

Zur intramolekularen nucleophilen Addition von 2,3-Dihydrodipyrin-1(10H)-onen

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 Intramolecular Nucleophilic Addition of 2,3-Dihydrodipyrin-1(10H)-ones

Model compound **5** was prepared by acid catalyzed *intramolecular* nucleophilic addition of the alcohol (*Z*)-**4**. In comparison to the *intermolecular* addition product *l*-**2**, differences in structure and reactivity could be determined by X-ray crystal structure analysis and ¹H-NMR-spectroscopic investigations. The interpretation of these differences are based on the assumption of stereoelectronic advantages in the intermolecular adduct *l*-**2**. Its methoxy group was found to be *periplanar* with respect to the π -(NCO)-plane of the lactam unit enabling efficient delocalization of the amide lone pair to the σ^* -orbital of the C—OMe-bond. The orientation of the corresponding C—O-bond in **5** is fixed by the rigid structure of the bicyclic ring system and can be classified as *synclinal*. Consequently *l*-**2** eliminates methanol very easily under acidic or high temperature conditions, whereas **5** is a stable compound.

In the stereoelectronically favoured adduct *l*-**2** $n \rightarrow \sigma^*$ -delocalization increases elimination reactivity on the one hand and thermodynamic stability on the other hand. Therefore adducts of this kind may be good candidates for biological regulators—a matter of interest with regard to the protein-chromophore interaction in biliproteins.

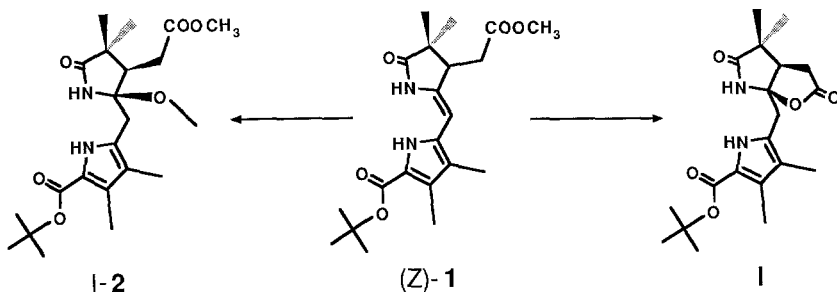
[Keywords: 2,3-Dihydrodipyrin-1(10H)-ones; Nucleophilic Addition; Stereoelectronic Effects; Crystal structure]

Einleitung

In der vorangegangenen Mitteilung [1] wurde am Beispiel der Modellverbindung (*Z*)-**1** über die reaktionsmechanistischen Belange jener Reaktionen berichtet, die die sauer katalysierte Grundzustandschemie der 2,3-Dihydrodipyrin-1(10H)-one zu prägen scheinen: es sind dies die *Z/E*-Konfigurationsisomerisierung, die Tautomerisierung zwischen der *exo*-

und *endo*zyklischen Enamidform und die Addition von Nucleophilen an die exozyklische Doppelbindung. All diese Reaktionen sind reversibel, stehen über ein gemeinsames Zwischenprodukt, einem N-Acylimmoniumion, in Verbindung und unterliegen offensichtlich strengen stereochemischen Gesetzmäßigkeiten.

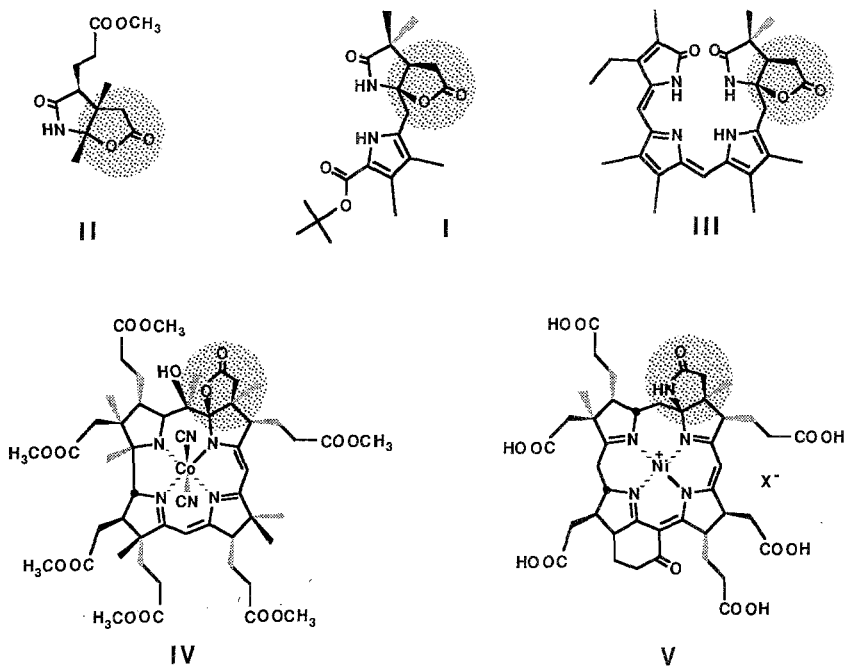
Letzteres ließ sich für den Fall der Methanoladdition an das Dihydrodipyrrinon (*Z*)-1 über kinetische und strukturanalytische Studien experimentell belegen und anhand üblicher Betrachtungsweisen auch einigermaßen zufriedenstellend erklären. Demnach wurden die ausgeprägte Diastereoselektivität und die hohen Reaktionsgeschwindigkeiten des eigentlichen Additionsschritts vornehmlich den günstigen stereoelektronischen Wechselwirkungen zugeschrieben, die in ihrer Art an die Anomereffekte der Acetalchemie [2, 3] erinnern. Da auch die röntgenographisch bestimmten, unterschiedlich langen $\sigma(\text{C}-\text{O})$ -Bindungslängen der quasi-axial orientierten Methoxygruppe des Addukts *l*-2 in diese Richtung deuteten, versuchten wir zu Vergleichszwecken eine Referenzverbindung „ohne Anomereffekt“ zu synthetisieren und ihre Struktur sowie ihr Reaktionsverhalten zu untersuchen.



Den Vorstellungen über stereoelektronische Effekte entsprechend bedarf eine solche strukturelle Abwandlung im Grunde nur einer Konformationsänderung, in deren Verlauf der C4-ständige, sauerstoffgebundene Substituent bezüglich der π -(NCO)-Ebene von der in *l*-2 festgestellten *periplanaren* Anordnung in eine *clinale* übergeht. Konformationsänderungen dieser Art lassen sich, wie zahlreiche Beispiele aus der Chemie zyklischer Acetale [2, 3] zeigen, oft durch Miteinbinden des interessierenden Strukturelements in wenig flexible Ringsysteme erzwingen. Für den Fall des Dihydrodipyrrinons (*Z*)-1 war mit der Lactonisierung der C3-ständigen Essigsäuremethylester-Seitenkette zu I eine analoge Reaktionsmöglichkeit bereits vorgegeben [4, 5].

Diese Zyklisierungsvariante, die schon seit dem Beginn der Vitamin-B₁₂-Synthese bekannt ist (siehe z. B.: II [6]), entspricht vom Reaktionstyp her der zur Diskussion stehenden intramolekularen nucleophilen Addi-

tion und führt zu jenen bicyclischen Strukturen, in denen man die gewünschte Einschränkung der konformationellen Freiheiten vermutete. Zudem bleibt ihre Bedeutung für die Chemie der Pyrrolpigmente nicht bloß auf die Lactonbildung einzelner Dihydrobilindione (z. B.: **III** [7]) und deren Partialstrukturen (z. B.: **I** [4]) beschränkt, sondern kommt auch in heteroanalogen Strukturbereichen corrinoider und prophinoider Systeme, wie den Xanthocorrinoiden (z. B.: **IV** [8]) oder dem Faktor F 430 (**V** [9, 10]) zum Ausdruck.



