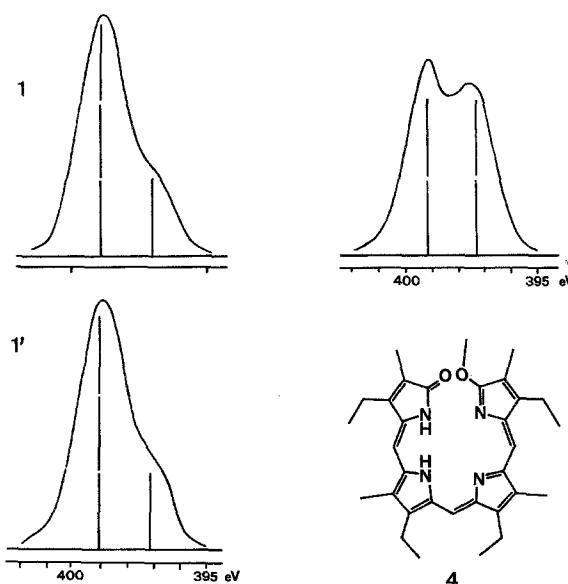


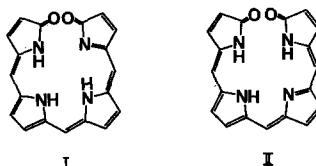
Abb. 3. N_{1s} -Röntgenphotoelektronenspektren von **1**, dessen Photoisomerem **1'** und der methylierten Monolactimform **4** (die scheinbar unterschiedliche Intensität der Linien von **4** röhrt von der unterschiedlichen Linienbreite und der Überlagerung mit einem *shake-up*-Satelliten her; vgl. hiezu^{9,21})

Das Tautomerieproblem

Wie in Vorstudien^{17,20} ausgeführt, kann die Tautomerie von Gallenpigmenten im Prinzip über eine Permutation beschrieben werden: in Systemen des verdinoiden Strukturtyps (Verteilung von 3 H-Atomen auf 2 O- und 4 N-Atome) erhält man für formal C_{2v} substituierte Verbindungen *eine* Bislactimform, *sechs* Monolactimformen und *zwei* Lactamformen. Bei unsymmetrischem Substitutionsmuster gibt es dann die doppelte Anzahl von Möglichkeiten. Die folgenden experimentellen Argumente lassen eine weitgehende Eingrenzung dieser Möglichkeiten zu:

1. Die Röntgenphotoelektronenspektrometrie im Bereich des N_{1s} -Niveaus gibt für sämtliche Bilatriene-abc eine Linienverteilung von 3:1, wobei ersteres Signal dem Pyrrol- bzw. Lactamstickstofftyp und

letzteres dem Pyrrolenin- bzw. Lactimstickstofftyp entspricht¹¹. Die Abb. 3 zeigt stellvertretend für die Ergebnisse an **1**, **2** und **3** am Beispiel von **1**, daß auch in den Photoisomeren **1'**, **2'**, **3'**, **3''** die gleiche Situation besteht. Die durch Methylierung fixierte Lactimform **4²⁰** von **1** zeigt hingegen eine 1:1-Verteilung der Stickstoffsorten. Die 3:1-Verteilung bedeutet, daß es sich um ein *Bislactam* vom Tautomerentyp I oder II handelt.



2. Durch Gleichgewichtsmessungen konnte gezeigt werden¹⁰, daß die Lactamform bei verdinoiden Strukturen im gelösten Zustande um wenigstens zehn Größenordnungen stabiler ist, als die Lactimform. Dies folgt auch aus der einfachen Abschätzung der Basizitätsverhältnisse von Lactam- und Lactimformen: die Lactimform ist auf Grund ihres Pyrroleninstickstoffatoms immer *wesentlich basischer* als die Lactamform mit ihrem Carbonylsauerstoffatom! Zwischen den Lactamformen I und II ist eine Entscheidung auf der Basis einer ausführlichen Untersuchung¹⁶ des Partialstruktursystems „Methylenpyrrolylmethylenpyrrolinon“, das ja die „rechte Hälfte“ dieser beiden Strukturen bildet, möglich. Dort und auch am Chromophor der Bilivioline¹⁷ konnte gezeigt werden, daß der Form II die größere Stabilität zukommt.

Somit ist das Tautomerieproblem im Sinne der Anordnung II geklärt, was auch gleichbedeutend ist mit der Klärung des Problems der kanonischen Struktur im Sinne von II.

Ein weiteres Argument kann als zusätzliche Stütze für eine kanonische Struktur II herangezogen werden: Es zeigt sich, daß bei Rechnungen vom *PPP-SCF-LCAO-MO*-Typ immer Bindungsordnungen erhalten werden, die mit einem kanonischen Strukturtyp II korrelieren¹.

Damit sind aber insgesamt auch die Photoisomeren **1'**, **2'**, **3'** und **3''** als Diastereomere im Sinne einer geometrischen Isomerie an den exocyclischen Doppelbindungen einzuordnen.

Für unsymmetrisch substituierte Systeme wie **3** ist darüber hinaus noch zu bedenken, daß es zwei tautomere Formen von II geben muß, die nicht identisch sind. Weiters ist eine Besonderheit dieser Systeme hervorzuheben, die auch schon bei Pyrromethenen^{9, 12, 22, 23} und auch den Biladienen-ab¹⁷ ausführlich dokumentiert

worden ist, nämlich ein außerordentlich rasch (gemessen am Zeitauflösungsbereich der NMR-Methodik) ablaufendes Tautomeriegleichgewicht im Bereich des Pyrromethenpartialstruktursystems, das ja im Falle der symmetrisch substituierten Systeme **1** und **2** zu identischen Strukturen führt, bei **3** jedoch ein Gleichgewicht zwischen Tautomeren darstellt.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß sowohl für das Partialstruktursystem Pyrromethenon²⁴ als auch für den Biliverdindimethyl-ester²⁵ und ein Biladien-ab²⁶ durch Röntgenstrukturanalyse Lactamformen aufgefunden wurden.

*Die Konfigurationszuordnung der Diastereomeren von **1**, **2** und **3***

Betrachtet man die Probleme der kanonischen Struktur bzw. der Tautomerie im Sinne des Strukturtyps II als gelöst, so stellt sich als Nächstes die Frage nach der Konfiguration, die allerdings auch eng mit dem Problem der Konformation verknüpft ist. Wie schon ausführlich diskutiert und auch experimentell belegt, hat man im Bereich von Methinfragmenten bei Gallenpigmenten mit quasi-planaren Zuständen (das sind solche mit einem Torsionswinkel von $\pm 40^\circ$ an der Methineinfachbindung — diese sind durch mäßig hohe Aktivierungsbarrieren voneinander getrennt) zu rechnen²⁰. Dies hat seinen Ursprung im Wechselspiel von *non-bonded*-Wechselwirkungen, der Konjugationseinebnung und der Wasserstoffbrückensysteme.

Die Behandlung als kombinatorisches Problem lehrt, daß man es im Falle formal C_{2v} -symmetrisch substituierter Systeme mit *sechs* Diastereomeren (im Sinne geometrischer Isomerer) zu tun hat. Jedes dieser Diastereomeren kann prinzipiell sechs quasiplanare Konformere ausbilden. Bei unsymmetrischem Substitutionsmuster kommen dann noch zwei diastereomere Formen und jeweils zwei Konformere hinzu.

