

## STEREOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN AN C-10-DISUBSTITUIERTEN C-9-HYDROXY- PHÄOPHORBIDEN DER $\alpha$ -REIHE

H. SCHEER und H. WOLF

Institut der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung m.b.H., Stöckheim über Braunschweig  
und  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

(Received in Germany 1 August 1972; Received in the UK for publication 10 August 1972)

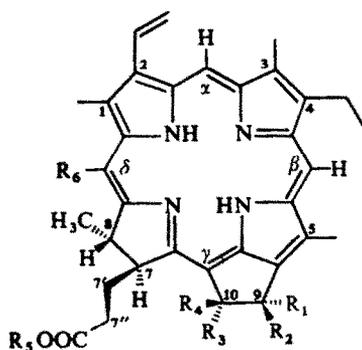
**Zusammenfassung**— Die diastereomeren C-9-Alkohole **3a**, **b-1**, **2** und **4a**, **b-1**, **2** wurden durch  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion der 10-Alkoxy-phäophorbide **1a**, **b** und **2a**, **b** dargestellt. Ihre absolute Konfiguration an C-10 wurde durch NMR- und ORD/CD-Messungen sowie durch chemische Korrelation bestimmt, die Konfiguration an C-9 durch IR- und vor allem NMR-Spektroskopie. Hierzu mussten mit Hilfe der selektiv deuterierten C-9-Alkohole **5a**, **b-1**, **2** die NMR-Spektren von **3a**, **b-1**, **2** vollständig zugeordnet werden. Unter den alkalischen Reduktionsbedingungen ist die C-10-Konfiguration stabil, während am C-9 teilweise Epimerisierung erfolgt. Die saure Alkohololyse von **3a**, **b-1**, **2** verläuft dagegen unter Äquilibrierung an C-10 bei weitgehender Retention an C-9. Die Wasserstoffbrücken zwischen den C-10-Substituenten ( $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ) und der 9-OH-Gruppe wurden NMR- und IR-spektroskopisch untersucht.

**Abstract**— The diastereomeric 9-hydroxy pheophorbides **3a**, **b-1**, **2** and **4a**, **b-1**, **2** were prepared by reduction of the 10-alkoxy pheophorbides **1a**, **b** and **2a**, **b** with  $\text{NaBH}_4$ . Their absolute configuration at C-10 was determined by NMR- and ORD/CD-measurements as well as chemical correlation, the configuration at C-9 by IR- and mainly NMR-spectroscopy. For this purpose, the NMR-spectra of the 9-hydroxy pheophorbides **3a**, **b-1**, **2** had completely to be assigned with the aid of the selectively deuterated alcohols **5a**, **b-1**, **2**. The configuration at C-10 is stable under the conditions of the alkaline reduction while C-9 partially epimerizes. The acidic alcoholysis of **3a**, **b-1**, **2**, however, proceeds by equilibration at C-10 and almost complete retention at C-9. The H-bonds between the 9-OH group and the C-10 substituents ( $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ) were investigated by NMR and IR spectroscopy.

BEI NATÜRLICHEN 7,8-*trans*-konfigurierten Phäophorbiden der  $\alpha$ -<sup>1</sup> und  $\beta$ -Reihe<sup>2</sup> (entmetallierte Derivate des Chlorophylls  $\alpha$  und  $\beta$ ) wie den durch photochemische Reduktion erhaltenen 7,8-*cis*-Phäophorbiden  $\alpha$ <sup>3</sup> wurde von uns die konfigurative Korrelierung der drei Chiralitätszentren C-7, C-8 und C-10 mit Hilfe spektroskopischer Methoden (ORD, CD, NMR) durchgeführt. Bei Einführung eines vierten Chiralitätszentrums durch selektive Reduktion ( $\text{NaBH}_4$ ) der 9-Carbonylgruppe von 10(S)- bzw. 10(R)-Methoxy-methylphäophorbid  $\alpha$  (**1a** bzw. **1b**) entstehen die konfigurationsstabilen C-9-epimeren Alkohole **3a-1**, **2** bzw. **3b-1**, **2**. Diese Verbindungen zeigen im Bereich des isocyclischen Fünfrings eine starke Gruppenthäufung mit Bildung *intramolekularer* Wasserstoffbrücken.<sup>4</sup>

Bei den diastereomeren Alkoholen **3a**, **b-1**, **2** ist die chiroptische (ORD, CD) Konfigurationskorrelation von C-9 mit den anderen Chiralitätszentren nur noch bedingt möglich. Die NMR-spektroskopische Konfigurationsbestimmung am C-9 hat die Zuordnung aller Signale zur Voraussetzung, was eine Differenzierung der im Bereich um  $\delta = 3\text{--}5$  ppm liegenden Ester-, Äther- und Ringmethylprotonen erfordert.

Dies gelang durch gezielte Deuteromethylierung ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) bzw. Äthylierung. Im ersten Fall findet neben Umesterung der Propionsäureseitenkette auch Umätherung am C-10 statt, der die Keton-Edukte **1a** und **1b** ebenfalls zugänglich sind.



7S, 8S

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Bezeichnung
<b>1a</b>	= O	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	10(S)-Methoxy-methyl phäophorbid a
<b>1b</b>	= O	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	10(R)-Methoxy-methylphäophorbid a
<b>2a</b>	= O	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	10(S)-Äthoxy-äthylphäophorbid a
<b>2b</b>	= O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	10(R)-Äthoxy-äthylphäophorbid a
<b>3a-1</b>	OH	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-methoxy-methylphäophorbid a
<b>3a-2</b>	H	OH	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(S)-methoxy-methylphäophorbid a
<b>3b-1</b>	OH	H	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-methoxy-methylphäophorbid a
<b>3b-2</b>	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(R)-methoxy-methylphäophorbid a
<b>4a-1</b>	OH	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-äthoxy-äthylphäophorbid a
<b>4a-2</b>	H	OH	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(S)-äthoxy-äthylphäophorbid a
<b>4b-1</b>	OH	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-äthoxy-äthylphäophorbid a
<b>4b-2</b>	H	OH	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(R)-äthoxy-äthylphäophorbid a
<b>5a-1</b>	OH	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCD <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>	H(D)*	9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-methoxy-d <sub>3</sub> -methyl-d <sub>3</sub> -methyl-d <sub>3</sub> -phäophorbid a
<b>5a-2</b>	H	OH	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCD <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>	H(D)*	9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(S)-methoxy-d <sub>3</sub> -phäophorbid a
<b>5b-1</b>	OH	H	OCD <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>	H(D)*	9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-methoxy-d <sub>3</sub> -methyl-d <sub>3</sub> -phäophorbid a
<b>5b-2</b>	H	OH	OCD <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>	H(D)*	9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(R)-methoxy-d <sub>3</sub> -methyl-d <sub>3</sub> -phäophorbid a

\* Partieller H/D-Austausch (siehe Text).