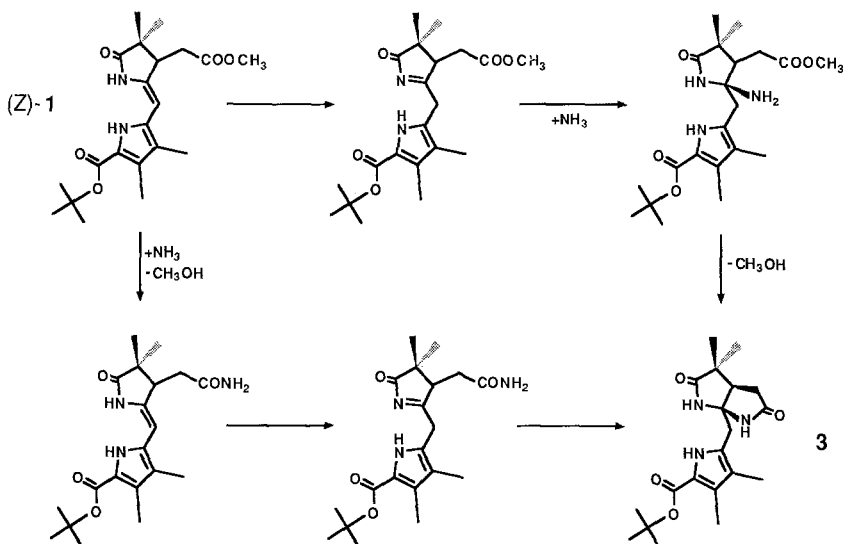
Ergebnisse und Diskussion

Darstellung und Struktur des Bislactams 3

Zu Beginn unserer Untersuchungen wurde das Bislactam **3** als einfaches Modell für bicyclische Additionsprodukte von Dihydropyrrinonen herangezogen. Diese Verbindung ist durch den Umsatz von (*Z*)-**1** mit flüssigem Ammoniak sehr einfach zugänglich und aufgrund ihrer Bislactamstruktur wesentlich stabiler und leichter zu handhaben als das zuvor erwähnte Lactonlactam **I**.

Für die Bildung von **3** aus (*Z*)-**1** und Ammoniak können zwei Reaktionssequenzen formuliert werden. Einmal die direkte Addition von Ammoniak an das zu (*Z*)-**1** tautomere N-Acylimin, gefolgt von der sterisch günstigen 5-*exo*-trig-Zyklisierung des Addukts zum Lactam. Die

zweite Möglichkeit besteht in der anfänglichen Umsetzung des Methyl-esters zum Amid und dessen ebenfalls mit 5-*exo*-trig zu klassifizierenden Addition an sein Tautomeres. Für beide Varianten finden sich in der Chemie der Pyrrolpigmente experimentelle Hinweise, die im ersten Fall



mit dem Nachweis einer Aminaddition an ein Dihydrodipyrinon [11] und im zweiten Fall mit dem Lactamringschluß einer Essigsäureamid-Seitenkette an den Chromophor eines elektrophil aktivierten Corrinns [8] gegeben sind. Die für eine Klärung des tatsächlichen Reaktionsverlaufs notwendigen Experimente wurden jedoch nicht durchgeführt, da unser Interesse vorwiegend der räumlichen Struktur des bicyklischen Bislactamfragments galt.

Unsere anfänglichen Vorstellungen über die Struktur des bicyklischen Bereichs von **3** beruhten auf der einfachen Annahme einer weitgehend symmetrischen Bindungsstation für das O=C—N—C—N—C=O-Fragment. Diese Erwartung wurde aber nicht erfüllt; das kam bereits mit den deutlich unterschiedlichen ¹³C-NMR-Verschiebungswerten für die Lactamcarbonyl-Kohlenstoffatome ($\delta = 184.2$ und 178.2 ppm) zum Ausdruck und wurde letztlich über eine Röntgenstrukturanalyse im Detail sichtbar.

Das Bislactam bildet im Kristallverband kleinste asymmetrische Einheiten, die je zwei symmetrieunabhängige Moleküle mit entgegengesetzter Konfiguration, **3** und **3'** enthalten. Diese beiden, zueinander „quasi-enantiomeren“ Moleküle sind demnach nicht exakt spiegelbild-

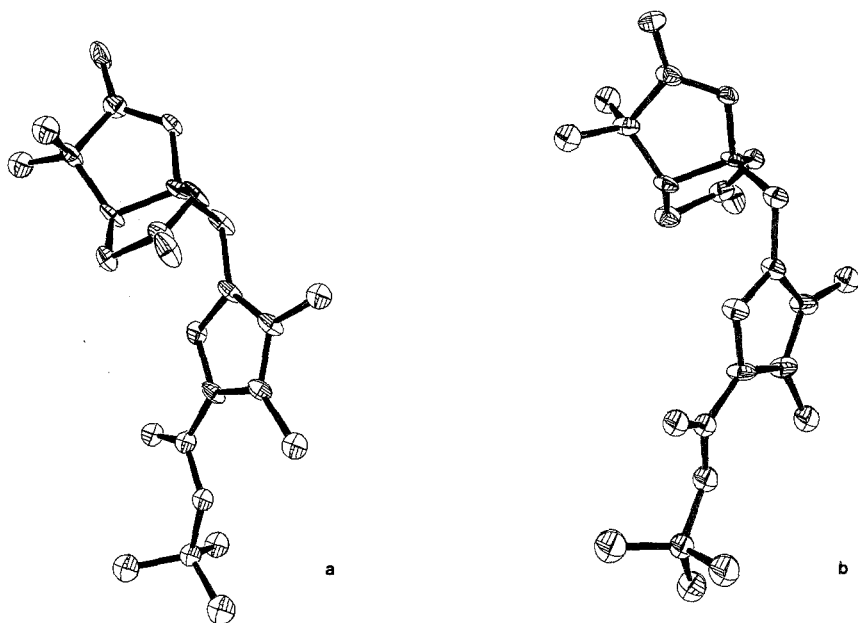


Abb. 1. ORTEP-Zeichnungen der Kristallstrukturen von **3** in der (3*S*,4*R*)-Konfiguration (a) und **3'** in der (3*S*,4*R*)-Konfiguration (b); die Schwingungsellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeit gezeichnet

lich. Sie unterscheiden sich, wie die Auswertung der Tieftemperaturmessung ergibt, geringfügig in ihren Molekülgeometrien (siehe Abb. 1 und 2) und stehen über Wasserstoffbrücken (O17···H11': 1.997 Å und H18···O22': 2.067 Å) in Verbindung. Pro Einheitszelle sind jeweils zwei solcher asymmetrischer Einheiten, **3-3'** und **3'-3***, zentrosymmetrisch angeordnet; sie bilden zwei gleichwertige Wasserstoffbrücken zwischen den dimethylsubstituierten Lactamringen (O12···H10* und H10···O12*: 1.891 Å) aus (siehe Abb. 3).