1. Formel C_{2v} -symmetrisch substituierte Bilatriene-abc (**1**, **2**)

Wie auch schon bei den Partialstruktursystemen^{9–18}, so ist auch bei den integralen Farbstoffen die NMR-Methodik das wichtigste Werkzeug für eine erfolgreiche Konfigurationszuordnung. Der erste Schritt ist deshalb in jedem Fall die Zuordnung der für die Analyse wesentlichen $^1\text{H-NMR}$ -Signale: Die Abb. 4 enthält die Spektren der Diastereomeren von **1** und **2** mit der im folgenden abgeleiteten Signalzuordnung.

Die Zuordnung der Methinsignale bei den Edukten **1** und **2** ist evident und folgt aus den Symmetrieeigenschaften des tetrapyrrolischen Skeletts. Auf Grund der schon mehrmals beschriebenen typischen Kopplung zwischen am Pyrrolinonring α zur Carbonylgruppe stehendem Methylrest und der zugehörigen Methin-

gruppe^{13,14,16,17}, aber auch auf der Basis der lange bekannten Tatsache, daß die „*exo*“-Methylgruppe bei Pyrromethenonen und integralen Systemen bei niederen Frequenzen liegen^{13,14,16,22,27}, gestattet für **1** und **2** unmittelbar die Zuordnung der Methylgruppen in Position 2

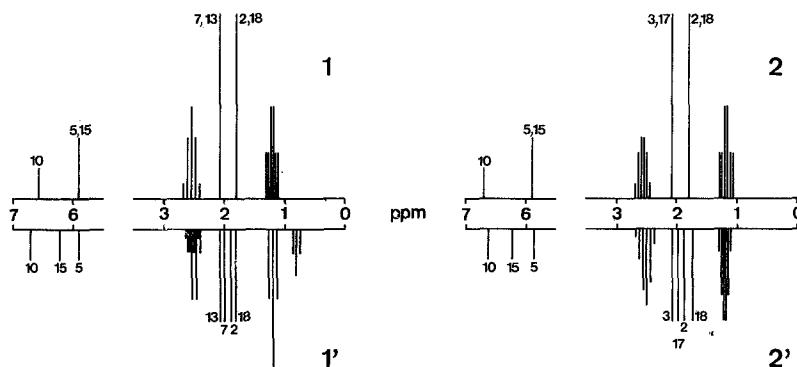


Abb. 4. ^1H -NMR-Spektren der Diastereomeren **1**, **1'**, **2** und **2'**

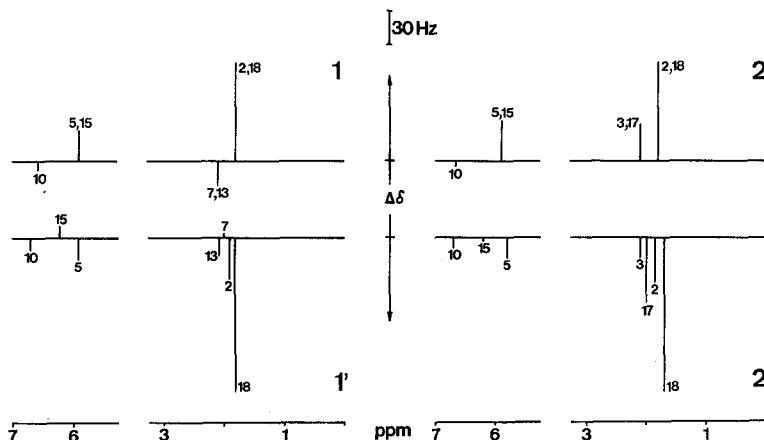


Abb. 5. Chemische Verschiebung (δ) und induzierte Verschiebung [$\Delta\delta$ bei Zusatz von 0.3 mol $\text{Eu}(\text{dpm})_3$] von **1**, **1'**, **2** und **2'**

und 18; daraus folgen aber auch jene in Position 7 und 13 bei **1** und von 3 und 17 bei **2**. Eine weitere, und wie sich bei der Zuordnung der Signale von **3** und dessen Derivaten herausstellte, außerordentlich leistungsfähige Methode ist der LIS. Wie das Diagramm in Abb. 5 für die Diastereomeren **1**, **1'**, **2** und **2'** zeigt, ist aus der, vor allem im Bereich der Lactamringsubstituenten gegebenen Abstandsproportionalität der

induzierten Verschiebungen die Zuordnung augenfällig. Dieses Diagramm bietet aber auch einen guten Vergleich der Verbindungen **1** und **2** bzw. **1'** und **2'** hinsichtlich ihrer räumlichen Beschaffenheit: Diese Systeme sollten jeweils analoge Konfiguration und Konformation aufweisen.

Die Differenzierung der Signale für die Gruppen in Position 2 und 18 in **1'** bzw. **2'** sind aus dem Kopplungsverhalten mit den zugehörigen Methingruppen (d. h. 2 → 5 und 15 → 18) möglich. Da sich auf Grund dieser Entscheidung herausstellt, daß jener Teil, an dem sich konfigurationsmäßig beim Übergang von **1** zu **1'**, bzw. **2** zu **2'** etwas geändert hat, mit dem Verschiebungsreagens besser koordiniert, kann man für **1'** mit der gebotenen Vorsicht auch zwischen 7 und 13 unterscheiden; für **2'** ist diese Argumentation in stärkerem Maße gültig.

Bezüglich der Ethylgruppen in **1** und **2** eine Zuordnung zu treffen, ist kaum sinnvoll, da die chemische Verschiebung zwischen den Signalen eher gering ist. Es ist aber bei **1'** die starke Verschiebung eines Methyltripletts nach tieferen Frequenzen hin äußerst auffällig und erinnert an die analogen Bilder bei Partialstruktursystemen¹⁸.

Nach dieser Zuordnung der Signale kann man zur Festlegung der Konfigurationen von **1**, **1'**, **2** und **2'** schreiten. Aus den Spektren der Abb. 4 folgt unmittelbar, daß es sich bei **1** und **2** um Isomere handeln muß, die wenigstens formale C_{2v} -Symmetrie aufweisen. Von den sechs Möglichkeiten (*Z,Z,Z*; *Z,E,Z*; *Z,Z,E*; *Z,E,E*; *E,Z,E* und *E,E,E*) werden dadurch zwei (nämlich *Z,Z,E* und *Z,E,E*) ausgeschlossen. Um zwischen den symmetrischen Formen zu unterscheiden, bedienen wir uns eines ebenfalls bei Partialstruktursystemen, aber auch bei integralen Pigmenten angewandten Hilfsmittels, nämlich der Messung des NOE^{13–17,20} bei Einstrahlen der Frequenz der Methylgruppensignale von Position 3 und 17 von **2**. Eine Intensitätszunahme der Signale der Methinprotonen an 5 und 15 von 14 % legt die (*Z*)-Konfiguration an den exocyclischen Doppelbindungen der Lactamfragmente fest. Damit fallen aber auch die Konfigurationsmöglichkeiten (*E,Z,E*) und (*E,E,E*) weg. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, daß gewisse Symmetrieverhältnisse erst durch den raschen Austausch im Bereich des Tautomeriesystems Pyromethen zustande kommen — dies führt zur Symmetrie, die sich im Kernresonanzspektrum widerspiegelt. Eine Unterscheidung zwischen (*Z,Z,Z*) und (*Z,E,Z*) fällen wir zugunsten der Konfiguration (*Z,Z,Z*) vor allem aus den Ergebnissen, die wir am Partialstruktursystem Pyromethen^{12,23,28} erhalten haben. Dort hat sich gezeigt, daß man es in allen Fällen mit einer *syn-(Z)*-Anordnung im Bereich der entsprechenden Methingruppe zu tun hat.

