

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 50. Mitt.¹:

Phytochrommodellstudien: Das Laktam — Laktimgleichgewicht des Pyrrolidinonfragmentes von 2,3-Dihydrobilatrienen-abc — Protonierungsgleichgewichte

H. Falk* und U. Zrunek

Institut für Analytische, Organische und Physikalische Chemie,
Johannes-Kepler-Universität Linz, A-4040 Linz, Austria

(Eingegangen 18. Februar 1983. Angenommen 4. März 1983)

*On the Chemistry of Pyrrole Pigments, I: Phytochrome Model Studies: The
Lactam—Lactim Equilibrium of the Pyrrolidinone Fragment of 2,3-Dihydro-
bilatrienes-abc—Protonation Equilibria*

Using fixed tautomeric structures of 3,4-dihydropyromethenones and 2,3-dihydrobilatrienes-abc (N- and O-alkylation) a prevalence of the lactam and bis-lactam form over lactimes by several orders of magnitude could be deduced. Although there are complications arising from side reactions of the pyrrolidinone fragment, protonation equilibria provided valuable clues for this result which is nicely complemented by NMR-, IR and UV-VIS data.

(*Keywords: 2,3-Dihydrobilatrienes; Lactam-lactim tautomerism; Phytochrome model; Protonation equilibria*)

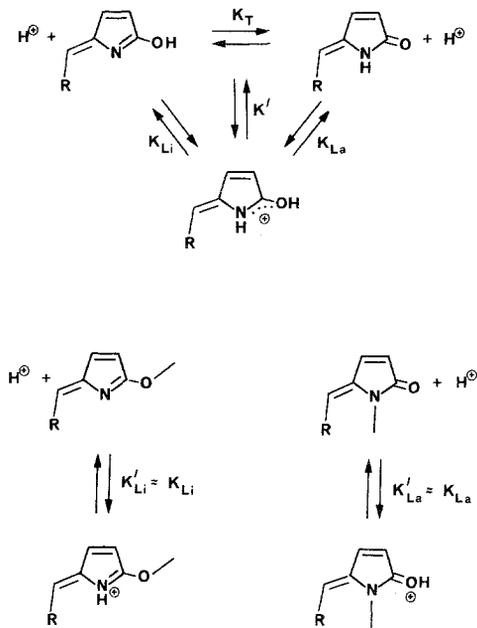
Einleitung

Für rubinoide und verdinoide Gallenpigmente mit endständigen Pyrrolinonringen konnte das Problem der Laktam—Laktim-Tautomerie zugunsten der Vorherrschaft des Laktamtautomeren entschieden werden². Durch Untersuchung eines in das Tautomeriegleichgewicht eingekoppelten Protonierungsgleichgewichtes wurde unter der Näherung „fixierter“ Strukturen (N-Alkylierung, O-Alkylierung) nach Schema 1 geschlossen, daß die Stabilität der Laktamform je nach strukturellen

* Herrn Prof. Dr. J. Derkosch, Universität Wien, zum 60. Geburtstag gewidmet.

Gegebenheiten vier bis zehn Größenordnungen höher ist als jene der Laktimform². Die Darstellung, Isolierung und Charakterisierung der Monolaktimform eines Bilatriens-abc³ rundet dieses Bild ab — die thermodynamische Instabilität dieses Tautomeren wird von einer ausgeprägten kinetischen Labilität begleitet. Hinsichtlich der physikalischen Eigenschaften besteht lediglich ein Unterschied in den chemischen Verschiebungen (¹³C-NMR) der C-Atome von Laktam- und Laktimform⁴. Für den kristallinen Zustand ist die Laktamstruktur für freie Pyrromethenone⁵, Biladiene-ac⁶ und Bilatriene-abc⁷ sowie die Laktimstruktur für O-Methylderivate⁸ durch Röntgenstrukturanalyse und ESCA⁹ belegt.

Schema 1



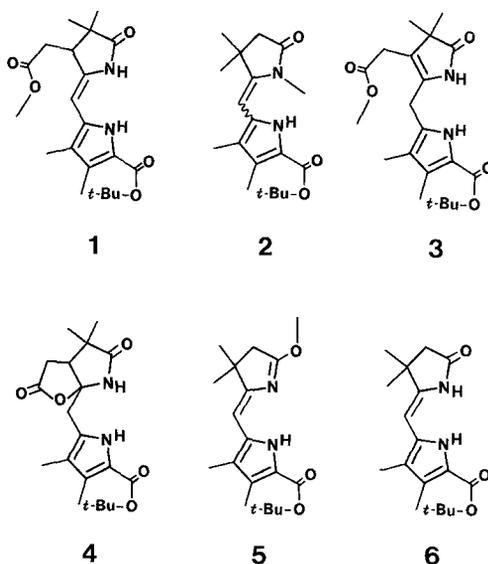
Obwohl die meisten physiologisch interessanten Gallenpigmente Pyrrolinonringe als endständige Fragmente besitzen und damit hinsichtlich der Laktam—Laktim-Problematik entsprechend abgesichert sind, ist dieses Problem für den Bereich der Pyrrolidinonfragmente, wie sie beim Phytochromchromophor oder auch in den Algen-Gallenpigmenten vorliegen, weitgehend offen. Im Sinne der umfassenden strukturanalytischen Untersuchung von Modellen für den Phyto-

chromchromophor¹⁰ soll in der vorliegenden Mitteilung über die Laktam—Laktim-Tautomerie des Pyrrolidinonfragments solcher Modellchromophore sowie über das Protonierungsgleichgewicht dieser Systeme berichtet werden.