Die geometrische Verschiedenheit der beiden *cis*-verknüpften Lactamringe kommt in jedem der symmetrieunabhängigen Moleküle mit der unterschiedlichen Fünfringkonformation am besten zum Ausdruck (siehe Abb. 4). Demnach liegt der dimethylsubstituierte Lactamring in einer nahezu exakten *twist*-Konformation vor, in der die Kohlenstoffatome C2 und C3 oberhalb bzw. unterhalb der (C4-N10-C1-O12)-Ebene zu liegen kommen. Der zweite, an C15 unsubstituierte Lactamring nimmt eine vorwiegend *envelope*-artige Konformation ein; das Atom C3 liegt dabei außerhalb der (C4-N18-C16-C15)-Ebene. Es ist anzunehmen, daß der erhöhte Platzbedarf der geminalen Dimethylgruppen diese Konformationsunterschiede auslöst und damit auch die unterschiedliche Lage der

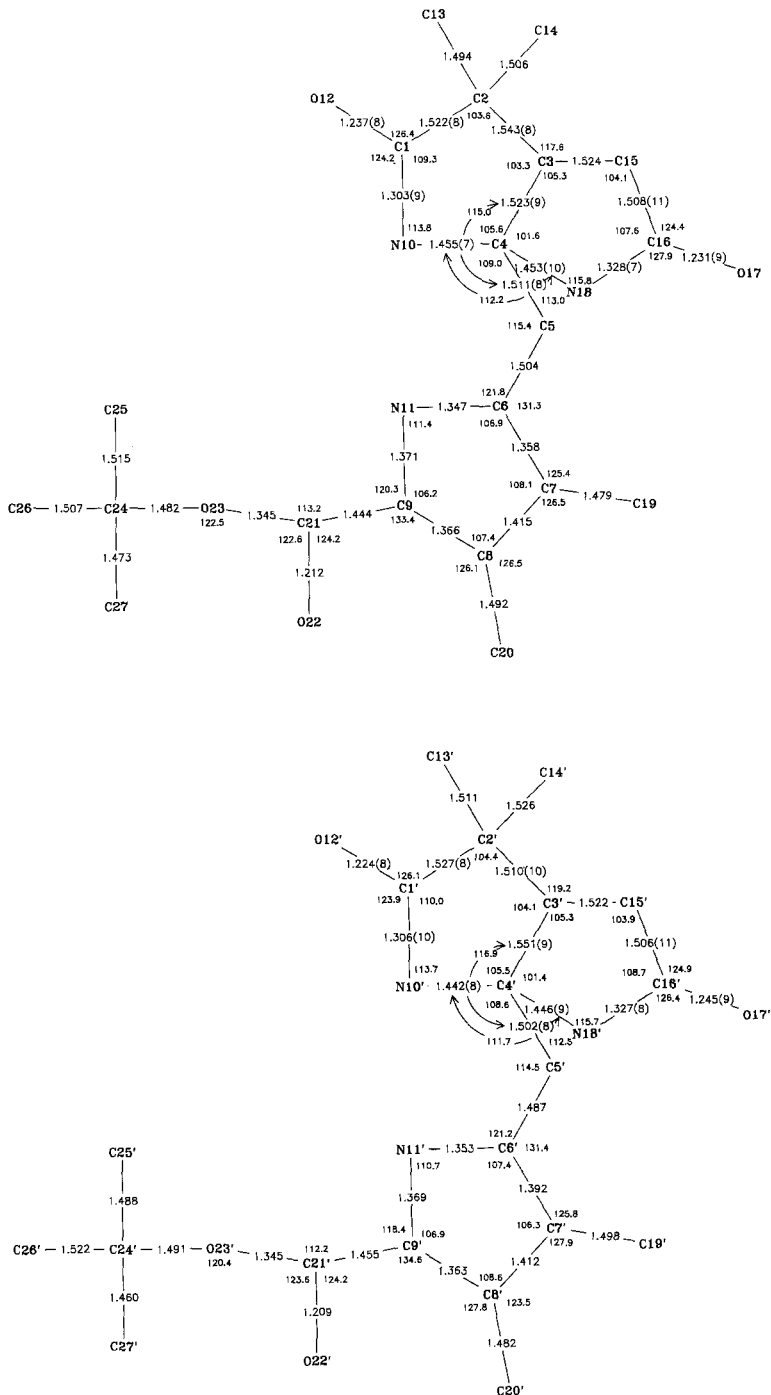


Abb. 2. Bindungsgeometrie in den Kristallstrukturen von **3** (oben) und **3'** (unten). Die durchschnittlichen Standardabweichungen sind wie folgt: $X-Y$, $\sigma \sim 0.007$ – 0.010 Å; $X-Y-Z$, $\sigma \sim 0.4$ – 0.7° ; ($X, Y, Z = C, N, O$)



Abb. 3. Stereopackungsbild von **3**. Die kristallographischen Achsen haben folgende Orientierung: *X* nach hinten, *Y* von rechts nach links; *Z* aufwärts

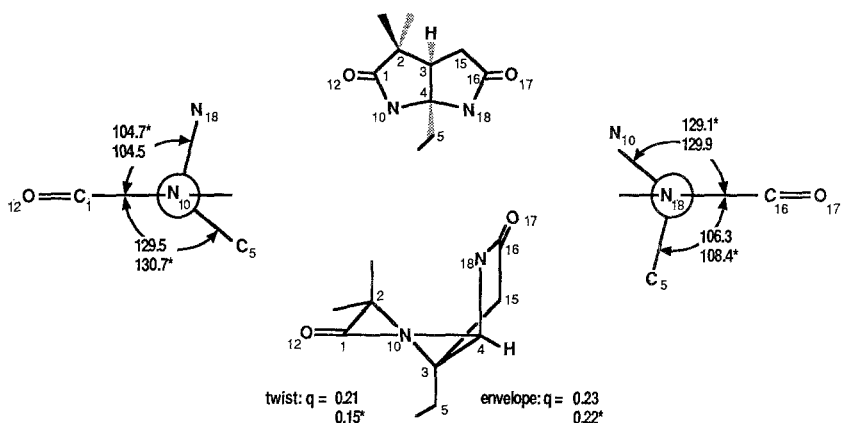
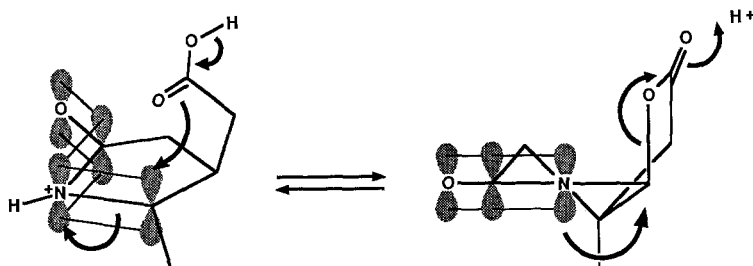


Abb. 4. Schematische Darstellung der Lactamringgeometrien in den Kristallstrukturen von **3** und **3'**. Beschreibung der nach [12] zugeordneten Fünfringkonformationen; die Zweifach-Angabe über die Ringpuckering-Amplituden q (Å) und die Beträge ausgewählter Torsionswinkel (Grad) beziehen sich auf die Kristallstrukturen von **3** (ohne Stern) und **3'** (mit Stern)

beiden Stickstoffatome bezüglich ihrer benachbarten π -Amidebenen bestimmt. Das Stickstoffatom N18 ist folglich quasi-axial zur π (N10-C1-O12)-Ebene orientiert, während im Vergleich dazu die Anordnung von N10 in bezug auf die π (N18-C16-O17)-Ebene als quasi-äquatorial einzustufen ist.

Dieses Ergebnis ließ die anfängliche Hoffnung, über Anellierung von Heterofünfringen geeignete Referenzverbindungen mit nicht axial orientierten Heteroatomen synthetisieren zu können, zwar geringer werden, erlaubt aber andererseits eine Erklärung für die Leichtigkeit jener Ringschluß- bzw. Ringöffnungsreaktionen anzubieten, die von der Chemie der analog strukturierten Lactonlactame **I** und **II** her bekannt sind [4, 7]. Reaktionen dieses Typs profitieren, abgesehen vom entropischen Vorteil der Intramolekularität, zweifellos vom stereoelektronisch günstigen, periplanar zur π -Ebene des N-Acyllimoniumfragments erfolgenden

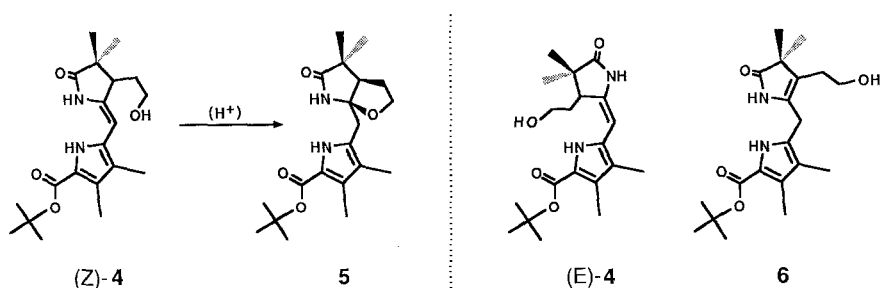
Angriff bzw. Abgang des Heteroatoms. Möglicherweise ist diese stereoelektronische Situation auch für den glatten Reaktionsverlauf der *Udenfried*-Reaktion [8] oder der fragmentativen Lactam-Ringöffnung von F 430 M [10] mitentscheidend.



