

Zum Mechanismus der nucleophilen Addition an 2,3-Dihydrodipyrin-1(10H)-one

Karl Grubmayr^{a,*} und Ulrike Gabriella Wagner^b

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

^b Institut für Physikalische Chemie, Karl-Franzens-Universität,
A-8010 Graz, Austria

(Eingegangen 1. September 1987. Angenommen 30. September 1987)

On the Mechanism of the Nucleophilic Addition to 2,3-Dihydrodipyrin-1(10H)-ones

¹H NMR-spectroscopic investigations of the acid catalyzed addition of methanol to dihydrodipyrinones (*Z*)-**2**, (*E*)-**2**, and **4** show the C-protonation of their enamide parts to be the first and rate determining step forming the key intermediate, the N-acyl-immonium ion N⁺. Its ability to add nucleophiles diastereoselectively can be used to prepare the adducts *l*-**3** and *l*-**5**. Exclusive formation of the *like*-isomer can be explained by a stereoelectronically favoured approach of the nucleophile and by the thermodynamically favoured arrangement of the bulky ring substituents. Both explanations are based on low temperature X-ray crystal structure determinations: in the first place, the orientation of the added nucleophile could be found to be nearly parallel to the π -plane of the lactam unit and quasi-axial with respect to the *envelope*-like conformation of the five-ring lactam; in the second place, the relative orientation of the methoxycarbonylmethyl-group at C-3 and the pyrrolylmethyl-substituent at C-4 could be found to be a *trans*-quasi-diequatorial one.

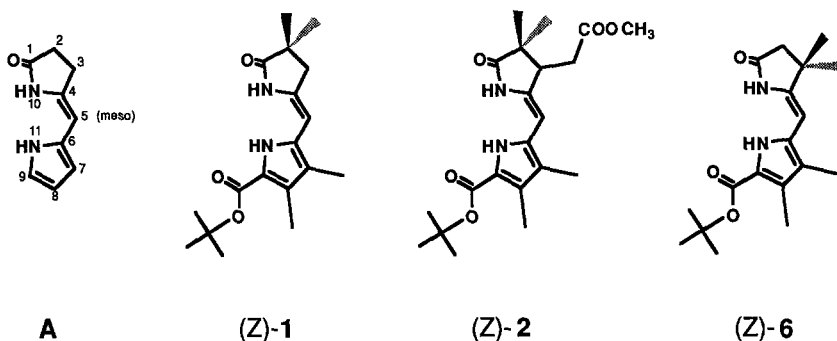
[*Keywords:* 2,3-Dihydrodipyrin-1(10H)-ones; Nucleophilic Addition; Reaction mechanism; Stereochemistry; Crystal structure]

Einleitung

Von den zweikernigen Partialstrukturen proteingebundener, pflanzlicher Gallenpigmente scheint jene der 2,3-Dihydrodipyrin-1(10H)-one **A** [1] die chemisch anspruchvollste zu sein. Dies kommt allein schon durch die vielfältigen Synthese- und Reaktionsmöglichkeiten zum Ausdruck, die für diese Verbindungsklasse in zahlreichen Publikationen der Arbeitsgruppen um *A. R. Battersby* [2], *H. Falk* [3–5], *A. Gossauer* [6–13], *J.*

Lugtenburg [14–16], H. Plieninger [17] und J. M. Ribó [18–20] beschrieben wurden.

Im Bereich der Grundzustandsreaktionen wurde kürzlich eine Reaktivitätsvariante, die Addition von O-, S- und N-Nucleophilen an die exozyklische Doppelbindung des Dihydrodipyrrinons (*Z*)-1, vorgestellt



[21]. Aufgrund ihrer möglichen Bedeutung für die Chromophor-Protein-Wechselwirkung pflanzlicher Biliproteine wurde nun versucht, detailliertere Kenntnisse über den Reaktionsverlauf und die Struktur der Additionsprodukte zu erhalten.

Darüber soll in der vorliegenden Mitteilung berichtet werden.

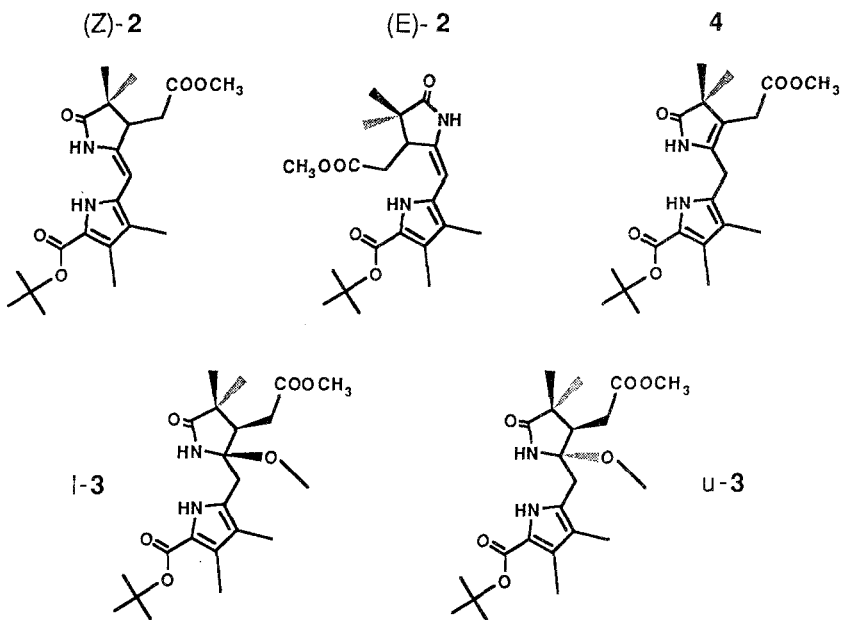
Ergebnisse

Im Zuge unserer Arbeiten über reaktionsmechanistische Belange der nucleophilen Addition an Dihydrodipyrrinone erwies sich die racemische Modellverbindung (*Z*)-2 als besonders geeignet. Ihre leichte Zugänglichkeit [5] und das gut dokumentierte Wissen über ihr Reaktionsverhalten [3] erleichterten einerseits das experimentelle Arbeiten, und andererseits ermöglichte ihre chirale Struktur zusammen mit stereochemischen Überlegungen einen besseren Einblick in das doch recht variantenreiche Reaktionsgeschehen.

Darstellung der Additionsverbindungen

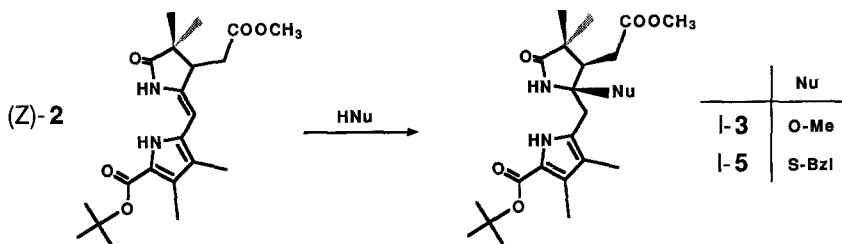
Die ersten Versuche einer sauer katalysierten Addition von Nucleophilen an das Dihydrodipyrrinon (*Z*)-2 orientierten sich an den praktischen Erfahrungen und den reaktionsmechanistischen Vorstellungen über die Additionsreaktion von Methanol an das Modellsystem (*Z*)-1. Die Reversibilität der Addition, sowie zusätzlich auftretende Isomerisierungs- und Tautomerisierungsreaktionen [3, 21] ließen zusammen mit der Annahme eines N-Acyl-immoniumions als reaktionsbestimmende Zwi-

schenstufe für die Methanoladdition ein Edukt-Produktgemisch erwarten, das neben den racemischen, diastereomeren Addukten *l*-3 und *u*-3 auch die zum Edukt konfigurationsisomere Verbindung (*E*)-2 [3], sowie das Tautomere 4 [3] erhalten sollte.



