

Zur Chemie der Pyrrolpigmente, 62. Mitt.¹:

Phytochrommodellstudien: Die Konformationsbeeinflussung von 2,3-Dihydrobilatrien-abc-Derivaten durch sterische und dipolare Effekte

Heinz Falk*, Gerhard Kapl und Walter Medinger

Institut für Analytische, Organische und Physikalische Chemie,
Johannes-Képler-Universität, A-4040 Linz, Österreich

(Eingegangen 9. Januar 1985. Angenommen 28. Januar 1985)

On the Chemistry of Pyrrole Pigments, LXII: Phytochrome Model Studies: The Conformational Influence of Steric and Dipolar Effects on 2,3-Dihydrobilatriene-abc Derivatives

Sixteen diastereomeric 2,3-dihydrobilatrienes-abc substituted in position 3 with various chiral ligands, seven chiral derivatives of a 2,3-dihydrobilatriene-abc-12-propionic acid and a chiral derivative of a 8,12-bilatriene-abc-dipropionic acid were prepared. The chiroptical properties (CD) of these compounds were used as a monitor for the conformational influence of the various ligands. Therefrom it could be deduced that steric effects play a minor role in determining the topology of the chromophore. On the contrary, dipole-dipole interactions of the various partial moments of bile pigments and of the attached ligands crucially influence the conformational situation of the chromophore. This fact may be significant for the stabilization of certain chromophore conformations in biliproteids.

(Keywords: Phytochrome models; 2,3-Dihydrobilatrienes-abc; Conformation; Circular dichroism; Dipolar effects)

Einleitung

In einer vorangegangenen Mitteilung konnte gezeigt werden, daß die Größe der chiroptischen Eigenschaften eines chiral substituierten Gallenpigments in erster Linie von der Lage des Gleichgewichtes zwischen den beiden enantiomeren Helixkonformeren abhängt². Die Lage dieses Gleichgewichtes wird von der Diastereomerieenergetik bestimmt, die aus der Wechselwirkung zwischen Chiralitätszentrum und Helix stammt. Die

* Herrn Prof. Dr. K. Winsauer zum 60. Geburtstag gewidmet.

Effekte, durch die eine derartige Konformationsbeeinflussung letztlich hervorgerufen wird, sollten Hinweise auf die Stabilisierung bestimmter Konformerer der prosthetischen Gruppen in Biliproteiden — wie Phycocyanine und Phytochrom³ — zulassen. Aus der Untersuchung eines Cholesterylderivates konnte nachgewiesen werden⁴, daß der hydrophobe Effekt dafür nur untergeordnete Bedeutung haben kann. Das Studium² der diastereomeren Lysinderivate **1 a** und **1 b** hat für die Möglichkeit einer dramatischen Konformationsbeeinflussung den sterischen und den dipolaren Effekt in den Vordergrund des Interesses gerückt.

In der vorliegenden Mitteilung soll eine Unterscheidung des Einflusses dieser beiden Effekte durch Untersuchung geeignet substituierter Systeme versucht werden.

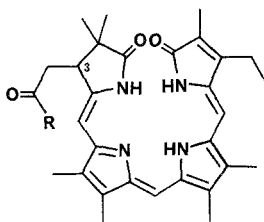
Ergebnisse

In Analogie zu den beiden früher beschriebenen² Diastereomeren **1 a** und **1 b** stellte man die Amide chiraler Aminoverbindungen **2—9** durch Umsatz des 2,3-Dihydrobilatrien-3,4-butanolids **18** mit der Aminkomponente in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid dar. Die daraus resultierenden Diastereomeren (mit **a** wird jeweils das schneller wandernde Derivat bezeichnet) trennte man chromatographisch — ihre spektroskopischen Eigenschaften (UV-VIS, CD) sind in Tabelle 1 enthalten. Die Struktur (Konstitution, Tautomerie) folgte in jedem Fall aus den IR-, MS- und ¹H-NMR-Daten (vgl. Exp. Teil). Die Konfigurationen an den exocyclischen Doppelbindungen folgen aus Differenz-NOE-Spektren zu (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*). Aus diesen Daten ist auch das Vorherrschen einer 5*sc*, 10*sc*, 14*sc* bis 5*sp*, 10*sp*, 14*sp* Konformerpopulation abzuleiten.

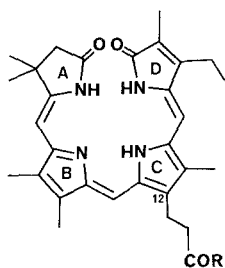
Die Temperaturabhängigkeit des CD von **5 a** ist in Tabelle 2 enthalten, Abb. 1 zeigt die Abhängigkeit des CD von **5 a** und **7 a** von der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels.

Die chiralen 2,3-Dihydrobilatrien-12-propionsäureamide **10—16** erhielt man durch Kondensation der *AB*-Komponente mit dem Aldehyd der *CD*-Komponente. Letzterer war aus dem zuvor mit Hilfe von Carbonyldiimidazol amidierten *tert*-Butylcarbonyl-Propionsäure-Derivat durch Formylieren zugänglich. Auf analoge Weise ist das Cholesterylderivat **16** darzustellen; **17** wurde durch Selbstkondensation der entsprechenden *CD*-Pyrromethenoneinheit erhalten.

Die UV-VIS und CD-Daten von **10—16** finden sich in Tabelle 3. Die Temperaturabhängigkeit des CD von **12** ist in Tabelle 4 enthalten, dessen Lösungsmittelabhängigkeit findet sich in Abb. 1. Die in der Formelübersicht gezeigten strukturellen Details [Konstitution, all-(*Z*)-Konfiguration, Tautomerie] folgen aus den MS- und ¹H-NMR-Daten (vgl. Exp. Teil). Bezüglich der Konformation des Bilatrienchromophors von **10—17**

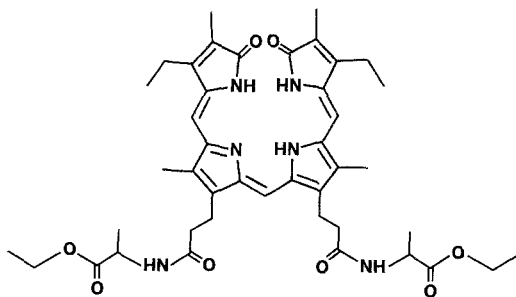


- $R = (S)\text{---NH---CH(COO-}i\text{tert-Butyl})(\text{CH}_2)_4\text{NHCOO-}i\text{tert-Butyl}$
 (3*R* bzw. 3*S*) 1 a bzw. 1 b
- $R = (S)\text{---NH---CH(COO-}i\text{tert-Butyl})\text{CH}_3$
 (3*R* bzw. 3*S*) 2 a bzw. 2 b
- $R = (S)\text{---NH---CH(COOC}_2\text{H}_5)\text{CH}_3$
 (3*R* bzw. 3*S*) 3 a bzw. 3 b
- $R = (S)\text{---NH---CH(COOC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 (3*R* bzw. 3*S*) 4 a bzw. 4 b
- $R = (S)\text{---NH---CH(COOC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{---C}_8\text{H}_6\text{N}$
 (3*R* bzw. 3*S*) 5 a bzw. 5 b
- $R = (S)\text{---NH---CH}(\text{CH}_3)\text{CONH---CH}_2\text{---COOC}_2\text{H}_5$
 (3*R* bzw. 3*S*) 6 a bzw. 6 b
- $R = (S,S)\text{---NH---CH}(\text{CH}_3)\text{CONH---CH}(\text{CH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$
 (3*R* bzw. 3*S*) 7 a bzw. 7 b
- $R = (R)\text{---NH---CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)$
 (3*R* bzw. 3*S*) 8 a bzw. 8 b
- $R = (R)\text{---NH---CH}(\text{CH}_3)(4\text{-NO}_2\text{---C}_6\text{H}_4)$
 (3*R* bzw. 3*S*) 9 a bzw. 9 b



- $R = (S)\text{---NH---CH(COO---C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_4\text{NHCOO-}i\text{tert-Butyl}$ 10
- $R = (S)\text{---NH---}(\text{CH}_2)_4\text{CH(COOC}_2\text{H}_5)\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 11
- $R = (S)\text{---NH---CH}(\text{CH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$ 12
- $R = (S)\text{---NH---CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOC}_2\text{H}_5$ 13
- $R = (R)\text{---NH---CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ 14
- $R = (R)\text{---NH---CH}(\text{CH}_3)(4\text{-NO}_2\text{---C}_6\text{H}_4)$ 15
- $R = \text{Cholesteryl}$ 16

gilt ebenfalls die für 2—9 erhaltene Aussage. Zwischen den Fragmenten des chiralen Hilfsstoffes und des Bilatriens werden keine nahen Kontakte im NOE-Experiment gefunden — die Konformation ist, wie dies schon für 1 abgeleitet wurde², wenig „kompakt“.



17

Diskussion

1. Zum Einfluß sterischer Effekte

Inwieweit der sterische Einfluß der Liganden eines Chiralitätszentrums auf die Diskriminierung einer der beiden Helices besteht, läßt sich aus der systematischen Variation der Raumerfüllung der einzelnen Liganden⁵ am Chiralitätszentrum ermesen: So bewirkt die Variation der Esterfunktion des Alanylesters von *tert*-Butyl (2) zu Ethyl (3) eine Bevorzugung des einen Helixenantiomeren (größeres chiroptisches Signal, Tabelle 1), ein Effekt, der dem Wirken eines sterischen Einflusses gegenläufig ist. Wird die Methylgruppe von 3 durch einen Isobutylrest ersetzt, so erhält man das Leucinsystem 4, dessen chiroptische Eigenschaften gegenüber dem formalen Stammsystem 3 praktisch unverändert sind. Ebenso bleibt der Übergang zum Tryptophanylsystem 5 ohne tiefgreifende Folgen (Tabelle 1). Aber auch die ausgeprägtere Änderung des Ligandensystems zum Phenethylaminderivat 8 verändert die Lage des Gleichgewichtes zugunsten eines Helixenantiomeren (diese dient ja in der vorliegenden Untersuchung als Indikator für eine Konformationsbeeinflussung) nicht nennenswert.

