

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 72. Mitt. [1]:

Phytochrom-Modell-Studien: Die Synthese eines zwischen den pyrrolischen Ringen A und C peptidartig überbrückten 2,3-Dihydrobilatriens-abc

Heinz Falk*, Gerhard Kapl, Walter Medinger und Norbert Müller

Institut für Chemie, Johannes-Kepler-Universität, A-4040 Linz, Austria

(Eingegangen 23. Juni 1986. Angenommen 29. Juli 1986)

*On the Chemistry of Pyrrole Pigments, LXXII:
Phytochrome Model Studies: Synthesis of a 2,3-Dihydrobilatriene-abc Bridged
Between the Pyrrolic Rings A and C by a Peptidic Moiety*

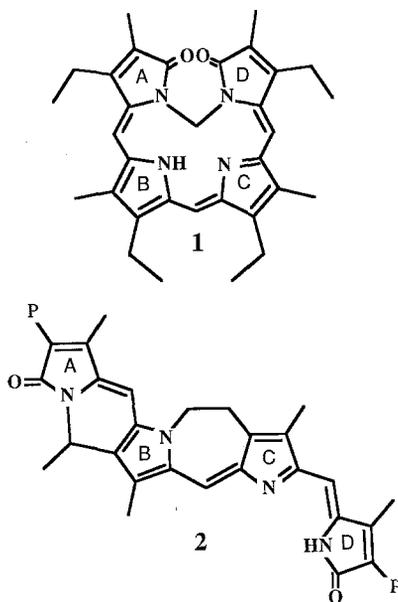
A strategy for the synthesis of bilatrienes-abc bridged between rings A and C has been developed and tested in case of a bibenzylethane bridging fragment. This strategy was then applied to the synthesis of a 2,3-dihydrobilatriene-abc bridged by a (*S*)-lysine moiety from ring A to ring C (positions "3" and "12") by means of peptide bonds between the two amino groups of lysine and the acetic and propionic acid side chains of the chromophoric unit. The two diastereomers resulting from the two chiral centers of the lysine residue and at position "3" of the chromophore were separated by chromatography.

(Keywords: 2,3-Dihydrobilatrienes-abc; Peptide bridged)

Einleitung

Bilatriene-abc mit eingeschränkter konformationeller Beweglichkeit des Chromophors sind wichtige Modelle für das Studium der spektroskopischen und photochemischen Eigenschaften solcher Systeme, die in Hinblick auf die Geometrie und Eigenschaften der prosthetischen Gruppen von Biliproteiden, wie Phycocyanin und Phytochrom, großes Interesse beanspruchen [2]. Dieses Konzept der Untersuchung partiell sterisch fixierter Derivate hat im Falle von Bilatrienen-abc mit Brücken zwischen den Ringen A und D (1) [3] sowie A und B, bzw. B und C (2) [4] zu fundamentalen Aussagen über Struktur und Reaktivität des Systems geführt. In 1 und 2 sind ja definierte räumliche Anordnungen, wie „zirkuläre Helix“ und „gestreckte Anordnung“ des sonst flexiblen

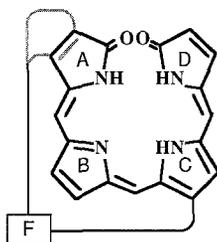
Chromophors fixiert. Es sind hier allerdings durch die N-Alkylierungen acide Zentren gestört, die ebenfalls für das physiologische Geschehen und die Photochemie wichtig sind. Zudem ist der Chromophor der nativen Systeme vom 2,3-Dihydrobilatrien-abc-Typ, so daß eine genauere Analogie eines Modellsystems erstrebenswert scheint.



Da für die nativen Systeme gelegentlich sogar die Überbrückung zwischen den Ringen A und C (zwischen den Positionen 3 und 12) diskutiert wird [2], und bei dieser Art der Überbrückung Zentren des heterocyclischen Chromophorskeletts nicht beansprucht werden, schien uns dieser Brückentyp für die Konstruktion eines Modellmoleküls besonders geeignet. Die dabei zu erwartenden sterischen Einschränkungen sollten in diesem Fall auch nicht so drastisch sein, wie bei **1** oder **2**, so daß die Analogie zu den natürlichen Systemen ausgeprägter ist. Die entsprechende konformationelle Randbedingung folgt hier aus der Natur des aus dem Fragment des Chromophors —A—B—C— und der „Brücke“ (F) gebildeten Ringes (Schema 1).

Ziel der vorliegenden Mitteilung ist die Synthese eines zwischen den Ringen A und C (d.h. zwischen den Positionen 2 oder 3 und 12) überbrückten Bilatriens-abc, bzw. eines 2,3-Dihydrobilatriens-abc, bei dem die Länge dieser Brücke so beschaffen sein sollte, daß definierte

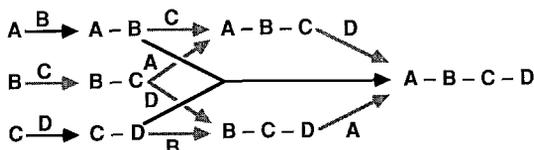
Schema 1



Konformationszustände (möglichst derart, daß der Typ „circulär“ im Gleichgewicht mit einer „offenen“ Form vorliegen kann) durch die Ringbildung erzwungen werden können.