Darstellung, Struktur und Reaktionsverhalten des intramolekularen Addukts 5

Die Darstellung eines zu *l-2* strukturanalogen, jedoch im Bereich der (C4-O)-Bindung konformationell verschiedenen Dihydrodipyrinon-Addukts gelang über den intramolekularen Ringschluß des Alkohols (*Z*)-4, der über eine LiAlH_4 -Reduktion aus (*Z*)-1 zugänglich ist. Seine Zyklisierung führt unter den bekannt milden Reaktionsbedingungen der nucleophilen Addition [1, 11] (Raumtemperatur, katalytische Mengen Trifluoressigsäure) zur gewünschten bicyclischen Modellverbindung 5. Diese Reaktion verläuft im Vergleich zur intramolekularen Variante, der Methanoladdition an (*Z*)-1, nahezu quantitativ, also ohne Bildung des entsprechenden Konfigurationsisomeren (*E*)-4 und des dazu tautomeren Enamids 6. Zudem erweist sich das intramolekular entstandene Addukt 5 gegenüber dem intermolekular gebildeten Methanoladdukt *l-2* als eine bemerkenswert stabile Verbindung. Es ist beispielsweise in säurehaltigen Chloroformlösungen beständig und kann sogar in ihnen aus (*Z*)-4 präpariert werden; *l-2* eliminiert unter diesen Bedingungen unter Rückbildung des Dihydrodipyrinons (*Z*)-1 spontan Methanol.

Eine Interpretation dieser Reaktivitäts- und Stabilitätsunterschiede kann anhand $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Befunde zum Verlauf der



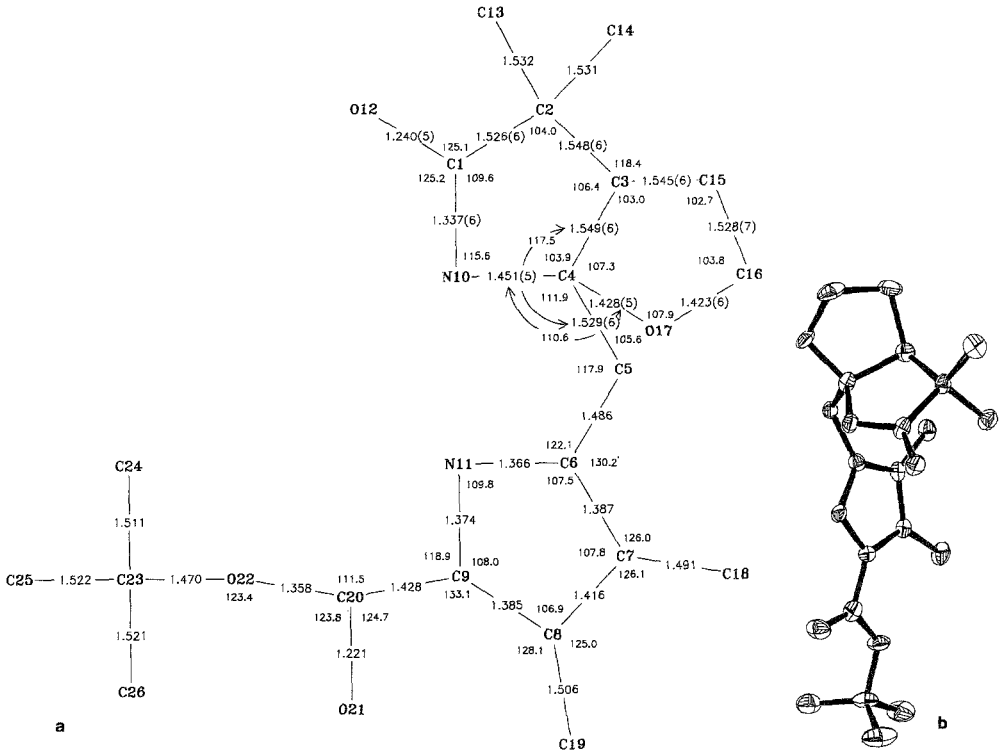


Abb. 5. ORTEP-Zeichnung der Kristallstruktur von **5** in der (3*S*,4*R*)-Konfiguration (a) und schematische Wiedergabe der zugehörigen Bindungsgeometrie (b). Die durchschnittlichen Standardabweichungen sind wie folgt: $X-Y$, $\sigma \sim 0.005-0.008$ Å; $X-Y-Z$, $\sigma \sim 0.3-0.4^\circ$; ($X, Y, Z = C, N, O$)

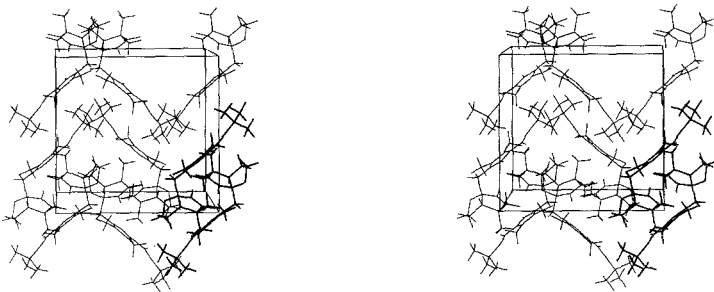


Abb. 6. Stereopackungsbild von **5**. Ein zentrosymmetrisches Dimer ist jeweils fett gezeichnet. Die kristallographischen Achsen haben folgende Orientierung: X nach hinten, Y von rechts nach links; Z aufwärts

Zyklisierung von (*Z*)-4 und über einen Vergleich der Röntgenstrukturdaten von *l*-2 und 5 vorgenommen werden. Dabei sind die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von 5 (siehe Abb. 5 und 6) in ihrer Aussagekraft sicherlich höher zu bewerten, weil nur sie es ermöglichen, die eingangs erwähnten Konformationsunterschiede im Bereich des Lactamrings als die maßgebliche strukturelle Änderung zu erkennen und zu quantifizieren.

Seiner geringen Puckering-Amplitude ($q = 0.07 \text{ \AA}$) zufolge ist der Lactamring in 5 nahezu eben (siehe Abb. 7). Dieser Umstand bedingt für

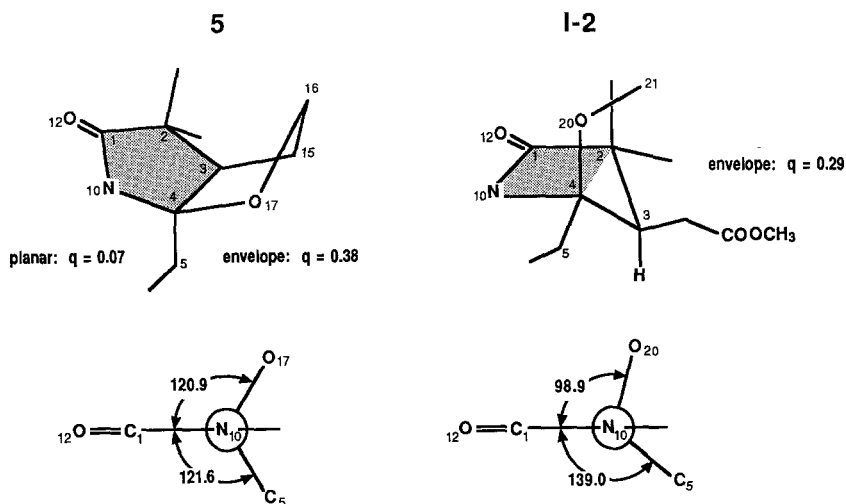


Abb. 7. Schematische Darstellung der Ringgeometrien des bicyklischen Bereichs von 5. Beschreibung der nach [12] zugeordneten Fünfringkonformationen und Angabe der zugehörigen Ringpuckerungs-Amplituden q (\AA), sowie ausgewählter Torsionswinkelbeträge (Grad)

die geminalen Substituenten in den Positionen 2, 3 und 4 eine weitgehend symmetrische Lage oberhalb bzw. unterhalb der Ringebene und bestimmt damit auch die zur Diskussion stehende Orientierung der im anellierten Fünfring befindlichen $\sigma(\text{C}4\text{-O}17)$ -Bindung in bezug auf die Lactam- π -Ebene. Diese ist nach einem Vergleich relevanter Torsionswinkel *synclinal* und gegenüber der analogen, *periplanar* orientierten $\sigma(\text{C}4\text{-O}20)$ -Bindung in *l*-2 für den Aufbau günstiger stereoelektronischer Wechselwirkungen mit dem benachbarten Lactam- π -Elektronensystem benachteiligt.