Wohl aber spielt die Entfernung des Chiralitätszentrums vom Helixsystem eine Rolle: Die Effekte sind durch den größeren Abstand, wie er durch die Propionsäureseitenkette der Verbindungen in Tabelle 3 bestimmt wird, deutlich abgeschwächt und ist schließlich in Fällen, wie 14 oder 11 nicht mehr beobachtbar. In 11 ist ja die Entfernung zwischen Chiralitätszentrum und Chromophor durch die Bindung der Propionylfunktion an die endständige Aminogruppe des Lysinesters zusätzlich

Tabelle 1. UV-VIS und CD von **2–9** in CHCl_3 (20°C)

Verbindung	UV-VIS: nm(ϵ)		CD: nm($\Delta\epsilon$)	
2a	348 (33 400)	586 (14 400)	350 (55.4)	600 (—37.2)
2b	350 (33 000)	587 (14 500)	350 (—59.0)	605 (31.6)
3a	348 (33 000)	586 (14 600)	350 (71.6)	596 (—47.3)
3b	348 (31 000)	585 (15 400)	347 (—76.2)	603 (45.1)
4a	348 (33 100)	590 (14 500)	350 (86.3)	600 (—53.1)
4b	348 (32 700)	583 (14 700)	350 (—99.2)	600 (48.4)
5a	348 (32 700)	586 (15 400)	350 (—97.7)	600 (54.4)
5b	348 (33 500)	585 (14 500)	350 (97.7)	595 (—59.9)
6a	348 (33 100)	582 (15 400)	350 (99.9)	600 (—57.2)
6b	348 (32 000)	576 (15 000)	350 (—86.0)	600 (46.5)
7a	348 (32 400)	580 (15 700)	350 (94.9)	600 (—62.6)
7b	348 (33 300)	580 (14 900)	350 (—81.1)	600 (49.8)
8a	348 (33 100)	580 (14 500)	352 (68.6)	600 (—41.3)
8b	348 (33 200)	581 (14 600)	351 (—72.7)	595 (38.6)
9a	349 (32 300)	582 (14 900)	355 (—102.0)	605 (49.9)
9b	350 (32 000)	576 (15 000)	355 (92.5)	605 (—53.3)

Tabelle 2. Temperaturabhängigkeit des CD von **5a** in CHCl_3

$T(\text{K})$	$\Delta\epsilon(600\text{ nm})$	$-\Delta\epsilon(350\text{ nm})$
296.8	54.5	92.2
298.8	48.3	84.8
302.0	47.8	83.5
305.3	47.5	80.9
309.4	46.8	79.9
314.6	45.3	77.1
318.0	44.5	76.7
321.8	43.8	75.1
327.2	42.1	73.4
330.6	41.3	71.6
335.8	39.2	70.2

vergrößert. Die unterschiedliche Größe der Liganden am Chiralitätszentrum ist aber, wie auch bei den Verbindungen in Tabelle 1, kaum von Bedeutung, wie der Vergleich der chiroptischen Eigenschaften von **10**, **12** und **13** (Tabelle 3) zeigt. Für die Diskussion der Konformationsbeeinflussung von Bilatrienen, die ja in nativen Systemen zu gestreckten Konformeren führt, ist demnach der sterische Effekt kaum entscheidend. Dies gilt auch (wie früher gezeigt⁴) für den hydrophoben Effekt, wofür die chiroptischen Eigenschaften des Cholesterylderivates **16** (Tabelle 3) ein weiterer Beleg sind.

Tabelle 3. UV-VIS und CD von **10**–**17** in CHCl_3 (20°)

Verbindung	UV-VIS: nm (ϵ)		CD: nm ($\Delta \epsilon$)	
10	348 (20 300)	570 (7 500)	344 (—19.0)	577 (12.8)
11	346 (36 200)	575 (14 000)	—*	—*
12	345 (32 000)	570 (13 000)	344 (—26.0)	580 (17.0)
13	345 (34 400)	573 (13 400)	345 (—24.0)	576 (13.5)
14	345 (21 600)	574 (9 200)	—*	—*
15	346 (35 400)	566 (14 400)	348 (—17)	597 (3.5)
16	348 (36 800)	580 (14 400)	354 (3.0)	548 (—1.0)
17	362 (38 400)	628 (10 800)	365 (—32.0)	630 (12.3)

* $\epsilon = 0 \pm 0.2$.Tabelle 4. Temperaturabhängigkeit des CD von **12** in CHCl_3

T (K)	$\Delta \epsilon$ (580 nm)	— $\Delta \epsilon$ (344 nm)
294.9	21.1	23.7
298.2	20.2	22.3
303.5	18.4	20.7
309.0	16.9	20.0
313.6	16.4	19.5
318.2	15.5	19.0
324.4	14.7	17.9
329.2	13.5	14.6

2. Zum Einfluß dipolarer Effekte

Wie aus Messungen des Dipolmomentes der Partialstruktur Pyrromethen⁶ oder von Laktamen⁷, aber auch aus semiempirischen Rechnungen an solchen Partialstrukturen und integralen Pigmenten^{1,8} extrapolierbar ist, sollte ein helikales Konformer eines Bilatriens oder der 2,3-Dihydrobilatriens ein Dipolmoment in der Größenordnung von vier Debye aufweisen. Wie schon an Modellsystemen nachgewiesen⁹, sind Wechselwirkungen zwischen Partialdipolmomenten innerhalb eines Moleküls in der Lage, das Konformationsgleichgewicht entscheidend zu beeinflussen. Eine solche Vorstellung drängt sich aus den Daten der Tabellen 1 und 3 auf, da ja z. B. die Amidliganden der Systeme **1**–**5** ebenfalls Dipolmomente in der für den Bilatrienchromophor genannten Größenordnung besitzen¹⁰. Tatsächlich führt auch die Vergrößerung des Dipolsystems vom Alanyl-derivat **3** zum Glycylalanylpeptidderivat **6** bzw. zum Alanylalanyl-derivat **7** (Tabelle 1) zu einer Verstärkung der Konformationsbeeinflussung. Besonders gut ausgeprägt zeigt sich der Einfluß aus der Intensivierung des

permanenten Dipolmoments eines Liganden an den Phenethyl- und 4-Nitrophenethylaminderivaten **8** und **9** (Tabelle 1), bzw. **14** und **15** (Tabelle 3)!

Diesem qualitativen Argument für die Beeinflussung des Konformationsgleichgewichts durch die intramolekulare Dipol-Dipol-Wechselwirkung kann auch ein quantitativer Beleg angeschlossen werden: Die Größe

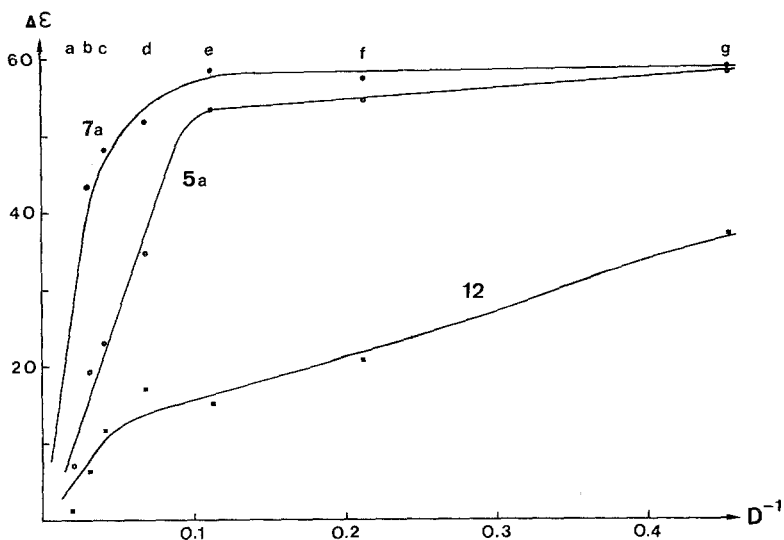


Abb. 1. Lösungsmittelabhängigkeit des CD der langwelligen Banden von **5a**, **7a** und **12** (293 K) (a: Dimethylsulfoxid, b: Methanol, c: Ethanol, d: Isoamylalkohol, e: Dichlormethan, f: Trichlormethan, g: Tetrachlormethan)

der Wechselwirkungsenergie zwischen permanenten Dipolmomenten — und damit auch die Intensität der Beeinflussung des Konformationsgleichgewichtes — sollte umgekehrt proportional zur Dielektrizitätskonstante (D) des Mediums, also des Lösungsmittels, sein. Wie Abb. 1 für die Lösungsmittelabhängigkeit des CD von **5a**, **7a** und **12** zeigt, ist dies im Bereich kleiner D^{-1} -Werte erfüllt. Die lineare Abhängigkeit legt den Schluß nahe, daß beim Wechsel des Lösungsmittels die geometrische Relation der beteiligten Partialmomente (Abstand, Winkel) kaum eine Änderung erfährt. Das Kopplungsverhalten des AA'XX'-Systems im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Propionsäurerestes von **12** bestätigt dies auch: Beim Wechsel des Lösungsmittels von CDCl_3 zu $\text{DMSO-}d_6$ tritt praktisch keine Änderung des Systems ein. Bemerkenswert ist (Abb. 1) aber auch das Auftreten eines Plateauphänomens bei **5a** und **7a**, das anzeigt, daß in

diesem Bereich praktisch ein einziges Helix-Enantiomer vorliegt. Dies gibt damit auch die Möglichkeit, die Größenordnung abzuleiten, die für die chiroptischen Eigenschaften eines reinen Helixenantiomeren anzusetzen sind: $\Delta\varepsilon$ liegt für die langwellige Bande im Bereich von etwa 60, für die kurzwellige Bande von etwa 100.