Ergebnisse und Diskussion

Protonierungsgleichgewichte und Laktam—Laktim Tautomerie

Bei der Bestimmung von pK_a -Werten gemäß Schema 1 durch spektralphotometrische Messungen an Lösungen zunächst von Partialstrukturmodellverbindungen wie **1** oder **2** in Schwefelsäure—Wasser, bzw. Dimethylsulfoxid-Gemischen mit definierten H_0 -Werten (vgl.^{2,11}) treten Probleme auf: Schon mit Spuren von Säure erhält man bei **1** eine hypsochrome Verschiebung (308 auf 280 nm), die einer Spezies mit unterbrochener Konjugation wie **3**, entspricht — eine solche wurde ja im Rahmen einer vorangegangenen Mitteilung¹⁰ bereits charakterisiert und dabei festgestellt, daß in protisch polaren Lösungsmitteln das Gleichgewicht zwischen **1** und **3** praktisch auf der Seite des endocyclischen Derivates **3** liegt. Bei steigenden Schwefelsäurekonzentra-



tionen tritt eine Bande bei 322 nm auf, deren Intensität in Abhängigkeit von H_0 auf einen pK_a -Wert von $-2,0$ schließen ließe. Allerdings gilt dies nur für Messungen unmittelbar nach dem Lösungsvorgang, da

auch im Falle kleiner Schwefelsäurekonzentrationen im Verlauf etwa einer Stunde die langwellig absorbierende Spezies quantitativ gebildet wird. Aus einem solchen Gleichgewichtsgemisch isoliert man neben dem Edukt **1** und dem endocyclischen Derivat **3** auch das Laktone **4**, welches offenbar einer typischen Bildungsreaktion¹² dieser Substanzklasse entstammt. Dasselbe Ergebnis wird erhalten, wenn man die Messungen unmittelbar am endocyclischen Material **3** vornimmt.

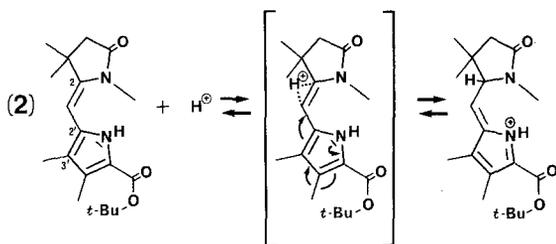
Im Falle von **2** sind keine Komplikationen — wie sie durch endocyclische Derivate gegeben sind — zu erwarten. In einer Meßserie mit steigender Schwefelsäurekonzentration bei sofortiger Messung beobachtete man eine Intensitäts-Konzentrationsabhängigkeit der bathochrom liegenden, neu auftretenden Bande (328 nm), die einem pK_a von $-2,0$ entspricht — allerdings zeigen nach etwa einer Stunde auch Lösungen mit pH -Werten um 2 vollständige Bildung dieser „protonierten“ Spezies, aus der nach Aufarbeitung quantitativ das Edukt **2** zurückerhalten wird.

Da jedoch Amide und Laktame für die Protonierungsreaktion keine Reaktionsgeschwindigkeiten im Zeitbereich von Minuten zeigen, versuchte man Hinweise auf den Ort der Protonierung aus Kernresonanzdaten zu entnehmen. An Lösungen von **2** in CD_3OD unter Zusatz von D_2SO_4 entsprechend einer Probe, die nach spektrophotometrischen Kriterien die langwellig absorbierende Spezies enthält, beobachtet man im 1H -NMR folgende Änderungen: Die beiden pyrrolischen Methylsignale zeigen eine Quartettstruktur ($J = 1,0$ Hz), die auf eine 1,5-Kopplung der beiden Methylgruppen über ein ungesättigtes Fragment hinweist (vgl.¹³).

Weiters werden die Signale einiger Gruppierungen [*tert.* But., CH_3 (Pyrrol), CH_2 und $(CH_3)_2$] verschoben (1,56 auf 1,20; 1,89 auf 2,05; 2,35 auf 2,56; 1,10 auf 1,42 ppm). In den ^{13}C -NMR-Spektren, die man bei Zusatz von D_2SO_4 erhält, zeigt das Methin-Kohlenstoff-Signal durch seinen Triplettcharakter den sehr effektiven Austausch an dieser Stelle an — der Eintritt von D in Stellung „2“ des Pyrromethenons ergibt sich aus dem auftretenden Kopplungsverhalten und der starken Verschiebung (150 auf 62 ppm) des entsprechenden Signals. Ebenso treten starke Verschiebungen nach höheren Frequenzen für zwei der vier quartären Pyrrol-C-Atome auf, wogegen das Laktam-Carbonyl-Signal nur geringfügig beeinflusst wird.

Aus diesen Daten folgt für die Protonierung von **2** das Schema 2, das offenbar generell auf 3,4-Dihydropyrromethenone anwendbar ist, da sein wesentlicher Zug eine thermodynamisch kontrollierte Bildung des protonierten Pyrroleninringes bei gleichzeitiger Aufhebung der Konjugation ist. Daraus folgt aber auch unmittelbar, daß der pK_a -Wert des

Schema 2



Laktamfragmentes, wie es in **2** fixiert ist, offenbar kleiner, oder bestenfalls gleich dem scheinbaren Wert von etwa $-2,0$ sein dürfte.

Ebenso problematisch gestaltet sich die Untersuchung eines fixierten Laktim-Derivates wie **5**. In Dimethylsulfoxid-Wassergemischen (70%) zeigt **5** zwischen pH 8 und 4 auch über Zeiten von 30 min hinweg keine Änderung seiner Absorptionsbande bei 343 nm. Unterhalb von pH 4 tritt mit fallendem pH -Wert eine immer rascher werdende Reaktion ein. Sie führt zu einer Spezies, die bei 309 nm absorbiert und die nach Isolierung als **6** identifiziert werden konnte. Bei pH 2 erfolgt diese Umwandlung innerhalb von Sekundenbruchteilen, so daß auch hier keine bathochrom absorbierende Spezies gefunden werden konnte.

Aus diesem Ergebnis läßt sich mit aller gebotenen Vorsicht der Schluß ziehen, daß der pK_a -Wert von **5** im Bereich zwischen 0 und 4 liegen könnte, da die Spaltung des Ethers **5** zu **6** ja eine Protonierung voraussetzt.