Eine sinnvolle Ergänzung erfährt dieser Befund durch die molekulinterne Gegenüberstellung der $\sigma(\text{C}-\text{O})$ -Bindungslängen in *l*-2 und 5 (siehe Abb. 8). Den Erwartungen entsprechend beobachtet man für die quasi-axiale $\sigma(\text{C}4\text{-O}20)$ -Bindung einen um 0.024 \AA längeren Bindungsabstand als für die $\sigma(\text{O}20\text{-C}21)$ -Bindung. Demgegenüber stehen 0.005 \AA Bin-

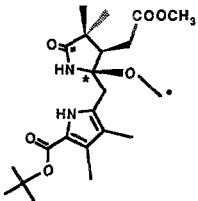
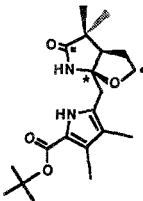
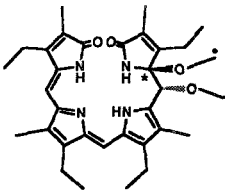
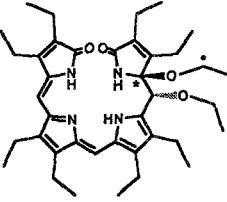
	1-2	5
$^{13}\text{C}-\delta: \text{C}^*$	182.9	180.8
C^*	90.3	96.7
		
$\frac{L(\text{C}^*-\text{O})}{- L(\text{O}-\text{C}^*)}$	$\frac{1.444(4)}{1.420(5)}$	$\frac{1.428(5)}{1.423(6)}$
ΔL	0.024	0.005
	7	8
		
$\frac{L(\text{C}^*-\text{O})}{- L(\text{O}-\text{C}^*)}$	$\frac{1.411(09)}{1.404(12)}$	$\frac{1.437(5)}{1.431(6)}$
ΔL	0.007	0.006

Abb. 8. Gegenüberstellung ausgewählter ^{13}C -NMR-Verschiebungswerte $\delta(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$, $\sigma(\text{C}-\text{O})$ -Bindungslängen $L(\text{\AA})$, sowie deren Differenzen $\Delta L(\text{\AA})$ für die Verbindungen 1-2 [1], 5, 7 [15] und 8 [16]

dungslängendifferenz aus der pseudo-äquatorialen $\sigma(\text{C4}-\text{O17})$ - und der $\sigma(\text{O17}-\text{C16})$ -Bindung in 5. Diese von Natur aus wenig signifikanten, aber bekannt kleinen Differenzen (vgl. beispielsweise [13, 14]) lassen aber für intermolekular entstandene Addukte, wie das Methanoladdukt 1-2 oder das dazu strukturanaloge Benzylmercaptanaddukt [11], eine dem thermodynamischen Anomereffekt gleichende Stabilisierung vermuten. Mit der quasi-axialen Konformation ihrer heteroatomgebundenen Substituenten erfüllen sie die geometrischen Anforderungen für eine effiziente Delokalisierung des Elektronenpaares vom höchsten besetzten Orbital des Amidfragments in Richtung des unbesetzten σ^* -Orbitals der Kohlenstoff-Heteroelement-Bindung. Der Vollständigkeit halber sei noch auf die dimethoxy- bzw. diethoxysubstituierten Biladien-*ab*-dione 7 [15] und 8

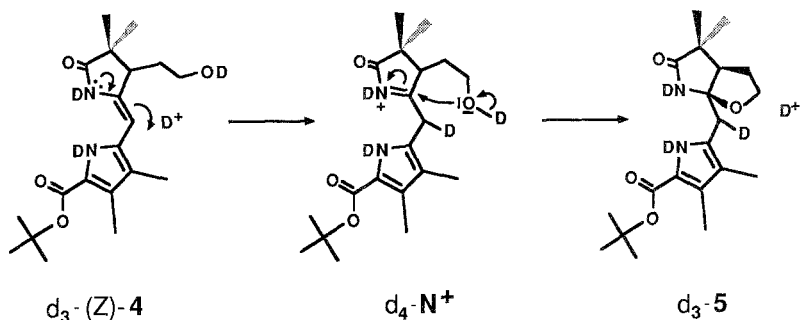
[16] hingewiesen, die wegen ihrer pseudo-äquatorialen Heterosubstituenten als Referenzverbindungen ohne $n \rightarrow \sigma^*$ -Delokalisierung herangezogen werden können. Die beobachteten Differenzen ihrer $\sigma(\text{C—O})$ -Bindungslängen sind deutlich kleiner als die für *l*-2 bestimmte und liegen, wie bei **5**, innerhalb der Fehlergrenzen.

Die Annahme einer stabilisierenden $n \rightarrow \sigma^*$ -Delokalisierung in Addukten mit quasi-axialen C4-Substituenten wird zudem noch durch einen Hinweis aus den ^{13}C -NMR-Spektren von *l*-2 und **5** gestützt: die Differenz ihrer C4-Resonanzsignale beträgt in *d*-Chloroform 6.4 ppm (siehe Abb. 8) und entspricht damit jenem Wert, der sich aus den C1-Verschiebungen zweier Referenzverbindungen, dem Methyl- α - und dem Methyl- β -D-glucopyranosid, mit 4.0 ppm [17] ergibt. Mit der nötigen Vorsicht, die bei der Korrelation von δ -Werten mit Elektronendichten geboten ist, läßt sich diese Beobachtung auf die unterschiedlichen Delokalisierungsmöglichkeiten des freien N10-Elektronenpaares zurückführen. In **5** kommt wegen der pseudo-äquatorialen Stellung der $\sigma(\text{C4-O17})$ -Bindung dafür nur eine Möglichkeit, die $n(\text{N10}) \rightarrow \pi^*(\text{C1-O12})$ -Delokalisierung in Betracht, während in *l*-2 die quasi-axiale Orientierung der Methoxygruppe auch die $n(\text{N10}) \rightarrow \sigma^*(\text{C4-O20})$ -Delokalisierung gestattet. Der damit verbundene Elektronendichtezuwachs im (C4-O20)-Bindungsbereich, der mit der Hochfeldverschiebung des C4-Signals für *l*-2 auch sichtbar wird, muß aber einen entsprechenden Verlust an π -Elektronendichte im Amidcarbonylbereich nach sich ziehen; möglicherweise kommt dies im geringfügig, um 2.1 ppm erhöhten C1-Verschiebungswert zum Ausdruck.