Aufgrund dieser Annahme wurde vorerst nur auf die Darstellung und Isolierung der Additionsprodukte Wert gelegt. Sie gelang unter Anwendung der bekannten Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen [21]: Umsatz von (*Z*)-2 mit Methanol und katalytischen Mengen Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur, Abbruch der Reaktion durch Neutralisieren des Katalysators, sowie säurefreie Aufarbeitung ohne thermische Belastung. Allerdings konnte von den beiden möglichen diastereomeren Additionsprodukten nur eines, das Addukt *l*-3, isoliert werden. Hinweise auf das Vorhandensein des Diastereomeren *u*-3 konnten nicht erhalten werden — weder aus den präparativen Befunden noch aus den daraufhin unternommenen ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen.

Analog zur Methanoladdition verlief auch die in Methylenchlorid unter Trifluoressigsäurekatalyse vorgenommene Umsetzung von (*Z*)-2 mit überschüssigem Benzylmercaptan: auch hier konnte nur das *like*-Addukt *l*-5 isoliert werden. Experimentelle Hinweise auf das Vorliegen des *unlike*-Isomeren wurden nicht erhalten.



In diesem Zusammenhang seien auch noch jene vergeblich durchgeführten Versuche erwähnt, in denen Methanol unter vergleichbaren Bedingungen an das Dihydropyrrinon (Z)-6 [3] addiert werden sollte; (Z)-6 bleibt — wie in $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch kontrollierten Experimenten festgestellt wurde — in trifluoressigsäuren CD_3OD -Lösungen bis auf den H/D-Austausch an den beiden Stickstoffatomen und in der *meso*-Position [21] über Wochen hindurch unverändert.

Röntgenkristallstrukturen der Addukte l-3 und l-5

Mit der Bestimmung der Tieftemperatur-Kristallstrukturen des Methanol- und Benzylmercaptanaddukts l-3 und l-5 (siehe Abb. 1 und 2) wurden wichtige, die Stereochemie dieser Verbindungen betreffende Informationen zugänglich. Hervorzuheben sind dabei im Hinblick auf die reaktionsmechanistische Interpretation der Additionsreaktion all jene Strukturdaten, die eine detaillierte Beschreibung der Konfiguration und der Konformation des Pyrrolidinonfragments ermöglichen.

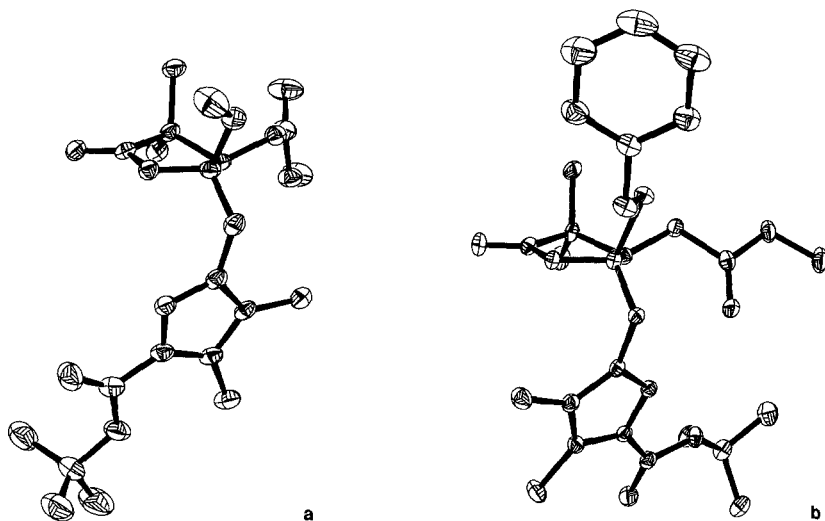


Abb. 1. ORTEP-Zeichnungen der Kristallstrukturen von l-3 (a) und l-5 (b) in der (3*R*,4*R*)-Konfiguration; die Schwingungsellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeit gezeichnet

Hinsichtlich der relativen Konfiguration der Chiralitätszentren C-3 und C-4 ergibt sich sowohl für *l*-3 als auch für *l*-5 eine *trans*-Anordnung der beiden relativ großen Kohlenstoffsubstituenten, dem 3-Methoxycarbonylmethyl- und dem 4-Pyrrolylmethylrest.

Die Konformation des Pyrrolidinringes kann nach den üblichen Bewertungskriterien für nicht planare, pseudorotationsfähige Fünfringe [22] mit einer dominant *envelope*-artigen Form charakterisiert werden (siehe Abb. 3), in der — vereinfacht ausgedrückt — das Ringkohlenstoffatom C-3 außerhalb der „C2-C1-N10-C4-Ebene“ zu liegen kommt. Die Größe der zugehörigen Puckering-Amplituden (q , siehe Abb. 3a) rechtfertigt zusammen mit einem Vergleich relevanter Torsionswinkel (θ_j , siehe Abb. 3b) auch die Unterscheidung der geminalen Ringsubstituenten bezüglich einer besten Ringebene in quasi-axial und quasi-äquatorial orientierte Substituenten (siehe Abb. 3c). Dementsprechend sind die beiden *trans*-ständigen, kohlenstoffgebundenen Reste an C-3 und C-4 als quasi-äquatorial und die Methoxygruppe bzw. der Benzylthiosubstituent als quasi-axial einzustufen.

Die Kristallpackung von *l*-3 und *l*-5 ist von der Ausbildung zentrosymmetrischer Dimerer geprägt, deren unterschiedliche Orientierung von den verschiedenen Möglichkeiten zur Wasserstoffbrückenbindung festgelegt ist (siehe Abb. 4 und 5). Demnach erfolgt der Aufbau der dimeren Einheit

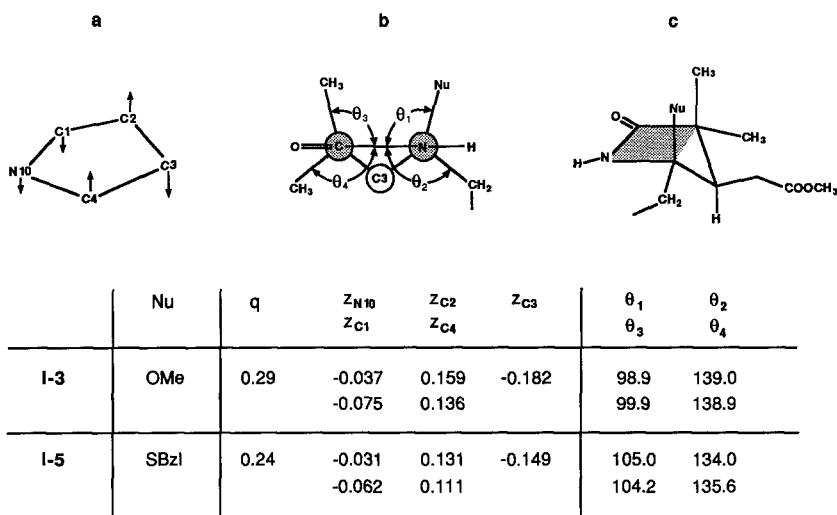


Abb. 3. Beschreibung der *envelope*-Konformation des Pyrrolidinringes in den Kristallstrukturen von *l*-3 und *l*-5: a Atomamplituden z_i (Å) und Ringpuckering-Amplituden q (Å); b Beträge ausgewählter Torsionswinkel θ_j (grad); c schematische Darstellung der quasi-axialen und quasi-äquatorialen C2-, C3- und C4-Substituenten