Wie im Falle von **1** gezeigt², können diese Größen auch aus der Auswertung der Temperaturabhängigkeit des chiroptischen Signals mit Hilfe einer vereinfachten *Wood-Fickett-Kirkwood-Beziehung*^{2,11} abgeschätzt werden. Entsprechende Behandlung der Daten aus Tabelle 2 für **5a** liefert einen Wert von 60 für die langwellige Bande; das Gleichgewicht wird durch ein $\Delta H^\circ = \Delta G^\circ = 5.0 \pm 0.3$ kJ/mol beschrieben. Die entsprechende Auswertung der Daten für **12** aus Tabelle 4 ergibt Werte von $\Delta H^\circ = \Delta G^\circ = 2.0 \pm 0.3$ kJ/mol und $\Delta\varepsilon = 48$ für die langwellige Bande. Die Diskrepanz zum etwas höheren Wert im Falle von **5a** und **1a** könnte aus der zusätzlichen Einflußnahme der Liganden des Chiralitätszentrums in Position 3 auf die chiroptischen Eigenschaften der Helix verstanden werden. Daß der größere Abstand des Chiralitätszentrums zur Helix in **12** (verglichen mit **5a**) auch zu einer geringeren Enthalpiedifferenz zwischen den diastereomeren Konformationen von **12** führt, rundet das Bild ab.

Der Vergleich von **12** und **17** (Tabelle 3) lehrt schließlich, daß der Einfluß eines dipolaren Restes auf die unterschiedlichen Chromophorsysteme des 2,3-Dihydrobilatriens-abc und des Bilatriens-abc vergleichbar ist, und daß mehrere chirale Reste in dieser Hinsicht nicht mehrfachen Einfluß ausüben.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte bestimmte man mit Hilfe eines *Kofler*-Heiztischmikroskops (Reichert). Die IR-, UV-VIS-, MS- und ¹H-NMR-Daten erhielt man mit den Zeiss-IMR-, Perkin-Elmer-330-, Finnigan-MAT-115- und Bruker-WM-360-Spektrometern. Für die Aufnahme der CD-Daten stand ein Jobin-Yvon-Mark-V-System mit Temperierung ($\pm 0.05^\circ$) zur Verfügung. Die UV-VIS-Spektren wurden jeweils an denselben Proben, die für die CD-Messungen verwendet wurden (Hellma-Quarz-Zylinderküvetten, 1 und 10 mm), gemessen, wobei die Absorption jeweils unter 0.2 gewählt wurde. Die Daten der Temperaturabhängigkeit korrigierte man für die Volumsdilatation des Lösungsmittels mit steigender Temperatur. Als Lösungsmittel verwendete man solche von Uvasolqualität. Für die Aufnahme der NOE-Daten (Differenzspektren) entgaste man die Lösungen in CDCl₃ ($c = 10^{-4}$ mol l⁻¹) durch Spülen mit Argon; als interner Standard diente Tetramethylsilan.

*Allgemeine Vorschrift zur Kondensation von rac-(10Z,15Z)-17-Ethyl-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,5',19-trioxo-1,2,3,4,4',5,5',19,22,24-decahydro-furo[2,3; b]-21H-bilin*¹² (**18**) mit α -Aminocarbonsäure-estern

0.38 mmol α -Aminocarbonsäure-ester-hydrochlorid werden in 1.5 ml CHCl₃ suspendiert und unter Eiskühlung mit 38.4 mg (0.38 mmol) Triethylamin in 0.5 ml

CHCl_3 versetzt. Nach 10 min Rühren gibt man 38.7 mg (0.075 mmol) des Laktons **18**¹² in 3 ml CHCl_3 zu. Die Lösung wird einrotiert (Farbumschlag nach blau) und der Rückstand unter Zugabe von 17.1 mg (0.083 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid neuerlich in 8 ml CHCl_3 gelöst. Bei 0 °C wird 16 h gerührt. Dann wäscht man mit 1 N HCl und H_2O , rotiert das Lösungsmittel ab, nimmt in Benzol auf und filtriert den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab. Man reinigt und trennt die beiden diastereomeren Produkte durch mehrmalige Entwicklung auf präparativen DC-Platten (Al_2O_3 150, Typ T, Merck; Petroether/ CH_2Cl_2 / CH_3OH = 200/100/3).

(3*R*)- bzw. (3*S*)-(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-3-(*S*)-alanin-tert-butylester-essigsäureamid [**2a** bzw. **2b**; $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_5$]

Mit 69.3 mg (0.38 mmol) (*S*)-Alanin-tert-butylester-hydrochlorid¹⁴ erhält man 12.0 mg (25% d. Th.) bzw. 8.5 mg (18% d. Th.) des schneller bzw. langsamer wandernden Diastereomeren.

Daten des schneller wandernden Diastereomeren **2a** vom Schmp. 90–91 °C:

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 8.29 (d, breit, $J = 7.4$ Hz, NHCO), 6.57 (s, =CH-10), 6.08 (s, =CH-15), 5.58 (s, =CH-5), 4.39 (dq, $J_d = J_q = 7.4$ Hz, HCCOO), 3.17 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, CH-3), 2.63 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, HCH—C-3), 2.55 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, HCH—C-3), 2.54 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -17), 2.17 (s, CH_3 -12), 2.11 (s, CH_3 -13), 2.09 (s, breit, CH_3 -8), 1.95 (s, breit, CH_3 -7), 1.88 (s, CH_3 -18), 1.32 (d, $J = 7.4$ Hz, CH_3 —CH), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -17), 1.19 (s, tert-butyl), 1.14 (s, CH_3 -2), 1.10 (s, CH_3 -2) ppm.

NOE: 5-7, 8-10-12, 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1730, 1660, 1625, 1590 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda = 274$ (22 700), 348 (33 400), 586 (14 400) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): m/e (%) = 643 (M^+ , 10), 349 (18), 241 (18), 109 (16), 95 (33), 83 (40), 71 (52), 69 (62), 57 (100). $M_{\text{gef.}} = 643.2$; $M_{\text{ber.}} = 643.37$.

Daten des langsamer wandernden Diastereomeren **2b** vom Schmp. 95–97 °C:

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 7.42 (d, breit, $J = 7.6$ Hz, NHCO), 6.64 (s, =HC-10), 6.08 (s, =HC-15), 5.57 (s, =HC-5), 4.55 (dq, $J_d = J_q = 7.6$ Hz, HCCOO), 3.30 (dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, CH-3), 2.64 (dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, HCH—C-3), 2.54 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -17), 2.51 (dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz, HCH—C-3), 2.18 (s, CH_3 -12), 2.13 (s, breit, CH_3 -8), 2.10 (s, CH_3 -13), 1.95 (s, breit, CH_3 -7), 1.87 (s, CH_3 -18), 1.43 (s, tert-Butyl), 1.24 (d, $J = 7.6$ Hz, CH_3 —CH), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -17), 1.14 (s, CH_3 -2), 1.08 (s, CH_3 -2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1725, 1670, 1630, 1590 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda = 274$ (22 400), 350 (33 000), 587 (14 500) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): m/e (%) = 643 (M^+ , 6), 349 (8), 111 (19), 109 (24), 95 (40), 83 (49), 69 (72), 57 (100). $M_{\text{gef.}} = 643.3$; $M_{\text{ber.}} = 643.37$.

(3*R*)- bzw. (3*S*)-(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-3-(*S*)-alanin-ethylester-essigsäureamid [**3a** bzw. **3b**; $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5$]

Mit 58.3 mg (0.38 mmol) (*S*)-Alaninethylester-hydrochlorid¹³ erhält man gemäß obigem Ansatz 9.9 mg (21% d. Th.) bzw. 11.7 mg (25% d. Th.) des schneller bzw. langsamer wandernden Diastereomeren.

Daten des schneller wandernden Diastereomeren **3a** vom Schmp. 118—120 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 8.56 (d, breit, *J* = 7.6 Hz, NHCO), 6.58 (s, =CH-10), 6.09 (s, =CH-15), 5.55 (s, =CH-5), 4.48 (dq, *J*_d = *J*_q = 7.6 Hz, HCCOO), 3.77 (q, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 3.09 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 6.8 Hz, CH-3), 2.52 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 6.8 Hz, HCH—C-3), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.45 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 11.2 Hz, HCH—C-3), 2.22 (s, CH₃-12), 2.15 (s, CH₃-13), 2.14 (s, breit, CH₃-8), 1.99 (s, breit, CH₃-7), 1.92 (s, CH₃-18), 1.31 (d, *J* = 7.6 Hz, CH₃—CH), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.13 (s, CH₃-2), 1.11 (s, CH₃-2), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 725, 1 670, 1 625, 1 590 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 272 (18 700), 348 (33 000), 586 (14 600) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 615 (*M*⁺, 42), 349 (40), 267 (22), 243 (28), 224 (84), 143 (100). *M*_{gef.} = 615.8; *M*_{ber.} = 615.34.

Daten des langsamer wandernden Diastereomeren **3b** vom Schmp. 95—97 °C:

¹H-NMR (CHCl₃, δ, 360 MHz): 7.55 (d, breit, *J* = 7.2 Hz, NHCO), 6.57 (s, =HC-10), 6.09 (s, =HC-15), 5.59 (s, =HC-5), 4.55 (dq, *J*_d = *J*_q = 7.2 Hz, HCCOO), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 3.29 (dd, *J*₁ = 11.0 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, CH-3), 2.66 (dd, *J*₁ = 13.8 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, HCH—C-3), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.51 (dd, *J*₁ = 13.8 Hz, *J*₂ = 11.0 Hz, HCH—C-3), 2.20 (s, CH₃-12), 2.15 (s, breit, CH₃-8), 2.11 (s, CH₃-13), 1.98 (s, breit, CH₃-7), 1.89 (s, CH₃-18), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, CH₃—CH), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.14 (s, CH₃-2), 1.09 (s, CH₃-2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 730, 1 670, 1 630, 1 590 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 272 (18 600), 348 (31 100), 585 (15 400) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 615 (*M*⁺, 100), 471 (40), 349 (69), 256 (44), 241 (55), 196 (36), 125 (34), 111 (51). *M*_{gef.} = 615.8; *M*_{ber.} = 615.34.

(3*R*)- bzw. (3*S*)-(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-3-(*S*)-leucin-ethylester-essigsäureamid [**4a** bzw. **4b**, C₃₈H₅₁N₃O₅]

Mit 74.2 mg (*S*)-Leucin-ethylester-hydrochlorid¹⁵ erhält man 12.5 mg (25% d. Th.) bzw. 12.0 mg (24% d. Th.) des schneller bzw. langsamer wandernden Diastereomeren.