Dementsprechend kann für das 3,4-Dihydropyrromethenonpartialstruktursystem vorsichtig gefolgert werden, daß auf Grund der wahrscheinlichen pK_a -Bereiche des freien Systems **1** (≤ -2) und deren fixierte Laktam- und Laktimformen **2** (≤ -2) und **5** (0—4) das vorherrschende Tautomere die Laktamform sein sollte — ihre Stabilisierung gegenüber der Laktimform beträgt dann mehrere Größenordnungen.

Das Protonierungsgleichgewicht des integralen Pigmentes **7** läßt lediglich die Aufnahme eines Protons entsprechend einem $pK_a = 4,6$ (70% *DMSO*/ H_2O)¹¹ erkennen. Die Spektren der protonierten und unprotonierten Spezies von **7** sind in Abb. 1 enthalten, sie zeigen das für Bilatriene-abc typische Aussehen. Dabei stellte man sicher, daß die protonierte Form durch Zusatz von Base quantitativ zur ursprünglichen freien Base rückgebildet wird. Erhöhung der Acidität bis zu $H_0 = -5$ läßt praktisch keine Schlüsse auf eine zusätzliche Protonierung zu, was ebenfalls dem Verhalten der Bilatriene-abc² entspricht. Wird

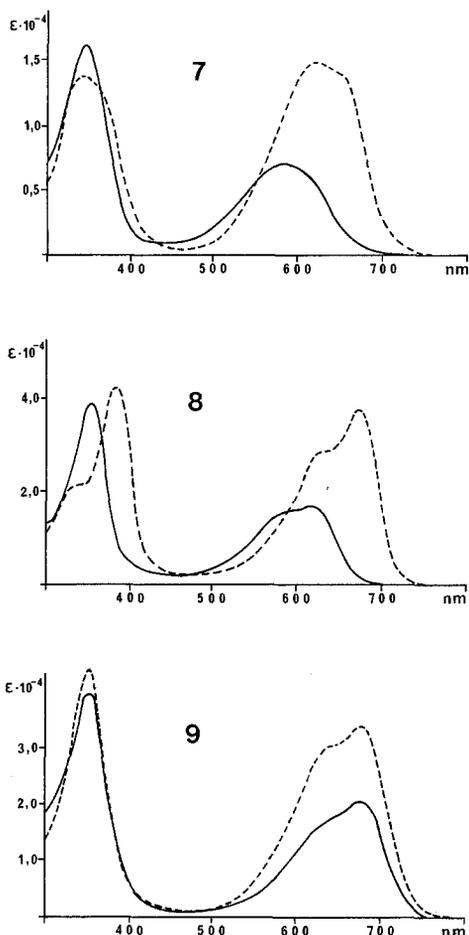


Abb. 1. UV-VIS-Spektren von **7**, **8**, **9** (—) und deren Protonierungsprodukten $7 \cdot H^+$, $8 \cdot 2 H^+$, $9 \cdot H^+$ (---) ($CHCl_3$ /Trifluoressigsäure)

Wird hingegen der Laktimether **9** spektrophotometrisch titriert, so wird ein $pK_a = 4,5$ gemessen, wobei lediglich *ein* Proton beteiligt ist. Wird der pH -Wert unterhalb dieses pK -wertes abgesetzt, so tritt Spaltung von **9** zum Edukt **7** ein. Wie im Falle des vergleichbaren Vorganges bei **5** kann man hier argumentieren, daß diese Etherspaltung Protonierung voraussetzt, und deshalb der pK_a -Wert für dieses Laktimfragment jedenfalls viele Größenordnungen über jenem liegt, der für das Laktamfragment gefunden wird, wie es durch die Abwesenheit

zusätzlicher Protonierungsschritte bei **10** vorgegeben ist. Dies bedeutet wiederum die Stabilisierung der Laktamfunktion im Bereich des endständigen gesättigten Ringes um mehrere Größenordnungen.

Dieses aus den Protonierungsexperimenten erhaltene Ergebnis, das sicherlich aus den genannten Gründen mit entsprechender Vorsicht aufgenommen werden muß, wird im Folgenden noch durch weitere unabhängige Beobachtungen gestützt bzw. soll diesbezügliches Erfahrungsmaterial gesammelt werden.

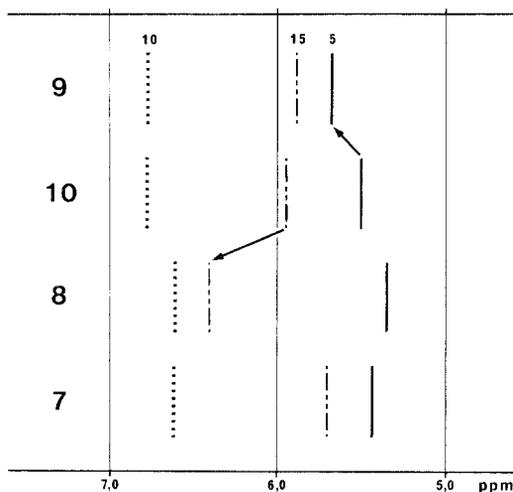


Abb. 2. Chemische Verschiebung der Methinprotonen von **7**—**10** (CDCl₃)

Spektroskopische Eigenschaften und Laktam—Laktim-Tautomerie

Hinsichtlich einer möglichen Diskriminierung von Laktam- und Laktimformen durch Argumente aus ¹³C-chemischen Verschiebungen des Signals der Laktam-Carbonylgruppe, wie sie vor einiger Zeit vorgeschlagen wurde⁴, zeigen die Verbindungen **2** (fixierte Laktamform, 174,87 ppm), **5** (fixierte Laktimform, 176,83 ppm) und **6** (freies Pyromethanon, 176,28 ppm) einen Verschiebungsbereich, der kaum zu fundierten Aussagen berechtigt. So beobachtet man schon für **2** allein durch die Bildung des (4*E*)-Diastereomeren eine Verschiebung des Carbonyl-C-Signals auf 173,49 ppm.