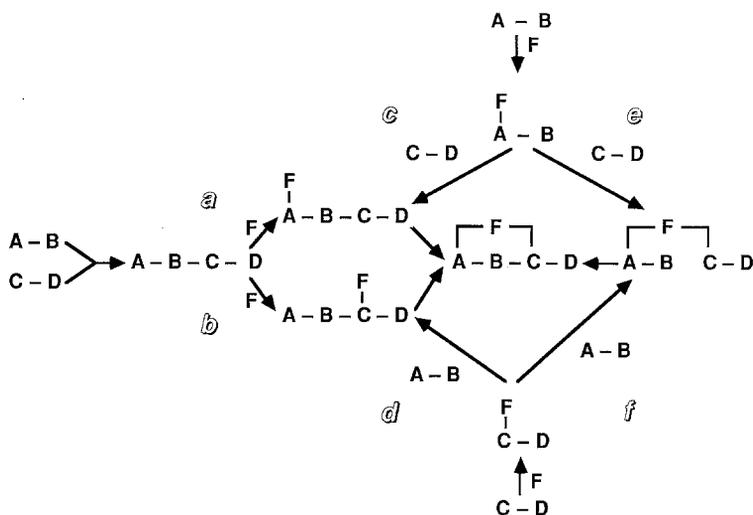
Vorstudien: Konzepte zur Strategie und Versuche zur Synthese eines A—C-überbrückten Bilatriens-abc

Schema 2

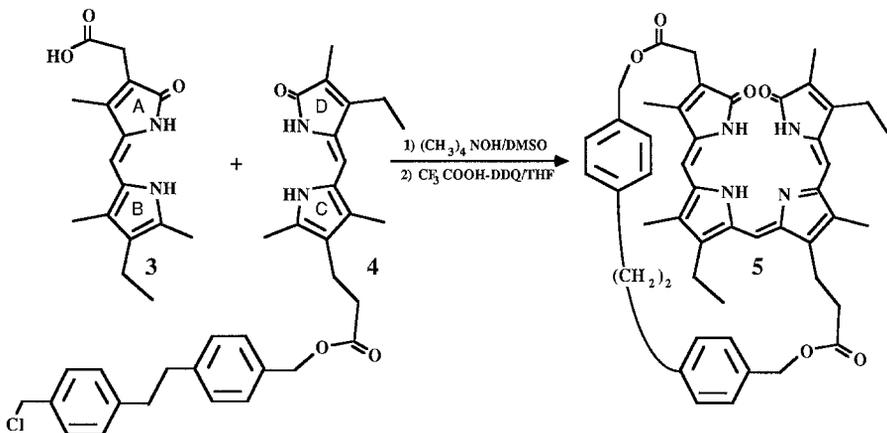


Folgt man der in Schema 2 gezeigten rationellen konvergenten Synthesestrategie für Gallenfarbstoffe, so ergibt sich ein Aufbau des Chromophors durch Kopplung der präformierten „Hälften“ A—B und C—D des Systems. Die entscheidende Frage, die sich dann für den Aufbau des A—C-verbrückten Systems stellt, ist jene nach der Abfolge der Brückenaufbau-Schritte und der Genese des Chromophors. Schema 3 zeigt die Vernetzungsmöglichkeiten, die zu den sechs prinzipiell möglichen Synthesestrategien (*a—f*) des durch das Brückenfragment F A—C-verbrückten Zielmoleküls führen. Die Strategiepaaire *a, b* und *c, d* komplettieren den Chromophor A—B—C—D vor der Brückenbildung, wogegen in den Strategien *e* und *f* die Knüpfung der Bindung zwischen den Ringen B und C zum integralen Chromophor den abschließenden Brückenschlag darstellt.

Schema 3



Wie sich nun in Vorversuchen an zunächst einfachen Edukten herausstellte, führen Wege, bei denen der Chromophor präformiert wird, wegen der Reaktionsbedingungen, die für den nachfolgenden Brückenschlag erforderlich sind, zur Beschädigung des Bilatrienchromophors (Wege *a—d*). Dagegen bietet die rasch ablaufende, in der Regel sehr effiziente Bildungsreaktion des Chromophors auch in Gegenwart relativ empfindlicher Verbrückungsfunktionen zwischen Brückenfragment F und den Ringen A bzw. C größere Chancen für die Zugänglichkeit des Zielmoleküls (Wege *e* und *f*).



Dem Wege *f* folgend ist es damit möglich, in einer Eintopfreaktion die Veresterung des Esters **4** und der Carbonsäure **3** sowie die nachfolgende intramolekulare „oxidative Dimerisierung von Pyrromethenonen“ [5] zum Bilatrien-abc-Chromophor und damit zum A—C-verbrückten System **5** durchzuführen. Dabei werden wohl nur geringe Ausbeuten erzielt, die prinzipielle Gangbarkeit dieser Synthesestrategie wird mit diesem Ergebnis aber bestätigt.