Die Diastereomeren **1'** und **2'** weisen sich durch ihr NMR-Spektrum als unsymmetrisch konfigurierte Systeme (*Z,Z,E* und *Z,E,E*) aus.

Zunächst macht das oben erwähnte Tautomeriegleichgewicht im Bereich des Pyrromethenfragmentes die Konfiguration (*Z, Z, E*) sehr wahrscheinlich. Ein weiterer wichtiger Befund wird auch durch Messung des NOE bei Einstrahlen der einzelnen Methylgruppenfrequenzen erhoben: Bei **2'** erhält man lediglich im Falle der Methylgruppe in Position 3 eine Intensitätserhöhung (14,5 %) des Signals für die Position 5.

Darüber hinaus bietet das LIS-Experiment eine weitere Konsolidierung der Konfigurationszuordnung: Wie die Abb. 6 zeigt, erhält man eine ausgezeichnete Korrelation zwischen induzierten Verschie-

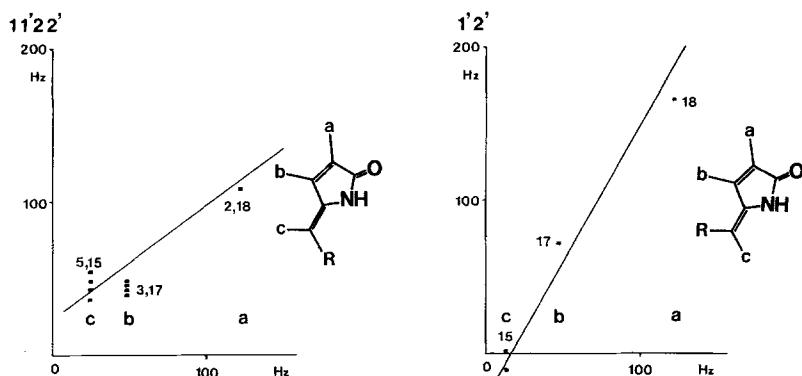


Abb. 6. Korrelation der LIS-Daten von **1**, **1'**, **2** und **2'** mit jenen der Pyrromethenone der Konfiguration (*Z*) und (*E*) (normiert)

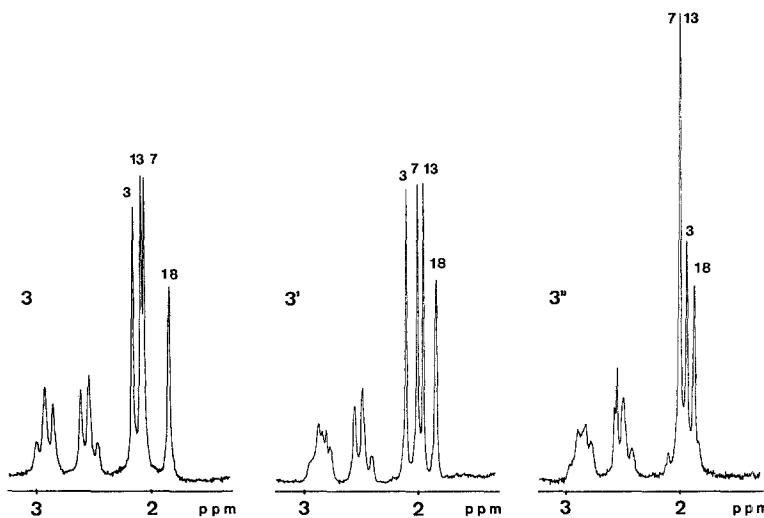
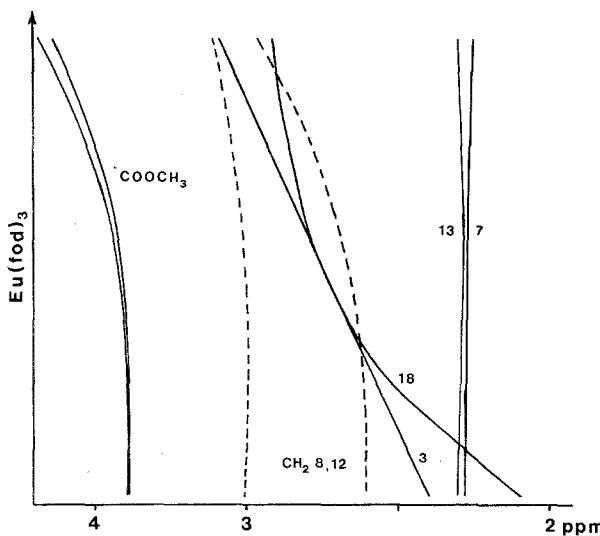
bungen der Protonen im Bereich der Lactamfragmente des (*Z*)- bzw. (*E*)-konfigurierten Teils mit den Daten eines korrespondierenden Pyrromethenons bekannter Konfiguration^{13, 18}.

Aus all diesen Befunden folgt für **1'** und **2'** die Konfiguration (*Z, Z, E*), wie sie in der Formelübersicht dargestellt ist.

2. Unsymmetrisch substituierte Bilatriene-abc (**3**)

Wiederum steht am Beginn dieser Studie die Zuordnung der konfigurationsempfindlichen Signale. Die Abb. 7 enthält die Region der Alkylgruppen in den ¹H-NMR-Spektren des Eduktes **3** und seiner Photoisomeren **3'** und **3''** mit der im folgenden abgeleiteten Zuordnung der Signale — die restlichen Daten sind den Abb. 9—11 bzw. Tab. 1 zu entnehmen.

Die Zuordnung der Signale der Methinprotonen von **3** konnte wie folgt getroffen werden: Das Signal von H-10 liegt bei höchster Frequenz und kann über den Vergleich mit den Signallagen bei **1** und

Abb. 7. ¹H-NMR-Spektren der Alkylregion von 3, 3' und 3''Abb. 8. Die durch Lanthaniden induzierte Verschiebung der Alkylgruppen-Signale von 3 (Ordinate: insgesamt etwa 2 mol Reagens zu 1 mol Substrat ($c \approx 0,02 \text{ mol l}^{-1}$))

2 unmittelbar erkannt werden. Die Singulette von H-5 und H-15 weisen eine Verschiebungsdifferenz von 0,05 ppm auf, wobei die Zuordnung des Signals von H-15 aus der kleinen Fernkopplung mit den Protonen von CH₃-18 (vgl. dazu die Verbindungen **1** und **2**) folgt.

Tabelle 1. *Chemische Verschiebungen (δ , ppm) und*

Subst.	CH ₃				CH ₃ OCOCH ₂ —CH ₂ —				—CH =		
Pos.	3	7	13	18	8/12				5	10	15
3	2,12	2,02*	2,04*	1,80	3,62	2,50	2,88	5,95	6,75	6,00	
3'	2,11	2,01	1,94	1,84	3,62	2,48	2,82	5,86	6,69	6,16	
3''	1,94	2,00	2,00	1,87	3,61	2,51	2,85	6,18	6,73	5,96	

* Wahrscheinlichste Zuordnung.

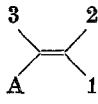
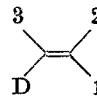
Das Signal von CH₃-18 ist einerseits durch Vergleich der chemischen Verschiebung mit jener bei **1** und **2** zu erkennen, andererseits weist es, wie schon festgestellt, eine Fernkopplung mit H-15 und darüber hinaus mit dem Vinylrest in Position 17 auf.