Ebenso sind in den Protonenkernresonanzspektren fixierter Laktam- und Laktimderivate mit Ausnahme der Methingruppensignale keine ausgeprägten Verschiebungen zu beobachten, die sich als Kriterien für das Vorliegen einer gewissen tautomeren Spezies verwenden lassen. So

wird beim Übergang von **2** zu **5** eine Verschiebung des Methinprotonensignals von 5,32 auf 5,58 ppm beobachtet. Dieses Signal liegt für **1** bzw. **6** bei 5,32 bzw. 5,26 ppm, was als Hinweis für das Dominieren der Laktamform bei 3,4-Dihydropyrromethenonen gelten kann. Vergleicht man die Signallagen der entsprechenden Methinprotonen für die bezüglich der Tautomerie fixierten 2,3-Dihydrobilatriene-abc **8**, **9** und **10**, so stellt man ebenfalls eine mehr oder weniger starke Verschiebung der nächstliegenden Methinsignale zu höheren Frequenzen fest (Abb. 2). Daraus könnte wiederum mit gebührender Vorsicht der Schluß gezogen werden, daß das bezüglich Ring A tautomeriefähige Derivat **7** in diesem Bereich als Laktam vorliegt.

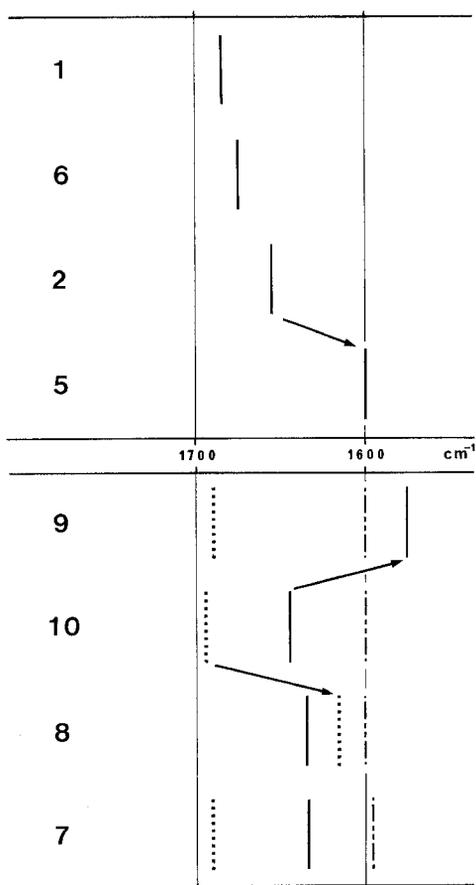


Abb. 3. Lagen der C=O- bzw. C=N-Streckschwingungsfrequenzen (CHCl_3) der 3,4-Dihydropyrromethenone **1**, **2**, **5**, **6** und der 2,3-Dihydrobilatriene-abc **7**—**10**

Aber auch *schwingungsspektrometrische Befunde* runden dieses Bild ab: Abb. 3 legt für die Dihydropyromethenone **1** und **6** aus der starken Verschiebung, die beim Übergang von **2** nach **5** auftritt, die größere Stabilität des Laktamtautomeren nahe. Die Verschiebungen ausgehend von **10**, dessen Bislaktamform einerseits durch die Alkylierung an Ring A, andererseits durch die nunmehr einwandfrei geklärte Situation an Ring D feststeht, hin zu **9** und **8** lassen direkt den Schluß auf die Bislaktamstruktur von **7** zu.

Schließlich läßt sich aus dem Verhalten der langwelligen Absorptionsbande in den *Elektronenabsorptionsspektren* ein guter Hinweis auf die Tautomerisierung im Bereich des gesättigten Fragments erhalten: Im Gegensatz zu Pyromethenonen und Bilatrienen-abc, bei denen die Laktimetherbildung, bzw. die Bildung des Laktims kaum augenfällige Verschiebungen in den UV-VIS-Spektren auslöst^{2,3,14}, bewirkt die Ausdehnung des Konjugationssystems¹⁵ und bis zu einem gewissen Grad auch die Einebnung des Systems durch die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken eine ausgeprägte bathochrome Verschiebung. So ist die langwellige Absorptionsbande von **5** (342 nm) gegenüber **6** (308 nm) um einen Betrag verschoben, der etwa einer Extension eines konjugierten Systems um eine Doppelbindung entspricht. Ein Blick auf Abb. 1 zeigt, daß dies auch für die 2,3-Dihydrobilatriene-abc **7**, **8** und **9** gilt.

Aus diesem Ergebnis läßt sich mit großer Sicherheit vermuten¹⁵, daß eine Laktimform des gesättigten Fragmentes durch eine Absorptionsbande im Bereich von 640—680 nm ausgezeichnet ist. Untersuchung des Elektronen-Absorptionsspektrums von **7** unter Anwendung der Derivativspektroskopie (2. Ableitung) ließen keine Anzeichen für das Vorhandensein einer solchen Spezies in diesem Wellenlängenbereich erkennen. Aus der geschätzten Nachweisgrenze dieser Methodik ergibt sich, daß die Laktamform in diesem Fall um wenigstens zwei bis drei Größenordnungen dominiert.

Zusammenfassender Ausblick

Aus den Ergebnissen der Untersuchung des Protonierungsgleichgewichtes und der spektroskopischen Messungen folgt für 3,4-Dihydropyromethenone und insbesondere 2,3-Dihydrobilatriene-abc, daß das Laktamtautomere im Bereich des Pyrrolidinonringes um mehrere — wahrscheinlich sogar um mehr als sechs Größenordnungen — bevorzugt ist. Die Verhältnisse im Bereich des ungesättigten endständigen Ringes sind jenen bei Bilatrienen-abc^{2,3} vergleichbar. Versuche, Laktimformen des 2,3-Dihydrobilatrien-abc-Systems in Analogie zu

Lit.³ zu isolieren, scheiterten bislang an der unübersichtlichen Bildungs- und Reaktionsweise des Zn-Komplexes von **7**, sowie an der thermischen Labilität der Produkte. Als Kriterium für eine Laktimform im Bereich des gesättigten Fragmentes kann die bathochrom verschobene langwellige Absorptionsbande dienen. Allerdings ist wegen der möglichen Mehrdeutigkeit dieser Information entsprechende Vorsicht geboten.