Synthese eines A—C-überbrückten 2,3-Dihydrobilatriens-abc

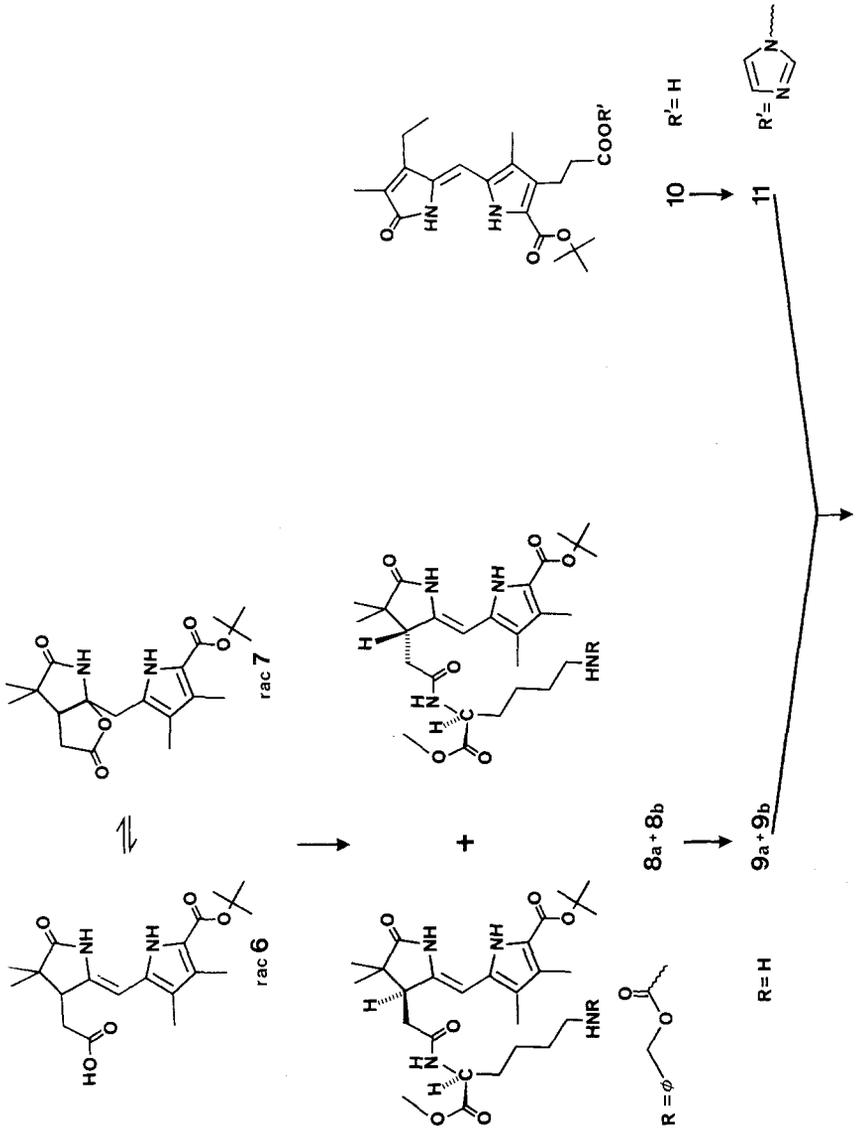
Die Realisierung der Synthese eines zwischen den Ringen A und C überbrückten 2,3-Dihydrobilatriens-abc entlang des Weges *e* erfolgt ausgehend vom Ring-Ketten-Tautomerensystem $6 \rightleftharpoons 7$, das sich schon früher für Amidierungen der Seitenkette in Position „3“ bewährt hatte [6]. Umsatz mit N,N'-Carbonyldiimidazol und mit N_ε-Carbobenzoxy-(S)-lysinmethylester führt zum Gemisch der diastereomeren Amide **8a** + **8b**, das mit Pd bei 0 °C zu den freien Aminen **9a** + **9b** hydrogenolysiert wird. Die Carbonsäure **10** wird nun mit Carbonyldiimidazol in ihr Imidazolid **11** überführt und anschließend mit den diastereomeren Aminen **9a** + **9b** das Brückenfragment des Diastereomerenpaares **12a** + **12b** generiert. Dieses Pyrrolidin befindet sich, wie dies früher an analogen Systemen gezeigt wurde [7], mit dem Pyrrolin **12c** in einem Gleichgewicht, dessen Lage stark vom Lösungsmittel (bzw. Reaktionsmedium) abhängt. Es läßt sich durch Säurekatalyse in Methanol auf die Seite von **12c** drängen, wogegen in Dimethylformamid das Diastereomergemisch **12a** + **12b** dominiert. Dies ist auch der Grund dafür, daß bei den Vorstufen **8**—**12** auf die Trennung der Diastereomerenpaare verzichtet wird. Unter Einhaltung hoher Verdünnung wird dann anschließend die Deblockierung von **12** in Trifluoressigsäure und die nachfolgende Kondensation mit Orthoameisensäureester ausgeführt, wobei das Diastereomergemisch des Endprodukts **13a** + **13b** erhalten wird. Dieses ist chromatographisch in seine Komponenten trennbar.