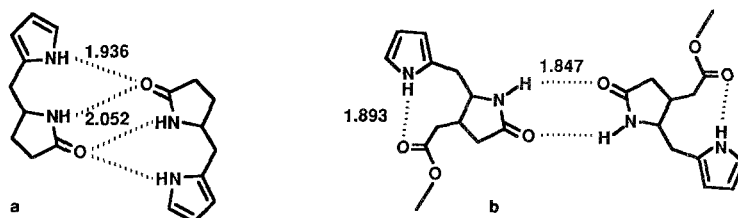


Abb. 4. Schematische Darstellung der Wasserstoffbrücken in den Kristallstrukturen der zentrosymmetrischen Dimeren von *l*-3 (a) und *l*-5 (b) und die Angabe der zugehörigen O...HN-Abstände in Å

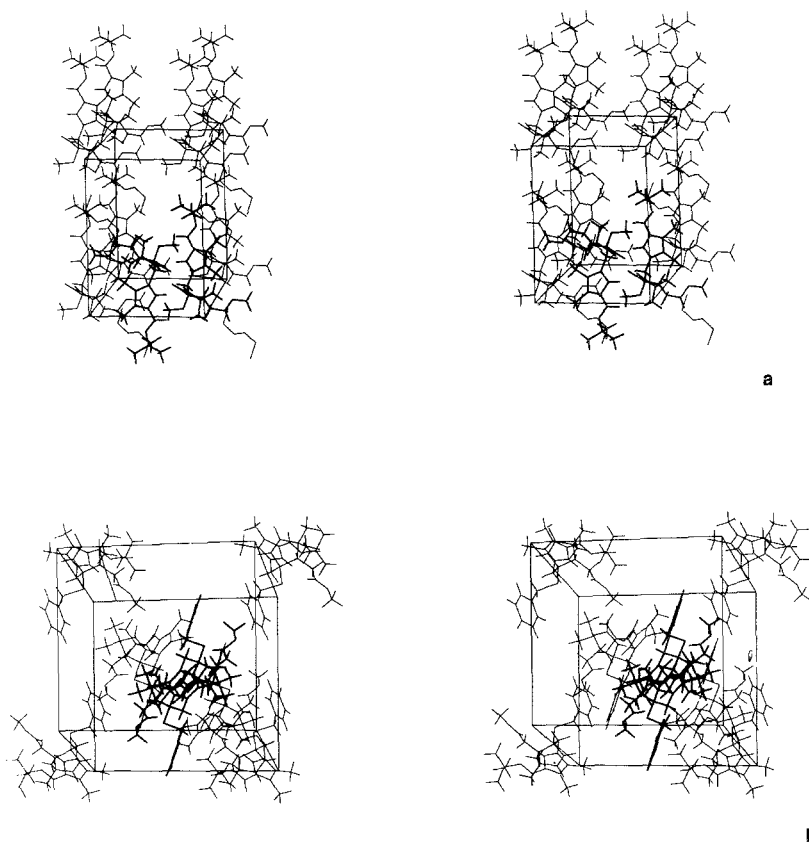


Abb. 5. Stereo packungsbilder von *l*-3 (a) und *l*-5 (b). Ein zentrosymmetrisches Dimer ist jeweils fett gezeichnet. Die kristallographischen Achsen haben folgende Orientierung: X nach hinten, Y von rechts nach links; Z aufwärts

bei *l*-3 über vier intermolekulare Wasserstoffbrücken, die weitgehend dem Packungsmuster einfach substituierter (*Z*)-Dipyrrinone entsprechen [23, 24]. Im Unterschied dazu werden bei *l*-5 pro Dimer nur zwei intermolekulare H-Brücken, die benachbarte Lactameinheiten miteinander verbinden, benötigt. Dafür gehen die pyrrolischen Wasserstoffatome eine intramolekulare Brückenbindung mit den Methylestercarbonylsauerstoffen ein.

Reaktionsmechanistische Untersuchungen

Die reaktionsmechanistischen Studien zur sauer katalysierten nucleophilen Addition an Dihydrodipyrrinone beruhen größtenteils auf ¹H-NMR-spektroskopischen Messungen, mit deren Hilfe es gelang, das relativ komplexe Reaktionsgeschehen in Abhängigkeit von der Zeit zu verfolgen. Am Beispiel der Methanoladdition an das Modellsystem (*Z*)-2 konnten so erste wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden.

Als vorteilhaft erwies sich dabei der Umstand, daß Meß- und Reaktionsbedingungen praktisch gleich waren. Demnach wurden CD₃OD-Lösungen von (*Z*)-2 (5 mg/0.5 ml) vor und nach der Zugabe von Trifluoressigsäure (2 µl) in entsprechenden Zeitabständen vermessen. Die währenddessen entstandenen Produkte, das Addukt *l*-3, das Konfigurationsisomere (*E*)-2 und das Tautomere 4 wurden anhand der für sie typischen Signale erkannt und zeitlich erfaßt. Als besonders indikativ erwiesen sich dabei die gut separierten Singulets der geminalen C-2-Methylgruppen [(*Z*)-2: 1.07, 1.21; (*E*)-2: 1.07, 1.27; *l*-3: 0.89, 1.06; 4: 1.09 ppm] und jene der Methylester [(*Z*)-2: 3.73; (*E*)-2: 3.58; *l*-3: 3.66; 4: 3.70 ppm]. An den Änderungen ihrer relativen Intensitäten war unter den erwähnten Bedingungen der gesamte Reaktionsverlauf bis in seine Endphase gut zu verfolgen.

Dabei ist festzustellen, daß in der Anfangsphase die Addition und die *Z* → *E*-Isomerisierung dominieren; nach 6 Stunden Reaktionszeit beträgt der Umsatz zu *l*-3 etwa 15%, der zu (*E*)-2 etwa 3%. Mit fortschreitender Reaktionsdauer gewinnt die Tautomerisierung zu 4 immer mehr an Bedeutung; bis zum Ende der Reaktion wächst der Anteil von 4 auf etwa 35% an. Das Reaktionsende ist nach ungefähr 100 Stunden erreicht. Ab diesem Zeitraum ändern sich die Konzentrationen der einzelnen Komponenten über längere Zeiträume hinweg — im vorliegenden Fall wurde die Reaktion drei Wochen lang beobachtet — nur mehr geringfügig. Anteilsmäßig betragen sie dann für *l*-3 und 4 je 35%, für (*Z*)-2 25% und für (*E*)-2 5%.

Diese Zusammensetzung entspricht den Stationärkonzentrationen eines Gleichgewichtszustandes, der durch den gleichzeitigen Ablauf all jener Reaktionen zustandekommt, die mit Hilfe der sauren Katalyse die Verbindungen (*Z*)-2, (*E*)-2, *l*-3 und 4 in methanolischer Lösung bei Raumtemperatur ineinander zu überführen vermögen: die Addition bzw. Eliminierung von Methanol, die *Z* → *E*- bzw. *E* → *Z*-Isomerisierung und

die 2,3-Dihydrodipyrin-1(10*H*)-on \rightarrow 2,5-Dihydrodipyrin-1(10*H*)-on-Tautomerisierung bzw. ihre Umkehrung.

Dieser Gleichgewichtszustand wird natürlich auch erreicht, wenn die Reaktion ausgehend von reinem (*E*)-**2** bzw. von reinem *l*-**3** oder reinem **4** gestartet wird. Wie bei (*Z*)-**2** kommt jede dieser Umsetzungen erst durch die Zugabe von Trifluoressigsäure in Gang. Über die Reihenfolge der Produktbildung und die Beobachtung charakteristischer Austauschreaktionen können für einzelne Teilreaktionen eindeutig Geschwindigkeitsunterschiede festgestellt werden:

Auffallend und leicht zu erkennen ist dabei die verhältnismäßig langsame Bildung des Tautomeren **4**. Es entsteht immer als letztes der Reaktionsprodukte — gleichgültig ob die Reaktion von (*Z*)-**2**, (*E*)-**2** oder von *l*-**3** ausgeht. Weniger deutlich, aber doch zuverlässig erkennbar bildet sich hingegen (*Z*)-**2** in den Anfangsphasen jener Reaktionen, die ihren Ausgang von (*E*)-**2**, *l*-**3** oder **4** nehmen, immer als erstes Produkt. Die beiden anderen Verbindungen, *l*-**3** und (*E*)-**2**, werden meist parallel dazu mit geringen Verzögerungen registriert.