Dank

Die vorliegende Untersuchung wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. P 4606) ermöglicht. Herrn Dr. W. Buchberger danken wir für die Aufnahme der MS sehr herzlich, ebenso gilt unser Dank Fr. M. Selin für die sorgfältige Darstellung von Ausgangsmaterialien.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte bestimmte man mit Hilfe eines Kofler-Heiztischmikroskops (Reichert). ¹³C- und ¹H-NMR, UV-VIS-, IR- und MS-Spektren wurden auf den Varian-FT-80 A, Bruker WM 360-, Perkin-Elmer 330-, Zeiss IMR 25-, sowie Finnigan-MAT-212-Spektrometern aufgenommen. Für die Dünnschichtchromatographie verwendete man Kieselgel-HF 254-Fertigplatten (Merck). Als Adsorbens für die Säulenchromatographie (Mitteldruck)¹⁶ verwendete man Silicagel 32—63 (Woelm) bzw. Al₂O₃-90, Akt. Stufe II—III (Merck).

Die Bestimmung des Indikatorverhältnisses erfolgte spektrophotometrisch wie bereits ausführlich mitgeteilt². Als System kam vor allem aus Löslichkeitsgründen Schwefelsäure—Dimethylsulfoxid—Wasser (70%)¹¹ zur Anwendung.

In der Literatur enthalten ist die Darstellung von **1**¹⁷, **2**¹⁸, **3**¹⁰, **5**¹⁸, **6**¹⁰, **7**¹³ und **10**¹⁸.

rac-6 a-(5-tert-Butoxycarbonyl-3,4-dimethyl-2-pyrrolylmethyl-3,3-dimethyl-2,5-dioxo-perhydro-furo[2,3-b]pyrrol (4)

50 mg **1**¹⁷ werden mit 30 ml 5% H₂SO₄/MeOH gelöst und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach fügt man 25 ml H₂O zu. Mit festem Na₂CO₃ wird neutralisiert und 3 × mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden 2 × mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie getrennt (Petrolether/Ethylethanoat = 2/1). Ausbeuten: 9 mg **1** (18% d. Th.), 5 mg **3** (10% d. Th.) und 21 mg **4** (44% d. Th.) vom Schmp. 225—228 °C. C₂₀H₂₈N₂O₅.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 9,47 (s, breit, NH); 7,72 (s, breit, NH); 3,25 (d, *J* = 14,9 Hz, HCH), 3,17 (d; *J* = 14,9 Hz, HCH), 2,50 (m, CH₂-4 + CH-3 a), 2,22 (s, CH₃-4'), 1,97 (s, CH₃-3'), 1,55 (s, *tert*-Butyl), 1,17 (s, CH₃-3), 1,12 (s, CH₃-3) ppm.

IR (KBr): 1760, 1715, 1680 cm^{-1} .
 UV (CHCl_3): $\lambda = 265$ (26 200) nm (ϵ).
 MS (70 eV; 155 °C): m/e (%) = 376 (M^+ , 23), 320 (17), 303 (11), 276 (7), 168 (23), 152 (41), 135 (100), 107 (20), 69 (37).
 Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 376,2002 \pm 0,0015$; $M_{\text{ber.}} = 376,19982$.

3-Ethyl-4-methyl-5-methoxy-2-(3,4-dimethyl-5-formyl-2-pyrrolyl-methylen)-2(1H)-pyrrol

200 mg (*Z*)-4-Ethyl-3-methyl-5-(3,4-dimethyl-5-formyl-2-pyrrolylmethylen)-3-pyrrolin-2-on¹³ (0,78 mmol) und 600 mg Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Fluka: 4,05 mmol), werden in 50 ml trockenem Chloroform 2 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, 2 × mit 30 ml CHCl_3 rückextrahiert und 3 × mit 50 ml H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Abrotieren erfolgt Trennung durch Mitteldruckchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$). Ausb.: 202 mg (96% d. Th.). Schmp. 146—147 °C. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 11,63 (s, breit, NH), 9,67 (s, CHO), 6,34 (s, =HC—), 4,12 (s, O— CH_3), 2,49 (q, $J = 7,6$ Hz, CH_2 — CH_3), 2,27 (s, CH_3), 2,11 (s, CH_3), 1,88 (s, CH_3 -4), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, CH_2 — CH_3) ppm.

IR (KBr): 1640, 1620 cm^{-1} .
 UV (CHCl_3): $\lambda = 265$ (23 800), 302 (sh, 4 300); 403 (27 800), 423 (28 900) nm (ϵ).
 MS (70 eV, 60 °C): m/e (%) = 272 (M^+ , 100), 257 (92), 242 (33), 229 (15), 214 (14), 213 (14), 200 (11), 199 (9).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 272,15052 \pm 0,0015$; $M_{\text{ber.}} = 272,152478$.

rac-(4Z, 10Z, 15Z)-17-Ethyl-1-oxo-19-methoxy-3-methoxycarbonyl-methyl-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,23-tetrahydro-1H-bilin (9)