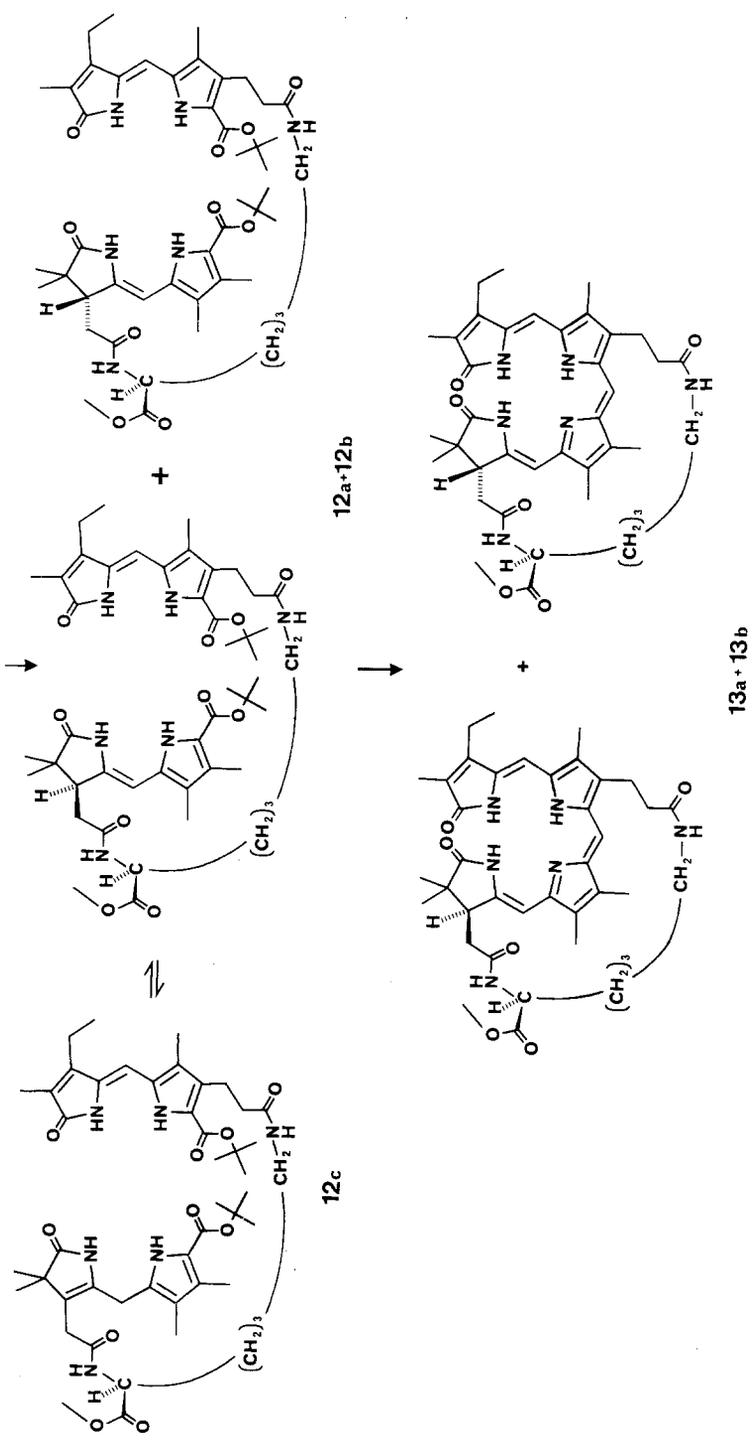
Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte ermittelte man mit einem *Kofler*-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert, Wien). Für die Aufnahmen der spektroskopischen Daten standen die Varian-FT-80A-, Bruker-WM-360-, Perkin-Elmer-330-, Zeiss-IMR- und Finnigan-MAT-115-Spektrometer zur Verfügung.

4'-Ethyl-3,3',5'-trimethyl-2,2'-pyrromethenon-4-essigsäure [**3**; C₁₆H₂₀N₂O₃]

115 mg (1 mmol) 4-Methyl-3-pyrrolin-2-on-3-essigsäure [**8**] werden in 6 ml 4N NaOH und 2 ml CH₃OH in der Hitze gelöst und heiß mit einer Lösung von 160 mg





(1.06 mmol) Kryptopyrrolaldehyd [9] versetzt und 4 h unter Lichtausschluß und Argonatmosphäre gekocht. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C stellt man mit 10%iger HCl auf pH 3 und extrahiert dreimal mit 100 ml CHCl₃. Nach Trocknen mit MgSO₄ rotiert man ab, chromatographiert [SiO₂; Benzol/ CH₃OH/ CCl₃COOH = 30/2/1] und erhält so 120 mg (42% d.Th.) gelber Kristalle; Schmp.: Zers. ab 220 °C.

¹H-NMR (80 MHz, δ, DMSO-d₆): 12.6 (s, breit, COOH), 10.2 (s, breit, 2 NH), 6.02 (s, =CH—), 3.30 (s, CH₂), 2.50 (s, CH₃-5'), 2.32 (q, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 2.17 (s, CH₃-3'), 2.06 (s, CH₃-3), 1.02 (t, J = 7 Hz, CH₂CH₃) ppm.

IR (CH₂Cl₂): ν = 1 710, 1 650, 1 610 cm⁻¹.

UV-VIS (C₂H₅OH): λ_{max} = 415 (27 300), 273 (4 200) nm (ε).

MS (70 eV, 200 °C): m/e (%) = 288 (70, M⁺), 243 (100), 229 (90), 214 (75), 136 (55).

3-{5-[(3-Ethyl-4-methyl-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-methyl]-2,3-dimethyl-3-pyrrolyl}-propionsäure-4-[2-(4-chlormethylphenyl)-ethyl]-benzylester
[4; C₃₃H₃₇ClN₂O₃]

30 mg (0.099 mmol) Xanthobilirubinsäure [10] werden in 30 ml absol. Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und eine Lösung von 9.1 mg (0.10 mmol) Tetramethylammoniumhydroxid in 10 ml absol. DMSO zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre werden 50 mg (0.18 mmol) 4,4'-Dichlormethyl-bibenzyl [11] in 5 ml absol. DMSO auf einmal zugegeben und anschließend 36 h bei 40 °C gerührt. Nach Versetzen mit 100 ml CH₂Cl₂ wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Phasen viermal mit 500 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abrotiert. Durch präp. DC (SiO₂; CH₂Cl₂/C₂H₅OH = 100/1) isoliert man 24 mg (44% d.Th.) gelber Kristalle vom Schmp.: 125°.

¹H-NMR (80 MHz, δ, CDCl₃): 7.10 (m, 8 H-arom.), 6.02 (s, =CH—), 5.04 (s, CH₂OCO), 4.56 (s, CH₂Cl), 2.88 (s, breit, CH₂CH₂), 2.40—2.76 (m, CH₂CH₂), 2.36 (s, CH₃-4), 2.12 (s, CH₃-5'), 1.90 (s, CH₃-3'), 1.60 (q, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 1.16 (t, J = 7 Hz, CH₂CH₃) ppm.