Von den Austauschreaktionen sind vor allem jene, die erst durch die Säurezugabe ausgelöst werden, von Interesse: es sind dies der Deuteriumsaustausch in der *meso*-Position und am Ringkohlenstoff C-3, sowie der CH₃O/CD₃O-Austausch in der Position 4 des Addukts *l*-**3**. Der ebenfalls beobachtbare, nur durch Lösen der Edukte in CD₃OD stattfindende H/D-Austausch an den beiden Stickstoffatomen ist in diesem Zusammenhang wenig bedeutsam.

In allen diesbezüglichen Experimenten erweist sich der *meso*-H/D-Austausch gegenüber dem an C-3 als kinetisch begünstigt. Als Beispiel hierfür sei wieder die Umsetzung von (*Z*)-**2** angeführt, in der das zu Reaktionsbeginn entstandene Additionsprodukt *l*-**3** noch in Form seiner *meso*-monodeutierten Diastereomeren nachgewiesen werden kann, die anschließend nach erneutem Austausch in die *meso*-dideutierete Verbindung übergehen. Der H/D-Austausch in Position 3 wird sehr viel später, erst bei Erreichen des Gleichgewichtszustandes von (*Z*)-**2**, (*E*)-**2**, *l*-**3** und **4** beobachtbar. (*E*)-**2** und **4** können dabei nur als *meso*-dideutierete Verbindungen registriert werden; experimentelle Hinweise für das Vorliegen ihrer *meso*-monodeutierten Formen werden nicht erhalten.

Der säurekatalysierte Austausch der CH₃O- gegen eine CD₃O-Gruppe im Methanoladdukt *l*-**3** ist aufgrund seiner hohen Geschwindigkeit mit den üblichen NMR-Aufnahmetechniken kinetisch nicht erfaßbar. Er kann nur durch das Fehlen des C4-CH₃O-Singulets von *l*-**3** (bei 3.30 ppm) und das Vorliegen eines gleich intensiven CH₃OD-Signals (bei 3.34 ppm) unter Beibehaltung der chemischen Verschiebungen aller anderen Signale belegt werden. Seine Geschwindigkeit muß weit über der des *meso*-H/D-Austausches liegen, weil in der Anfangsphase der Reaktion die *meso*-

Protonensignale der Eliminierungsprodukte (*Z*)-**2** und (*E*)-**2** deutlich sichtbar sind.

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß andere mögliche Austausch- oder Nebenreaktionen, wie eine $\text{CH}_3\text{O} \rightarrow \text{CD}_3\text{O}$ -Umesterung, ein H/D-Austausch in der α -Stellung des Methylesters oder eine *tert*-Butylesterspaltung, unter den angewendeten Reaktionsbedingungen (2–5 mg Edukt/0.5 ml CD_3OD ; 2–4 μl Trifluoressigsäure; Raumtemperatur) nicht stattfinden. Die Verwendung von CD_3OD als Lösungsmittel ist ideal. Es führt zu hohen Gleichgewichtskonzentrationen von *l*-**3** und ermöglicht auf diese Weise den Zugang zu den wichtigsten kinetischen Daten der Additions- und Eliminierungsreaktion. Chloroform wäre dafür völlig ungeeignet; so eliminiert beispielsweise *l*-**3** in säurehaltigen Chloroformlösungen spontan und quantitativ Methanol unter der ausschließlichen Bildung von (*Z*)-**2**.

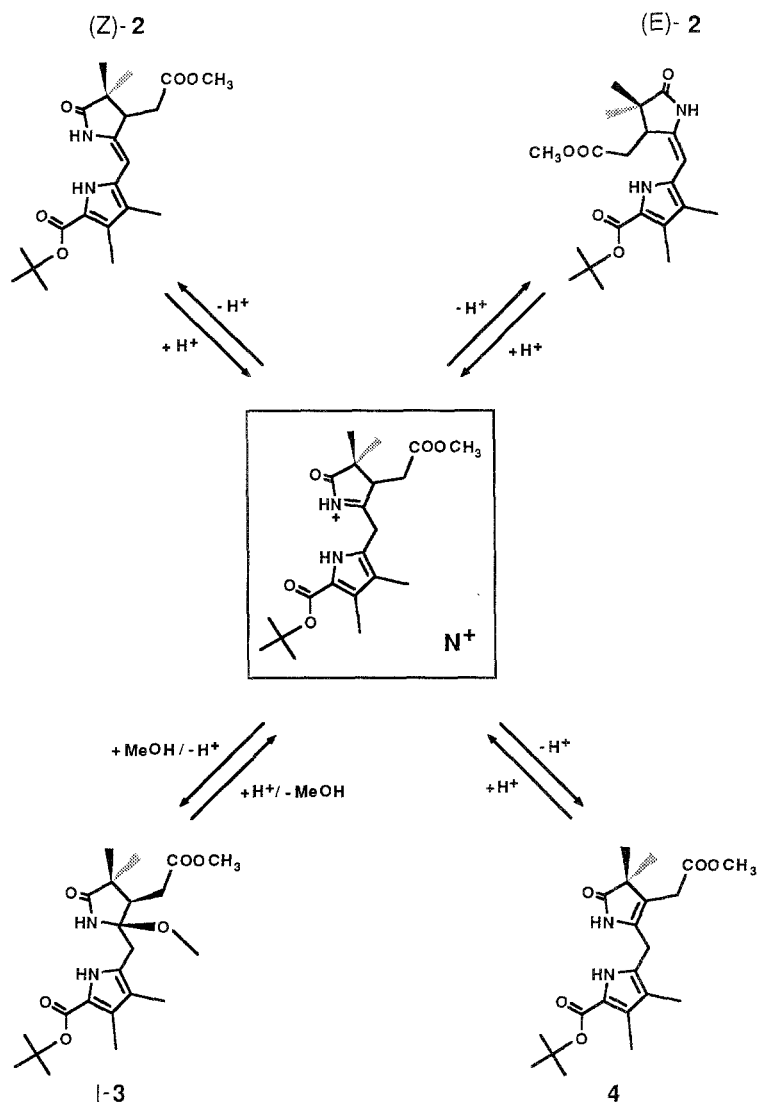
Diskussion

Allgemeine reaktionsmechanistische Aspekte

Die Grundlage für die reaktionsmechanistische Interpretation der nucleophilen Addition bildet in erster Linie der Nachweis der sauer katalysierten Gleichgewichtseinstellung von (*Z*)-**2**, (*E*)-**2**, *l*-**3** und **4** in methanolischer Lösung. Er fordert eine, alle vier Spezies miteinander verbindende Reaktionssequenz, deren Teilschritte auch die beobachteten Austauschreaktionen zu erklären vermögen. Eine einfache, diesen Anforderungen gerecht werdende Vorstellung setzt die Existenz einer positiv geladenen Zwischenstufe vom Typus eines N-Acylimmoniumions N^+ voraus, das unter dem Einfluß von Protonen in methanolischer Lösung aus jeder der vier Verbindungen entstehen bzw. zu jeder dieser vier Verbindungen abreagieren kann.