Ergänzend zu den NMR-Untersuchungen, die bei den C-9-Alkoholen mit *cisoider* 10-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe auf starke H-Brücken deuten, wurden IR-Messungen der Hydroxyl- und Carbonyl-Banden durchgeführt. Sie zeigten neben den Brücken

zwischen 9-OH- und 10-COOCH<sub>3</sub>-Substituenten zusätzlich schwächere Brücken bei *cisoider* Anordnung der 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe.

*Verbindungen 3a, b-1, 2 und 4a, b-1, 2.* Die Darstellung der epimeren 10(S, R)-Methoxy-methyl- (**1a, b**) und 10(S, R)-Äthoxy-äthyl-(**2a, b**)—phäophorbide a erfolgte in einem modifizierten Einstufenverfahren.<sup>5</sup> Hierbei wurde Phäophytin a mit Chloranil in schwefelsaurem Methanol bzw. Äthanol an der enolisierbaren C-10-Position<sup>6</sup> alkoxyliert unter gleichzeitiger Umesterung des Propionsäure-phytylestere. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel und Umkristallisieren (Methylenchlorid/Methanol) wurden die Epimeren in einer Gesamtausbeute von etwa 50% im Verhältnis **1a**:**1b** bzw. **2a**:**2b**  $\approx$  2:1 erhalten.

Bei Chlorinen der a-Reihe sind für die selektive Reduktion der C-9-Carbonyl-Gruppe zur Hydroxyl-Funktion bisher zwei Verfahren bekannt, die Meerwein-Ponndorf-Reduktion<sup>7</sup> sowie die Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> in Dioxan/Wasser<sup>8a</sup> bzw. in Pyridin.<sup>8b</sup> Da die NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von Methylphäophorbid a in Pyridin/Methanol optimale Ausbeuten ergab,<sup>4</sup> wurden die Alkoxy-alkylphäophorbide a **1a, b** und **2a, b** nach diesem Verfahren mit dem fünfzigfachen Überschuss an NaBH<sub>4</sub> bei Raumtemp. reduziert. Mit dem Übergang von der sp<sup>2</sup>- zur sp<sup>3</sup>-Hybridisierung entsteht am C-Atom 9 ein neues Chiralitätszentrum. Ausgehend vom C-10-Epimerengemisch waren bei der Reduktion von **1a, b** und **2a, b** daher jeweils vier diastereomere Alkohole zu erwarten, die durch präparative Schichtchromatographie getrennt werden konnten.

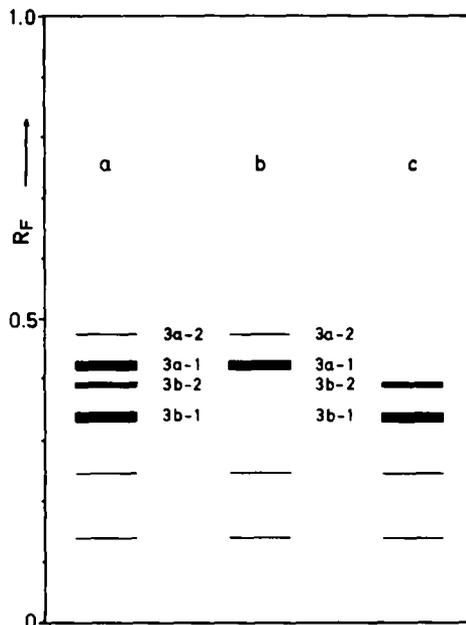


ABB 1. Präparative Schichtchromatogramme (Laufmittel: CCl<sub>4</sub>/Aceton = 93:7; 4x) der durch Reduktion (NaBH<sub>4</sub>/Methanol/Pyridin) erhaltenen diastereomeren C-9-Alkohole: (a) Aus dem Gemisch der epimeren 10(S, R)-Methoxy-methylphäophorbide a (**1a/1b**); (b) Aus 10(S)-Methoxy-methyl-phäophorbid a (**1a**); (c) Aus 10(R)-Methoxy-methyl-phäophorbid a (**1b**). Die beiden Substanzbänder kleineren R<sub>F</sub>-Werts wurden nicht isoliert (7'', 9(S, R)-Diol<sup>9</sup>). Für die aus **2a** und **2b** dargestellten diastereomeren C-9-Alkohole **4a, b-1, 2** wurden analoge Chromatogramme erhalten (Laufmittel: CCl<sub>4</sub>/Aceton = 93:7, 2x).

Zur Konfigurationszuordnung am C-10 wurden die C-10-Epimeren **1a** und **1b** bzw. **2a** und **2b** getrennt reduziert. Die PSC (Abb. 1) lieferte jeweils zwei der vorher beobachteten vier Zonen, welche die C-9-epimeren Alkohole mit definierter C-10-Konfiguration enthielten. Damit ist gleichzeitig sichergestellt, dass im basischen Milieu keine partielle Epimerisierung am C-10 erfolgt. Im Gegensatz dazu ist unter diesen Reaktionsbedingungen die Konfiguration am C-9 labil.

Während bei verschiedenen Reduktionsansätzen das Produktverhältnis **3a-2/3a-1** konstant blieb, änderte sich das Verhältnis **3b-2/3b-1** von Versuch zu Versuch. Beide Reaktionen wurden daher zeitlich verfolgt. Wie Tab. 1 zeigt, bleibt dabei das Epimerenverhältnis **3a-2/3a-1** bei der Reduktion annähernd konstant, während sich **3b-2/3b-1** von 5:4:1 auf 1:5 ändert. Dieses Verhalten lässt sich so deuten, dass das  $\text{NaBH}_4$  jeweils die 9-Carbonyl-Gruppe bevorzugt cisoid zur 10-Methoxy-Gruppe angreift.

TABELLE 1. C-9-EPIMERENVERHÄLTNIS BEI DER REDUKTION VON **1a** UND **1b** MIT  $\text{NaBH}_4$

t [Min.]	<b>3a-2/3a-1</b>	<b>3b-2/3b-1</b>
1	0.036	5.4
3	0.039	3.1
5	0.036	2.5
10	0.042	1.6
15	0.045	1.4
30	0.040	0.61
60	0.036	0.20

In der 10(S)-Reihe ist das kinetisch bevorzugte Epimere auch das thermodynamisch stabilere (geringere Gruppenhäufung bei **3a-1** im Vergleich zu **3a-2**), während sich in der 10(R)-Reihe kinetisch bevorzugt **3b-2** bildet, welches dann zum thermodynamisch stabileren **3b-1** epimerisiert. Diese Interpretation wird durch Epimerisierungsversuche gestützt. Sowohl **3b-1** als auch **3b-2** liefern unter den alkalischen Reduktionsbedingungen ein C-9-Epimerengemisch, wobei sich jeweils das Verhältnis **3b-2/3b-1**  $\approx$  1:5 einstellt. Auch in 3% iger methanolischer Kalilauge (Tab. 2) findet bei Raumtemperatur Epimerisierung am C-9 statt. Dabei stellen sich im Gleichgewicht die Epimerenverhältnisse **3a-2/3a-1**  $\approx$  1:1,1 und **3b-2/3b-1**  $\approx$  1:6.7 ein.