Daten des schneller wandernden Diastereomeren **4a** vom Schmp. 86—87 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 8.62 (d, breit, *J* = 7.5 Hz, NHCO), 6.60 (s, =CH-10), 6.09 (s, =HC-15), 5.56 (s, =HC-5), 4.55 (m, HCCOO), 3.72 (q, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 3.09 (dd, *J*₁ = 11.5 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, CH-3), 2.63 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, HCH—C-3), 2.55 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.52 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 11.5 Hz, HCH—C-3), 2.18 (s, CH₃-12), 2.12 (s, CH₃-13), 2.10 (s, breit, CH₃-18), 1.96 (s, breit, CH₃-7), 1.89 (s, CH₃-18), 1.45 [m, (CH₃)₂—CH—HCH], 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.12 (s, CH₃-2), 1.11 (s, CH₃-2), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 0.93 und 0.88 (je ein d, *J* = 6.6 Hz, CH₃—CH) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 725, 1 665, 1 630, 1 585 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 274 (19 500), 348 (33 100), 590 (14 500) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 657 (*M*⁺, 100), 472 (82), 349 (100), 334 (77), 256 (100), 241 (100), 213 (68), 197 (63). *M*_{gef.} = 657.1; *M*_{ber.} = 657.39.

Daten des langsamer wandernden Diastereomeren **4b** vom Schmp. 84–85 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 7.67 (d, breit, *J* = 7.5 Hz, NHCO), 6.67 (s, =CH-10), 6.13 (s, =CH-5), 5.63 (s, =CH-15), 4.48 (m, HCCOO), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 3.24 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, CH-3), 2.67 (dd, *J*₁ = 13.6 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, HCH—C-3), 2.55 (q, *J* = 7.7 Hz, CH₂CH₃-17), 2.44 (dd, *J*₁ = 13.6 Hz, *J*₂ = 11.4 Hz, HCH—C-3), 2.19 (s, CH₃-12), 2.13 (s, breit, CH₃-8), 2.11 (s, CH₃-13), 1.97 (s, breit, CH₃-7), 1.89 (s, CH₃-18), 1.35 [m, (CH₃)₂CH—HCH], 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 1.23 (t, *J* = 7.7 Hz, CH₂CH₃-17), 1.14 (s, CH₃-2), 1.09 (s, CH₃-2), 0.67 und 0.61 (je ein d, *J* = 6.1 Hz, CH₃—CH) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 735, 1 672, 1 627, 1 580 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 274 (21 300), 348 (32 700), 583 (14 700) nm (ε).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 657 (*M*⁺, 100), 472 (34), 256 (58), 241 (75), 224 (34), 143 (80). *M*_{gef.} = 657.1; *M*_{ber.} = 657.39.

(3*R*)- bzw. (3*S*)-(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-3-(*S*)-tryptophan-ethylster-essigsäureamid [**5a** bzw. **5b**; C₄₃H₅₀N₆O₅]

Mit 102.2 mg (*S*)-Tryptophanethylster-hydrochlorid¹⁶ erhält man 11.0 mg (20% d. Th.) bzw. 13.2 mg (24% d. Th.) des schneller bzw. langsamer wandernden Diastereomeren.

Daten des schneller wandernden Diastereomeren **5a** vom Schmp. 153–156 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 7.88 (d, breit, *J* = 5.8 Hz, NHCO), 7.41–6.51 (m, Indol-H), 6.81 (s, =HC-10), 5.94 (s, =HC-15), 5.62 (s, =HC-5), 4.70 (m, HCCOO), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 3.18 (dd, *J*₁ = 11.9 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, CH-3), 3.13 (d, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.63 (dd, *J*₁ = 13.5 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, HCH—C-3), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.36 (dd, *J*₁ = 13.5 Hz, *J*₂ = 11.9 Hz, HCH—C-3), 2.31 (s, CH₃-12), 2.22 (s, breit, CH₃-8), 2.17 (s, CH₃-13), 2.01 (s, breit, CH₃-7), 1.78 (s, CH₃-18), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₃-17), 1.09 (s, CH₃-2), 1.03 (s, CH₃-2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 725, 1 660, 1 620, 1 580 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 273 (24 300), 348 (32 700), 586 (15 400) nm (ε).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 730 (*M*⁺, 12), 597 (18), 241 (26), 215 (42), 143 (24), 130 (100), 111 (17). *M*_{gef.} = 730.7; *M*_{ber.} = 730.38.

Daten des langsamer wandernden Diastereomeren **5b** vom Schmp. 126–128 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 8.50 (d, breit, *J* = 6.9 Hz, NHCO), 8.04–7.01 (m, Indol-H), 6.56 (s, =HC-10), 6.05 (s, =HC-15), 5.58 (s, =HC-5), 4.81 (m, HCCOO), 3.56 (q, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 3.18 und 3.16 (je ein d, *J* = 6.2 Hz, CH₂), 3.10 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, CH-3), 2.60 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, HCH—C-3), 2.55 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 11.2 Hz, HCH—C-3), 2.54 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.18 (s, CH₃-12), 2.11 (s, CH₃-13), 2.08 (s, breit, CH₃-8), 1.95 (s, breit, CH₃-7), 1.88 (s, CH₃-18), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.12 (s, CH₃-2), 1.07 (s, CH₃-2), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 722, 1 658, 1 625, 1 585 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 273 (26 400), 348 (33 500), 585 (14 500) nm (ε).

MS (70 eV, 200 °C): m/e (%) = 730 (M^+ , 9), 349 (32), 230 (45), 215 (55), 201 (18), 143 (25), 130 (100), 108 (30). $M_{\text{gef.}} = 730.7$; $M_{\text{ber.}} = 730.38$.

(3*R*)- bzw. (3*S*)-(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-3-(*S*)-alanyl-glycinethylester-essigsäureamid [**6a** bzw. **6b**; $C_{37}H_{48}N_6O_6$]

110 mg (0.4 mmol) *tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-glycinethylester¹⁷ werden mit 1.5 ml eiskalter Trifluoressigsäure übergossen und bis zur erfolgten Lösung geschüttelt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur entfernt man den Großteil der Säure im Vakuum. Den Rückstand nimmt man in 3 ml $CHCl_3$ auf und neutralisiert mit Triethylamin. Hierauf gibt man 38.7 mg (0.075 mmol) des Laktons **18** in 3 ml $CHCl_3$ zu und kondensiert nach Einrotieren der Lösung mit 17.1 mg (0.083 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid analog zur obigen allgemeinen Vorschrift. Reinigung und Isomerentrennung durch präparative Schichtchromatographie (Petrolether/ $CH_2Cl_2/CH_3OH = 200/100/5$) ergibt 11.9 mg (24% d. Th.) des schneller wandernden und 10.1 mg (20% d. Th.) des langsamer wandernden Diastereomeren.

Daten des schneller wandernden Diastereomeren **6a** vom Schmp. 124—126 °C:

¹H-NMR ($CDCl_3$, δ , 360 MHz): 8.38 (d, breit, $J = 9.3$ Hz, NH-Ala), 6.67 (s, =CH-10), 6.40 (dd, breit, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, NH-Gly), 6.15 (s, =CH-15), 5.68 (s, =CH-5), 4.77 (dq, $J_d = 9.3$ Hz, $J_q = 7.3$ Hz, HCCON), 4.12 (dd, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, HCHNH), 3.63 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, 3.5 Hz, HCHNH), 3.60 (q, $J = 7.1$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 3.19 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CH-3), 2.70 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, HCH—C-3), 2.57 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -17), 2.38 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, HCH—C-3), 2.19 (s, CH_3 -12), 2.14 (s, breit, CH_3 -8), 2.13 (s, CH_3 -13), 1.97 (s, breit, CH_3 -7), 1.91 (s, CH_3 -18), 1.39 (d, $J = 7.3$ Hz, CH_3 CH), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -17), 1.13 (s, CH_3 -2), 1.11 (s, CH_3 -2), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, $COOCH_2CH_3$) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1725, 1665, 1625, 1585\text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS ($CHCl_3$): $\lambda = 274$ (20 200), 348 (33 100), 582 (15 400) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): m/e (%) = 671 (M^+ , 6), 349 (15), 241 (13), 99 (14), 70 (28), 69 (100). $M_{\text{gef.}} = 671.7$; $M_{\text{ber.}} = 672.36$.

Daten des langsamer wandernden Diastereomeren **6b** vom Schmp. 101—102 °C:

¹H-NMR ($CDCl_3$, δ , 360 MHz): 7.89 (d, breit, $J = 7.1$ Hz, NH-Ala), 7.00 (dd, breit, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, NH-Gly), 6.67 (s, =HC-10), 6.13 (s, =HC-15), 5.59 (s, =HC-5), 4.44 (dq, $J_d = J_q = 7.1$ Hz, HCCON), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 3.98 (dd, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, HCHNH), 3.94 (dd, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, HCHNH), 3.24 (dd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, CH-3), 2.67 (dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, HCH—C-3), 2.55 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -17), 2.47 (dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, HCH—C-3), 2.19 (s, CH_3 -12), 2.14 (s, breit, CH_3 -8), 2.11 (s, CH_3 -13), 1.97 (s, breit, CH_3 -7), 1.87 (s, CH_3 -18), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_3 —CH), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -17), 1.14 (s, CH_3 -2), 1.08 (s, CH_3 -2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1730, 1660, 1642, 1585\text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS ($CHCl_3$): $\lambda = 273$ (20 600), 348 (32 000), 576 (15 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): m/e (%) = 671 (M^+ , 22), 349 (92), 334 (40), 256 (24), 241 (39), 197 (34), 109 (42), 85 (77), 71 (100). $M_{\text{gef.}} = 671.7$; $M_{\text{ber.}} = 672.36$.

(3*S*)- bzw. (3*R*)-(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-3-(*S*)-alanyl-(*S*)-alanin-ethylester-essigsäureamid [**7a** bzw. **7b**; C₃₈H₅₀N₆O₆]

Ausgehend von 115.3 mg (0.4 mmol) *tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-alanin-ethylester¹⁷ erhält man analog zur Darstellung von Verbindung **6** 10.8 mg (21% d. Th.) **7a**, bzw. 13.2 mg (26% d. Th.) **7b**.