N-Acylimmoniumionen sind in einigen günstigen Fällen über Protonierungsreaktionen in ausreichender Menge zugänglich und damit NMR-spektroskopisch nachweisbar [25, 26]. In der Regel werden sie aber meist nur anhand struktureller Edukt-Produktvergleiche als Zwischenstufen unterschiedlichster Reaktionen, wie beispielsweise der anodischen Oxidation von Amiden [27], der α -Amidoalkylierung [28–30] oder in Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen [31, 32], postuliert. Dies gilt auch für die zur Diskussion stehenden fünfgliedrig-zyklischen Vertreter, die aufgrund ihrer fixierten transoiden Doppelbindungsanordnung in mancher ihrer Reaktionen beachtliche Stereoselektivitäten ermöglichen [33].

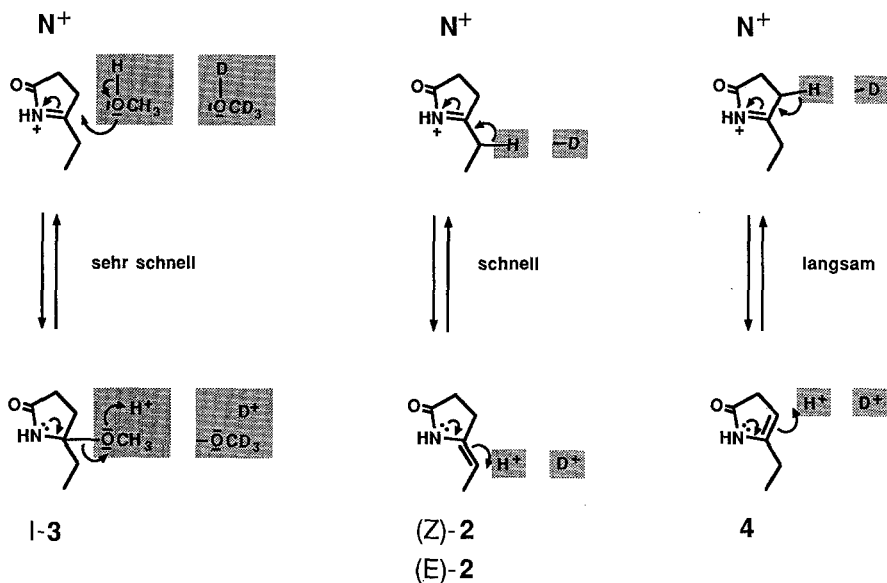
Gemäß den Deuteriumaustauschexperimenten erfolgt die Bildung von N^+ entweder durch Protonierung der entsprechenden enamidischen Kohlenstoffe von (*Z*)-**2**, (*E*)-**2** und **4** oder dem $\text{OCH}_3/\text{OCD}_3$ -Austausch zufolge durch Eliminierung von Methanol aus dem O-protonierten Addukt *l*-**3**. Mit diesen Austauschexperimenten wird aber auch die Reversibilität und die unterschiedliche Geschwindigkeit der einzelnen Teilreaktionen erkennbar.



Stereochemische Aspekte

Der Additionsvorgang besteht demnach aus einer dreistufigen Reaktionsfolge, in der der erste Reaktionsschritt, die C-Protonierung der Enamide — (Z)-2 und (E)-2 werden dabei schneller protoniert als 4 — geschwindigkeitsbestimmend ist. Die nachfolgende Methanoladdition und die abschließende O-Deprotonierung laufen im Vergleich dazu wesentlich rascher ab. Analoges gilt für die Eliminierungsreaktion: sie

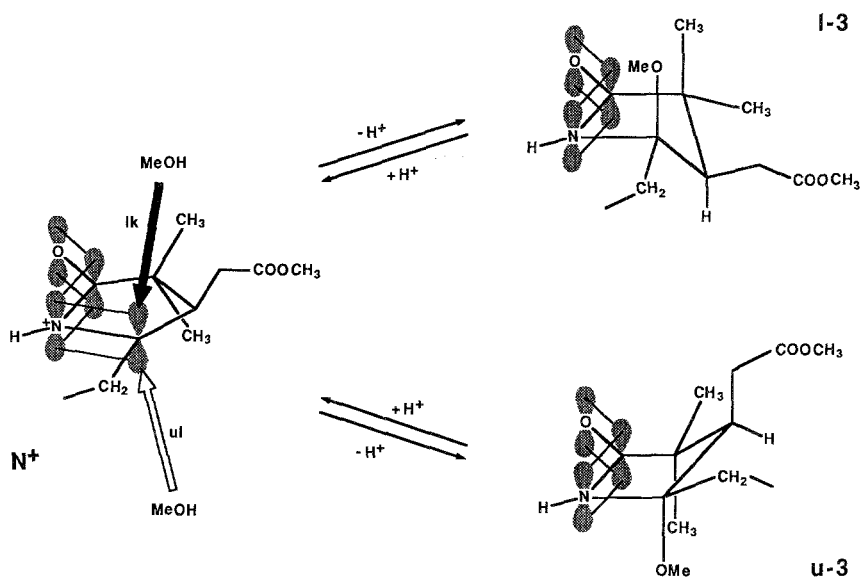
wird durch eine sehr schnelle O-Protonierung und Methanoleliminierung eingeleitet und mit einer langsamen C-Deprotonierung zum jeweiligen Enamid — die Enamide (*Z*)-**2** und (*E*)-**2** werden dabei rascher gebildet als das Enamid **4** — abgeschlossen.



Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten der einzelnen Teilreaktionen sind hauptsächlich auf stereoelektronische Faktoren zurückzuführen. Dies wird im Fall der Methanoleliminierung aus **l-3** besonders deutlich. Mit der quasi-axialen Anordnung der Methoxygruppe und der nahezu parallelen Orientierung der $\sigma(\text{C}-\text{O})$ -Bindung zur Lactam- π -Ebene werden ideale stereoelektronische Voraussetzungen für eine Eliminierung geschaffen, die dann unter der Assistenz des freien, zum Lactam gehörigen Elektronenpaares auf der einen und eines Protons auf der anderen Seite leicht zu realisieren ist. Analoge Voraussetzungen müssen auch für die zugehörige Rückreaktion, die Methanoladdition an das N-Acyllimoniumion N^+ , gegeben sein, in der die Annäherung des Nucleophils innerhalb der $\pi(\text{C}=\text{N}^+)$ -Ebene in einem von der *Bürgi-Dunitz*-Regel [34] vorgegebenen Winkel erfolgen sollte.

Prinzipiell stehen für den nucleophilen Angriff die beiden diastereotopen Seiten von N^+ zur Auswahl. Offensichtlich wird aber nur der zu **l-3** führende *lk*-Angriff in Anspruch genommen; sein Verlauf ist im Sinne von „kontrasterisch“ [35] oder „syn-gelenkt“ [36] einzustufen. Als mögliche Ursache dafür käme entweder eine kinetische Bevorzugung der *lk*-Attacke oder die thermodynamische Begünstigung von **l-3** gegenüber **u-3** in

Betracht. Für die zuletzt genannte Vermutung findet man die treffenderen Argumente: diese stützen sich vorwiegend auf Abschätzungen sterischer Hinderungen, die wegen eines quasi-axial orientierten, raumfüllenden Substituenten in *u*-3 größer sein sollte als in *l*-3, wo die beiden größten



Substituenten eine quasi-äquatoriale Position einnehmen können. Voraussetzung für diese Überlegung ist allerdings die Annahme gleichartiger *envelope*-Konformationen für beide Diastereomeren. Eine solche wird jedoch nur für *l*-3 im kristallinen Zustand nachgewiesen, wo sie infolge der vicinalen Anordnung großer Substituenten zustandekommt. Wird hingegen die raumbeanspruchende Methoxycarbonylmethylgruppe in *l*-3 durch Wasserstoff ersetzt [21], dann erfolgt ein Übergang zu einer nahezu planaren Fünfringkonformation mit einer Puckering-Amplitude von 0.1 Å [37].