TABELLE 2. EPIMERENVERHÄLTNIS DER C-9-ALKOHOLE BEI ÄQUILIBRIERUNG (3%ige METHANOLISCHE KALILAUGE) DER DIASTEROMEREN **3a, b-1, 2**

Edukt Produkt	<b>3a-1</b>	<b>3a-2</b>	<b>3b-1</b>	<b>3b-2</b>
<b>3a-1</b>	55%	50%	—	—
<b>3a-2</b>	45%	50%	—	—
<b>3b-1</b>	—	—	86%	88%
<b>3b-2</b>	—	—	14%	12%

Alle C-9-Alkohole haben wegen erhöhter Polarität erwartungsgemäss geringere  $R_f$ -Werte als ihre Keton-Edukte. Die Massenspektren zeigen mit Massenzahlen von  $M^+ = 638$  m/e (**3a, b-1, 2**) bzw.  $M^+ = 666$  m/e (**4a, b-1, 2**) eine Erhöhung um 2 m/e. In den IR-Spektren ( $\text{CHCl}_3$ ) tritt statt der Ketocarbonyl-Bande bei  $1705\text{ cm}^{-1}$  eine OH-Bande bei  $3570\text{ cm}^{-1}$  (**3a-1, 3b-2**) bzw.  $3590\text{ cm}^{-1}$  (**3a-2, 3b-1**) auf. In den EA-

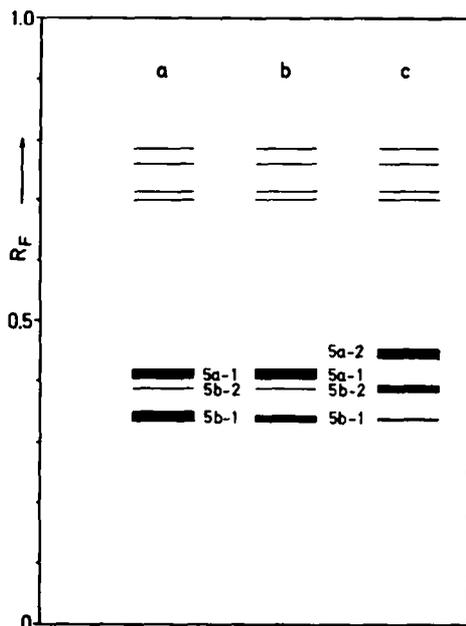


ABB 2. Präparative Schichtchromatogramme (Laufmittel:  $\text{CCl}_4/\text{Aceton} = 93:7$ ;  $4\times$ ) der bei der Deuterierung (Methanol- $\text{d}_4/5\% \text{H}_2\text{SO}_4$ ) von (a) **3a-1**; (b) **3b-1**; (c) **3b-2** erhaltenen diastereomeren C-9-Alkohole- $\text{d}_7$ .\*

Spektren ist wegen Eliminierung der Ketofunktion und damit der Konjugation zum aromatischen Macrocyclus das Absorptionsmaximum der langwelligen (Chlorin)-Bande um *ca* 14 nm und das der Soret-Bande um *ca* 16 nm kurzwellig verschoben.

*Deuterierte Verbindungen 5a, b-1, 2.* Für die anhand der NMR-Spektren vorzunehmende Konfigurationsbestimmung am neu eingeführten Chiralitätszentrum C-9 der diastereomeren Alkohole erwies sich die Darstellung einer Reihe deuterierter C-9-Alkohole als notwendig (siehe Diskussion der NMR-Spektren). Zu diesem Zweck sollte der C-7-Propionsäureester in den vier diastereomeren Alkoholen **3a-1**, **3a-2**, **3b-1** und **3b-2** mit Methanol- $\text{d}_4/5\% \text{H}_2\text{SO}_4$  umgeestert werden (C-7''- $\text{COOCD}_3$ ). Bei der präparativen Schichtchromatographie der jeweils erhaltenen Reaktionsprodukte wurden in der Reihenfolge abnehmender  $R_F$ -Werte (Abb. 2) erhalten: Zwei Doppelzonen und zwei Hauptzonen mit einer schmalen Nebenzone. Die Vielzahl der Reaktionsprodukte zeigte bereits, dass nicht nur Umesterung des Propionsäureesters stattgefunden hatte. Aus den beiden Hauptzonen und der Nebenzone wurden jeweils drei diastereomere Alkohole isoliert, deren EA-Spektren bezüglich Bandenlage und Intensitätsverhältnis untereinander und mit denen der diastereomeren Alkohole **3a, b-1, 2** übereinstimmten.

\* Aus den beiden Doppelzonen höheren  $R_F$ -Werts konnten die (nicht weiter untersuchten) diastereomeren C-9-Äther (9-OCD<sub>3</sub>) isoliert werden. Hinweise hierfür ergaben sich aus den Massenspektren ( $M^+ = 662 \text{ m/e}$ ), den mit **3a, b-1, 2** übereinstimmenden EA-Spektren und dem Fehlen einer OH-Bande in den IR-Spektren (KBr).