Daten des schneller wandernden Diastereomeren **7a** vom Schmp. 125—127 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 8.58 (d, breit, *J* = 8.8 Hz, NH-Ala), 6.61 (s, =HC-10), 6.29 (d, breit, *J* = 6.6 Hz, NH-AlaOEt), 6.09 (s, =HC-15), 5.57 (s, =HC-5), 4.53 (dq, *J*_d = 8.8 Hz, *J*_q = 6.9 Hz, HCCON), 3.88 (q, *J* = 7.0 Hz, COOCH₂CH₃), 3.83 (dq, *J*_d = 6.6 Hz, *J*_q = 7.0 Hz, HCCOO), 3.14 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, CH-3), 2.63 (dd, *J*₁ = 12.9 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, HCH—C-3), 2.55 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.44 (dd, *J*₁ = 12.9 Hz, *J*₂ = 11.2 Hz, HCH—C-3), 2.19 (s, CH₃-12), 2.12 (s, CH₃-13), 2.11 (s, breit, CH₃-8), 1.95 (s, breit, CH₃-7), 1.90 (s, CH₃-18), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, CH₃—CHCON), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.13 (s, CH₃-2), 1.10 (s, CH₃-2), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, CH₃—CHCOO), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, COOCH₂CH₃) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 735, 1 675, 1 640, 1 595 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 273 (18 400), 348 (32 400), 580 (15 700) nm (ε).

MS (70 eV, 240 °C): *m/e* (%) = 686 (*M*⁺, 31), 471 (14), 350 (28), 349 (100), 338 (11), 334 (19), 256 (16), 243 (14), 241 (22). *M*_{ber.} = 686.38; *M*_{gef.} = 686.0.

Daten des langsamer wandernden Diastereomeren **7b** vom Schmp. 102—104 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 7.76 (d, breit, *J* = 7.0 Hz, NH-Ala), 6.90 (d, breit, *J* = 7.8 Hz, NH-AlaOEt), 6.66 (s, =HC-10), 6.12 (s, =HC-15), 5.58 (s, =HC-5), 4.50 (dq, *J*_d = 7.8 Hz, *J*_q = 7.1 Hz, HCCOO), 4.40 (dq, *J*_d = *J*_q = 7.0 Hz, HCCON), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, COOCH₂CH₃), 3.24 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, CH-3), 2.67 (dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, HCH—C-3), 2.55 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.47 (dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 11.2 Hz, HCH—C-3), 2.19 (s, CH₃-12), 2.14 (s, breit, CH₃-8), 2.11 (s, CH₃-13), 1.97 (s, breit, CH₃-7), 1.88 (s, CH₃-18), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃—CHCOO), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, COOCH₂CH₃), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, CH₃—CHCON), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.15 (s, CH₃-2), 1.09 (s, CH₃-2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 730, 1 675, 1 625, 1 590 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 273 (18 100), 348 (33 300), 580 (14 900) nm (ε).

MS (70 eV, 220 °C): *m/e* (%) = 686 (*M*⁺, 26), 471 (11), 350 (26), 349 (100), 334 (20), 256 (11), 241 (16). *M*_{ber.} = 686.38; *M*_{gef.} = 686.0.

(3*R*)- bzw. (3*S*)-(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-3-(*R*)-1-phenyl-ethyl-essigsäureamid [**8a** bzw. **8b**; C₃₈H₄₅N₅O₃]

46 mg (0.38 mmol) (*R*)-1-Phenyl-ethylamin (Fluka) und 38.7 mg (0.075 mmol) des Laktons **18**¹² werden in 5 ml CHCl₃ gelöst. Nach Einrotieren der Lösung erfolgt die Kondensation mit 17.1 mg (0.083 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid analog zu obiger Vorschrift. Durch präparative Schichtchromatographie (Al₂O₃, Typ E, Merck; Petrolether/CH₂Cl₂/CH₃OH = 200/100/3) erhält man nach mehrmaliger Entwicklung 12.5 mg (27% d. Th.) bzw. 8.0 mg (17% d. Th.) des schneller bzw. langsamer wandernden Diastereomeren.

Daten des schneller wandernden Diastereomeren **8a** vom Schmp. 83—85 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 7.58 (d, breit, *J* = 7.9 Hz, NHCO), 7.34 und 7.27 (m, Phenyl-H), 6.66 (s, =HC-10), 6.10 (s, =HC-15), 5.69 (s, =HC-5), 5.05 (dq, *J*_d = 7.9 Hz, *J*_q = 7.2 Hz, CHCH₃), 3.30 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 5.2 Hz, CH-3), 2.62 (dd, *J*₁ = 13.0 Hz, *J*₂ = 5.2 Hz, HCH—C-3), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.40 (dd, *J*₁ = 13.0 Hz, *J*₂ = 11.2 Hz, HCH—C-3), 2.20 (s, CH₃-12), 2.15 (s, breit, CH₃-8), 2.12 (s, CH₃-13), 2.01 (s, breit, CH₃-7), 1.85 (s, CH₃-18), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, CH₃CH), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.14 (s, CH₃-2), 1.05 (s, CH₃-2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 730, 1 670, 1 635, 1 595 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 272 (20 400), 348 (33 100), 580 (14 500) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 619 (*M*⁺, 10), 472 (4), 349 (6), 256 (6), 241 (11), 183 (5), 179 (100). *M*_{gef.} = 619.1; *M*_{ber.} = 619.35.

Daten des langsamer wandernden Diastereomeren **8b** vom Schmp. 101—105 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 8.00 (d, breit, *J* = 7.6 Hz, NHCO), 7.10 und 6.86 (m, Phenyl-H), 6.66 (s, =HC-10), 6.10 (s, =HC-15), 5.42 (s, =HC-5), 5.02 (dq, *J*_d = 7.6 Hz, *J*_q = 6.9 Hz, CHCH₃), 3.16 (dd, *J*₁ = 11.6 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, CH-3), 2.63 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, HCH—C-3), 2.55 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.32 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 11.6 Hz, HCH—C-3), 2.22 (s, CH₃-12), 2.14 (s, breit, CH₃-8), 2.13 (s, CH₃-13), 1.89 (s, CH₃-18), 1.77 (s, breit, CH₃-7), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, CH₃CH), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.10 (s, CH₃-2), 1.08 (s, CH₃-2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 745, 1 680, 1 635, 1 605 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 272 (20 600), 348 (33 200), 581 (14 600) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 619 (*M*⁺, 17), 349 (35), 109 (29), 105 (53), 81 (60), 71 (78), 69 (86), 57 (100). *M*_{gef.} = 619.3; *M*_{ber.} = 619.35.

(3*R*)- bzw. (3*S*)-(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-2,2,7,8,12,13,18-heptamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-3-(*R*)-1-(4-nitrophenyl)-ethyl-essigsäureamid [**9a** bzw. **9b**; C₃₈H₄₄N₆O₅]

Mit 63.2 mg (*R*)-1-(4-Nitrophenyl)-ethylamin¹⁹ erhält man analog zur Darstellung von Verbindung **8** 12.5 mg (25% d. Th.) bzw. 8.1 mg (16% d. Th.) des schneller bzw. langsamer wandernden Diastereomeren.

Daten des schneller wandernden Diastereomeren **9a** vom Schmp. 202—204 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 8.33 (d, breit, *J* = 8.4 Hz, NHCO), 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, Phenyl-H-3, -5), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, Phenyl-H-2, -6), 6.70 (s, =HC-10), 6.21 (s, =HC-15), 5.19 (s, =HC-5), 5.16 (dq, *J*_d = 8.4 Hz, *J*_q = 7.0 Hz, CHCH₃), 3.11 (dd, *J*₁ = 12.4 Hz, *J*₂ = 5.0 Hz, CH-3), 2.64 (dd, *J*₁ = 13.2 Hz, *J*₂ = 5.0 Hz, HCH—C-3), 2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.28 (dd, *J*₁ = 13.2 Hz, *J*₂ = 12.4 Hz, HCH—C-3), 2.24 (s, CH₃-12), 2.15 (s, CH₃-13), 2.09 (s, breit, CH₃-8), 1.94 (s, CH₃-18), 1.60 (s, breit, CH₃-7), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.08 (s, 2 CH₃-2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 733, 1 668, 1 643, 1 595 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 275 (31 700), 349 (32 300), 582 (14 900) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 664 (*M*⁺, 87), 663 (100), 472 (100); 349 (100), 334 (84), 241 (100), 120 (95), 119 (86). *M*_{gef.} = 663.9; *M*_{ber.} = 664.34.

Daten des langsamer wandernden Diastereomeren **9b** vom Schmp. 138—140 °C:

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 8.14 (d, *J* = 9.9 Hz, Phenyl-H-3, -5), 8.02 (d, breit, *J* = 7.4 Hz, NHCO), 7.52 (d, *J* = 9.9 Hz, Phenyl-H-2, -6), 6.70 (s, =HC-10), 6.17 (s, =HC-15), 5.66 (s, =HC-5), 5.11 (dq, *J*_d = 6.9 Hz, *J*_q = 7.4 Hz, CHCH₃), 3.24 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 5.2 Hz, CH-3), 2.63 (dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 5.2 Hz, HCH—C-3), 2.57 (q, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 2.36 (dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 11.4 Hz, HCH—C-3), 2.21 (s, CH₃-12), 2.16 (s, CH₃-13), 2.13 (s, CH₃-18), 2.01 (s, breit, CH₃-8), 1.89 (s, breit, CH₃-7), 1.30 (s, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃-17), 1.14 (s, CH₃-2), 1.07 (s, CH₃-2) ppm.

NOE: 5-7; 8-10-12; 13-15-17.