Beobachtungen dieser Art, zu der auch das Scheitern der Methanoladdition an das C3-dimethylsubstituierte Dihydrodipyrinon (*Z*)-6 gezählt werden kann, dokumentieren die hohe Empfindlichkeit dieser Verbindungen gegenüber sterischen Einflüssen. Es erstaunt deswegen auch nicht, daß die Stereoselektivität der Additionsreaktion auch die Größe der nucleophilen Reagenzien limitiert und die Vertreter mit primärer Funktionalität als die am besten geeigneten festlegt. *tert*-Butanol addiert folglich nicht an (*Z*)-2; ein Umstand, der dementsprechend für eine ergiebige Synthese des Tautomeren 4 genützt werden kann [3].

niumions N^+ ersichtlich und können über eine vergleichende Betrachtung der idealen Reaktivkonformationen, in denen die zu trennende $\sigma(C-H)$ -Bindung parallel zur $\pi(C=N^+)$ -Ebene orientiert ist, erklärt werden. Für die Bildung von **2** ist diese Konformation durch Rotation um die exozyklische Einfachbindung sicher leichter zu erreichen als jene für die Bildung von **4**, wo eine rein axial orientierte CH-Bindung in Position 3 nur gegen den Widerstand der Ringspannung eingenommen werden kann.

Für diese Überlegungen wurde in Anlehnung an eine Substruktursuche im *Cambridge Crystallographic Data File* [41] eine planare Fünfringkonformation für das N-Acylimmoniumion N^+ postuliert. Dieser Konformationstyp wurde in der Mehrzahl der Fälle für jene Fünfringstrukturen beobachtet, in denen eine endozyklische Doppelbindung zu einer exozyklischen konjugiert ist (z. B. im Prostaglandin A_1 [42]). Für die geminalen Substituenten ergibt sich folglich eine zur Ringebene symmetrische und zur Ringachse um 30° geneigte Orientierung. Eine stereoelektronisch günstig verlaufende Deprotonierung von N^+ in Stellung 3 erfordert demnach einen Wechsel von dieser vermutlich stabilsten zu einer eher gespannten Ringkonformation mit dominant axial orientierter CH-Bindung. Fünfringkonformationen dieser Art sind von den Pyrrolinylden-Einheiten der Nickel(II)-pyrrocorphinate ebenfalls bekannt [43]. Sie sind dort essentieller Bestandteil der sogenannten Sattelkonformation und werden offensichtlich über die für diese Systeme charakteristischen Komplexierungen mit Nickel(II) stabilisiert.

Die im Vergleich zur Tautomerisierung schnell verlaufende *Z/E*-Isomerisierung läßt sich ebenfalls auf die stereoelektronisch günstigere Protonierung bzw. Deprotonierung der *meso*-Position zurückführen. Die ungehinderte Rotation um die exozyklische Brückeneinfachbindung in N^+ erlaubt natürlich die rasche Gleichgewichtseinstellung jener beiden Konformer, die durch Abgabe des jeweils senkrecht zur Ringebene orientierten Protons entsprechend schnell in die Konfigurationsisomeren (*Z*)-**2** und (*E*)-**2** übergehen.

Experimenteller Teil

Darstellung und Charakterisierung der Additionsprodukte 1-3 und 1-5

Die Schmelzpunkte bestimmte man mit einem *Kofler*-Heiztischmikroskop (Reichert); sie sind unkorrigiert. Für die Aufnahme der 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stand ein Bruker WM-360-Spektrometer mit entsprechenden 5-mm-Probenköpfen zur Verfügung. Für die 1H -NMR-Spektren diente *TMS* als interner Standard; für die ^{13}C -NMR-Spektren beziehen sich die Verschiebungen auf das $^{13}CDCl_3$ -Signal mit $\delta = 77.0$ ppm. Die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren wurde über breitbandmodulierte Entkopplung bei einer Entkopplerleistung von 5 W während 1.6 s Aquisitionszeit und 0.5 W während 0.8 s Relaxationsverzögerung vorgenommen. Die Zuordnung bestimmter ^{13}C -NMR-Signale wurde lediglich

über den Vergleich mit einschlägigen Literaturdaten [44–46] getroffen. Die weitere spektroskopische Charakterisierung wurde mit den Spektrometern Zeiss IMR 25 (IR), Perkin-Elmer 330 (UV) und Finnigan-MAT 212 M (MS) vorgenommen.

Als Adsorbens für die Säulenchromatographie verwendete man Kieselgel 60 (Merck). Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 F 254 (Merck) beschichteten Aluminiumfolien durchgeführt.

Bei der Aufarbeitung, Reinigung und spektroskopischen Charakterisierung des Additionsprodukts *l*-3 ist auf absolute Säurefreiheit zu achten. Hierzu ist es notwendig alle Glasgeräte mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung vorzubehandeln, die Lösungsmittel Chloroform, *d*-Chloroform und Methylenchlorid kurz vor Gebrauch über basisches Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I zu filtrieren, und die Lösungsmittelmischungen Aceton/Methylenchlorid bzw. *n*-Hexan/Methylenchlorid mit Kaliumcarbonat von Säurespuren zu befreien. Ebenso ist die thermische Labilität von *l*-3 und *l*-5 zu berücksichtigen; erhöhte Arbeitstemperaturen erleichtern die Eliminierungsreaktion. Demnach verlaufen alle Schmelzpunktmessungen und auch die bei 120 °C bzw. bei 140 °C vorgenommenen massenspektroskopischen Untersuchungen mit der nachweislichen Bildung der Eliminierungsprodukte, den Isomeren (*Z*)-2 und (*E*)-2.

(3*RS*,4*RS*)-4-Methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-2,2,7,8-tetramethyl-dipyrriin-9(10*H*)-carbonsäure-*tert*-butylester
[*l*-3; C₂₂H₃₄N₂O₆]

2 ml einer methanolischen Lösung von 78 mg (0.200 mmol) Dihydrodipyrriin (*Z*)-2 [5] und 4 μ l (0.052 mmol) Trifluoressigsäure werden 24 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschließend wird die gesamte Reaktionslösung auf ein eiskaltes Zweiphasengemisch aus wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid gegossen. Man extrahiert zweimal mit Methylenchlorid, trocknet die vereinigten Extrakte mit Kaliumcarbonat und zieht bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographiert (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton = 12/1). Man eluiert 23 mg (29%) Edukt (*Z*)-2 vor 53 mg (63%) Additionsprodukt *l*-3. Schmp. 156–160 °C (unter Methanoleliminierung).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ = 9.96 (s, breit, 1 H, NH-Pyrrol); 6.99 (s, breit, 1 H, NH-Lactam); 3.73 (s, 3 H, O—CH₃-Methylester); 3.30 (s, 3 H, O—CH₃); 3.15, 2.76 (AB-System, J_{AB} = 15.0 Hz, je 1 H, 5-CH₂); 2.69, 2.54, 2.38 (AMX-System, J_{AM} = 7.9 Hz, J_{AX} = 7.9, J_{XM} = 5.7 Hz, je 1 H, AX = CH₂—CO, M = HC-3); 2.20 (s, 3 H, CH₃-8); 1.95 (s, 3 H, CH₃-7); 1.56 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.11, 0.99 (2 s, je 3 H, 2 CH₃-2) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ = 182.9 (CO-Lactam); 173.8 (CO-Methylester); 161.8 (CO-*tert*-Butylester); 126.6, 125.9, 119.6, 118.9 (C-6, C-8, C-9 bzw. C-7); 90.3 (C-4); 80.2 (C-*tert*-Butyl); 51.8, 49.2, 48.3, 42.8, 30.3, 29.4, 24.6, 21.3 [OCH₃-Methylester, OCH₃-(C-4), C-2, C-3, CH₂—CO, C-5 bzw. 2 CH₃-(C-2)]; 28.6 [(CH₃)₃C-*tert*-Butyl]; 10.7, 9.20 [CH₃-(C-8) bzw. CH₃-(C-7)] ppm.