Die Massenspektren zeigten mit  $M^+ = 645 m/e$  eine siebenfache Deuterierung an. Ausser der unter diesen Reaktionsbedingungen quantitativ erfolgenden Umesterung des Propionsäureesters<sup>10</sup> war partieller H/D-Austausch des  $\delta$ -Protons eingetreten. Es ist bekannt, dass bei Chlorinen das  $\delta$ -Proton elektrophil leicht substituierbar ist<sup>11</sup> und daher unter sauren Bedingungen gegen Deuterium ausgetauscht wird. Aus den Massenspektren ( $M^+ : (M-1)^+ \approx 2:1$ ; <sup>13</sup>C-isotopen-korrigiert) und den NMR-Spektren (Intensitätsminderung des  $\delta$ -H-Signals um 2/3) wurde eine Deuterium-Markierung der  $\delta$ -Position von etwa 65% ermittelt. Die drei übrigen Deuteronen konnten in der 10-Methoxy-Gruppe (10-OCD<sub>3</sub>) nachgewiesen werden. In den Massenspektren trat statt des  $(M-32)^+$ - ein  $(M-35)^+$ -Peak auf (Verlust von CD<sub>3</sub>OH anstelle von CH<sub>3</sub>OH) und statt der aus kombinierten Fragmentierungen resultierenden Peaks bei  $(M-46)^+$  und  $(M-48)^+$  die Peaks  $(M-49)^+$  und  $(M-51)^+$  (Verlust von C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>D<sub>3</sub>O anstelle von C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O bzw. CHD<sub>3</sub>O<sub>2</sub> anstelle von CH<sub>4</sub>O<sub>2</sub>). Analoge Fragmente treten auch bei den Massenspektren der Äthoxy-Verbindungen **4a**, **b-1**, **2** auf ( $(M-46)^+$ ,  $(M-60)^+$ ,  $(M-62)^+$ ). Andererseits unterlag die 10-Carbomethoxy-Gruppe erwartungsgemäss<sup>10</sup> nicht der Umesterung, was durch das Auftreten des  $(M-59)^+$ -Fragmentes (Verlust von COOCH<sub>3</sub>) bei den deuterierten wie den nicht-deuterierten Verbindungen bewiesen werden konnte. Für einen weiteren Konstitutionsbeweis (OCD<sub>3</sub>-Substituent am C-10!) wurde einer der deuterierten Alkohole (**5b-1**) der Rückoxydation (Chromsäure/Eisessig; Benzol, Raumtemp.) unterworfen, wobei unter D/H-Austausch an der  $\delta$ -Position **1b-d<sub>6</sub>** erhalten wurde (Identifizierung anhand des EA- und ORD-Spektrums sowie des  $R_f$ -Wertes).

Die Konfigurationskorrelation der deuterierten Alkohole **5a**, **b-1**, **2** mit den nichtdeuterierten Alkoholen **3a**, **b-1**, **2** erfolgte einmal aufgrund ihrer identischen  $R_f$ -Werte (Abb. 1 und 2), zum anderen anhand der CD-Spektren (vgl. Diskussion der CD-Spektren). Ausserdem ermöglichten die NMR-Spektren eine Konfigurationskorrelation (vgl. Diskussion der NMR-Spektren).

TABELLE 3. DIASSTEREOMERENVERHÄLTNIS DER DEUTEROMETHYLIERTEN ALKOHOLE **5a**, **b-1**, **2** BEI SOLVOLYSE VON **3a**, **b-1**, **2** MIT CD<sub>3</sub>OD/5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Produkt \ Edukt	3a-1	3a-2	3b-1	3b-2
	<b>5a-1</b>	27%	—	33%
<b>5a-2</b>	—	72.5%	—	75%
<b>5b-1</b>	71%	7%	65%	10%
<b>5b-2</b>	2%	20.5%	2%	15%

Wie aus Tab. 3 hervorgeht, erfolgt die Umätherung an C-10 im wesentlichen unter Konfigurationserhaltung an C-9. Im Gleichgewicht erhält man dabei bevorzugt das C-10-Epimere mit cisoider Anordnung von 9-OH- und 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe (**5a-1/5b-1**  $\approx 1:5$ ; **5a-2/5b-2**  $\approx 3:1$ ; vgl. auch die Bildung von **5b-1** bei der Reaktion von **3a-2** und **3b-2**). Diese Umätherung an C-10 ist insofern bemerkenswert, als der sterisch weitaus günstiger liegende C-10-Methylester praktisch inert gegen Umesterung ist.<sup>10</sup> Die 10(S, R)-Methoxy-methylphäophorbide **a** (**1a**, **b**) sind ebenfalls dieser Umätherung zugänglich, sie epimerisieren jedoch erst bei höheren Säurekonzentra-

tionen (Kochen mit mindestens 15%iger methanolischer  $H_2SO_4$ )\* Während unter basischen Bedingungen die C-10-Konfiguration stabil ist, ist dies demnach beim Arbeiten im sauren Milieu nicht mehr gegeben und in jedem Fall zu überprüfen.

Die Reaktion zeigt einen starken positiven Deuterium-Isotopeneffekt ( $k_D/k_H \approx 2$ ), der auf die erhöhte Acidität von  $CH_3OD_2^+$  bzw.  $CH_3OD_2^+$  gegenüber  $CH_3OH_2^+$  zurückzuführen sein sollte.<sup>12a</sup> Pritchard und Long<sup>12b</sup> diskutieren ähnliche Effekte bei der sauren Hydrolyse von Epoxiden, wobei das vorgelagerte Protonierungsgleichgewicht verschoben wird. Demgegenüber macht sich die Deuterium-Substitution der Methylgruppe praktisch nicht bemerkbar (gleiche Kinetik für  $CD_3OD$  und  $CH_3OD$ ).

#### NMR-Spektren und absolute Konfiguration am C-Atom 9

(a) Zuordnung der Resonanzsignale (Tab. 2). Als NMR-Referenzspektren werden die der Epimeren **1a**, **b** herangezogen, bei denen die Zuordnung<sup>1, 13-15</sup> aller Signale bekannt ist. Die Reduktion der zum Macrocyclus konjugierten C-9-Carbonyl-

Gruppe ( $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ ) bewirkt eine Erhöhung des aromatischen Ring-

stromes,<sup>3, 13, 16†</sup> die sich in erster Näherung gleichmässig und symmetrisch zur Molekülebene auswirkt und daher bei den konfigurationsisomeren Chlorinen gleich gross ist. Dies erlaubt zunächst die Zuordnung der nur vom Ringstromeffekt beeinflussten Protonen. Für die Signale der  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\delta$ -Methin-Protonen von **3a**, **b-1**, **2**, **4a**, **b-1**, **2** und **5a**, **b-1**, **2** ist im Vergleich zu **1a**, **b** eine beträchtliche Verschiebung nach tieferem Feld zu erwarten. Da keines der Methin-Protonen im Anisotropiebereich der Carbonyl-Gruppe liegt, ist die gegenüber **1a**, **b** auftretende "zusätzliche chemische Verschiebung" ( $\Delta \approx + 36$  Hz; siehe Tab. 4 letzte Spalte) für alle etwa gleich gross.