MS (70 eV, 110 °C) = m/e (%) = 544 (1, M⁺), 243 (15), 193 (10), 178 (20), 64 (100).

5,18-Dioxo-23,32,40-triaza-4,19,22-trioxo-27-34,39-trimethyl-28-ethyl-33-
[(4-ethyl-3-methyl-3-pyrrolin-2-on-5-yliden)-methyl]-
hexacyclo[29.3.2^{13,16}.2^{7,10}.1^{26,29}.1^{21,24}.0]tetracosa-
7,9,13,15,21,24,26,27,29,31,33,35,37-tridecaen [5; C₄₈H₅₀N₄O₆]

15 mg (0.052 mmol) 3 löst man in 15 ml absol. DMSO und versetzt unter Argonatmosphäre mit einer Lösung von 4.7 mg (0.052 mmol) Tetramethylammoniumhydroxid in 5 ml absol. DMSO. Nach 1 h Rühren bei 20 °C wird eine Lösung von 20 mg (0.037 mmol) 4 in 10 ml absol. DMSO auf einmal zugegeben und 48 h bei Lichtausschluß unter Argonatmosphäre gerührt. Lösung „A“ wird dann durch Verdünnen mit 60 ml peroxidfreiem absol. Tetrahydrofuran erhalten.

In einem Dreihalskolben werden unter Argon 7.5 ml Trifluoressigsäure in 150 ml absol. Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter kräftigem Rühren wird dann Lösung „A“ und eine Lösung von 9 mg (0.04 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon in 100 ml absol. Tetrahydrofuran gleichzeitig während 3 h eingetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h bei 20 °C weitergerührt und dann auf 0 °C abgekühlt. Nach Versetzen mit 100 ml eiskaltem CHCl₃ wird auf 500 ml einer

Lösung von 0.4 g Ascorbinsäure und 40 ml konz. NH_3 gegossen. Dreimaliges Extrahieren der wäbr. Phase mit je 50 ml CHCl_3 , Waschen der organ. Phase mit H_2O , Trocknen mit Na_2SO_4 und Abrotieren gibt das Rohprodukt. Aus diesem werden durch präp. DC (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 30/1$) 2 mg **5** (7% d. Th.) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, δ , CDCl_3): 7.16 (m, 8 H-aromat.), 5.5 und 7.0 (3 = CH—), 5.10 (s, O— CH_2 -Ph), 5.04 (s, O— CH_2 -Ph), 2.91 (s, breit, Ph- CH_2CH_2 -Ph) ppm, 0.5—2.8 schlecht aufgelöste Alkylprotonensignale.

MS (70 eV, 180 °C): m/e (%) = 778 (100, M^+), 229 (11), 105 (14), 104 (14), 97 (10), 96 (6), 95 (11), 91 (10), 85 (8), 83 (12), 81 (13), 71 (14), 69 (22), 67 (11), 57 (25), 56 (9), 55 (25), 45 (12), 44 (97), 43 (29), 41 (29).

UV-VIS (CHCl_3): λ_{max} = 632 (13 000), 378 (47 000), 312 (18 000) nm (ϵ).

rac-(Z)-1,3,4,5-Tetrahydro-3-carboxymethyl-3',4,4,4'-tetramethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-5'-carbonsäure-tert-butylester [**6**; $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$]

390 mg (1 mmol) *rac*-(Z)-1,3,4,5-Tetrahydro-3-methoxycarbonylmethyl-3',4,4,4'-tetramethyl-5-oxo-2,2'-pyrromethen-5'-carbonsäure-tert-butylester [**12**] werden in 10 ml einer 1:1-Mischung von 4 N wässriger Natriumhydroxidlösung und Ethanol 15 min unter Rühren und Rückflußkühlung auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur stellt man die Lösung mit SO_2 auf pH 4 ein. Man versetzt mit 20 ml Wasser, wobei ein Niederschlag ausfällt, und extrahiert dreimal mit je 10 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2%iger wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels erhält man 360 mg (96% d. Th.) eines Gemisches der Carbonsäure **6** und des tautomeren Laktons **7** [**13**]. 150 mg des Tautomerengemisches wurden durch Säulenchromatographie (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) aufgetrennt. Es wurden 45 mg **7** und 64 mg **6** (blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 143—146 °C) erhalten; der Rest blieb irreversibel adsorbiert.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, δ , CDCl_3): 9.40 (s, breit, NH-Pyrrol), 6.97 (s, breit, NH-Lactam), 4.91 (s, =CH—), 3.01 (m, — CHCH_2 —), 2.55 (m, — CH_2 —), 2.16 (s, CH_3 -4'), 1.96 (s, CH_3 -3'), 1.53 (s, *t*-Butyl), 1.23 (s, CH_3 -4), 1.11 (s, CH_3 -4) ppm.
IR (KBr): $\nu = 2960, 1782, 1717, 1651 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): λ_{max} = 272 (17 600), 310 (sh) nm (ϵ).

MS (70 eV, 240 °C): m/e (%) = 376 (M^+ , 3), 319 (8), 224 (17), 168 (100), 150 (44). $M_{\text{gef.}}$ = 376.1; $M_{\text{ber.}}$ = 376.20.