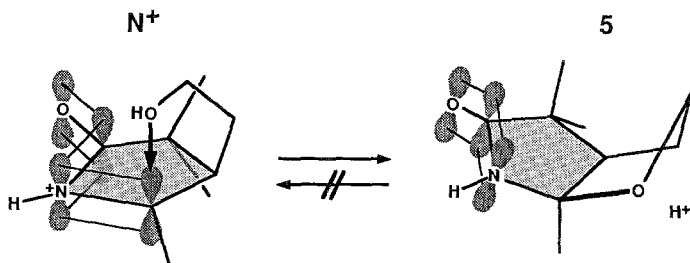
Die stereoelektronische Begünstigung von *l*-2 gegenüber **5** äußert sich auch im Reaktionsverhalten. *l*-2 unterliegt beispielsweise in säurehaltigen d_4 -Methanollösungen einem sehr schnellen $\text{OCH}_3/\text{OCD}_3$ -Austausch und ist befähigt, Methanol zu eliminieren. Die für das bizyklische Addukt **5** analoge Reaktion, die Ringöffnung zum Alkohol (*Z*)-4 bzw. (*E*)-4 findet unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen nicht statt; **5** bleibt, wie ^1H -NMR-spektroskopisch festgestellt wurde, bis auf den H/D-Austausch der stickstoffgebundenen Protonen über Tage hindurch unverändert.

Die hohe Stabilität von **5** prägt auch den Reaktionsverlauf seiner Bildungsreaktion, die Zyklisierung des Alkohols (*Z*)-4. Zeitabhängige ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen eindeutig, daß (*Z*)-4 in CD_3OD -Lösungen unter den üblichen Reaktionsbedingungen [5 mg (*Z*)-4 in 0.5 ml CD_3OD , 2 μl Trifluoressigsäure, Raumtemperatur] innerhalb eines halben Tages quantitativ zur trideutierten Verbindung d_3 -5 zyklisiert, und daß einmal gebildetes d_3 -5 tagelang unverändert bleibt, also keinem weiteren H/D-Austausch in Position 5 unterliegt. Damit steht fest, daß einerseits die *meso*-Deuterierung von d_3 -(*Z*)-4 der geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt der intramolekularen Addition ist, und daß andererseits jedes dabei gebildete N-Acyllimoniumion $d_4\text{-N}^+$ im nachfol-

genden Ringschluß schneller zu d_3 -**5** reagiert als durch die Abgabe eines Protons bzw. eines Deuterons d_4 -(**Z**)-**4** bzw. d_3 -(**Z**)-**4** zurückzubilden. Demzufolge ist der Übergangszustand der Ringschlußreaktion von N^+ aus leichter zu erreichen als jener der *meso*-C-Deprotonierung. Dieser Befund steht in bester Übereinstimmung mit den kinetischen Daten der intramolekularen Addition von Methanol an das Dihydrodipyrinon (**Z**)-**1**.



Da auch die Relativkonfiguration der beiden Additionsprodukte die gleiche ist, liegt es nahe anzunehmen, daß sich die für den *intermolekularen* Fall abgeleitete Reaktionsgeometrie auch im *intramolekularen* Fall, der Zyklisierung $N^+ \rightarrow 5 + H^+$, als die stereoelektronisch vorteilhafteste erweist. Der damit zu postulierenden *lk*-Angriff der Alkoholkomponente erfolgt demnach in quasi-axialer Richtung auf die Ebene des N-Acylimmoniums. Diese für den Ringschluß günstige, den Übergangszustand charakterisierende Geometrie wird aber mit Fortschreiten der Reaktion im Bereich der dabei entstehenden $\sigma(C-O)$ -Bindung entscheidend verändert. Ihr Konformationswechsel von der quasi-axialen Orientierung im Übergangszustand in eine zur Lactamringebene um etwa 60° geneigte Richtung im Produkt **5** ist wohl auch die Ursache für das Ausbleiben der zugehörigen Rückreaktion, der Ringöffnung $5 \cdot H^+ \rightarrow N^+$: die dafür notwendigen Energiebeträge sind wahrscheinlich zu hoch, um unter den angegebenen Reaktionsbedingungen die Geometrie des anellierten Fünf-



rings von der vermutlich „eingerasteten“, thermodynamisch stabilen *envelope*-Form in die „reaktionsschnelle“, dem Übergangszustand ähnliche Konformation abändern zu können.

Zusammenfassung und Ausblick

2,3-Dihydrodipyrin-1(10*H*)-one sind aufgrund ihres Enamidcharakters in der Lage, nucleophile Additionen einzugehen. Ihre Fähigkeit, Tautomere zu bilden, ist die Grundvoraussetzung für das Zustandekommen der Additionsreaktion; N-Acylimine bzw. N-Acylimmoniumionen sind, wie aus der Chemie der Enamide hinlänglich bekannt ist (z. B. [18, 19]), die eigentlichen Substrate. Durch das Miteinbinden ihres Iminfragments in einem Fünfring wird ihr π -System in einer weitgehend planaren, transoiden Konformation fixiert. Der Angriff des Nucleophils erfolgt nach stereoelektronischen Grundsätzen aus quasi-axialer Richtung bezüglich der Ringebene. Im Addukt selbst entscheiden dann thermodynamische Größen welche der möglichen Fünfringkonformationen letztlich bevorzugt wird. Die damit auch festgelegte Orientierung der neu gebildeten C4-Heteroelementbindung in bezug zur π -(NCO)-Ebene des Lactamrings entscheidet schließlich auch über die Stabilität und das Reaktionsverhalten des Addukts.

Letzteres scheint für Addukte mit quasi-axialen C4-Substituenten, wie *l-2*, von Bedeutung zu sein: sie gewinnen infolge der möglichen $n \rightarrow \sigma^*$ -Delokalisierung an Stabilität und bewahren aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem Übergangszustand den stereoelektronisch bedingten Vorteil für eine Eliminierungsreaktion. Ein Addukt mit solchen Eigenschaften könnte im Idealfall einen raschen, von den jeweiligen Reaktionsbedingungen abhängigen Wechsel mit seinem Eliminierungsprodukt eingehen und damit jenen Anforderungen gerecht werden, die biologische Regulative zu erfüllen vermögen: nämlich thermodynamische Stabilität und kinetische Labilität in einem wohlausgewogenen, leicht zu verändernden Verhältnis zu besitzen.

Im Zuge der zur Zeit stattfindenden Diskussion über die Protein-Chromophor-Wechselwirkungen in Biliproteiden ist eine Überlegung dieser Art durchaus angebracht. Die Möglichkeit, kovalente Bindungen zwischen Apoprotein und Pigment nach dem Muster der nucleophilen Addition aufzubauen und sie im Bedarfsfall über eine entsprechende Eliminierung wieder zu trennen, ist denkbar und ließe sich im Grunde für die Bewältigung molekularer Schaltvorgänge nutzen. Das Addukt *l-2* und sein protoniertes Eliminierungsprodukt besitzen diesbezüglich Modellcharakter. Als Beispiel sei die ausreichende thermodynamische Stabilität von *l-2* im neutralen Milieu und seine hohe kinetische Instabilität in säurehaltigen Lösungen angeführt.

Experimenteller Teil

Darstellung und Charakterisierung der Addukte 3 und 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 $^{13}\text{CDCl}_3$ -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 [20–22] 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); für die präparative Dünnschichtchromatographie kamen Fertigplatten mit einer 2 mm dicken Schicht aus Kieselgel 60 $F_{254+366}$ (Merck) zum Einsatz. Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 F_{254} (Merck) beschichteten Aluminiumfolien durchgeführt.

Die im folgenden verwendete Nomenklatur orientiert sich an den Empfehlungen der IUPAC [23]; hinsichtlich der Bezifferung ist nur für das Stammsystem des Dipyrin-1(10H)-ons eine Übereinstimmung mit der im vorangegangenen Abschnitt verwendeten, aus der Röntgenstrukturanalyse stammenden Nummerierung gegeben.

(3RS,4RS)-1,3²-Dioxo-2,3,3¹,3²,4,5-hexahydro-2,2,7,8-tetramethyl-pyrrolo-[2,3-c]dipyrin-9(10H)-carbonsäure-tert-butylester [3; C₂₀H₂₉N₃O₄]

Eine Lösung von 100 mg (0.256 mmol) Dihydrodipyrinon (*Z*)-1 [24] in 5 ml flüssigem Ammoniak wird im Autoklaven bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Nach dem Abziehen des Ammoniaks wird der feste Rückstand mit Chloroform gewaschen und vakuumgetrocknet. Man erhält 91 mg (95%) **3**, das aus Chloroform/Methanol-Lösungen kristallisiert werden kann. Schmp. 198–199 °C.