Entsprechend sind bei allen C-9-Alkoholen die N-H-Signale nach höherem Feld verschoben ( $\Delta = -120$  bis  $-150$  Hz). Berücksichtigt man neben der Ringstromerhöhung die Kopplungsmuster, so lassen sich im Vergleich zu **1a**, **b** die Signale der 2-Vinyl- ( $\Delta H_x = + 25$ ;  $\Delta H_B = + 8$ ;  $\Delta H_A = + 3$  Hz) und der 4-Äthyl-Protonen ( $\Delta CH_2 = + 21$ ;  $\Delta CH_3 = + 7$  Hz) zuordnen. Dabei ist deutlich die Abnahme des  $\Delta$ -Wertes mit zunehmender Entfernung vom Macrocyclus zu beobachten. Desgleichen können aufgrund ihrer Multiplizität die Signale der 8- $CH_3$ -, 7- $CH_2-CH_2$ - und die der 7- und 8-"Chlorin"-Protonen zugeordnet werden. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass zwischen den Substituenten an Chiralitätszentren (C-7, C-8, C-10, C-9) Anisotropieeffekte wirksam sind, deren Grösse von der Konfiguration abhängig ist, so dass die  $\Delta$ -Werte dieser Resonanzsignale nur noch für die am C-10) und C-9 gleich konfigurierten Verbindungen (z. B. **3a-1/5a-1**; **3a-2/5a-2** usw.)‡ konstant sein können und nicht mehr für alle diastereomeren C-9-Alkohole.

Die in dem relativ engen Bereich von  $\delta = 3.3-3.8$  ppm liegenden Resonanzsignale der aromatischen 1-, 3-, 5-Methylprotonen und der 10-Äther, 7"- und 10-Estermethylprotonen von **3a**, **b-1**, **2** konnten zunächst nicht zugeordnet werden. Durch

\* 9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(S)-äthoxyäthylphäophorbid **a** (**4a-2**) liess sich nur schwer vom überschüssigen C-9-Epimeren **4a-1** abtrennen. Es wurde daher ebenfalls durch saure Äthanolyse von **3b-2** (unter den Bedingungen wie für **5a**, **b-1**, **2** angegeben) dargestellt.

† Dies gilt erwartungsgemäss nur bedingt für die Äthoxyalkohole **4a**, **b-1**, **2**, die Abweichungen sind jedoch in keinem Fall grösser als 0.1 ppm.

‡ Entsprechende Ringstromeffekte findet man bei Reduktion der 3-Carbonylgruppe in Phäophorbiden der b-Reihe (H. H. Inhoffen und G. Jeckel, Privatmitteilung) und beim Vergleich von 2- und 4-Acetylphäophorbiden mit den entsprechenden Äthyl-Derivaten (H. H. Inhoffen und C.-D. Mengler, Privatmitteilung)

TABELLE 4. NMR-SPEKTREN DER DIASTEROMEREN C-9-ALKOHOLE 3a, b-1, 2, 4a, b-1, 2, 5a, b-1, 2 UND DER REFERENZVERBINDUNGEN 10(S)-METHOXY-(1a)- UND 10(R)-METHOXY-(1b)-METHYLPHOSPHORID A IN CDC<sub>3</sub> (TETRAMETHYLSILAN ALS INTERNER STANDARD; ANGABE DER CHEMISCHEN VERSCHIEBUNG IN  $\delta$ (ppm))

	1a	1b	3a-1	3a-2	3b-1	3b-2	4a-1	4a-2	4b-1	4b-2	5a-1	5a-2	5b-1	5b-2	$\Delta$ [Hz] <sup>c</sup>
$\alpha$ -H (Methin)	9-36	9-35	9-70	9-69	9-70	9-75	9-70	9-67	9-69	9-71	9-70	9-69	9-70	9-74	
$\beta$ -H	9-53	9-52	9-89	9-89	9-89	9-92	9-89	9-88	9-89	9-89	9-90	9-89	9-89	9-91	+ 36
$\gamma$ -H	8-58	8-58	8-94	8-93	8-95	8-96	8-94	8-92	8-93	8-94	8-94	8-93	8-94	8-95	
Vinyl <sup>a</sup> H <sub>x</sub>	7-92	7-92	8-18	8-18	8-18	8-19	8-18	8-18	8-18	8-17	8-18	8-18	8-18	8-18	+ 25
H <sub>B</sub>	6-23	6-23	6-32	6-31	6-32	6-32	6-31	6-31	6-30	6-32	6-32	6-31	6-31	6-33	+ 8
H <sub>A</sub>	6-12	6-12	6-14	6-15	6-15	6-16	6-14	6-16	6-14	6-15	6-14	6-15	6-15	6-16	+ 3
C-9 <sup>f</sup> H <sub>A</sub>	—	—	6-66	—	6-56	—	6-66	—	6-54	—	6-66	—	6-55	—	—
H <sub>B</sub>	—	—	—	6-64	—	6-81	—	6-64	—	6-73	—	6-64	—	6-79	—
C-8-H	4-49	4-46	4-65	4-62	4-60	4-62	4-62	4-59	4-59	4-61	4-64	4-61	4-59	4-62	+ 10/+ 16
C-7-H	4-29	4-54	4-54	4-48	4-70	4-62	4-62	4-52	4-74	4-61	4-51	4-50	4-68	4-62	+ 7/+ 33
C-1-CH <sub>3</sub>	3-37	3-37	3-53	3-52	3-53	3-53	3-53	3-52	3-53	3-53	3-53	3-52	3-53	3-54	+ 16
C-3-CH <sub>3</sub>	3-15	3-15	3-37	3-37	3-37	3-37	3-37	3-37	3-37	3-37	3-38	3-37	3-37	3-37	+ 22
C-5-CH <sub>3</sub>	3-72	3-72	3-76	3-74	3-71	3-76	3-69	3-66	3-69	3-75	3-76	3-75	3-71	3-76	+ 4/- 6
C-17 <sup>g</sup> -COOCH <sub>3</sub>	3-55	3-50	3-53	3-56	3-47	3-53	—	—	—	—	—	—	—	—	$\pm 3$
C-10-COOCH <sub>3</sub>	3-63	3-68	3-65	3-64	3-63	3-69	3-65	3-61	3-62	3-66	3-65	3-64	3-63	3-69	+ 2/- 6
C-10-OCH <sub>3</sub>	3-45	3-31	3-37	3-64	3-47	3-33	—	—	—	—	—	—	—	—	+ 19/- 8
C-7-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	2-3	2-25	2-3	2-3	1-9-2.5	2.1-2.6	2-3	2-3	1-9-2.5	1-9-2.5	2-3	2-3	2.1-2.5	2.1-2.6	0
C-4-CH <sub>2</sub>	3-61	3-61	3-82	3-84	3-85	3-81	3-81	3-82	3-81	3-80	3-82	3-81	3-80	3-82	+ 22
C-4'-CH <sub>3</sub>	1-66	1-66	1-74	1-73	1-75	1-72	1-73	1-69	1-73	1-72	1-73	1-73	1-73	1-73	+ 3/+ 9
C-8-CH <sub>3</sub>	1-57	1-66	1-70	1-62	1-71	1-64	1-69	1-60	1-69	1-64	1-70	1-61	1-69	1-65	+ 13/- 2
N-H	-1.8	-1.72	-3	—	-3	-2.9	—	—	—	—	-3	-3.2	-3	-3.1	-120/- 150
C-10-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	—	3-95	3-98	3-88	3-95	—	—	—	—	—
C-7'-COO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	—	3-93	3-98	3-93	3-95	—	—	—	—	—
C-10-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	—	1-02	1-02	1-02	1-04	—	—	—	—	—
C-7''-COO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	—	1-36	1-49	1-45	1-25	—	—	—	—	—

<sup>b</sup> s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quadruplett, m = Multipllett, dd = Doppeldublett.