N_α -[*rac*-(Z)-5'-tert-Butyloxycarbonyl-3,4-dihydro-3',4,4,4'-tetramethyl-5-1H-pyrromethenon-3-yl-acetyl]- N_ϵ -benzyloxycarbonyl-(S)-lysin-methylester [**8a, b**; $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8$]

309 mg (0.82 mmol) des nach obiger Reaktion erhaltenen Gemisches von **6** und **7** werden in 5 ml Chloroform gelöst und mit 266 mg (1.64 mmol) N,N' -Carbonyldiimidazol versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Argonatmosphäre und vor Licht geschützt 48 h gerührt. Danach wird zweimal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Das erhaltene Imidazolid wird ohne weitere Reinigung in 2 ml Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 362 mg (1.23 mmol) N_ϵ -Benzyloxycarbonyl-(S)-lysin-methylester [**14**] in 1.5 ml absol. Pyridin versetzt. Nach 16 h Rühren wird mit 10 ml Chloroform verdünnt, zweimal mit 1 N HCl und einmal mit Wasser

gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Mitteldruck-Säulenchromatographie (SiO_2 ; Petrolether/Ethylethanoat = 1/2) aufgetrennt. Man erhält 442 mg (82% d. Th.) des Gemisches der Diastereomeren **8a** und **8b**. Die folgenden spektroskopischen Daten charakterisieren das Diastereomergemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, δ , CDCl_3): 9.06 (s, breit, NH-Pyrrol), 8.90 (s, breit, NH-Pyrrol), 7.86 (s, breit, NHCO), 7.48 (s, breit, NHCO), 7.33 (m, Aromat), 6.52 (m, breit, NHCO), 5.39 (s, =CH—), 5.35 (s, =CH—), 5.09 (s, CH_2 -Benzyl), 5.07 (s, CH_2 -Benzyl), 4.92 (m, breit, NHCOO), 4.88 (m, breit, NHCOO), 4.56 (m, CHCOO), 3.73 (s, OCH_3), 3.45 (m, CH-3), 3.30 (m, CH-3), 3.19 (m, breit, CH_2NH), 3.07 (m, breit, CH_2NH), 2.53 (m, CH_2CO), 2.35 (m, CH_2CO), 2.20 (s, CH_3 -4'), 2.19 (s, CH_3 -4'), 2.16 (m, 3 CH_2 -Lysin), 1.13 (m, 3 CH_2 -Lysin), 1.87 (s, CH_3 -3'), 1.86 (s, CH_3 -3'), 1.54 (s, *tert*-Butyl), 1.53 (s, *tert*-Butyl), 1.23 (s, CH_3 -4), 1.21 (s, CH_3 -4), 1.10 (s, CH_3 -4), 1.08 (s, CH_3 -4) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1720, 1702, 1685, 1670 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 245 (13000), 315 (13600) \text{ nm} (\epsilon)$.

MS (70 eV, 180°C): m/e (%) = 652 (M^+ , 4), 596 (3), 552 (18), 488 (8), 444 (18), 336 (5), 257 (36), 231 (22), 215 (19), 108 (56), 91 (100), 79 (36), 59 (48), 56 (68).

$M_{\text{gef.}} = 652.5$; $M_{\text{ber.}} = 652.35$.

N $_{\alpha}$ -[*rac*-(*Z*)-5'-*tert*-Butyloxycarbonyl-3,4-dihydro-3',4,4,4'-tetramethyl-5-1H-pyromethenon-3-yl-acetyl]-(*S*)-lysine-methylester [**9a, b**; $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$]

196 mg (0.3 mmol) des Gemisches der Diastereomeren **8a** und **8b** werden in 2.5 ml Methanol gelöst und unter der Katalyse von Pd/Aktivkohle bei 0°C 2 h lang hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel abgezogen; als Rückstand erhält man die Diastereomeren **9a** und **9b**. Ausbeute 123 mg (79% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, δ , CDCl_3): 9.60 (s, breit, NH-Pyrrol), 7.95 (s, breit, NHCO), 7.66 (s, breit, NHCO), 5.43 (s, =CH—), 5.41 (s, =CH—), 5.39 (m, NHCH), 3.71 (s, OCH_3), 3.69 (s, OCH_3), 3.26—2.46 (4 m, CH_2NH_2 , CHCH₂ und CHCH₂), 2.19 (s, CH_3 -4'), 2.16 (s, CH_3 -4'), 1.90 (s, CH_3 -3'), 1.88 (s, CH_3 -3'), 1.52 (s, *tert*-Butyl), 1.23 (s, CH_3 -4), 1.20 (s, CH_3 -4), 1.09 (s, CH_3 -4), 1.06 (s, CH_3 -4) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1710, 1685, 1675, 1650 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 283 (10500), 300 (\text{sh}) \text{ nm} (\epsilon)$.

MS (70 eV, 240°C): m/e (%) = 518 (M^+ , 2), 418 (6), 302 (6), 284 (9), 258 (18), 241 (18), 215 (16), 152 (16), 135 (37), 108 (28), 84 (53), 69 (72), 56 (93), 55 (100).

$M_{\text{gef.}} = 518.9$; $M_{\text{ber.}} = 518.31$.

(*Z*)-3-Ethyl-3',4-dimethyl-5'-*tert*-butyloxy-carbonyl-4'-(2-(1-imidazolyl)-carbonylethyl)-5-1H-2,2'-pyromethenon [**11**; $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$]

195 mg (0.5 mmol) 5'-*tert*-Butyloxycarbonyl-iseoneoxanthobilirubinsäure **10** [17] werden am Ölpumpenvakuum 4 h von etwaigen Feuchtigkeitsspuren befreit. Nun löst man in 2 ml Dimethylformamid (über Molekularsieb, 3 Å, getrocknet), gibt 120 mg (0.75 mmol) $\text{N,N}'$ -Carbonyl-diimidazol zu und rührt unter Argon-schutz 3 h bei Raumtemperatur. Man zieht das Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Vakuum ab, löst den Rückstand in Methylenchlorid, wäscht zweimal mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und erhält nach Abrotieren 187 mg (85% d. Th.) des Produktes vom Schmp. $181\text{—}184^\circ\text{C}$.