Der wesentliche Unterschied, der die chemische Verschiebung der CH₃-Gruppen in 7 und 13 bestimmt, ist das Substitutionsmuster der Ringe A und B. Die Differenz der chemischen Verschiebungen dieser beiden Methylgruppen sollte daher kleiner als 0,05 ppm, das ist die Verschiebungsdifferenz der näher liegenden Methinprotonen 5 und 15, sein, da dieser Unterschied von den CH₂-Gruppen in 8,12 nicht mehr wahrgenommen wird (s. Abb. 7). Im Bereich der Methyldsignale von **3** (s. Abb. 7) gibt es nur ein Linienpaar, das diese Voraussetzung erfüllt.

Ein weiteres unabhängiges Zuordnungsexperiment wird durch den Zusatz eines Lanthaniden-Verschiebungsreagens möglich: Dabei wandert, wie Abb. 8 zeigt, das Signal von CH₃-18 am stärksten. Es wird gefolgt von CH₃-3, während die den Gruppen CH₃-7 und CH₃-13 entsprechenden Signale fast unverschoben (und die geringe Verschiebung erfolgt, wie dies für die Bis-Koordination zu erwarten ist, parallel) bleiben. Daß in diesem Konzentrationsbereich zunächst die Signale der OCH₃-Gruppen unverschoben bleiben, beweist, daß die Primärkoordination an den Lactamfunktionen eintritt. Erst nach Sättigung dieser Funktionen tritt auch Koordination an den Estergruppen ein, was die Zuordnung von ringnahen und ringfernen Methylgruppensignalen erlaubt.

Eine Differenzierung der beiden Methyl-Signale 7 und 13 auf Grund von NOE-Messungen (Einstrahlen von Methylfrequenzen) an H-5 bzw. H-15 konnte nicht mit genügender Sicherheit getroffen werden, da der Abstand zwischen diesen beiden Signalen zu klein ist (für eine vorsichtige Zuordnung dieser beiden Signale siehe jedoch später). Darüber hinaus wurden bei diesem LIS-Experiment auch die beiden

Kopplungskonstanten (Hz) für **3**, **3'** und **3''**

											
1	2	3	J_{12}	J_{13}	J_{23}	1	2	3	J_{12}	J_{13}	J_{23}
6,06	5,36	6,43	2,0	17,6	11,8	5,60	5,58	6,57	1,0	18,2	11,9
6,19	5,47	6,47	1,7	17,8	11,7	5,17	5,24	6,23	1,5	17,5	11,6
6,07	5,26	6,24	2,2	17,2	11,7	5,56	5,57	6,52	1,2	17,5	11,9

Vinylgruppen unterschiedlich beeinflußt, so daß die Vinylgruppen in Position 2 und 17 ebenfalls in einem unabhängigen Experiment in ihrer Zuordnung bestätigt werden konnten. Die Vinylgruppe in Position 17 konnte dabei nach erster Ordnung analysiert werden, was für die anschließende Analyse und Spektrensimulation sehr vorteilhaft war. Das eben angesprochene erste Experiment für die Zuordnung der Vinylgruppen im Spektrum von **3** ist die Aufhebung der Kopplung zwischen den Protonen der Methylgruppe in Position 18 und den Protonen der Vinylgruppe in 17 durch Einstrahlen der Frequenz von $\text{CH}_3\text{-}18$. Die Analyse der beiden Dreispinsysteme führte man mit einem LAOCOON-III-Programm durch. Abb. 9 zeigt die Vinylregion des Spektrums von **3** und die nach der Analyse errechneten Linien. In Tab. 1 finden sich die zugehörigen chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten.

Anmerkung bei der Korrektur (1978-10-25): Im Rahmen einer Arbeit über die Isolierung, Charakterisierung und Konformation von **3** in Lösung kommen *H. Lehner, S. E. Braslavsky und K. Schaffner* (Ann. Chem., im Druck; wir danken Herrn Prof. Schaffner für die Überreichung des Manuskriptes vor dessen Drucklegung — 30. 5. 1978 — ebenso wie für anregende Diskussionen in der Zwischenzeit sehr herzlich; dieser Gedankenaustausch ist auch der Grund dafür, daß wir erst anlässlich der Korrektur auf diese Arbeit bezug nehmen) auf Grund von NOE-Messungen zu einer anderen Zuordnung der nahe aneinander gelegenen Methylgruppensignale (7, 3, 13 von höherer zu tieferer Frequenz). Über diesen Punkt konnten wir mit den genannten Autoren keine Einigung erzielen. Wir sind aber der Meinung, daß durch das obige Argument und das LIS-Experiment die von uns getroffene Zuordnung, zumindest was die Signale von $\text{CH}_3\text{-}3$ gegenüber dem Liniennaar 7,13 anbelangt, ausreichend belegt ist. In diesem Zusammenhang wurde auch ein Verdünnungsexperiment ausgeführt, das zeigt, daß die Signale im Bereich der Methylgruppen gewisse Verschiebungen erleiden: Im Konzentrationsbereich zwischen 0,23 und 0,00066 mol l⁻¹ erfolgen folgende gleichförmige Verschiebungen zu höherer Frequenz: $\Delta\delta^3 = 0,08$; $\Delta\delta^{13} = \Delta\delta^7 = 0,03$; $\Delta\delta^{18} = 0,14$ ppm. (Meßpunkte: 0,23; 0,115; 0,031;

0,0115; 0,00795; 0,00397; 0,00133; 0,00066 mol l⁻¹.) Bemerkenswert ist hier, daß CH₃-18 stärker als CH₃-3 verschoben wird und das Linienpaar 7,13, dessen Abstand praktisch konstant bleibt, die geringste Verschiebung erleidet. Bezuglich der Zuordnung aller andern Signale von **3** herrscht Übereinstimmung, ebenso wie über das Resultat der beiden Untersuchungen, wonach **3** in einer helicalen *all-(Z)-all-syn*-Anordnung vorliegt.

Die Signale von H-5, H-10 und H-15 von **3'** sind durch ihre chemische Verschiebung unmittelbar zuzuordnen, wobei die schwache Kopplung zwischen CH₃-18 und H-15 eine weitere Hilfe bietet. Im

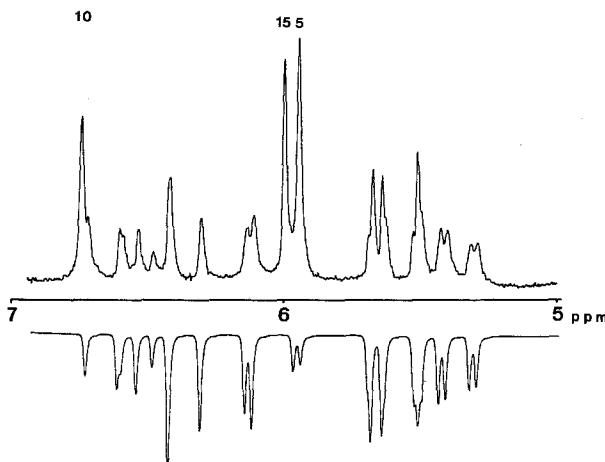


Abb. 9. Vinylgruppenbereich von **3** (oben experimentelles, unten simuliertes Spektrum)

LIS-Experiment wurden die Signale von CH₃-18 stark und von CH₃-3 mäßig verschoben, während CH₃-7 und CH₃-13 kaum beeinflußt werden. Bei Einstrahlung eines Störfeldes mit der Resonanzfrequenz von CH₃-7 ist eine Intensitätserhöhung von Signal H-5 zu erkennen. Dadurch ist in diesem Fall die Differenzierung der Singulets von CH₃-7 und CH₃-13 (die ja hier ausreichend voneinander getrennt auftreten) möglich. Die Methylensignale ordnen wir in Analogie zum Edukt **3** zu. Wie bei **3** ist die Analyse des Vinylbereichs ohne weiteres durchführbar (schwache Fernkopplung von Vinyl-17 mit CH₃-18). Experimentelles und simuliertes Spektrum sind in Abb. 10 enthalten, die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten sind in Tab. 1 aufgeführt.