<sup>c</sup> Mittelwerte bzw. Grenzwerte der "zusätzlichen chemischen Verschiebung" ( $\Delta$ [Hz]) eines Resonanzsignals:

$\Delta = \delta$  (C-9-Alkohol) -  $\delta$  (Referenz-vbdg.)

<sup>d</sup> Zusätzlich um 2 Hz durch 7, 8-Kopplung aufgespalten.

<sup>e</sup> Zwei verschiedene intensive Signale im Abstand von ca. 8 Hz.

<sup>f</sup> Das Signal des C-9-OH-Protons war nicht lokalisierbar.



Äthylierung (4a, b-1, 2) bzw. Deuteromethylierung (5a, b-1, 2) gelang es, die beiden Singulets der 10-OCH<sub>3</sub> und der 7''-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe bei 3a, b-1, 2 von den anderen Signalen zu separieren. Das eine liegt relativ konstant bei  $\delta = 3.47\text{--}3.56$  ppm und wurde daher der vom Makrocyclus entfernten 7''-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe zugeordnet, das andere bei  $\delta = 3.33\text{--}3.64$  ppm gehört dann zur 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe. Von den übrigen vier Singulets konnten nunmehr die beiden bei  $\delta = 3.53$  ppm ( $\Delta = +16$  Hz) und  $\delta = 3.37$  ppm ( $\Delta = +22$  Hz) liegenden der 1-CH<sub>3</sub>- bzw. 3-CH<sub>3</sub>-Gruppe zugeordnet werden, da ihre zusätzliche chemische Verschiebung nur durch Ringstromeffekte bedingt sein kann und ihr  $\Delta$ -Wert daher konstant sein muss. Für die Zuordnung der beiden verbleibenden Singulets der 5-CH<sub>3</sub> ( $\delta = 3.66\text{--}3.76$  ppm) und der 10-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe ( $\delta = 3.61\text{--}3.69$  ppm) war massgeblich, dass auch bei den Referenzverbindungen 1a, b das 10-COOCH<sub>3</sub>-Signal bei höherem Feld liegt. Im Bereich von  $\delta = 6.5\text{--}6.8$  ppm, aber deutlich vom AB-Teil der Vinyl-Gruppe getrennt, findet sich bei den 9-Alkoholen ein weiteres Singulett für ein Proton. Es wird dem zur OH-Gruppe geminalen 9-H zugeordnet.<sup>4</sup>

Es fällt auf, dass das Signal der in der Molekülebene liegenden 5-CH<sub>3</sub>-Gruppe keine konstante Lage hat ( $\Delta = +4$  bis  $-6$  Hz). Offensichtlich machen sich hier noch Abschirmeffekte der Substituenten des isocyclischen Ringes bemerkbar. Konfigurationswechsel am C-9 und C-10 bedeutet nicht notwendigerweise spiegelbildliche Lage der Substituenten zur Molekülebene, wofür sich bereits früher<sup>1, 15</sup> Argumente aus den ORD/CD-Spektren der 10-Alkoxy-methylphäophorbide a ergeben haben.

(b) *Bestimmung der absoluten Konfiguration.* Bei den Epimeren 1a, b bekannter absoluter Konfiguration überwiegt der entschirmende Effekt der 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe den der 10-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe<sup>1, 15</sup> (Abb. 3). Daher liegt bei 1b (im Vergleich zu 1a)

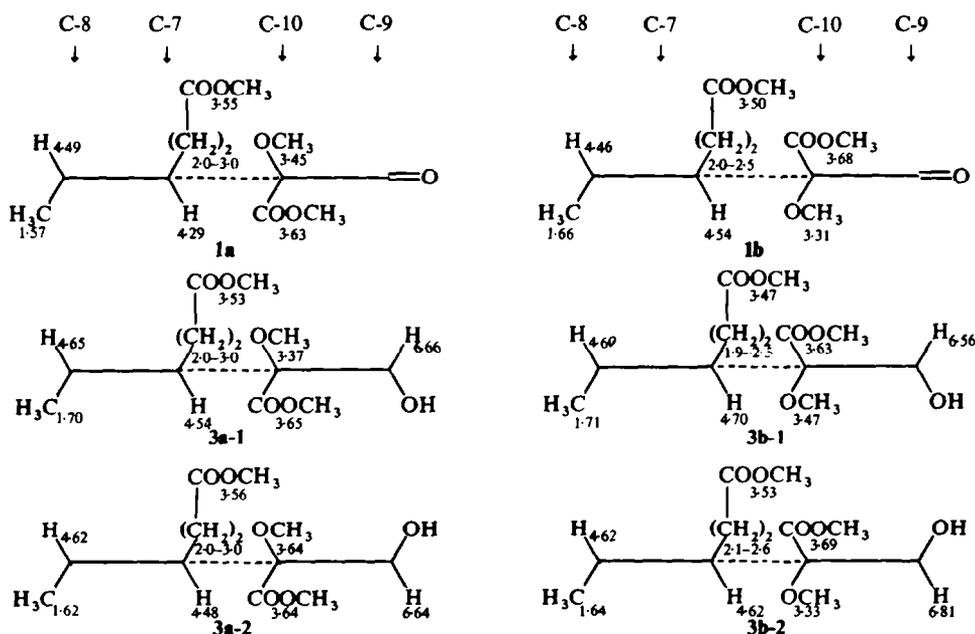


ABB 3. Projektionsformeln (Makrocyclus senkrecht zur Zeichenebene) zur Darstellung der absoluten Konfiguration an den Chiralitätszentren C-8, C-7, C-10 und C-9. Chemische Verschiebungen in  $\delta$  [ppm].