¹H-NMR (360 MHz, δ , CDCl₃): 9.50 (s, breit, NH), 9.41 (s, breit, NH), 8.18 (s, breit, CH-Imidazol), 7.49 (s, breit, CH-Imidazol), 7.09 (s, breit, CH-Imidazol), 5.97 (s, =CH—), 3.15 (m, CH₂CH₂CO-4' und CH₂CO-4'), 2.52 (q, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₃-3), 2.11 (s, CH₃-3'), 1.93 (s, CH₃-4), 1.53 (s, *tert*-Butyl), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₃-3) ppm.

IR (KBr): $\nu = 1731, 1695, 1668$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda_{\max} = 252$ (18 700), 380 (26 000), 395 (sh) nm (ϵ).

MS (70 eV, 240 °C): m/e (%) = 438 (M^+ , 3), 314 (73), 286 (25), 272 (45), 270 (21), 69 (72), 68 (100), 67 (29), 57 (20), 56 (26). $M_{\text{gef.}} = 438.4$; $M_{\text{ber.}} = 438.23$.

(4*S*)-1-[*rac*-(*Z*)-5'-*tert*-Butyloxycarbonyl-3,4-dihydro-3',4,4,4'-tetramethyl-5-1*H*-pyromethenon-3-yl]-12-(*Z*)-5'-*tert*-butyloxycarbonyl-3',4-dimethyl-3-ethyl-5-1*H*-pyromethenon-4'-yl]-3,9-diaza-2,10-dioxo-4-methoxycarbonyl-dodecan [12 **a**, **b**; C₄₈H₆₈N₆O₁₀]

213 mg (0.41 mmol) des Amins **9** (a und b) und 169 mg (0.43 mmol) des Imidazolid **11** werden in 1.5 ml absol. Pyridin gelöst und unter Argonschutz 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst, mit wenig 0.1 *N* HCl, dann mit Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wird das Rohgemisch durch Mitteldruckchromatographie (SiO₂; Gradienteneluierung: 1. Petrolether/Ethylethanoat = 1/1; 2. Ethylethanoat) gereinigt. Man erhält 131 mg (43% d. Th.) des Diastereomerengemisches **12 a** und **12 b** sowie 85 mg (28% d. Th.) des Tautomeren **12 c** mit endocyclischer Doppelbindung, das sich beim Stehen in Lösung in die Diastereomeren **12 a** und **12 b** umlagert.

¹H-NMR (360 MHz, δ , CDCl₃): 8.27 (s, breit, NH), 8.00 (s, breit, NH), 7.33 (s, breit, NH), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, NH), 6.12 (m, NH), 6.05 (m, NH), 5.98 [d, $J = 3.0$ Hz, =CH—(CD)], 5.41 [d, $J = 1$ Hz, =CH—(AB)], 5.36 [d, $J = 1.5$ Hz, =CH—(AB)], 4.52 (m, CHNHCOO), 3.71 (s, —OCH₃), 3.70 (s, —OCH₃), 3.36 (m, überlagert CHCH₃), 3.07 (m, überlagert CH₂NHCO), 3.03 (m, CH₂CO-4'), 2.51 (q, $J = 8.0$ Hz, CH₂CH₃), 2.42 (m, CH₂CH₂CO-4'), 2.20 [s, CH₃-4' (AB)], 2.18 [s, CH₃-4' (AB)], 2.05 [s, CH₃-3' (CD)], 2.04 [s, CH₃-3' (CD)], 1.92 [s, CH₃-3' (AB)], 1.87 [s, CH₃-4 (CD)], 1.86 [s, CH₃-4 (CD)], 1.54 (s, *tert*-Butyl), 1.53 (s, *tert*-Butyl), 1.24 [s, CH₃-3 (AB)], 1.23 [s, CH₃-3 (AB)], 1.17 (t, $J = 8.0$ Hz, CH₂CH₃), 1.12 [s, CH₃-3 (AB)], 1.09 [s, CH₃-3 (AB)] ppm.

IR (KBr): $\nu = 1685, 1675, 1655$ cm⁻¹.

UV-VIS (CHCl₃): $\lambda_{\max} = 256$ (19 000), 282 (13 500), 308 (13 400), 382 (18 700), 397 (sh) nm (ϵ).

(2*Z*,7*Z*,*rac*-12,16*S*)-27-[(5*Z*)-4-ethyl-3-methyl-3-pyrrolin-2-on-5-yliden)-methyl]-16-methoxycarbonyl-9,15,21,28,29-pentaaza-10,14,22-trioxo-tetracyclo[23.3.1^{3,6}.0^{8,12}]nonacos-2,4,7,25,26,29-hexaen [13, **b**, C₃₉H₅₀N₆O₆]

35.5 mg (0.04 mmol) des Diamids **12** (a und b) werden in 14 ml Trifluoressigsäure gelöst und unter Argonschutz und Lichtausschluß 15 min bei 60 °C gerührt. Nun gibt man 4 ml frisch dest. Orthoameisensäure-triethylester zu und rührt 1 h bei 60 °C. Nach Zugabe von 50 ml Methanol wird weitere 10 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird mit 150 ml Methylenchlorid verdünnt, zuerst mit Wasser, dann mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abrotieren des Lösungs-

mittels werden die beiden Diastereomeren durch Säulenchromatographie (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}/\text{Triethylamin} = 100/1/0.25$) getrennt. Die Produkte werden nach der Chromatographie noch einmal in Methylenchlorid gelöst, mit wenig 0.1 *N* HCl und zweimal mit Wasser gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Abrotieren des Lösungsmittels ergibt 7 mg (25% d. Th.) bzw. 6 mg (22% d. Th.) des schneller bzw. langsamer laufenden Diastereomeren.