Das Singulett des Methinprotons H-10 von **3''** ist auf Grund der nur geringfügig veränderten chemischen Verschiebung in den drei Diastereomeren unmittelbar eindeutig zuzuordnen. Das Signal bei

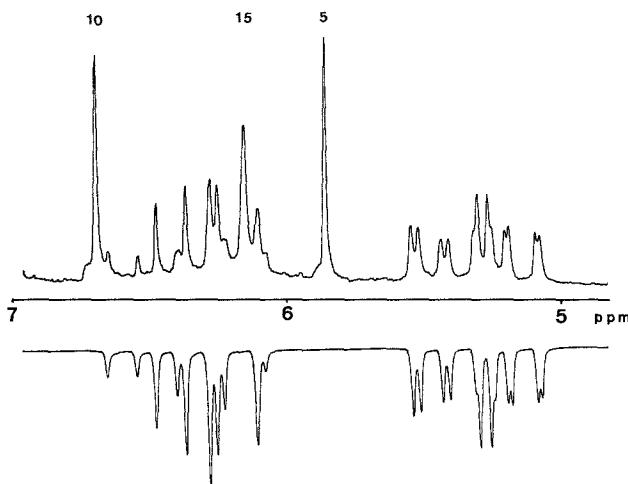


Abb. 10. Vinylgruppenbereich von **3'** (oben experimentelles, unten simuliertes Spektrum)

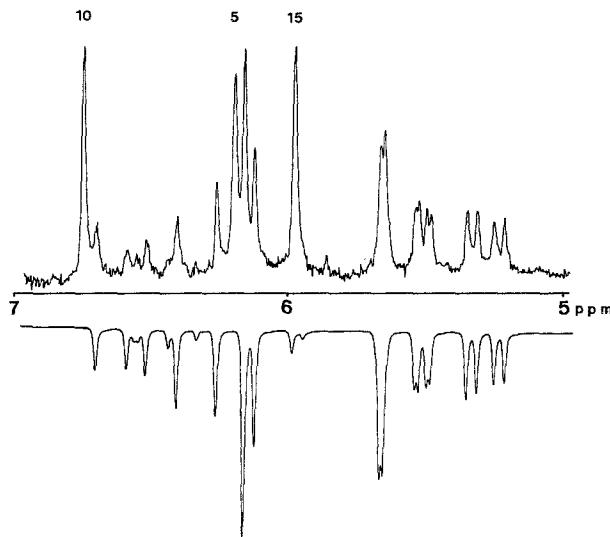


Abb. 11. Vinylgruppenbereich von **3''** (oben experimentelles, unten simuliertes Spektrum)

$\delta = 5,96$ ppm lässt sich durch die chemische Verschiebung und durch den Vergleich mit dem entsprechenden Signal von **3** dem Methinproton in Position 15 zuordnen. Unter Vorwegnahme der Analyse des Vinylgruppenbereiches muß das Signal bei 6,18 ppm dem Methinproton

H-5 zugeordnet werden. Die Zuordnung der Methylgruppensignale erfolgte wieder durch ein LIS-Experiment: Die beiden Signale bei tiefsten Frequenzen erfahren eine Verschiebung, wogegen die beiden überlappenden Signale kaum einen Einfluß erkennen lassen. Das Signal bei niedrigster Frequenz ist auf Grund seiner stärkeren Verschiebung und seiner Linienform (Fernkopplungen!) dem CH₃-18 zuzuordnen. Die Zuordnung der Methylengruppen wurde wiederum in Analogie zu jenen des Eduktes getroffen. Durch Vergleich der Vinylregion mit jener von **3** und **3'** vereinfachte sich die Analyse wesentlich — das Ergebnis derselben ist in Abb. 11 und Tab. 1 enthalten.

Nach dieser Analyse der Kernresonanzspektren von **3**, **3'** und **3''** kann nun zur Konfigurationszuordnung der Diastereomeren übergegangen werden. Für ein unsymmetrisch substituiertes Bilatrien-abc sind prinzipiell acht Diastereomere (Z, Z, Z; Z, E, Z; Z, Z, E; E, Z, Z; E, Z, E; E, E, Z; Z, E, E und E, E, E)* denkbar. Für die Verbindungen **3**, **3'** und **3''** können jeweils vier davon (Z, E, Z; E, E, Z; Z, E, E und E, E, E) ausgeschieden werden, wenn man sich an die bei den symmetrisch substituierten Systemen gegebene Argumentation hält, wonach im Bereich des Pyrromethenfragmentes die wahrscheinlichste Anordnung *syn*-(Z) ist. Darüber hinaus stellt die Beobachtung eines NOE bei Einstrahlen eines Störfeldes auf die Übergänge der ringnahen Methylenprotonen der Seitenketten in Position 8 und 12 (Intensitätszunahme bei H-10 von 12 %) einen Hinweis auf diesen Umstand dar. Für **3** kann man durch Messung eines NOE (Einstrahlen bei der Frequenz von CH₃-3 und Intensitätszunahme beim Signal von H-5 von 13 %) zwei weitere Möglichkeiten (E, Z, Z und E, Z, E) ausschließen. Zwischen den beiden verbleibenden Konfigurationen (Z, Z, Z und Z, Z, E) kann unterschieden werden, wenn man die chemische Verschiebung der Methylgruppe in Position 18 mit jener der Verbindungen **1** und **2** vergleicht: es treten praktisch keine Verschiebungsdifferenzen auf, d. h. **3** ist auch im Bereich des Methinfragmentes 15 die Konfiguration (Z) zuzuordnen, womit für **3** die Konfiguration (Z, Z, Z) folgt.

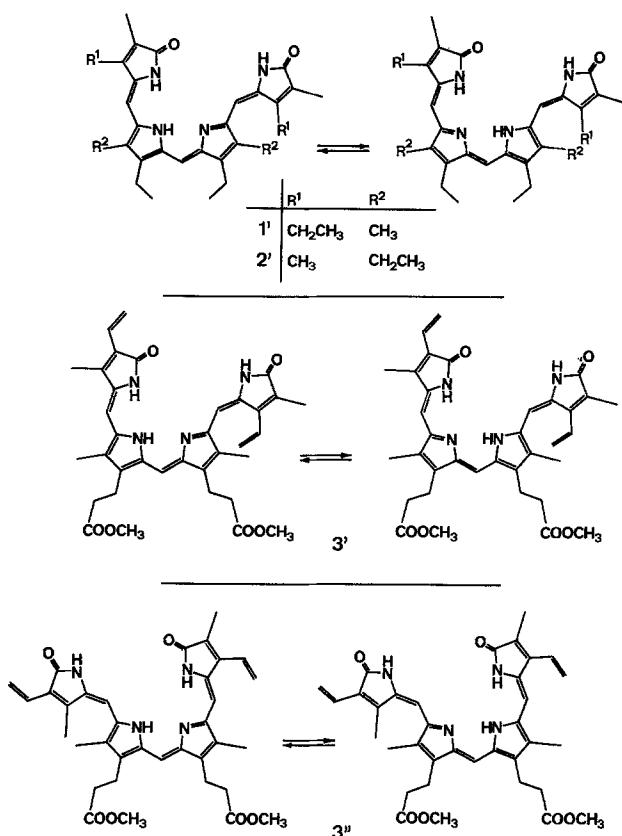
Für **3'** werden die vier oben abgeleiteten verbleibenden Konfigurationsmöglichkeiten (Z, Z, Z; Z, Z, E; E, Z, Z und E, Z, E) durch die Vergabe einer Konfiguration an **3** (Z, Z, Z) auf drei eingeschränkt. Die Messung eines NOE bei Einstrahlen der Resonanzfrequenz von CH₃-3 und Beobachtung des Signals von H-5 erlaubt es, die Konfigurationen (E, Z, Z und E, Z, E) auszuschließen. Damit kommt dann Verbindung **3'** die Konfiguration (Z, Z, E) zu. Diese Zuordnung wird