IR (KBr): ν = 1 729, 1 670, 1 645, 1 592 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 275 (28 900), 350 (32 000), 576 (15 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): *m/e* (%) = 664 (*M*⁺, 15), 663 (36), 472 (20), 470 (15), 349 (20), 241 (41), 111 (30), 99 (67), 96 (100). *M*_{gef.} = 663.9; *M*_{ber.} = 664.34.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Amidierung der 5'-tert-Butoxycarbonyl-isoneoxanthobilirubinsäure (**19**)²⁰

0.1 mmol **19** und 0.12—0.15 mmol N,N-Carbonyldiimidazol (Fluka) werden in möglichst wenig Dimethylformamid (über Molekularsieb, 3 Å getrocknet) unter Argonschutz 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 0.12—0.15 mmol des entsprechenden Amins zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt (analog²¹). Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum weitgehend entfernt, der Rückstand in 20 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, einmal mit 20 ml Wasser, versetzt mit 3 Tropfen 2 *N* HCl und nochmals mit 20 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ und Abrotieren des Lösungsmittels wird das Rohgemisch mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Ethylethanoat = 1/1) gereinigt.

(*Z*)-3-Ethyl-3',4-dimethyl-5'-tert-butoxycarbonyl-4'-[N-(*S*)-N_ε-BOC-lysinethylester-carbamoyl-2-ethyl]-5-(1*H*)-2,2'-pyrromethenon
[**20**; C₃₄H₅₂N₄O₈]

Mit (*S*)-N_ε-BOC-lysinethylester²² erhält man 65% d. Th. **20** vom Schmp. 169—170 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 360 MHz): 9.76 (s, breit, NH), 9.69 (s, breit, NH), 6.28 (d, breit, NHCO), 5.98 (s, =CH—), 4.63 (m, breit, NHCOO), 4.59 (m, verdeckt, CHCOO), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, COCH₂CH₃), 3.04 (2m, breit, CH₂CO-4' und CH₂NHCOO), 2.52 (q, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃-3), 2.47 (m, breit, CH₂CH₂CO-4'), 2.08 (s-CH₃-3'), 1.95 (s, CH₃-4), 1.56 (s, *tert*-butyl-5'), 1.42 (s, *tert*-butyl), 1.88—1.33 (m, teilweise verdeckt, 3 CH₂), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, COCH₂CH₃), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃-3) ppm.

IR (KBr): ν = 1 736, 1 665, 1 525, 1 425 cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): λ = 264 (18 600), 275 (sh), 387 (24 300), 400 (sh) nm (ϵ).

MS (70 eV, 220 °): *m/e* (%) = 644 (*M*⁺, 24), 488 (53), 444 (30), 242 (37), 229 (31), 156 (49), 84 (45), 59 (32), 57 (100), 56 (32), 44 (42), 41 (79), 39 (39). *M*_{ber.} = 644.38; *M*_{gef.} = 643.9.

(*Z*)-3-Ethyl-3',4-dimethyl-5'-tert-butoxycarbonyl-4'-[N-(*S*)-N_α-Z-lysinethylester-carbamoyl-2-ethyl]-5-(1*H*)-2,2'-pyrromethenon
[**21**; C₃₇H₅₀N₄O₈]

Mit (*S*)-N_α-Z-lysinethylester²³ erhält man 70% d. Th. **21** vom Schmp. 89—91°.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 9.47 (s, breit, NH), 9.08 (s, breit, NH), 7.33 (m, Aromat), 5.96 (s, =CH—), 5.92 (m, breit, NHCO), 5.41 (d, $J = 8.1$ Hz, NHCOO), 5.10 (s, CH_2 -Aromat), 4.29 (m, breit, CH—NHCOO), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, COCH_2CH_3), 3.19 (m, CH_2NHCO), 3.02 (t, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO-4}$), 2.51 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -3), 2.41 (t, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-4}$), 2.07 (s, CH_3 -4), 1.93 (s, CH_3 -3'), 1.55 (s, *tert*-butyl), 1.80—1.30 (m, teilw. verdeckt, 3 CH_2), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, COCH_2CH_3), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1680, 1650, 1530, 1445\text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda = 264$ (19 800), 275 (sh), 387 (25 000), 400 (sh) nm (ϵ).

MS (70 eV, 240°C): m/e (%) = 678 (M^+ , 9), 578 (62), 470 (31), 443 (45), 269 (40), 243 (67), 229 (29), 108 (62), 107 (42), 91 (84), 84 (40), 79 (62), 77 (35), 59 (47), 56 (93), 55 (36), 44 (99), 41 (100), 39 (74). $M_{\text{ber.}} = 678.36$; $M_{\text{gef.}} = 678.2$.

(*Z*)-3-Ethyl-3',4-dimethyl-5'-*tert*-butoxycarbonyl-4'-[*N*-(*S*)-alanylethylester-carbamoyl-2-ethyl]-5-(1*H*)-2,2'-pyrromethenon [22; $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$]

Mit (*S*)-alaninethylester-hydrochlorid¹³ erhält man 72% d. Th. **22** vom Schmp. 180—182°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 6.23 (d, $J = 7.6$ Hz, NHCO), 5.98 (s, =CH—), 4.57 (dq, $J_d = 7.6$ Hz, $J_q = 7.1$ Hz, CH_2CHNH), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, COCH_2CH_3), 3.04 (t, $J = 7.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-4}$), 2.53 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -3), 2.44 (t, $J = 7.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-4}$), 2.09 (s, CH_3 -3'), 1.96 (s, CH_3 -4), 1.55 (s, *tert*-butyl), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_2CHNH), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, COCH_2CH_3), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -3) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1740, 1690, 1668, 1540, 1450\text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda = 262$ (19 000), 275 (sh), 387 (25 200), 400 (sh) nm (ϵ).

MS (70 eV, 180°C): m/e (%) = 487 (M^+ , 44), 432 (25), 431 (100), 387 (68), 314 (36), 272 (28), 242 (48), 57 (48), 44 (49), 41 (34). $M_{\text{ber.}} = 487.30$; $M_{\text{gef.}} = 487.0$.

(*Z*)-3-Ethyl-3',4-dimethyl-5'-*tert*-butoxycarbonyl-4'-[*N*-(*S*)-phenylalaninethylester-carbamoyl-2-ethyl]-5-(1*H*)-2,2'-pyrromethenon [23; $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$]

Mit (*S*)-Phenylalaninethylester²⁴ erhält man 85% d. Th. **23** vom Schmp. 107—109°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 9.26 (s, breit, NH), 8.91 (s, breit, NH), 7.22 (m, Aromat), 7.05 (m, Aromat), 5.99 (d, $J = 8.1$ Hz, NHCO), 5.94 (s, =CH—), 4.85 (dt, $J_d = 8.1$ Hz, $J_t = 6.1$ Hz, CHNHCO), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, COCH_2CH_3), 3.08 (d, $J = 6.1$ Hz, CH_2 -Aromat), 3.00 (t, $J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-4}$), 2.51 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -3), 2.41 (t, $J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-4}$), 2.06 (s, CH_3 -3'), 1.95 (s, CH_3 -4), 1.54 (s, *tert*-butyl), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, COCH_2CH_3), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3 -3) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1730, 1665, 695\text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda = 260$ (19 000), 275 (sh), 386 (26 800), 400 (sh) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200°C): m/e (%) = 563 (M^+ , 52), 508 (33), 507 (100), 463 (66), 314 (31), 273 (34), 243 (39), 120 (40), 91 (37), 57 (55), 41 (61), 39 (32). $M_{\text{ber.}} = 563.30$; $M_{\text{gef.}} = 563.1$.

(*Z*)-3-Ethyl-3',4-dimethyl-5'-*tert*-butoxycarbonyl-4'-[*N*-(*R*)-1-amino-1-phenylethyl-carbamoyl-2-ethyl]-5-(1*H*)-2,2'-pyrromethenon [24; $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$]

Mit (*R*)-1-Phenyl-ethylamin (Fluka) erhält man 90% d. Th. **24** vom Schmp. 207—208°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 7.10—7.25 (m, Aromat), 6.52 (d, $J = 6.5$ Hz,

NHCO), 5.92 (s, =CH—), 5.09 (dq, $J_d = 6.5$ Hz, $J_q = 7.1$ Hz, CH₃CHN), 3.05 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₂CO-4'), 2.48 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₂CO-4'), 2.48 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₃-3), 1.96 (s, CH₃-3'), 1.88 (s, CH₃-4), 1.52 (s, *tert*-butyl), 1.40 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₃CHNH), 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₃) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1685, 1664$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda = 264$ (19000), 275 (sh), 388 (24600), 400 (sh) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200°): m/e (%) = 492 (M^+ , 10), 491 (30), 435 (56), 391 (62), 313 (22), 243 (42), 120 (36), 106 (32), 105 (100), 57 (60), 41 (59), 39 (28). $M_{\text{ber.}} = 491.28$; $M_{\text{gef.}} = 491.1$.

(*Z*)-3-Ethyl-3',4-dimethyl-5'-*tert*-butoxycarbonyl-4'-[*N*-(*R*)-1-amino-1-(4-nitrophenyl)-carbamoyl-2-ethyl]-5-(1*H*)-2,2'-pyrromethenon
[25; C₂₉H₃₆N₄O₆]

Mit (*R*)-1-(4-Nitrophenyl)-ethylamin¹⁹ erhält man 69% d. Th. vom Schmp. 227—228 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ , 360 MHz): 7.82 (AA'-Teil des AA'XX'-Systems, $J_{\text{AX}} = 8.9$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 6.5$ Hz, NHCO), 7.09 (XX'-Teil des AA'XX'-Systems, $J_{\text{AX}} = 8.9$ Hz, 2H), 5.84 (s, =CH—), 5.13 (dq, $J_d = 6.5$ Hz, $J_q = 7.1$ Hz, CH₃CHNH), 3.10 (t, breit, CH₂CH₂CO-4'), 2.62 (t, breit, CH₂CH₂CO-4'), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₃-3), 1.88 (s, CH₃-4), 1.85 (s, CH₃-3'), 1.54 (s, *tert*-butyl), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₃CHNH), 1.05 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₃) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1690, 1668, 1520$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda = 265$ (25500), 275 (sh), 387 (23300), 400 (sh), nm (ϵ).