IR (CHCl₃): ν = 1705 (s), 1682 (s) cm⁻¹.

UV (CH₃OH): λ = 278 (18 100) nm (ϵ).

MS (70 eV, 120 °C): das Spektrum entspricht weitgehend dem der Eliminierungsprodukte (*Z*)-2 bzw. (*E*)-2; der *M*⁺-Peak bei *m/e* = 422 ist jedoch erkennbar; seine relative Intensität beträgt 6% des intensivsten Peaks bei *m/e* = 334.

R_f-Wert (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton = 10/1): 0.5.

(3*RS*,4*RS*)-4-Benzylthio-3-methoxycarbonylmethyl-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-2,2,7,8-tetramethyl-dipyrriin-9(10*H*)-carbonsäure-*tert*-butylester
[*l*-5; C₂₈H₃₈N₂O₅S]

1 ml einer Methylenchloridlösung von 100 mg (0.256 mmol) Dihydrodipyrriinon (*Z*)-**2** [5], 100 μ l (0.845 mmol) Benzylmercaptan und 5 μ l (0.065 mmol) Trifluoressigsäure wird bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre 40 h lang gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der sich dabei verfestigende Rückstand in 1.5 ml Methanol durch Erwärmen in Lösung gebracht. Man läßt zuerst bei Raumtemperatur, dann bei -20 °C kristallisieren. Nach dem Abfiltrieren, Waschen mit kaltem Methanol und Trocknen im Hochvakuum erhält man 61 mg (46%) weiße Kristalle. Schmp. 183—186 °C (unter Benzylmercaptaneliminierung).

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ = 9.78 (s, breit, 1 H, NH-Pyrrol); 7.32—7.24 (m, 5 H, Phenyl); 6.40 (s, breit, 1 H, NH-Lactam); 3.80, 3.65 (AB-System, J_{AB} = 12.0 Hz, 2 H, S—CH₂); 3.76 (s, 3 H, OCH₃); 3.21, 3.05 (AB-System, J_{AB} = 15.0 Hz, 2 H, 5-CH₂); 2.77, 2.75, 2.54 (ABC-System, J_{AB} = 9.0 Hz, J_{AC} = 21.0 Hz, J_{BC} = 7.6 Hz; AC = CH₂—CO, B = HC-3); 2.21 (s, 3 H, CH₃-8); 1.89 (s, 3 H, CH₃-7); 1.57 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.24, 1.00 (2 s, je 3 H, 2 CH₃-2) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ = 180.9 (CO-Lactam); 173.0 (CO-Methylester); 161.5 (CO-*tert*-Butylester); 136.7 (Phenyl-C-1); 129.0, 128.8 (Phenyl-C-3 und -C-5 bzw. Phenyl-C-2 und -C-6); 127.4 (Phenyl-C-4); 126.2, 126.0, 119.7, 119.4 (C-6, C-8, C-9 bzw. C-7); 80.31 (C-*tert*-Butyl); 71.7 (C-4); 52.1 (OCH₃-Methylester); 49.1, 43.1, 38.2, 33.7, 30.9, 25.6, 20.5 [C-2, C-3, C-5, S—CH₂, CH₂—CO, 2 CH₃-(C-2)]; 28.5 [(CH₃)₃-*tert*-Butyl]; 10.7, 9.4 [CH₃-(C-8) bzw. CH₃-(C-7)] ppm.

IR (CHCl₃): ν = 1700 (s), 1675 (s) cm⁻¹.

UV (CHCl₃): λ = 277 (17900) nm (*ε*).

MS (70 eV, 140 °C): das Spektrum entspricht weitgehend dem der Eliminierungsprodukte (*Z*)-**2** und (*E*)-**2**.

R_f-Wert (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton = 10/1): 0.7.

Röntgenstrukturanalyse von *l*-3 und *l*-5

Diese Verbindung *l*-3 kristallisiert aus Methylenchlorid/*n*-Hexan-Lösungen bei 5 °C, die Verbindung *l*-5 aus methanolischen Lösungen bei Raumtemperatur. Im Kristall von *l*-3 eingebautes *n*-Hexan entweicht nach dem Abfiltrieren der Mutterlauge; die Kristalle von *l*-5 sind tieftemperaturempfindlich. Aus diesen Gründen wurden die Kristalle beider Verbindungen nach der Methode von *Hope* und *Nichols* [45] — eingebettet in hochviskosem Öl — vermessen.

Die Messungen wurden mit einem modifizierten STOE-4-Kreis-Diffraktometer mit MoK_α-Strahlung (λ = 0.71069 Å, Graphit Monochromator) bei 97 ± 0.5 K unter Verwendung einer NONIUS-Tieftemperatureinrichtung und eines EUROTHERM-Temperaturreglers durchgeführt. Zur Unterdrückung von Eisablagerungen wurde das Diffraktometer in einer glove-box aufgestellt, in der der atmosphärische Wassergehalt mit Hilfe von Silicagel gesenkt wurde.

Wichtige experimentelle Parameter und Meßdaten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Koordinaten beider Kristallstrukturen werden beim *Cambridge Crystallographic Data File* [41] hinterlegt. Sie sind auch der Literatur [37] zu entnehmen.

Aufgrund der Verzwilligung der Kristalle wurden die Scanbreiten so gewählt, daß sie über beide Teilmaxima reichten. Als Obergrenze für die Aufspaltung der Reflexmaxima wurde 1° toleriert. Die so erhaltenen Orientierungsmatrizen

Tabelle 1. *Experimentelle Parameter und Meßdaten*

	I-3	I-5
Summenformel	$C_{22}H_{34}N_2O_6 \cdot 0.5 C_6H_{14}$	$C_{28}H_{38}N_2O_5S$
Kristallgröße [mm]	0.4 x 0.4 x 0.4	0.3 x 0.25 x 0.2
Raumgruppe	$P \bar{1}$	$P 2_1/c$
Z	2	4
Zelldimensionen a[Å]	9.597(6)	11.783(3)
b[Å]	10.722(12)	16.735(4)
c[Å]	14.159(9)	15.366(4)
α [°]	92.10(6)	
β [°]	107.98(4)	70.32(2)
γ [°]	107.01(6)	
V[Å ³]	1312.3(0.8)	2853.4(0.7)
Scanbreite [°] (ω/θ -Scan)	1.5	1.8
berechnete Dichte [gcm ⁻³]	1.178	1.198
Zahl und 2θ -Bereich [°] von		
Reflexen zur Bestimmung	74	210
der Gitterparameter	$7 \leq 2\theta \leq 23$	$7 \leq 2\theta \leq 30$
Grenzen der	$3.5 \leq 2\theta \leq 50^\circ$	$3.5 \leq 2\theta \leq 60^\circ$
Intensitätsdatensammlung	$-11 \leq h \leq 11$ $-12 \leq k \leq 12$ $0 \leq l \leq 16$	$-16 \leq h \leq 16$ $0 \leq k \leq 23$ $0 \leq l \leq 21$
Standardreflexe; Indizes	-4 1 3 0 1 -4 1 -1 5	2 5 3 5 2 0 3 2 1
Frequenz	100	100
maximale Schwankung	$\pm 4\%$	$\pm 5\%$
Zahl der gemessenen Reflexe	5612	9738
Zahl der unabhängigen Reflexe	5041	8788
Zahl der signifikanten Reflexe		
$ F_o > 4\sigma(F_o)$	3328	5014
R/R _w -Wert	0.074 / 0.075	0.074 / 0.067
a/b aus $w_i = a/(\sigma^2(F_i) + b(F_i)^2)$	2.4 / 0.0004	1.9 / 0.0004
Zahl der Observablen.	3330	5018
Zahl der Parameter	442	473
höchster Peak in letzter		
ΔF -Fourier-Synthese [eÅ ⁻³]	0.35	0.17

repräsentieren deshalb einen Mittelwert zweier geringfügig gegeneinander verdrehter Zellen.