* Die Reihenfolge der Spezifikationen bezieht sich auf die den Ringen A, B und C folgenden Methinfragmente 5, 10 und 15.

zusätzlich gestützt durch Verschiebungsdifferenzen beim Übergang von **3** nach **3'**: Zunächst wird das Signal des Methinprotons in Position 15 zu höherer Frequenz verschoben, wie dies auch schon bei **1'** und **2'** für den (*E*)-konfigurierten Teil der Fall war; weiters kommt es neben einer kleinen Verschiebung der Signale der Vinylgruppe in Position 2 zu höheren Frequenzen zu einer dramatischen Verschiebung der Resonanzen des Vinylsystems in Position 17 zu tieferen Frequenzen (siehe Tab. 1) — eine Verschiebung, die auch für das Methylfragment der Ethylgruppe von **1'** zu beobachten war. Es ist naheliegend, anzunehmen, daß diese starke Verschiebung durch den Anisotropieeffekt des Ringes C zustande kommt. Dementsprechend müßte es aber auch durch den Anisotropieeffekt der Vinylgruppe in Position 17 zu einer Beeinflussung der Substituenten des Ringes C kommen, was an der starken Verschiebung des Signals von CH₃-13 von **3'** zu sehen ist. Dieser Effekt gibt die Möglichkeit, auf Grund eines Isomerisierungsexperimentes (Photoisomerisierung von **3'** nach **3** im NMR-Röhrchen) mit aller gebotenen Vorsicht die Zuordnung der Methylgruppensignale von CH₃-7 und CH₃-13 im Edukt **3** zu treffen: Da CH₃-13 stärker verschoben wird als CH₃-7, kann man wegen der sicheren Zuordnung dieser Signale für **3'** dem bei niederer Frequenz auftretenden Methylgruppensignal von **3** die Methylgruppe in Position 13 zuordnen. Überdies legt ja auch die Lage der korrespondierenden Signale (H-15 und CH₃-13 weisen dann ja jeweils höhere Frequenzen auf als H-5 und CH₃-7) eine Zuordnung in diesem Sinne nahe.

Da von den vier möglichen Konfigurationen (Z, Z, Z; Z, Z, E; E, Z, E und E, Z, Z) durch die oben gegebenen Zuordnungen (Z, Z, Z) und (Z, Z, E) bereits belegt sind, muß für **3''** lediglich eine Entscheidung zwischen den Möglichkeiten (E, Z, Z) und (E, Z, E) getroffen werden. Diese Entscheidung fällt zugunsten von (E, Z, Z) durch folgende Befunde: Die Verschiebung des Methinprotons in Position 5 zu höherer Frequenz ist einerseits in Analogie zur Verschiebung in **1'** und **2'** und andererseits komplementär zur Verschiebung des Methinprotons in Stellung 15 von **3'**. Das Signal der Methylgruppe in Position 3 erfährt ganz in Analogie zu den Ergebnissen bei **1'**, **2'** und **3'** eine ausgeprägte Verschiebung zu niedriger Frequenz. Wiederum komplementär dazu verhält sich der kaum sichtbare Einfluß des Isomerisierungsgeschehens auf die Positionen 7 und 13. Die Konfiguration (E, Z, E) mußte überdies zu einem „symmetrischen“ Signalmuster im NMR-Spektrum führen.

Damit ist insgesamt die Struktur, Tautomerie und Konfiguration der diastereomeren Biliverdindimethylester **3**, **3'** und **3''** geklärt.



Konformationsanalytische Aspekte

Auf der Basis der oben gegebenen Zuordnung von Tautomerie, kanonischer Struktur und Konfiguration kann man nunmehr dazu übergehen, über die Torsionszustände an den Methineinfachbindungen Informationen zu sammeln. Wie einleitend angedeutet, hat man es an diesen Stellen mit quasi-planaren Zuständen zu tun.

Zunächst seien die *all-(Z)* konfigurierten Systeme **1**, **2** und **3** betrachtet. Wie oben erwähnt, kann vor allem bei **3** aus der Messung eines *NOE* zwischen ringständigen Methylengruppen und H-10, aber in erster Linie aus den vorangegangenen Untersuchungen^{12, 20, 23, 25, 28} auf eine *syn-(Z)*-Anordnung in diesem Bereich geschlossen werden. Die Gleichartigkeit im spektroskopischen Verhalten von **1**, **2** und **3** aber ebenso von **4** (siehe z. B. Abb. 4 und 5) legt den Schluß nahe,

daß man in diesen Systemen auch ein analoges geometrisches Arrangement vor sich hat. Es wäre naheliegend, weitere NOE zwischen Methinprotonen und den angrenzenden Methylgruppen des Pyrromethenfragmentes (7, 13) für eine Konformationsanalyse heranzuziehen (dies ist wegen der guten Trennung der Signale für **1** besonders naheliegend), unsere bisherigen Erfahrungen haben uns aber gelehrt, daß NOE-Messungen wohl mit großer Sicherheit für Konfigurationszuordnungen herangezogen werden können, für konformationsanalytische Zwecke aber nur von eingeschränktem Wert sind. Zudem

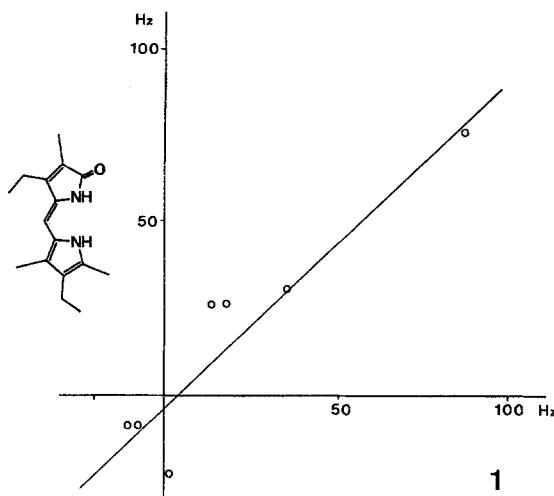


Abb. 12. Korrelation der LIS-Daten

besteht im Falle von **3** doch eine gewisse Unsicherheit in der Zuordnung der sehr wenig voneinander getrennten Methylsignale 7 und 13, so daß wir davon Abstand nehmen, diese Effekte zu bewerten.

Das wichtigste Argument für eine Festlegung der Konformation an den Methingruppen 5 und 15 besteht sicherlich in der Analogie der Verbindungen **1**, **2** und **3** zu **4**. Für **4** konnten wir kürzlich eine detaillierte Konfigurations- und Konformationsanalyse unter Verwendung der LIS-Technik beschreiben²⁰. Dabei hat sich herausgestellt, daß Bilatriene-abc im gelösten Zustande eine Helixstruktur mit *syn-syn-syn*-Anordnung und einem Torsionswinkel an den Einfachbindungen von etwa 20° besitzen.