das Multiplett des 7-H um 25 Hz und das Dublett der 8-CH<sub>3</sub>-Gruppe um 9 Hz bei tieferem Feld. Entsprechend ist bei **1a** das Singulett der 7''-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe um 5 Hz und das Multiplett des 8-H um 3 Hz nach tieferem Feld verschoben. Ausserdem wird das Multiplett der Protonen der Propionsäure-Seitenkette stark gespreizt, da die der 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe am nächsten liegenden 7-CH<sub>2</sub>-Protonen bis zu 50 Hz stärker entschirmt werden. Auch in den Spektren der diastereomeren Alkohole **3a, b-1, 2\*** findet man paarweise diese für die C-10-Konfiguration charakteristischen Signallagen, wenn auch unterschiedlich stark ausgeprägt wegen des hier z.T. kompensatorischen Effektes der 9-OH-Gruppe. So liegen bei **3b-1, 2** die Signale des 7-H um 16 bzw. 14 Hz und die der 8-CH<sub>3</sub>-Gruppe um 1 bzw. 2 Hz bei tieferem Feld als bei **3a-1, 2**. Entsprechend sind bei **3a-1, 2** die Signale der 7''-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe um jeweils 6 bzw. 3 Hz, die des 8-H um 5 Hz (bei **3a-1**) und die der 7-CH<sub>2</sub>-Protonen bis 50 Hz stärker entschirmt als bei **3b-1, 2**. Beide Signalgruppen ermöglichen somit eine Bestimmung der absoluten Konfiguration am C-10, die unabhängig ist von der aus der Darstellung aus **1a** bzw. **1b** und den CD-Spektren abgeleiteten. Die absolute Konfigurationszuordnung steht der entschirmende Einfluss, den die 9-OH-Gruppe entsprechende Weise bestimmen, und zwar relativ zu der am C-10. Auch für die Signallage der 9-Substituenten sollte der Einfluss der 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe determinierend sein. Bei **3b-2** und **3a-1** ist das 9-Proton um 25 bzw. 2 Hz stärker entschirmt als bei den jeweils epimeren 9-Alkoholen **3b-1** und **3a-2**, bei denen daher *trans*-Anordnung von 9-H und 10-OCH<sub>3</sub> vorliegen muss. In Übereinstimmung mit dieser Konfigurationszuordnung steht der entschirmende Einfluss, den die 9-OH-Gruppe ihrerseits auf *cis*-ständige 10-Substituenten hat. So liegt bei **3b-1** und **3a-2** das Signal der 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe um 14 bzw. 27 Hz und bei **3b-2** und **3a-1** das der 10-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe um 6 bzw. 1 Hz jeweils bei tieferem Feld als bei den entsprechenden 9-Epimeren.

(c) *Wasserstoffbrücken*. Signifikanterweise ist bei den diastereomeren 9-Alkoholen die paramagnetische Entschirmung *cisoider* Substituenten unterschiedlich gross, wofür u.a. Konformationsänderungen, bedingt durch Wasserstoffbrücken, verantwortlich sein können. Einen Hinweis hierfür bietet die Signalforn des 9-Protons (Abb. 4), die bei **3a-1** und **3b-2** relativ scharf ( $W_H \dagger \approx 4$  Hz), bei **3a-2** und **3b-1** dagegen stark verbreitert ist ( $W_H \approx 8-12$  Hz). Dieser Effekt kann mit der Annahme einer intramolekularen H-Brücke zwischen den bei **3a-1** und **3b-2** *cis*-ständigen 9-OH- und 10-COOCH<sub>3</sub>-Gruppen erklärt werden;  $J_{H-C-O-H}$  ist hier klein, da der H-C-O-H-Diederwinkel annähernd 120° betragen muss. Andererseits liegt bei **3a-2** und **3b-1** keine ausgeprägte intramolekulare H-Brücke vor;  $J_{H-C-O-H}$  sollte hier wesentlich grösser sein, da bei freier Drehbarkeit um die C-O-H-Bindungen der mittlere H-C-O-H-Diederwinkel  $\neq 120^\circ$  ist.<sup>18</sup> Erwartungsgemäss<sup>17b</sup> wird daher bei **3a-2** und **3b-1** nach H/D-Austausch des 9-Hydroxylprotons das Signal des geminalen C-9-Protons ebenfalls scharf.

*IR-Spektren*. Die Diastereomeren **3a, b-1, 2** zeigen eine Aufspaltung der OH-Valenzschwingungsbande: neben der Bande der freien OH-Gruppe bei 3600 cm<sup>-1</sup> erscheint im Abstand  $\Delta\tilde{\nu}$  eine zweite längerwellige Bande für die verbrückte OH-

\* Für die Spektren von **5a, b-1, 2** und, mit Einschränkungen, für die von **4a, b-1, 2** gilt die entsprechende Argumentation bei der Konfigurationszuordnung am C-10 und C-9.

†  $W_H$  = Halbwertsbreite.<sup>17a</sup>

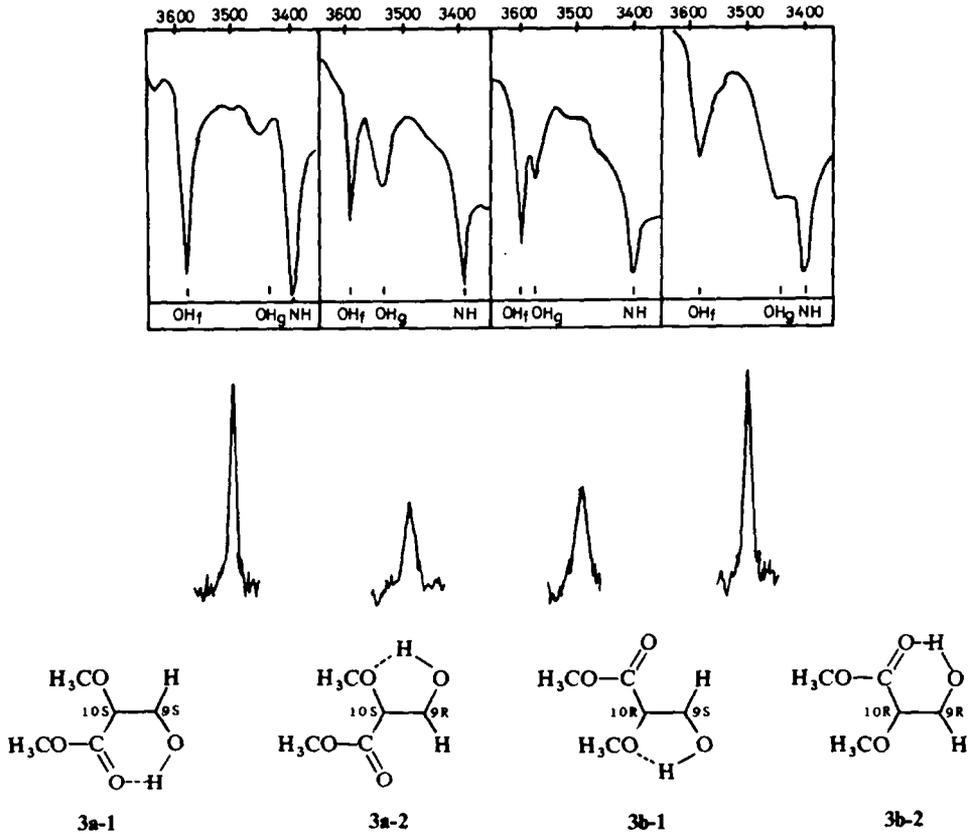


ABB 4. (a) IR-Spektren ( $\text{CCl}_4$ - $10^{-3}$  m, 2 cm Schichttiefe) und (b) NMR-Spektren ( $\text{CHCl}_3$ - $5 \times 10^{-2}$  m) der 9-H-Signale bei  $\delta \sim 6.5$  ppm der diastereomeren 9-Alkohole **3a**, **b-1**, **2**.