76 mg **117** (0,19 mmol) werden mit 53 mg des obigen Laktimethers (0,19 mmol) in 1,5 ml CF_3COOH gelöst, 3 min gerührt und danach unter Eiskühlung 10 ml 2 N MeONa/MeOH zugefügt. Danach wird 3 × mit je 30 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und 3 × mit 50 ml H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Abrotieren erfolgt Säulenchromatographie (Al_2O_3 90, Petrolether/Aceton = 15/1), Ausb. 75 mg (71% d. Th.). Schmp. 165—167 °C. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 12,61 (s, breit, NH), 6,60 (s, =HC-10), 6,39 (s, =HC-15), 5,36 (d, $J = 1,5$ Hz, =HC-5), 3,89 (s, OCH_3), 3,77 (s, OCH_3), 3,37 (dt, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, CH-3), 2,64 (m, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,50 (q, $J = 7,8$ Hz, CH_2 — CH_3), 2,13 (s, CH_3 -12), 2,11 (q, $J = 0,9$ Hz, CH_3 -8), 2,11 (s, CH_3 -13), 1,95 (q, $J = 0,9$ Hz, CH_3 -7), 1,78 (s, CH_3 -18), 1,20 (s, CH_3 -2), 1,17 (t, $J = 7,8$ Hz, CH_2 — CH_3), 1,03 (s, CH_3 -2) ppm. NOE-Differenzspektrum: HC-15 → CH_3 -13; HC-10 → CH_3 -8 + CH_3 -12; woraus die in der Formelübersicht gezeigte Tautomerie im Methenbereich folgt (vgl.¹³).

IR (KBr): 1740, 1640, 1600 cm^{-1} .
 UV (CHCl_3): $\lambda = 270$ (21 000), 350 (39 000), 582 (sh, 15 300), 615 (16 900) nm (ϵ).
 MS (70 eV, 140 °C): m/e (%) = 544 (M^+ , 18), 530 (13), 515 (4), 312 (29), 297 (22), 149 (36), 57 (100).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 544,30329 \pm 0,0015$, $M_{\text{ber.}} = 544,30496$.

3,3-Dimethyl-2-methoxy-1-pyrrolin-4-on

7 g 3,3-Dimethylpyrrolidin-2,4-dion¹⁹ (55 mmol) wird in 100 ml trockenem CHCl_3 gelöst. Nach der Zugabe von 81 g Trimethyloxoniumtetrafluorborat (55 mmol; Fluka), wird über Nacht unter Rückfluß gekocht. Dann wird mit gesättigtem NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, 2 × mit CH_2Cl_2 extrahiert und 3 × mit H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird abrotiert. Kugelrohrdestillation des Rückstandes (Sp. 50—60 °C/0,5 Torr) gibt eine Ausbeute von 4,4 g (57% d. Th.). $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 4,06 (s, CH_2), 3,88 (s, OCH_3), 1,17 (s, 2 × CH_3) ppm.

IR (CHCl_3): 1710, 1605 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda = 268$ (360) nm (ϵ).

MS (70 eV, 25 °C): m/e (%) = 141 (M^+ , 1), 113 (3), 112 (2), 58 (37), 43 (100).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 141,07812 \pm 0,0015$; $M_{\text{ber.}} = 141,07898$.

4,4-Dimethyl-5-methoxy-2-(3,4-dimethyl-5-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolylmethylen)-1-pyrrolin-3-on

Kondensation des voranstehenden Laktimethers mit 5-Formyl-3,4-dimethylpyrrol-2-carbonsäure-*tert*-butylester²⁰ analog Lit.¹⁷; Reinigung erfolgt mit Mitteldruckchromatographie (Methylenchlorid/Petrolether/Ethylethanoat = 5/10/1). Ausb. 50% d. Th. Schmp.: 113—116 °C. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 10,84 (s, breit, NH), 6,70 (s, =CH—), 4,11 (s, O— CH_3), 2,26 (s, CH_3 -4'), 2,10 (s, CH_3 -3'), 1,57 (s, *tert*-Butyl), 1,23 (s, 2 × CH_3 -4) ppm.

IR (KBr): 1720, 1680, 1625, 1585 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda = 246$ (16900), 280 (sh, 5870), 384 (sh, 23300), 402 (47900) nm (ϵ).

MS (70 eV, 60 °C): m/e (%) = 346 (M^+ , 30), 290 (100), 275 (12), 257 (8), 244 (10), 149 (38).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 346,18955 \pm 0,0015$, $M_{\text{ber.}} = 346,18926$.

rac-4,4-Dimethyl-5-methoxy-2-(3,4-dimethyl-5-tert-butoxy-carbonyl-2-pyrrolylmethyl)-1-pyrrolin-3-on

4,7 g des voranstehenden Laktimethers werden analog zu Lit.¹⁷ mit Raneynickel/ H_2 hydriert. Gereinigt wird mittels Mitteldruckchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 100/2$); Ausb. 350 mg (7% d. Th.) Edukt, 350 mg (7% d. Th.) *rac*-4,4-Dimethyl-5-methoxy-3-hydroxy-2-(3,4-dimethyl-5-*tert*-butoxycarbonyl-2-pyrrolylmethylen)-1-pyrrolin, 1,38 g (29% d. Th.) *rac*-4,4-Dimethyl-5-methoxy-3-hydroxy-2-(3,4-dimethyl-5-*tert*-butoxy-carbonyl-2-pyrrolylmethyl)-1-pyrrolin; 2,0 g (43% d. Th.) Produkt; Schmp. 101—102 °C. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 9,24 (s, breit, NH); 4,29 (d, d, $J_1 = 7,1$ Hz, $J_2 = 4,6$ Hz, —CH—), 3,94 (s, O— CH_3), 2,96 (m, CH_2), 2,20 (s, CH_3 -4'), 1,89 (s, CH_3 -3'), 1,54 (s, *tert*-butyl), 1,15 (s, CH_3 -4), 0,83 (s, CH_3 -4) ppm.

IR (KBr): 1750, 1660, 1640 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda = 278$ (16600) nm (ϵ).

MS (70 eV, 40 °C): m/e (%) = 348 (M^+ , 46), 292 (23), 275 (36), 208 (48), 152 (100), 134 (47), 106 (31).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 348,20490 \pm 0,0015$, $M_{\text{ber.}} = 348,20491$.