Eine verdrillte Anordnung im Bereich der Pyrromethenon-Partial-

struktur lässt sich aber auch aus der Korrelation der LIS-Daten von **1** mit dem korrespondierenden Pyrromethenon¹⁸, wie sie in Abb. 12 dargestellt ist, ablesen. Aus der mit Hilfe einer PDIGM-Rechnung²⁹ und anschließendem Signifikanztest³⁰ abgeleiteten geometrischen Anordnung (*Z*)-*syn*¹⁸, mit einer Verdrillung an der Einfachbindung von 30—40°, kann man schließen, daß bei Additivität der Verschiebung für die „Hälften“ von **1** eine analoge geometrische Anordnung eingenommen wird.

Für den kristallinen Zustand hat vor allem für den Chromophor des Biliverdindimethylesters eine Röntgenstrukturanalyse klar gezeigt, daß der Chromophor eine helicale *syn-syn-syn-(Z, Z, Z)*-konfigurierte Struktur aufweist²⁵.

Als besonders starkes Argument bewerten wir jedoch auch die Untersuchung des Chromophors mit der Verbindung von Absorptionspektrometrie und semiempirischem Rechenverfahren (*PPP*-SCF-LCAO-MO-CI)¹. Dort konnte gezeigt werden, daß im gelösten Zustand für (*Z, Z, Z*)-konfigurierte Bilatriene-abc nur eine *syn-syn-syn*-helicale Anordnung mit einer Verdrillung an den Einfachbindungen von etwa 20° mit dem Absorptionsspektrum vereinbar ist.

Was nun die Konformationsanalyse der diastereomeren Systeme **1'**, **2'**, **3'** und **3''** anbelangt, ist man zunächst auf eher schwach zu bewertende Hinweise aus dem Bereich der Kernresonanzspektren angewiesen. Man ist hier geneigt, aus dem Verschiebungsverhalten der beteiligten Substituentensignale auf eine gegenüber **1**, **2** und **3** weitgehend unveränderte Anordnung im Bereich der (*Z*)-konfigurierten Fragmente zu schließen, für die (*E*)-konfigurierten Teile aber eine stärker verdrillte *syn*-Anordnung (aus den *PPP*-Rechnungen¹ folgt etwa 40°) anzunehmen. Dies wird auch aus der Inspektion von Molekülmodellen unmittelbar einleuchten.

Aber auch hier konnte die oben erwähnte absorptionsspektrometrische Studie¹ gewichtige Argumente im Sinne dieser Vorstellung liefern.

In den Formelübersichten sind die diastereomeren Bilatriene-abc in einer Weise dargestellt, die den Ergebnissen dieser Untersuchungen entsprechen — allerdings in planarer Form. Die vollständige Struktur ist dann um die oben gegebenen Torsionswinkel zu erweitern. Die thermische Stabilität dieser Diastereomeren soll Gegenstand einer späteren Mitteilung sein.

Über die Anordnung der Ethylgruppen sind bestenfalls Plausibilitätsbetrachtungen an Modellen oder die Analogie zur Anordnung dieser Gruppen in porphinoiden Systemen³¹ möglich. Dies gilt auch für die Seitenketten in den Positionen 8 und 12 von **3**, **3'** und **3''**. Wiederum kann man, was die Lage der Vinylgruppen anbelangt, die Analogie

zu den porphinoiden Systemen suchen — es ist in diesem Fall aber auch möglich, aus den chemischen Verschiebungen der einzelnen Vinylprotonen (vgl. Tab. 1) unter Bedachtnahme von Anisotropieeffekten der Carbonylgruppe bzw. des Pyrromethenfragmentes auf bevorzugte Anordnungen dieser Substituenten zu schließen. Daß diese nicht unbedingt coplanar zum Chromophor angeordnet sein müssen, liegt auf der Hand.

Dank

Unser Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. *H. Ebel* (Institut für Technische Physik der T. U. Wien) für seine Hilfestellung bei den röntgenphotoelektronenspektrometrischen Untersuchungen. Herrn Dr. *W. Silhan* danken wir für eine Reihe von NMR-Experimenten und Herrn Dr. *P. Wolschann* (Institut für Theoretische Chemie) für die Unterstützung bei den LAOCOON-Rechnungen. Die vorliegende Untersuchung wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Aus den Mitteln dieses Fonds wurden auch das Röntgenphotoelektronenspektrometer des Instituts für Technische Physik und das XL-100-Spektrometer des Instituts für Organische Chemie erworben.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines *Kofler*-Heiztischmikroskops bestimmt; sie sind unkorrigiert. Die UV-VIS und Massenspektren erhielt man mit den Spektrometern CARY-15 und Varian-CH-7.

Die Details für die Aufnahme und Auswertung der Röntgenphotoelektronenspektren mit einem McPherson ESCA-36-Spektrometer (Mg-Anode, $5 \cdot 10^{-7}$ Torr) haben wir wiederholt beschrieben^{9, 11}. Wir haben in der vorliegenden Untersuchung uns besonders davon überzeugt, daß durch die Röntgenstrahlung im Falle der diastereomeren Verbindungen **1'**, **2'**, **3'** und **3''** keine Umwandlung in das jeweilige Edukt stattgefunden hatte.

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Varian XL-100-15-Spektrometer im Puls-*Fourier*-transform mode bei 100,1 MHz aufgenommen. Dieses Gerät war mit einem 16 k Varian 620-L-100-Computer on line kombiniert. Alle Messungen wurden in CDCl_3 (99,9 % D, vor Gebrauch über bas. Aluminiumoxid filtriert) mit *TMS* ($\leq 0,01\%$) als internem Standard in Röhrchen von 5 mm Durchmesser bei etwa 28° Meßkopftemperatur durchgeführt. Als Feld-Frequenz-Lock-Signal diente die Deuteriumresonanz des Lösungsmittels. Die Konzentration der Meßlösungen betrug etwa 0,02 mol $^{-1}$; sie wurden in jedem Falle durch wiederholtes Einfrieren und Entgasen im Hochvakuum von Sauerstoff befreit. Typische Parameter für die Pulsexperimente sind folgende: Pulsweite 20 μs (90° Puls: 26 μs), Aquisitionszeit 4 s. Es wurden etwa 200 Induktionszerrfälle akkumuliert. Digitale Auflösung $\leq 0,25$ Hz/Datenpunkt. Bei allen Doppelresonanzexperimenten verwendete man eine Pulsweite, die einer Auslenkung des Magnetisierungsvektors von höchstens 20° entsprach, um eine partielle Sättigung im Hinblick auf die NOE-Experimente zu vermeiden. In einzelnen Fällen wurden die NOE durch Intensitätsmessungen der betreffenden Signale abgeschätzt und nicht wie sonst durch Integration bestimmt. Einige der NOE-Messungen wurden auch im CW-mode durchgeführt. Die Analyse der NMR-Spektren erfolgte mit einem LAOCOON III-Rechenprogramm an der Großrechenanlage der Univ. Wien. Die Spektrensimulationsrechnungen wur-

den am oben genannten Kernresonanzgerät bzw. dem angeschlossenen Rechner durchgeführt. Für die LIS-Experimente verwendete man $\text{Eu}(dpm)_3$, und $\text{Eu}(fod)_3$ (Substratkonzentration: etwa $0,02 \text{ mol l}^{-1}$).

1 erhielt man ebenso wie **2**²⁰ nach Lit.⁴; für die Eigenschaften von **1** und **2** s. Lit.^{4, 20}. **3** erhielt man aus Bilirubindimethylester²² nach dem in Lit.⁵ angeführten Prinzip: Titration des in absol. Benzol gelösten Esters mit einer Lösung von *DDQ* in absol. Benzol bei Raumtemperatur (vgl. dazu auch⁴), Quenchen des Ansatzes wie bei⁴ beschrieben und anschließende Reinigung über eine kurze Silicagelsäule. Die Ausbeuten liegen dabei um 90 % an isomerenfreiem **3**, das damit problemlos im Gramm-Maßstab zugänglich ist.