Spektroskopische Daten des schneller laufenden Diastereomeren 13a:

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, δ , CDCl_3): 6.68 (s, =CH-10), 6.06 (s, =CH-15), 5.61 (s, =CH-5), 4.69 (m, CHNHCOO), 3.66 (s, OCH_3), 3.40–2.77 (mehrere m), 3.07 (t, $J = 8.4$ Hz, CHCH_2 -3), 2.60 (d, $J = 8.4$ Hz, CHCH_2 -3), 2.54 (q, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3 -17), 2.20 (s, CH_3 -8), 2.12 (s, CH_3 -13), 1.98 (s, CH_3 -7), 1.87 (s, CH_3 -18), 1.24 (s, CH_3 -2; das zweite s wird durch den Wasser-Peak verdeckt), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3 -17), 1.17 (s, CH_3 -2), 1.14 (s, CH_3 -2) ppm (Positionsangaben beziehen sich auf die übliche Bilatrien-Nomenklatur!).

IR (KBr): $\nu = 1735, 1665, 1640 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 272$ (0.82), 343 (1), 563 (0.41) nm (relative Intensitäten).

MS (70 eV, 180 °C): m/e (%) = 698 (M^+ , 16), 283 (7), 184 (9), 155 (16), 117 (17), 109 (28), 97 (37), 91 (30), 85 (42), 83 (42), 81 (30), 71 (57). $M_{\text{gef.}} = 698.6$; $M_{\text{ber.}} = 698.38$.

Spektroskopische Daten des langsamer laufenden Diastereomeren 13b:

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, δ , CDCl_3): 6.57 (s, =CH-10), 6.01 (s, =CH-15), 5.46 (s, =CH-5), 4.29 (m, CHNHCOO), 3.65 (s, OCH_3), 3.20–2.58 (mehrere m, darunter CH_2CO -12 und CHCH_2 -3), 2.50 (q, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3 -17), 2.09 (s, CH_3 -8), 2.05 (s, CH_3 -13), 1.92 (s, CH_3 -7), 1.80 (s, CH_3 -18), 1.30 (s, CH_3 -2; das zweite s wird durch den Wasser-Peak verdeckt), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3 -17), 1.10 (s, CH_3 -2), 1.07 (s, CH_3 -2) ppm (Positionsangaben wie bei 13a).

IR (KBr): $\nu = 1730, 1670, 1660, 1635 \text{ cm}^{-1}$.

UV-VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 271$ (0.73), 343 (1), 561 (0.47) nm (relative Intensitäten).

MS (70 eV, 180 °C): m/e (%) = 698 (M^+ , 100), 684 (18), 347 (15), 346 (15), 334 (14), 283 (19), 243 (19), 228 (23), 109 (51), 108 (29), 91 (21), 84 (41), 69 (34), 67 (24), 57 (32), 56 (26), 55 (37). $M_{\text{gef.}} = 698.8$; $M_{\text{ber.}} = 698.38$.

Literatur

- [1] 71. Mitt.: Falk H, Grubmayr K, Wöss H (1987) *Monatsh Chem* 118: 813
- [2] Für Übersichten s.: Photomorphogenesis (1983) In: *Shropshire W, Mohr H* (Hrsg) *Encycl Plant Physiol* 16A und B
- [3] Falk H, Thirring K (1981) *Tetrahedron* 37: 761
- [4] Petrier C, Jardon P, Dupuy C, Gautron R (1981) 78: 519
- [5] Falk H, Grubmayr K (1977) *Synthesis* 1977: 614
- [6] Falk H, Zrunek U (1984) *Monatsh Chem* 115: 101
- [7] Falk H, Grubmayr K, Kapl G, Zrunek U (1982) *Monatsh Chem* 113: 1329; Falk H, Kapl G, Medinger W (1985) *Monatsh Chem* 116: 1065
- [8] Gossauer A, Weller JP (1973) *Chem Ber* 111: 486
- [9] Lightner DA, Quistad GB (1973) *J Heterocycl Chem* 10: 273
- [10] Grunewald JO, Cullen R, Bredfeldt J, Strope ER (1975) *Org Prep Proc Int* 7: 103
- [11] Reichstein T, Oppenhauer R (1933) *Helv Chim A* 16: 1373

- [12] *Grubmayr K* (1982) *Monatsh Chem* 113: 1073
- [13] *Falk H, Zrunek U* (1983) *Monatsh Chem* 114: 983
- [14] Dargestellt analog *Wünsch E* (1974) In: *Houben-Weyl* 15/1: 126, aus N_ε-Benzyloxycarbonyl-N_α-*tert*-butyloxycarbonyl-(*S*)-lysin-methylester [15, 16]
- [15] *Wünsch E* (1974) In: *Houben-Weyl* 15/1: 472
- [16] *Moroder L, Hallett A, Wünsch E, Keller O, Wersin G* (1976) *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 357: 1651 (Methode A)
- [17] Dargestellt analog: *Gossauer A, Miehe D* (1974) *Ann Chem* 1974: 352