Die Intensitätsdaten, gemessen nach der „background-signal-background“-Methode, wurden in der üblichen Weise verarbeitet (Lp-Korrekturen, keine Absorptionskorrektur). Beide Strukturen ließen sich problemlos mit direkten Methoden lösen und über „least-squares“ (*F*-Werte) verfeinern. Dabei wurden alle Nichtwasserstoffatome (außer die des fehlgeordneten *n*-Hexanmoleküls in den *l*-3-Kristallen) anisotrop verfeinert. Die Protonenpositionen konnten aus Differenz-Fouriersynthesen bestimmt werden. In den letzten Verfeinerungszyklen wurden die Kohlenstoff- bzw. Stickstoff-Wasserstoffabstände fixiert (C—H: 1.08 Å, N—H: 1.05 Å).

Für die Auswertung gelangten folgende, teilweise modifizierte Computerprogramme zur Anwendung: Multan [48], Shelx [49], Pluto [50] und Ortep [51].

Dank

Wir danken Herrn Prof. Dr. *H. Falk* für seine stete Diskussionsbereitschaft, Herrn Doz. Dr. *C. Kratky* für seine Hilfestellung im Bereich der Röntgenstrukturanalyse und Herrn Dipl.-Ing. *J. Lehner* für die Aufnahme der Massenspektren. *U. G. Wagner* dankt der *Gesellschaft Österreichischer Chemiker* für ein Dissertationsstipendium.

Literatur

- [1] Vor der Herausgabe der IUPAC-Empfehlungen zur Nomenklatur von Tetrapyrrolen in: *Pure App Chem* 59: 779 (1987), wurde diese Substanzklasse als 3,4-Dihydro-5(1*H*)-pyrromethenone bezeichnet
- [2] *Battersby AR, Fookes CJR, Snow RJ* (1984) *J Chem Soc Perkin Trans I* 1984: 2733
- [3] *Falk H, Grubmayr K, Kapl G, Zrunek U* (1982) *Monatsh Chem* 113: 1329
- [4] *Falk H, Zrunek U* (1983) *Monatsh Chem* 114: 983
- [5] *Grubmayr K* (1982) *Monatsh Chem* 113: 1073
- [6] *Gossauer A, Miehe D* (1974) *Liebigs Ann Chem* 1974: 352
- [7] *Gossauer A, Hirsch W* (1974) *Liebigs Ann Chem* 1974: 1496
- [8] *Sheldrick WS, Borkenstein A, Blacha-Puller M, Gossauer A* (1977) *Acta Cryst B* 33: 3625
- [9] *Gossauer A, Kühne G* (1977) *Liebigs Ann Chem* 1977: 664
- [10] *Gossauer A, Hinze R-P* (1978) *J Org Chem* 43: 283
- [11] *Gossauer A, Hinze R-P, Kutschan R* (1981) *Chem Ber* 114: 132
- [12] *Gossauer A, Blacha-Puller M* (1981) *Liebigs Ann Chem* 1981: 1492
- [13] *Gossauer A* (1983) *Tetrahedron* 39: 1933
- [14] *Onkenhout W, van Koevinge JA, Lugtenburg J* (1981) *Recl Trav Chim Pays-Bas* 100: 106
- [15] *Koek JH, Lugtenburg J* (1985) *Recl Trav Chim Pays-Bas* 104: 64
- [16] *van Es JJGS, Koek JH, Erkelens C, Lugtenburg J* (1986) *Recl Trav Chim Pays-Bas* 105: 360
- [17] *Plieninger H, Preuss I* (1983) *Liebigs Ann Chem* 1983: 585
- [18] *Farrera JA, Ribó JM, Serra X, Trull FR* (1986) *Liebigs Ann Chem* 1986: 1241
- [19] *Claret J, Muller C, Ribó JM, Serra X* (1985) *Monatsh Chem* 116: 681
- [20] *Ribó JM, Serra X* (1986) *Monatsh Chem* 117: 185
- [21] *Grubmayr K, Kapl G* (1988) *Monatsh Chem* 119: 605

- [22] *Dunitz JD* (1979) X-Ray analysis and structure of organic molecules. Cornell University Press, London
- [23] *Cullen DL, Pèpe G, Meyer EF Jr, Falk H, Grubmayr K* (1979) *J Chem Soc Perkin Trans II* 1979: 999
- [24] *Cullen DL, Black PS, Meyer EF Jr, Lightner DA, Quistad GB, Pak CS* (1977) *Tetrahedron* 33: 477
- [25] *Krow GR, Pyun C, Leitz C, Marakowski J* (1974) *J Org Chem* 39: 2449
- [26] *Würthwein E-U, Kupfer R, Kaliba C* (1983) *Angew Chemie* 95: 247
- [27] *Shono T* (1984) *Tetrahedron* 40: 811
- [28] *Zaugg HE* (1984) *Synthesis* 1984: 85
- [29] *Zaugg HE* (1984) *Synthesis* 1984: 181
- [30] *Speckamp WN, Hiemstra H* (1985) *Tetrahedron* 41: 4367
- [31] *Weinreb S* (1985) *Acc Chem Res* 18: 16
- [32] *Grieco PA, Larsen SD, Fobare WF* (1986) *Tetrahedron Lett* 27: 1975
- [33] *Schoemaker HE, Speckamp WN* (1978) *Tetrahedron Lett* 1978: 1515
- [34] *Bürgi HB, Dunitz JD* (1983) *Acc Chem Res* 16: 153
- [35] *Ladner W* (1983) *Chem Ber* 116: 3413
- [36] *Seebach D, Aebi JD, Gander-Coquoz M, Naef R* (1987) *Helv Chim Acta* 70: 1194
- [37] *Wagner GU* (1987) Dissertation, Karl-Franzens-Universität Graz, Graz
- [38] *Kirby AJ* (1983) The anomeric effect and related stereoelectronic effects at oxygen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- [39] *Deslongchamps P* (1983) Stereoelectronic effects in organic chemistry. Pergamon Press, Oxford (Organic chemistry series, Vol 1)
- [40] *Grubmayr K, Wagner GU* (1988) *Monatsh Chem* 119: 813
- [41] *Allen FH, Kennard O, Taylor R* (1983) *Acc Chem Res* 16: 146
- [42] *Edmonds JW, Duax WL* (1975) *J Am Chem Soc* 97: 413
- [43] *Kratky C, Waditschatka R, Angst C, Johansen JE, Plaquevent JC, Schreiber J, Eschenmoser A* (1985) *Helv Chim Acta* 68: 1312
- [44] *Wray V, Gossauer A, Grüning B, Reifentahl G, Zilch H* (1979) *J Chem Soc Perkin Trans II* 1979: 1558
- [45] *Falk H, Müller N, Vormayr G* (1984) *Org Magn Reson* 22: 576
- [46] *Falk H, Grubmayr K, Müller N, Vormayr G* (1985) *Monatsh Chem* 116: 53
- [47] *Hope H, Nichols BG* (1981) *Acta Cryst A* 37: 158
- [48] *German G, Main P, Woolfson MM* (1971) *Acta Cryst A* 27: 368
- [49] *Sheldrick GM* (1976) Shelx 76, a program for crystal structure determination. University of Cambridge, England
- [50] *Motherwell S* (1976) Program Pluto. University of Cambridge, England
- [51] *Johnson CK* (1976) Ortep report ORNL 5138. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, U.S.A.