MS (70 eV, 240 °C): m/e (%) = 536 (M^+ , 1), 437 (34), 436 (100), 243 (93), 229 (34), 213 (19), 120 (20), 106 (21). $M_{\text{ber.}} = 536.27$; $M_{\text{gef.}} = 536.0$.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kondensation von 20—25 mit (*Z*)-1,3,4,5-Tetrahydro-3,3',4'-tetramethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-5'-carbonsäure-*tert*-butylester²⁵ (26)

0.06 mmol Amid werden unter Lichtausschluß und Argonschutz in 0.15 ml Trifluoressigsäure 10 min bei 60° gerührt. Nun werden 0.03 ml frisch destillierter Orthoameisensäureethylester zugesetzt und weitere 5 min bei 60 °C gerührt (Lösung A).

0.05 mmol 26 werden sodann unter Lichtausschluß und Argonschutz in 1.9 ml Trifluoressigsäure 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Lösung A zugegeben und weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 8 ml Methanol rührt man weitere 15 min, extrahiert mit CH₂Cl₂/Wasser, wäscht die org. Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung, wäscht mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Anschließende Reinigung des Abdampfrückstandes durch Säulenchromatographie (Al₂O₃; CHCl₃/Ethylethanoat = 1/1).

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-3,3',7,8,13,18-hexamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-12-*N*-[*N*'-BOC(*S*)-lysinethylester]-propionsäureamid
[10; C₄₃H₆₀N₆O₇]

Kondensation von 20 mit 26 und anschließender Umsatz mit Di-*tert*-butyldicarbonat¹⁸ gibt 35% d. Th. 10 vom Schmp. 95—97 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ , 360 MHz): 6.58 (s, =CH-10), 6.04 (s, =CH-15), 5.80 (d, $J = 8.1$ Hz, NHCO), 5.45 (s, =CH-5), 4.60 (*m*, breit, NHCOO), 4.41 (*m*, CHCOO), 4.15 (*A*-Teil des ABX₃, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, COCH₂CH₃), 4.04 (*B*-Teil des ABX₃, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, COCH₂CH₃), 2.97 (t, $J = 7.1$ Hz,

CH₂CO-12), 2.54 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂-17), 2.36 (t, verdeckt, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₂CO-12), 2.35 und 2.32 (je 1 s, CH₂), 2.15 (s, CH₃-8), 2.13 (s, CH₃-13), 2.00 (s, CH₃-7), 1.87 (s, CH₃-18), 1.41 (s, 2 CH₃-3), 1.25 (s, *tert*-butyl), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₂-17), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, X-Teil des ABX₃, COCH₂CH₃) ppm.

NOE: 3-5-7; 8-10; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1715, 1690, 1675, 1628$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda = 273$ (12 200), 348 (20 300), 570 (7 500) nm (ϵ).

MS (70 eV, 240 °C): m/e (%) = 772 (M^+ , 69), 673 (44), 672 (100), 218 (30), 57 (21), 56 (20), 44 (21), 41 (35), 32 (34). $M_{\text{ber.}} = 772.45$; $M_{\text{gef.}} = 772.1$.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-3,3,7,8,13,18-hexamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-12-*N*-[*N* _{α} -*Z*-(*S*)-lysinethylester]-propionsäureamid [11; C₄₆H₅₈N₆O₇]

Kondensation von **21** mit **26** gibt 50% d. Th. **11** vom Schmp. 108—110 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ , 360 MHz): 7.32 (m, Aromat), 6.63 (s, =CH-10), 6.01 (s, =CH-15), 5.54 (m, breit, NHCO), 5.44 (s, =CH-5), 5.40 (d, $J = 8.1$ Hz, NHCO), 5.07 (s, CH₂-Aromat), 4.27 (m, breit, CHNHCOO), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, COCH₂CH₃), 3.16 (m, CH₂NHCO), 2.95 (t, $J = 7.4$ Hz, CH₂CO-12), 2.52 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂-17), 2.34 (t, verdeckt, $J = 7.4$ Hz, CH₂CH₂CO-12), 2.34 (s, CH₂), 2.13 (s, CH₃-8), 2.11 (s, CH₃-13), 1.98 (s, CH₃-7), 1.85 (s, CH₃-18), 1.42 (s, 2 CH₃-3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, COCH₂CH₃), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₃-17) ppm.

NOE: 3-5-7; 8-10; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1712, 1685, 1670, 1630$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda = 272$ (19 300), 346 (36 000), 575 (14 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 250 °C): m/e (%) = 806 (M^+ , 83), 699 (46), 698 (100), 471 (21), 218 (39), 203 (26), 108 (89), 107 (62), 91 (55), 79 (96), 77 (55), 51 (27), 32 (56). $M_{\text{ber.}} = 806.44$; $M_{\text{gef.}} = 806.0$.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-3,3,7,8,13,18-hexamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-12-*N*-[(*S*)-alaninethylester]-propionsäureamid [12; C₃₅H₄₅N₅O₅]

Kondensation von **22** mit **26** gibt 79% d. Th. vom Schmp. 139—141 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ , 360 MHz): 6.57 (s, =CH-10), 6.02 (s, =CH-15), 5.88 (d, $J = 7.1$ Hz, NHCO), 5.42 (s, =CH-5), 4.42 (dq, $J_{\text{d}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{q}} = 7.1$ Hz, CHNHCO), 4.11 (dq, $J_{\text{d}} = 11.9$ Hz, $J_{\text{q}} = 7.1$ Hz, COHCHCH₃), 4.06 (dq, $J_{\text{d}} = 11.9$ Hz, $J_{\text{q}} = 7.1$ Hz, COHCHCH₃), 2.96 (t, $J = 7.1$ Hz, CH₂CO-12), 2.52 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂-17), 2.32 (t, verdeckt, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₂CO-12), 2.33 und 2.31 (je 1 s, CH₂), 2.14 (s, CH₃-8), 2.13 (s, CH₃-13), 1.99 (s, CH₃-7), 1.85 (s, CH₃-18), 1.43 und 1.39 (je 1 s, 2 CH₃-3), 1.27 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₃CHNHCO), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₃-17), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, COCH₂CH₃) ppm.

NOE: 3-5-7; 8-10; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1735, 1710, 1685, 1635$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda = 274$ (19 400), 345 (34 000), 570 (14 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 195 °C): m/e (%) = 615 (M^+ , 82), 32 (22). $M_{\text{ber.}} = 615.34$; $M_{\text{gef.}} = 615.0$.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-3,3,7,8,13,18-hexamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-12-*N*-[(*S*)-phenylalaninethylester]-propionsäureamid [13; C₄₁H₄₉N₅O₅]

Kondensation von **23** mit **26** gibt 23% d. Th. **13** vom Schmp. 107—109 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ , 360 MHz): 7.18 (m, Aromat), 6.94 (m, Aromat), 6.59 (s,

=CH-10), 6.02 (s, =CH-15), 5.70 (d, $J = 7.5$ Hz, NHCO), 5.43 (s, =CH-5), 4.70 (dq, $J_d = 7.5$ Hz, $J_q = 5.7$ Hz, CHNHCO), 4.09 (dq, $J_d = 12.0$ Hz, $J_q = 7.1$ Hz, COCH₂CH₃), 4.04 (dq, $J_d = 12.0$ Hz, $J_q = 7.1$ Hz, COCH₂CH₃), 2.99 (dd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, CH₂CHNHCO), 2.95 (t, $J = 7.1$ Hz, CH₂CO-12), 2.53 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂-17), 2.33 und 2.31 (je 1 s, CH₂), 2.31 (t, verdeckt, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₂CO-12), 2.15 (s, CH₃-8), 2.10 (s, CH₃-13), 2.00 (s, CH₃-7), 1.85 (s, CH₃-18), 1.43 und 1.39 (je 1 s, 2 CH₃-3), 1.22 (t, 7.6 Hz, CH₃-17), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, COCH₂CH₃) ppm.

NOE: 3-5-7; 8-10; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1735, 1715, 1675, 1630$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda = 271$ (19 000), 345 (34 000), 573 (13 400) nm (ϵ).

MS (70 eV, 200 °C): m/e (%) = 691 (M^+ , 100), 471 (9), 457 (7), 231 (7), 218 (6).

$M_{\text{ber.}} = 691.33$; $M_{\text{gef.}} = 691.1$.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-3,3,7,8,13,18-hexamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-12-*N*-[(*R*)-1-amino-1-phenylethyl]-propionsäureamid [14; C₃₈H₄₅N₅O₃]

Kondensation von **24** mit **26** gibt 67% d. Th. **14** vom Schmp. 134—137 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ , 360 MHz): 7.19 (m, Aromat), 6.63 (s, =CH-10), 5.99 (s, =CH-15), 5.52 (d, $J = 8.6$ Hz, NHCO), 5.46 (s, =CH-5), 5.05 (dq, $J_d = 8.6$ Hz, $J_q = 7.1$ Hz, CHNHCO), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, CH₂CO-12), 2.53 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂-17), 2.36 (t, verdeckt, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₂CO-12), 2.36 (s, CH₂), 2.13 (s, CH₃-8), 2.07 (s, CH₃-13), 2.00 (s, CH₃-7), 1.87 (s, CH₃-18), 1.40 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂CHNHCO), 1.25 (s, 2 CH₃-3), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₃-17) ppm.

NOE: 5-7; 8-10; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1715, 1695, 1635$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda = 270$ (12 000), 345 (21 600), 574 (9 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 240 °C): m/e (%) = 619 (M^+ , 100), 471 (6), 456 (5), 231 (6), 120 (8), 105 (29), 83 (12). $M_{\text{ber.}} = 619.35$; $M_{\text{gef.}} = 619.1$.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-3,3,7,8,13,18-hexamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-12-*N*-[(*R*)-1-amino-1-(4-nitrophenyl)-ethyl]-propionsäureamid [15; C₃₈H₄₄N₆O₅]

Kondensation von **25** mit **26** gibt 63% d. Th. vom Schmp. 131—132 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ , 360 MHz): 7.88 (AA' des AA'XX', $J_{\text{AX}} = 8.6$ Hz, Aromat), 7.18 (XX' des AA'XX', $J_{\text{AX}} = 8.6$ Hz, Aromat), 6.50 (s, =CH-10), 6.27 (d, $J = 8.6$ Hz, NHCO), 6.10 (s, =CH-15), 5.44 (s, =CH-5), 5.04 (dq, $J_d = 8.6$ Hz, $J_q = 7.1$ Hz, CHNHCO), 2.94 (m, CH₂CO-12), 2.57 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂-17), 2.44 (m, CH₂CH₂CO-12), 2.43 und 2.39 (je 1 s, CH₂), 2.07 (s, CH₃-13), 2.03 (s, CH₃-8), 1.97 (s, CH₃-7), 1.89 (s, CH₃-18), 1.48 und 1.42 (je 1 s, 2 CH₃-3), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂CHNHCO), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₃-17) ppm.