^1H -NMR (CD_3OD , 360 MHz): $\delta = 3.14, 2.98$ (AB-System, $J_{\text{AB}} = 14.3$ Hz, je 1 H, CH_2 -5); 2.74, 2.20, 1.85 (AMX-System, $J_{\text{AM}} = 1.5$ Hz, $J_{\text{AX}} = 9.3$ Hz, $J_{\text{MX}} = 17.7$ Hz; A = CH-3, 1 H, dd; M = HCH-3¹, 1 H, dd; X = HCH-3¹, 1 H, dd); 2.18 (s, 3 H, CH_3 -8); 1.95 (s, 3 H, CH_3 -7); 1.56 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.08, 1.05 (2 s, je 3 H, 2 CH_3 -2) ppm.

^{13}C -NMR (CD_3OD , 80 MHz): $\delta = 184.2, 178.4$ (2 CO-Lactam); 163.0 (CO-*tert*-Butylester); 127.5, 127.4, 120.9, 119.9 (C-6, C-8, C-9 bzw. C-7); 81.4 (C-4); 79.4 (C-*tert*-Butyl); 49.2, 44.4, 36.5, 32.4, 26.7, 22.1 [CH_2 -(C-3¹), C-3, C-2, C-5 bzw. 2 CH_3 -(C-2)]; 28.7 [(CH_3)₃-*tert*-Butyl]; 10.9, 9.5 [CH_3 -(C-8) bzw. CH_3 -(C-7)] ppm.

IR (KBr): $\nu = 1707$ (m), 1675 (s) cm^{-1} .

UV (CH_3OH): $\lambda = 248$ (sh, 8300), 275 (18200) nm (ϵ).

MS (70 eV, 140 °C): m/e (%) = 375 (M^+ , 4), 319 (4), 302 (28), 285 (20), 258 (27), 209 (62), 167 (100), 153 (95), 139 (71).

R_f -Wert (Kieselgel; Chloroform/Methanol = 10/1): 0.5.

(*Z*)-(3*RS*)-2,3-Dihydro-3-(2-hydroxyethyl)-1-oxo-2,2,7,8-tetramethyl-dipyrin-9(10*H*)-carbonsäure-*tert*-butylester [**Z**]-4; C₂₀H₃₀N₂O₄]

Zu 10 ml einer etherischen Lösung von 100 mg (0.256 mmol) Dihydrodipyrinon (**Z**)-1 [24] werden 15 mg (0.395 mmol) LiAlH₄ in zwei Portionen innerhalb von 30 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur unter Argon 20 h gerührt, anschließend mit 2 ml Ethylethanoat versetzt, mit 0.5*N*-HCl neutralisiert und nach der Zugabe von Wasser fünfmal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter, NaHCO₃-haltiger Kochsalzlösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographiert (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 10/1). Man eluiert 60 mg (65%) (**Z**)-4. Schmp. 87—90 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ = 8.64 (s, breit, 1 H, NH-Pyrrol); 7.61 (s, breit, 1 H, NH-Lactam); 5.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, —CH=); 3.86 (triplettartig, 2 H, CH₂—OH); 2.85 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1 H, CH-3); 2.21 (s, 3 H, CH₃-8); 1.96—1.80 [m, 2 H, —CH₂—C(3)]; 1.91 (s, 3 H, CH₃-7); 1.55 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.26 und 1.13 (2s, je 3 H, 2 CH₃-2) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ = 182.0 (CO-Lactam); 161.6 (CO-*tert*-Butylester); 140.8 (C-4); 127.9, 126.8, 120.1, 118.4 (C-6, C-8, C-9 bzw. C-7); 92.4 (C-5); 80.6 (C-*tert*-Butyl); 60.6 (CH₂—OH); 47.0, 44.0, 31.5, 24.9, 19.3 [C-3, C-2, 2 CH₃-(C-2), CH₂-(C-3)]; 28.6 [(CH₃)₃-*tert*-Butyl]; 10.6, 9.5 [CH₃-(C-8) bzw. CH₃-(C-7)] ppm.

IR (CHCl₃): ν = 1719 (s), 1672 (s) cm⁻¹.

UV (CH₃OH): λ = 244 (14600), 245 (sh, 10400), 309 (18900) nm (ε). Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande nach Zusatz von Zinkacetat auf 349 nm.

MS (70 eV, 120 °C): *m/e* (%) = 362 (*M*⁺, 33), 306 (100), 288 (47), 273 (48), 257 (55), 229 (43), 218 (41), 209 (45), 154 (94).

R_f-Wert (Kieselgel; Chloroform/Methanol = 20/1): 0.3.

(3*RS*,4*RS*)-2,3,3¹,3²,4,5-Hexahydro-1-oxo-2,2,7,8-tetramethyl-furo[2,3-*c*]dipyrin-9(10*H*)-carbonsäure-*tert*-butylester [**5**; C₂₀H₃₀N₂O₄]

Eine Lösung von 88 mg (0.243 mmol) des Alkohols (**Z**)-4 in 5 ml Chloroform und 20 μl (0.261 mmol) Trifluoressigsäure wird 24 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand einer präparativen Schichtchromatographie (Kieselgel, 2 mm, Chloroform/Methanol = 20/1) unterworfen. Nach dem Eluieren mit einer 3/1-Chloroform/Methanol-Mischung erhält man 76 mg (86%) **5**, das aus einer Methylchlorid/*n*-Hexan-Lösung kristallisiert werden kann. Schmp. 207—209 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ = 8.93 (s, breit, 1 H, NH-Pyrrol); 5.71 (s, breit, 1 H, NH-Lactam); 3.96, 3.65, 2.36, 1.99—1.72 (ABMX_Y-System, *J*_{AB} = 9.1 Hz, *J*_{AM} = *J*_{BM} = 0 Hz, *J*_{AX} = 1.9 Hz, *J*_{AY} = 7.3 Hz, *J*_{BX} = 5.2 Hz, *J*_{BY} = 11.1 Hz, *J*_{MX} = 2.1 Hz, *J*_{MY} = 9.7 Hz, *J*_{XY} ≠ 0 Hz; AB = CH₂-3², je 1 H, je ein ddd; M = CH-3, 1 H, dd; XY = CH₂-3¹, 2 H, m); 3.10, 2.99 (AB-System, *J* = 14.9 Hz, 2 H, CH₂-5); 2.22 (s, 3 H, CH₃-8); 1.93 (s, 3 H, CH₃-7); 1.56 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.25, 1.15 (2s, je 3 H, 2 CH₃-2) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ = 180.8 (CO-Lactam); 161.3 (CO-*tert*-Butylester); 126.7, 125.6, 119.6, 118.5 (C-6, C-8, C-9 bzw. C-7); 96.7 (C-4); 80.3 (C-*tert*-Butyl); 66.8 (C-3²); 52.9, 42.4, 35.8, 29.3, 29.3, 21.4 [C-2, C-3, C-3¹, C-5 bzw. 2 CH₃-(C-2)]; 28.6 [(CH₃)₃-*tert*-Butyl]; 10.6, 9.0 [CH₃-(C-8) bzw. CH₃-(C-7)] ppm.

IR (CHCl₃): ν = 1701 (s), 1685 (s), 1677 (sh) cm⁻¹.