Für die Photoisomerisierung der Bilatriene-abc haben wir uns an die für **1'** in Lit.² gegebenen Vorschrift gehalten. Die Aufarbeitung und chromatographische Trennung der Diastereomeren erfolgt wegen der lichtinduzierten Rückreaktion auch in Lösung am besten unter weitgehendem Lichtausschluß. Die Ausbeuten an reinen Photoisomeren lagen in allen Fällen, wie angegeben², um 10 %. Für die Eigenschaften von **1'** siehe Lit.² bzw. Abb. 2 und 4.

2': Schmp. 250° (Zers.); UV: siehe Abb. 2, NMR: siehe Abb. 4; MS: deckungsgleich mit dem für **2** beschriebenen²⁰. $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$.

Die Trennung der stärker als das Edukt **3** adsorbierten Photoisomeren **3'** und **3''** gestaltete sich auf Grund ihrer nur geringfügig unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten (**3** > **3'** > **3''**) außerordentlich schwierig. Wiederholte Chromatographie (Lichtausschluß!) an Kieselgel 60 F₂₅₄-DC-Fertigplatten, 0,25 mm dick, „Merck“, mit dem Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 50/1$ brachte den gewünschten Erfolg.

3': Schmp. 202° ; MS: $m/e = 610$ (M^+); UV: siehe Abb. 2; NMR: siehe Abb. 7 und 10 sowie Tab. 1. $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$.

3'': Schmp. 208° ; UV: siehe Abb. 2; MS: $m/e = 610$ (M^+); NMR: siehe Abb. 7 und 11 sowie Tab. 1. $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$.

Literatur

- ¹ 24. Mitt.: *H. Falk und G. Höllbacher*, Mh. Chem. **109**, 1429 (1978).
- ² *H. Falk und K. Grubmayr*, Angew. Chem. **89**, 487 (1977).
- ³ Siehe z. B. die Übersichtsartikel: *R. E. Kendrick und C. J. P. Spruit*, Photochem. Photobiol. **26**, 201 (1977) und *L. H. Pratt*, Photochem. Photobiol. **27**, 81 (1978).
- ⁴ *H. Falk und K. Grubmayr*, Synthesis **1977**, 614.
- ⁵ *H. Plieninger und A. Gossauer*, Synth., Purific. and Charact. of the Bile Pigments and Rel. Compounds, in: The Porphyrins (*D. Dolphin*, Hrsg.), im Druck; wir danken Herrn Prof. Gossauer für die Überlassung eines Vorabdruckes sehr herzlich; s. *H. Plieninger, F. El Barkawi, K. Ehl, R. Kohler und A. F. McDonagh*, Ann. Chem. **758**, 195 (1972).
- ⁶ *W. J. Cole, D. J. Chapman und H. W. Siegelman*, Biochem. **7**, 2929 (1968); *C. H. Gray, A. L. Kulczycka, D. C. Nicholson und Z. Petryka*, J. Chem. Soc. **1961**, 2264; *A. W. Nichol und D. B. Morell*, Biochim. Biophys. A. **177**, 599 (1969); *H. Fischer, H. Baumgartner und R. Hess*, Z. Physiol. Chem. **206**, 201 (1932).
- ⁷ *R. Bonnett, J. E. Davies und M. B. Hursthouse*, Nature **262**, 326 (1976).
- ⁸ *R. Bonnett und A. F. McDonagh*, Chem. Commun. **1970**, 237, 238; J. Chem. Soc., Perkin I, **1973**, 881; *H. Fischer und H. Plieninger*, Z. Physiol. Chem. **274**, 231 (1942).

- ⁹ *H. Falk, O. Hofer und H. Lehner*, Mh. Chem. **105**, 366 (1974).
¹⁰ *H. Falk, S. Gergely, K. Grubmayr und O. Hofer*, Ann. Chem. **1977**, 565.
¹¹ *H. Falk, K. Grubmayr und K. Thirring und N. Gurker*, Mh. Chem. **109**, 1183 (1978).
¹² *H. Falk, S. Gergely und O. Hofer*, Mh. Chem. **105**, 1004 (1974).
¹³ *H. Falk, K. Grubmayr, U. Herzig und O. Hofer*, Tetrahedron Lett. **1975**, 559.
¹⁴ *H. Falk, K. Grubmayr und O. Hofer*, Mh. Chem. **106**, 301 (1975).
¹⁵ *H. Falk, K. Grubmayr, O. Hofer und F. Neufingerl*, Mh. Chem. **106**, 991 (1975).
¹⁶ *H. Falk und K. Grubmayr*, Mh. Chem. **108**, 625 (1977).
¹⁷ *H. Falk, S. Gergely, K. Grubmayr und O. Hofer*, Z. Naturforsch. **32 b**, 299 (1977).
¹⁸ *H. Falk, K. Grubmayr, G. Höllbacher, O. Hofer, A. Leodolter, F. Neufingerl und J. M. Ribó*, Mh. Chem. **108**, 1113 (1977).
¹⁹ *H. Falk, K. Grubmayr und T. Schleiderer*, Mh. Chem. **109**, 1191 (1978).
²⁰ *H. Falk, K. Grubmayr und K. Thirring*, Z. Naturforsch. **33 b**, 924 (1978).
²¹ *D. H. Karweik und N. Winograd*, Inorg. Chem. **15**, 2336 (1976).
²² *H. Falk, S. Gergely und O. Hofer*, Mh. Chem. **105**, 853 (1974).
²³ *H. Falk und O. Hofer*, Mh. Chem. **105**, 995 (1974).
²⁴ *D. L. Cullen, P. S. Black, E. F. Meyer, D. A. Lightner, G. B. Quistad und C. S. Pak*, Tetrahedron **33**, 477 (1977); *D. L. Cullen, G. Pepe, E. F. Meyer, H. Falk und K. Grubmayr*, J. Chem. Soc., Perkin II, im Druck.
²⁵ *W. S. Sheldrick*, J. Chem. Soc., Perkin II, **1976**, 1457.
²⁶ *D. L. Cullen, E. F. Meyer, F. Eivazi und K. M. Smith*, J. Chem. Soc., Perkin II, **1978**, 259.
²⁷ Siehe die Zusammenfassung bei: *W. Rüdiger*, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **29**, 60 (1971).
²⁸ *W. S. Sheldrick und H. Falk*, unveröffentlicht.
²⁹ *M. R. Willcott III, R. E. Lenkinski und R. E. Davis*, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 1742 (1972); für eine Übersicht siehe *O. Hofer*, Topics in Stereochem. **9**, 111 (1976).
³⁰ *W. C. Hamilton*, Acta Cryst. **18**, 502 (1965); *R. E. Davis und M. R. Willcott III*, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 1744 (1972).
³¹ *Z. B.: R. G. Little und J. A. Ibers*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 5363 (1975); *C. Kratky und J. Dunitz*, Acta Cryst. **31 B**, 1586 (1975).
³² Bilirubin (Fluka, p. A.; für die Überlassung desselben danken wir Herrn Dr. *K. Bauer*, Werfft Chemie, sehr herzlich) wurde nach *W. Küster*, Z. Physiol. Chem. **141**, 40 (1924) mit Diazomethan in CHCl_3 verestert und von den Lactimethern [s. *H. Fischer, H. Plieninger und O. Weissbarth*, Z. Physiol. Chem. **268**, 197 (1941)] chromatographisch abgetrennt.