NOE: 3-5-7; 8-10; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1715, 1680, 1670, 1635, 1590, 1515$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda = 272$ (27 800), 346 (35 400), 566 (14 400) nm (ϵ).

MS (70 eV, 225 °C): m/e (%) = 664 (M^+ , 100), 634 (22), 471 (13), 456 (12), 218 (14), 120 (18), 69 (31), 32 (51). $M_{\text{ber.}} = 664.34$; $M_{\text{gef.}} = 664.0$.

(*Z*)-3-Ethyl-3',4-dimethyl-5'-tert-butoxycarbonyl-4'-(2-cholesterylcarbonyl-ethyl)-5-(1*H*)-2,2'-pyrromethenon [27; C₄₈H₇₂N₂O₅]

0.1 mmol **19** und 0.12 mmol N,N'-Carbonyldiimidazol werden in möglichst wenig Dimethylformamid (über Molekularsieb getrocknet) unter Argonschutz bei

Raumtemp. gerührt (analog²⁶). Nun werden 0.12 mmol Cholesterin und katalytische Mengen NaNH_2 zugegeben und über Nacht bei Raumtemp. weitergerührt. Nach Aufarbeitung analog obiger Amidierungen, jedoch ohne HCl -Wäsche wird chromatographisch gereinigt. Ausbeute 35% d. Th. **27** vom Schmp. 242—244 °C.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 9.31 (s, NH), 8.97 (s, NH), 5.96 (s, =CH—), 5.37 [m, =CH-6 (C)], 4.62 [m, breit, OCH-3 (C)], 2.99 (t, $J = 8.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO-4}'$), 2.52 (q, $J = 7.9$ Hz, CH_2 -3), 2.48 (t, $J = 8.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-4}'$), 2.09 (s, CH_3 -3'), 1.96 (s, CH_3 -4), 1.57 (s, *tert*-butyl), 1.18 (t, $J = 7.9$ Hz, CH_3 -3), 1.02 [s, CH_3 -19 (C)], 0.91 [d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -21 (C)], 0.86 [2 d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -26 + 27 (C)], 0.68 [s, CH_3 -18 (C)] ppm.

IR (KBr): $\nu = 1723, 1700 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda = 263$ (18 700), 275 (sh), 387 (23 000), 400 (sh) nm (ϵ).

MS (70 eV, 220 °C): m/e (%) = 756 (M^+ , 10), 369 (13), 333 (24), 332 (100), 288 (14), 95 (9), 57 (10), 44 (10), 41 (17), 32 (31). $M_{\text{ber.}} = 756.54$; $M_{\text{gef.}} = 756.1$.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-17-Ethyl-1,19-dioxo-3,3,7,8,13,18-hexamethyl-1,2,3,19,23,24-hexahydro-21*H*-bilin-12-propionsäure-cholesterylester [**16**; $\text{C}_{57}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_4$]

Kondensation von **26** mit **27** in der oben beschriebenen Weise gibt 40% d. Th. **16** vom Schmp. 240—242 °C.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 6.63 (s, =CH-10), 6.03 (s, =CH-15), 5.47 (s, =CH-5), 5.33 [m, =CH-6 (C)], 4.62 [m, OCH-3 (C)], 2.93 (t, $J = 7.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO-12}$), 2.54 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2 -17), 2.51 (t, $J = 7.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-12}$), 2.36 (s, CH_2), 2.15 (s, CH_3 -8), 2.13 (s, CH_3 -13), 2.01 (s, CH_3 -7), 1.88 (s, CH_3 -18), 1.44 (s, 2 CH_3 -3), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_3 -17), 0.99 [s, CH_3 -19 (C)], 0.92 [d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -21 (C)], 0.86 [je 1 d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -26 + 27 (C)], 0.67 [s, CH_3 -18 (C)] ppm.

NOE: 3-5-7; 8-10; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1725, 1675, 1625, 1590 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda = 272$ (20 000), 348 (37 000), 580 (14 400) nm (ϵ).

MS (70 eV, 260 °C): m/e (%) = 884 (M^+ , 100), 656 (10), 516 (25), 288 (12), 218 (26), 203 (22), 32 (27). $M_{\text{ber.}} = 884.62$; $M_{\text{gef.}} = 884.3$.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-3,17-Diethyl-1,19-dioxo-2,7,13,18-tetramethyl-1,19,23,24-tetrahydro-21*H*-bilin-8,12-bis-[*N*-(*S*)-alaninylester-propionsäureamid] [**17**; $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_8$]

Kondensation von 2 Äquivalenten **26** gibt nach Chromatographie (Al_2O_3 ; Petrolether/Ethylethanoat = 1/2) 45% d. Th. **17** vom Schmp. 229—231 °C.

¹H-NMR (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 6.76 (s, =CH-10), 6.74 (d, $J = 7.1$ Hz, NHCO), 5.89 (s, =CH-5 + =CH-15), 4.48 (dq, $J_d = 7.1$ Hz, $J_q = 7.1$ Hz, CHNHCO), 4.15 (dq, $J_d = 10.0$ Hz, $J_q = 7.6$ Hz, COHCH), 4.11 (dq, $J_d = 10.0$ Hz, $J_q = 7.6$ Hz, COHCH), 2.93 (m, $\text{CH}_2\text{CO-12}$), 2.50 (q, $J = 7.6$ Hz, CH_2 -3 + 17), 2.43 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-12}$), 2.08 (s, CH_3 -7 + 13), 1.82 (s, CH_3 -2 + 18), 1.32 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_3CHNHCO), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_3 -3 + 17 + COCH_2CH_3) ppm.

NOE: 3-5-7; 13-15-17.

IR (KBr): $\nu = 1730, 1680, 1642 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda = 362$ (38 000), 628 (11 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 225 °C): m/e (%) = 784 (M^+ , 11), 690 (24), 400 (27), 388 (26), 387 (100), 243 (99), 229 (38), 45 (23), 44 (38), 32 (36), 31 (47). $M_{\text{ber.}} = 784.42$; $M_{\text{gef.}} = 784.0$.

Literatur

- ¹ 61. Mitt.: *Falk H., Gsaller H., Hubauer E., Müller N.*, Monatsh. Chem. **116**, 939 (1985).
- ² *Edinger J., Falk H., Jungwirth W., Müller N., Zrunek U.*, Monatsh. Chem. **115**, 1081 (1984).
- ³ Siehe d. Übersicht: *Scheer H.*, Angew. Chem. **93**, 230 (1981).
- ⁴ *Edinger J., Falk H., Müller N.*, Monatsh. Chem. **115**, 837 (1984).
- ⁵ Für die relative Raumerfüllung von Substituenten s.d. Tab. mit freien Enthalpiedifferenzen für das $e \rightleftharpoons a$ -Gleichgewicht entsprechend substituierter Cyclohexane: *Hirsch J. A.*, Topics in Stereochem. **1**, 199 (1967).
- ⁶ *Falk H., Gergely S., Hofer O.*, Monatsh. Chem. **105**, 1019 (1974).
- ⁷ *Malinowski E. R., Manhas M. R., Goldberg M., Fanelli V.*, J. Mol. Struct. **23**, 321 (1974).
- ⁸ *Falk H., Müller N.*, Tetrahedron **39**, 1875 (1983).
- ⁹ *Falk H., Ribó J. M.*, Monatsh. Chem. **107**, 307 (1976).
- ¹⁰ *Meighan R. M., Cole R. H.*, J. Phys. Chem. **68**, 503 (1964).
- ¹¹ *Wood W. W., Fickett W., Kirkwood J. G.*, J. Chem. Phys. **20**, 561 (1952);
Moscowitz A., Wellman K., Djerassi C., J. Amer. Chem. Soc. **85**, 3515 (1963).
- ¹² *Falk H., Zrunek U.*, Monatsh. Chem. **115**, 101 (1984).
- ¹³ *Fu S. C. J., Birnbaum S. M., Greenstein J. P.*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 6054 (1954).
- ¹⁴ *Roeske R. W.*, Chem. Ind. **1959**, 1121.
- ¹⁵ *Röhmman F.*, Ber. Chem. **30**, 1978 (1897).
- ¹⁶ *Spies J. R.*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3717 (1948).
- ¹⁷ *Wieland T., Faesel J., Faulstich H.*, Ann. Chem. **713**, 201 (1968), aus BOCA_laOH¹⁸.
- ¹⁸ *Moroder L., Hallett A., Wunsch E., Keller O., Wersin G.*, Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. **357**, 1651 (1976).
- ¹⁹ *Reihlen H., Hezel E.*, Ann. Chem. **487**, 213 (1931).
- ²⁰ *Gossauer A., Miehe D.*, Ann. Chem. **1974**, 352.
- ²¹ *Staab H. A., Lüking M., Dürr F. H.*, Angew. Chem. **73**, 26 (1971).
- ²² Dargestellt analog *Schwyzer R., Rittel W.*, Helv. Chim. Acta **44**, 158 (1961).
- ²³ *Takiguchi H., Izumiya N.*, Bull. Chem. Soc. Jap. **47**, 221 (1974).
- ²⁴ *Losse G., Jeschkeit H.*, Chem. Ber. **90**, 1275 (1957).
- ²⁵ *Falk H., Grubmayr K., Kapl G., Zrunek U.*, Monatsh. Chem. **113**, 1329 (1982).
- ²⁶ *Staab H. A., Mannschreck A.*, Chem. Ber. **95**, 1275 (1962).