*rac-4,4-Dimethyl-5-methoxy-2-(3,4-dimethyl-5-tert-butoxy-carbonyl-2-pyrrolylmethyl)-1-pyrrolin-3-on*Schmp. 136—138 °C. C₁₉H₃₀N₂O₄.¹H-NMR (CDCl₃, δ, 80 MHz): 9,70 (s, breit, NH), 3,92 (m, CH₂), 3,85 (s, OCH₃), 2,88 (m, 2 CH), 2,24 (s, CH₃-4'), 1,97 (s, CH₃-3'), 1,55 (s, *tert*-butyl), 1,15 (s, CH₃-4), 1,11 (s, CH₃-4) ppm.IR (KBr): 1 670, 1 635 cm⁻¹.UV (CHCl₃): λ = 244 (sh, 6 350), 280 (17 300) nm (ε).MS (70 eV, 60 °C): *m/e* (‰) = 350 (*M*⁺, 48), 394 (41), 277 (11), 152 (53), 142 (100), 110 (20).Hochaufgelöstes MS: *M*_{gef.} = 350,21613 ± 0,0015, *M*_{ber.} = 350,22056.*rac-4,4-Dimethyl-5-methoxy-3-hydroxy-2-(3,4-dimethyl-5-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolylmethylen)-1-pyrrolin*Schmp. 124—126 °C. C₁₉H₂₈N₂O₄.¹H-NMR (CDCl₃, δ, 80 MHz): 5,96 (d, *J* = 1,4 Hz, =CH—), 4,50 (m, CH—OH), 4,02 (s, OCH₃), 2,26 (s, CH₃-4'), 2,01 (s, CH₃-3'), 1,54 (s, *tert*-butyl), 1,20 (s, CH₃-4), 1,13 (s, CH₃-4) ppm.IR (KBr): 1 675, 1 595 cm⁻¹.UV (CHCl₃): λ = 254 (8 950), 342 (20 700) nm (ε).MS (70 eV, 80 °C): *m/e* (‰) = 348 (*M*⁺, 34), 292 (100), 259 (11), 84 (15).Hochaufgelöstes MS: *M*_{gef.} = 348,20284 ± 0,0015, *M*_{ber.} = 348,20491.*rac-4,4-Dimethyl-5-methoxy-3-ethoxycarbonylmethylen-2-(3,4-dimethyl-5-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolylmethyl)-1-pyrrolin*1,8 g des obigen Oxo-Laktimethers werden analog¹⁷ einer Wittig-Olefinierung unterworfen. Triphenylphosphinoxid wird über eine kurze Kieselgel-Säule (Petrolether/Ethylethanoat = 1/4) abgetrennt. Der Rest wird mittels Mitteldruckchromatographie (Petrolether/Ethylethanoat = 4/1) gereinigt. Ausb. 2 g (92% d. Th.). Schmp. 89—91 °C. C₂₃H₃₄N₂O₅.¹H-NMR (CDCl₃, δ, 80 MHz): 9,21 (s, breit, NH), 5,70 (d, *J* = 2,2 Hz, =CH—), 5,19 (m, CH-2), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₃), 3,91 (s, OCH₃), 3,04 (m, CH₂), 2,21 (s, CH₃-4'), 1,86 (s, CH₃-3'), 1,54 (s, *tert*-butyl), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, CH₂—CH₃), 1,19 (s, CH₃-4), 0,88 (s, CH₃-4) ppm.IR (KBr): 1 715, 1 695, 1 650 cm⁻¹.UV (CHCl₃): λ = 280 (17 400) nm (ε).MS (70 eV, 60 °C): *m/e* (‰) = 418 (*M*⁺, 7), 345 (3), 208 (32), 152 (100), 134 (16).Hochaufgelöstes MS: *M*_{gef.} = 418,24618 ± 0,0015, *M*_{ber.} = 418,24677.*rac-4,4-Dimethyl-5-methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-(3,4-dimethyl-5-tert-butoxycarbonyl-2-pyrrolylmethylen)-1-pyrrolin*2 g des voranstehenden Wittigproduktes werden analog¹⁷ umgelagert. Gereinigt wird mittels Mitteldruckchromatographie (CH₂Cl₂/CH₃OH = 150/1). Ausb. 1,11 g Produkt (57% d. Th.), 0,47 g (24% d. Th.), „endocyclisches“ Isomeres. Schmp. 100—102 °C. C₂₂H₃₂N₂O₅.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 10,61 (s, breit, NH), 5,62 (d, $J = 1,7$ Hz, =CH—), 4,02 (s, OCH_3), 3,73 (s, OCH_3), 3,27 (dt, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, CH-3), 2,55 (d, $J = 6,8$ Hz, — CH_2 — COOCH_3), 2,25 (s, CH_3 -4'), 1,97 (s, CH_3 -3'), 1,53 (s, *tert*-butyl), 1,24 (s, CH_3 -4), 1,06 (s, CH_3 -4) ppm.

IR (KBr): 1740, 1670, 1605 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda = 256$ (sh, 10 100), 352 (21 700) nm (ϵ).

MS (70 eV, 70 °C): m/e (%): 404 (M^+ , 26), 362 (11), 348 (100), 333 (4), 331 (5), 315 (5), 289 (6), 275 (9), 257 (11), 231 (5).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 404,23229 \pm 0,0015$, $M_{\text{ber.}} = 404,23112$.

4(1H)-5-methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-3',4,4,4'-tetra-methyl-2,2'-dipyrrolylmethan-5'-carbonsäure-tert-butylester

Glasiges, „endocyclisches“ Nebenprodukt aus obiger Reaktion, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 9,53 (s, breit, NH), 3,92 (s, OCH_3), 3,67 (s, OCH_3), 3,58 (s, CH_2), 3,11 (s, CH_2 -3), 2,24 (s, CH_3 -4'), 1,98 (s, CH_3 -3'), 1,53 (s, *tert*-butyl), 1,09 (s, 2 CH_3 -4) ppm.