Tabelle 1. Experimentelle Parameter und Meßdaten

	3	5
Summenformel	$C_{22}H_{29}N_3O_4 \cdot 0.5 C_6H_{14}$	$C_{20}H_{30}N_2O_4$
Kristallgröße [mm]	0.3 x 0.2 x 0.2	0.3 x 0.25 x 0.2
Raumgruppe	$P \bar{1}$	$P 2_1/a$
Z	2	4
Zelldimensionen a[Å]	10.592(24)	11.541(10)
b[Å]	17.898(34)	13.369(18)
c[Å]	13.350(14)	12.802(35)
α [°]	92.87(13)	
β [°]	69.03(14)	96.95(11)
γ [°]	91.79(16)	
V[Å ³]	2400.6(1.7)	1966.1(1.5)
Scanbreite [°] (ω/θ -Scan)	1.5	2.0
berechnete Dichte [gcm ⁻³]	1.178	1.225
Zahl und 2θ -Bereich [°] von		
Reflexen zur Bestimmung	30	18
der Gitterparameter	$9 \leq 2\theta \leq 25$	$7 \leq 2\theta \leq 16$
Grenzen der	$3.0 \leq 2\theta \leq 50^\circ$	$4.5 \leq 2\theta \leq 50^\circ$
Intensitätsdatensammlung	$-13 \leq h \leq 13$	$-13 \leq h \leq 13$
	$-21 \leq k \leq 21$	$0 \leq k \leq 15$
	$0 \leq l \leq 15$	$0 \leq l \leq 15$
Standardreflexe: Indizes	2 -1 -5	0 1 3
	2 5 2	1 3 2
	2 -1 8	
Frequenz	100	100
maximale Schwankung	$\pm 6\%$	$\pm 3\%$
Zahl der gemessenen Reflexe	9284	4341
Zahl der unabhängigen Reflexe	8586	3772
Zahl der signifikanten P -Reflexe		
$ F_o > 4\sigma(F_o)$	4529	1923
R/R_w -Wert	0.0095 / 0.094	0.07 / 0.056
a/b aus $w_i = a/(\sigma^2(F_i) + b(F_i)^2)$	2.9 / 0.0001	2.0 / 0
Zahl der Observablen	4530	1927
Zahl der Parameter	638	352
höchster Peak in letzter		
ΔF -Fourier-Synthese [eÅ ⁻³]	0.33	0.09

UV (CH₃OH): $\lambda = 250$ (8 000), 277 (18 600) nm (ϵ).

MS (70 eV, 140 °C): m/e (%) = 362 (M^+ , 23), 306 (5), 289 (29), 209 (51), 154 (100).

R_f -Wert (Kieselgel; Chloroform/Methanol = 20/1): 0.6.

Röntgenstrukturanalyse von 3 und 5

Die Verbindung **3** kristallisiert aus Methanol/Methylethanoat/*n*-Hexan-Lösungen bei 5 °C; *n*-Hexan kristallisiert dabei mit (siehe Abb. 3). Die Verbindung **5** kristallisiert bei 5 °C aus Methylenchlorid/*n*-Hexanlösungen.

Die Messungen wurden mit einem modifizierten STOE-4-Kreis-Diffraktometer mit MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71069$ 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* [25] hinterlegt. Sie sind auch der Literatur [26] 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 repräsentieren deshalb einen Mittelwert zweier geringfügig gegeneinander verdrehter Zellen.

Die Intensitätsdaten, gemessen nach der „background-signal-background“-Methode, wurden in der üblichen Weise verarbeitet (L_p -Korrekturen, keine Absorptionskorrektur). Beide Strukturen ließen sich problemlos mit direkten Methoden lösen und über „least-squares“ (F -Werte) verfeinern. Im Falle des Bislactams **3** beschränkte sich die anisotrope Verfeinerung der Nichtwasserstoffatome wegen der Parameterlimitierung des verwendeten Programms auf die Atome des Bicyklus, einschließlich der beiden Carbonylsauerstoffatome. Im Falle von **5** wurden alle Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Für **3** konnten alle Protonenpositionen aus Differenz-Fouriersynthesen bestimmt werden; eine Fixierung der Bindungslängen war wegen der Parameterlimitierung nicht möglich. Für **5** wurden die Positionen der beiden an C15 gebundenen Protonen berechnet; alle anderen Protonenpositionen wurden aus Differenz-Fouriersynthesen erhalten. In den letzten Verfeinerungszyklen wurden die Kohlenstoff- bzw. Stickstoff-Wasserstoffabstände fixiert (C—H: 1.08 Å, N—H: 1.06 Å).

Für die Auswertung gelangten folgende, teilweise modifizierte Computerprogramme zur Anwendung: Multan [27], Shelx [28], Pluto [29] und Ortep [30].

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] *Grubmayr K, Wagner GU* (1988) *Monatsh Chem* 119: 793
- [2] *Kirby AJ* (1983) *The anomeric effect and related stereoelectronic effects at oxygen*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- [3] *Deslongchamps P* (1983) *Stereoelectronic effects in organic chemistry*. Pergamon Press, Oxford (Organic Chemistry Series, vol 1)
- [4] *Falk H, Zrunek U* (1983) *Monatsh Chem* 114: 983
- [5] *Medinger W* (1987) *Dissertation, Universität Wien*
- [6] *Wiederkehr R* (1968) *Dissertation, ETH Zürich, Diss. Nr. 4239*
- [7] *Falk H, Zrunek U* (1984) *Monatsh Chem* 115: 101
- [8] *Grüning B, Holze G, Jenny TA, Nesvadba P, Gossauer A, Ernst L, Sheldrick WS* (1985) *Helv Chim Acta* 68: 1771
- [9] *Pfaltz A, Jaun B, Fässler A, Eschenmoser A, Jaenchen R, Gilles HH, Diekert G, Thauer RK* (1982) *Helv Chim Acta* 65: 828
- [10] *Fässler A, Kobelt A, Pfaltz A, Eschenmoser A, Bladon C, Battersby AR, Thauer RK* (1985) *Helv Chim Acta* 68: 2287
- [11] *Grubmayr K, Kapl G* (1988) *Monatsh Chem* 119: 605
- [12] *Dunitz JD* (1979) *X-Ray analysis and structure of organic molecules*. Cornell University Press, London
- [13] *Jones PG, Kirby AJ* (1979) *J Chem Soc Chem Comm* 1979: 288
- [14] *Brown KL, Down GJ, Dunitz JD, Seiler P* (1982) *Acta Cryst B* 38: 1241
- [15] *Cullen DL, van Opdenbosch N, Meyer EF Jr, Smith KM, Eivazi F* (1982) *J Chem Soc Perkin II* 1982: 307
- [16] *Bonfiglio JV, Bonnett R, Buckley DG, Hamzetaş D, Hursthouse MB, Malik KMA, Naithani SC, Trotter J* (1982) *J Chem Soc Perkin Trans I* 1982: 1291
- [17] *Kalinowski H-O, Berger S, Braun S* (1984) ¹³C-NMR-Spektroskopie. G Thieme, Stuttgart
- [18] *Lasne M-C, Ripoll J-L, Thuillier A* (1982) *J Chem Res (S)* 1982: 214
- [19] *Speckamp WN, Hiemstra H* (1985) *Tetrahedron* 41: 4367
- [20] *Wray V, Gossauer A, Grüning B, Reifensahl G, Zilch H* (1979) *J Chem Soc Perkin Trans II* 1979: 1558
- [21] *Falk H, Müller N, Vormayr G* (1984) *Org Magn Reson* 22: 576
- [22] *Falk H, Grubmayr K, Müller N, Vormayr G* (1985) *Monatsh Chem* 116: 53
- [23] *Moss GP* (1987) *Pure Appl Chem* 59: 779
- [24] *Grubmayr K* (1982) *Monatsh Chem* 113: 1073
- [25] *Allen FH, Kennard O, Taylor R* (1983) *Acc Chem Res* 16: 146
- [26] *Wagner GU* (1987) *Dissertation, Karl-Franzens-Universität Graz*
- [27] *German G, Main P, Woolfson MM* (1971) *Acta Cryst A* 27: 368
- [28] *Sheldrick GM* (1976) *Shelx 76*, a program for crystal structure determination. University of Cambridge, England
- [29] *Motherwell S* (1976) *Program Pluto*. University of Cambridge, England
- [30] *Johnson CK* (1976) *Ortep report ORNL 5138*. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, U.S.A.