IR (KBr): 1740, 1690, 1595 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda = 280$ (16 500), 342 (sh, 3 600) nm (ϵ).

MS (70 eV, 35 °C): 404 (M^+ , 30), 348 (100), 208 (13), 152 (47).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 404,23229 \pm 0,0015$, $M_{\text{ber.}} = 404,23112$.

rac-(4Z, 11Z, 15Z)-17-Ethyl-19-oxo-1-methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-2,3,19,22,24-pentahydrobilin (9)

100 mg (0,25 mmol) des zuvor beschriebenen Laktimethers werden mit 64 mg (*Z*)-4-Ethyl-3-methyl-5-(3,4-dimethyl-5-formyl-2-pyrrolylmethylen)-3-pyrrolin-2-on¹³ (0,25 mmol) in 1,5 ml Trifluoressigsäure (Fluka) 3 min gerührt. Dann gibt man schnell unter Eiskühlung und starkem Rühren soviel 2 *N* NaOMe/MeOH -Lösung zu, bis das Gemisch schwach basisch ist. Danach wird 3 × mit 30 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und 3 × mit 40 ml H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Abrotieren erfolgt Säulenchromatographie (Al_2O_3 -90, Methylenchlorid/Methanol = 200/1). Ausb. 100 mg (74% d. Th.); Schmp. 205—208 °C. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 9,86 (s, breit, NH), 6,75 (s, =HC-10), 5,89 (s, =HC-15), 5,70 (d, $J = 1,4$ Hz, =HC-5), 3,79 (s, OCH_3), 3,74 (s, OCH_3), 3,45 (dt, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, CH-3), 2,79 (m, CH_2 - COOCH_3), 2,50 (q, $J = 7,5$ Hz, CH_2 - CH_3), 2,17 (s, CH_3 -8), 2,15 (s, CH_3 -12), 2,04 (s, CH_3 -13), 2,01 (s, CH_3 -7), 1,86 (s, CH_3 -18), 1,21 (t, $J = 7,5$ Hz, CH_2 - CH_3), 1,21 (s, CH_3 -2), 1,05 (s, CH_3 -2) ppm.

NOE-Differenzspektrum: =HC-5 \rightarrow CH_3 -7; =HC-10 \rightarrow CH_3 -8 + CH_3 -12; HC-15 \rightarrow CH_3 -13; dadurch wird wiederum die Tautomerie im Pyromethenfragment, wie sie in der Formelübersicht dargestellt ist, belegt (vgl.¹³).

IR (KBr): 1730, 1690, 1600, 1570 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda = 277$ (20 900), 349 (39 700), 642 (sh, 16 800), 673 (20 800) nm (ϵ).

MS (70 eV, 180 °C): m/e (%) = 544 (M^+ , 51), 529 (31), 485 (7), 57 (30), 28 (100).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 544,30437 \pm 0,0015$, $M_{\text{ber.}} = 544,30496$.

Literatur

- ¹ 49. Mitt.: Falk H., Kapl G., Müller N., Monatsh. Chem. **114**, 773 (1983).
- ² Falk H., Gergely S., Grubmayr K., Hofer O., Ann. Chem. **1977**, 565.
- ³ Falk H., Schlederer T., Ann. Chem. **1979**, 1560.
- ⁴ Severini-Ricca G., Manitto P., Monti D., Randall E. W., Gazz. Chim. Ital. **105**, 1273 (1975).
- ⁵ Cullen D. L., Pepe G., Meyer E. F., jr., Falk H., Grubmayr K., J. Chem. Soc., Perkin II, **1979**, 999; Hori A., Mangani S., Pepe G., Meyer E. F. jr., Cullen D. L., Falk H., Grubmayr K., J. Chem. Soc., Perkin II, **1981**, 1525.
- ⁶ Le Bas G., Allegret A., Mauguen Y., DeRango C., Bailly M., Acta Cryst. **B 36**, 3007 (1980); Becker W., Sheldrick W. S., Acta Cryst. **B 34**, 1290 (1978).
- ⁷ Sheldrick W. S., J. Chem. Soc., Perkin II, **1976**, 1457.
- ⁸ Sheldrick W. S., Becker W., Z. Naturforsch. **34 b**, 1542 (1979); Kratky C., Jorde C., Falk H., Thirring K., Tetrahedron, im Druck; Dattagupta J. K., Meyer E. F., jr., Cullen D. L., Falk H., Gergely S., Acta Cryst., im Druck.
- ⁹ Falk H., Grubmayr K., Thirring K., Gurker N., Monatsh. Chem. **109**, 1183 (1978).
- ¹⁰ Falk H., Grubmayr K., Kapl G., Zrunek U., Monatsh. Chem. **113**, 1329 (1982).
- ¹¹ Yates K., Welch G., Can. J. Chem. **50**, 1513 (1972).
- ¹² Kröper H., Houben-Weyl **VI/2**, 560.
- ¹³ Falk H., Grubmayr K., Magauer K., Müller N., Zrunek U., Isr. J. Chem., im Druck.
- ¹⁴ Falk H., Grubmayr K., Thirring K., Z. Naturforsch. **33 b**, 924 (1978).
- ¹⁵ Falk H., Müller N., Ergebnisse aus vorläufigen PPP-SCF-LCAO-MO-CI-Rechnungen, die in anderen Zusammenhang mitgeteilt werden.
- ¹⁶ Loibner H., Seidel G., Chromatographia **12**, 600 (1979).
- ¹⁷ Grubmayr K., Monatsh. Chem. **113**, 1073 (1982).
- ¹⁸ Falk H., Grubmayr K., Kapl G., Müller N., Zrunek U., Monatsh. Chem. **114**, 753 (1983).
- ¹⁹ Atkinson J. H., Johnson A. W., Raudenbusch W., J. Chem. Soc. (C), **1966**, 1155.
- ²⁰ Paine III J. B., Woodward R. B., Dolphin D., J. Org. Chem. **41**, 2826 (1976).