Gruppe (Abb. 4). Dies entspricht der früheren Beobachtung, dass bei 9-Hydroxymethylphäophorbiden a intramolekulare H-Brücken IR-spektroskopisch nachweisbar sind.<sup>4</sup>

Vergleicht man paarweise die C-9-Epimeren **3a**, **b-1**, **2**, so findet man einen grossen  $\Delta\tilde{\nu}$ -Wert bei **3a-1** ( $132 \text{ cm}^{-1}$ ) und **3b-2** ( $153 \text{ cm}^{-1}$ ) sowie einen kleinen  $\Delta\tilde{\nu}$ -Wert bei **3a-2** ( $50 \text{ cm}^{-1}$ ) und **3b-1** ( $25 \text{ cm}^{-1}$ ). Da aus sterischen Gründen als H-Acceptoren jeweils entweder die 10-COOCH<sub>3</sub>- oder die 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe in Frage kommt, wäre mit der Zuordnung der unterschiedlichen  $\Delta\tilde{\nu}$ -Werte zu diesen Acceptoren auch die Konfiguration an C-9 relativ zu der an C-10 bestimmt.

Obwohl bei intramolekularen H-Brücken bisher keine quantitative Korrelation zwischen  $\Delta\tilde{\nu}$  und der Bindungsenthalpie möglich ist,<sup>19</sup> lässt sich abschätzen, dass die O—H . . . OCOCH<sub>3</sub>-Brücke stabiler sein muss als die OH . . . OCH<sub>3</sub>-Brücke. Bei annähernd gleichem O—O-Abstand ist letztere soviel stärker abgewinkelt, dass die geringere Stabilität auch in den  $\Delta\tilde{\nu}$ -Werten zum Ausdruck kommen sollte.<sup>19, 20</sup>

Diese Abschätzung ergibt in Übereinstimmung mit der Interpretation der NMR-Spektren (siehe dort) für **3a-1** und **3b-2** (grosser  $\Delta\tilde{\nu}$ -Wert) *cisoid*e Konfiguration der 9-OH- mit der 10-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe und für **3a-2** und **3b-1** (kleiner  $\Delta\tilde{\nu}$ -Wert) *cisoid*e Konfiguration mit der 10-OCH<sub>3</sub>-Gruppe.

Im Fall des Diastereomeren **3b-1**, welches im Bereich der OH-Bande den deutlichsten Effekt zeigt, lässt sich durch Messungen der Carbonyl-Bande ergänzend auch die 10-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe als H-Acceptor belegen. Bei den Referenzverbindungen **1a** und **1b** treten jeweils zwei Ester-carbonyl-Banden bei 1737 cm<sup>-1</sup> und bei etwa 1758 cm<sup>-1</sup> auf.\* Die bei 1737 cm<sup>-1</sup> bleibt bei der Reduktion zu den epimeren C-9-Alkoholen konstant und wurde daher der von C-9 entfernten Propionester-Carbonylgruppe zugeordnet, während die andere in ihrer Lage schwankt und deshalb der 10-COOCH<sub>3</sub>-Gruppe zugeordnet wurde. Vergleicht man **3b-1** und **3b-2**, so fallen in **3b-2** beide CO-Banden zusammen, während sie in **3b-1** getrennt bei 1734 und 1755 cm<sup>-1</sup> auftreten. Dies deutet auf eine starke H-Brücke in **3b-2**, die die 10-Ester-carbonyl-Schwingung im Vergleich zu **3b-1** um 17 cm<sup>-1</sup> längerwellig verschiebt.

Die diskutierten Effekte sind bei den 9R-konfigurierten Brücken jeweils besser ausgeprägt als bei den 9S-konfigurierten Brücken gleichen Typs (**3a-1** verglichen mit **3b-2**; **3b-1** verglichen mit **3a-2**). Dies wird auf einen Stützeffekt der bei 9R-Konfiguration *cis*-ständigen Propionsäure-seitenkette auf die H-Brücke zurückgeführt† und ist in abgeschwächter Form auch bei den 9-Desoxo-9-hydroxy-methylphäophorbiden a zu beobachten.<sup>4</sup>

*Circulardichroismus-Spektren.* Wie Tab. 3 zeigt, sind erwartungsgemäss<sup>1</sup> für die 10(R)-konfigurierten Alkohole **3, 4, 5b-1, 2** die der Soret-Bande (um 395 nm) entsprechende CE-Kurve und CD-Bande wesentlich intensitätsstärker als bei den 10(S)-Alkoholen **3, 4, 5a-1, 2**, so dass sich auch hier unabhängig von den chemischen Befunden die C-10-Konfiguration aus den chiroptischen Eigenschaften ableiten lässt.

TABELLE 5. MOLARER AMPLITUDENWERT DER COTTON-EFFEKT-KURVE DER SORET-BANDE ( $a_{CE(S)}$ ) UND MAXIMALE MOLARE ELLIPTIZITÄTEN DER CD-BANDEN ( $[\theta]_{max}$ ) IM UV-BEREICH DER DIASTEREOMEREN 9-DESOXO-9-HYDROXY-10-ALKOXY-PHÄOPHORBIDE DER A-REIHE

Vbdg.	Konfig.	$a_{CE(S)}$	$[\theta]_{max} \cdot 10^{-3}$ ( $\lambda$ )				
<b>3a-1</b>	9(S), 10(S)	+ 1110	+ 50.0 (395)	- 11.6 (347)	- 19.6 (281)	- 31.5 (255)	+ 3.0 (233)
<b>4a-1</b>	9(S), 10(S)	+ 882	+ 60.0 (392)	- 12.3 (351)	- 17.2 (281)	- 33.0 (255)	+ 5.0 (232)
<b>5a-1</b>	9(S), 10(S)	+ 1012	+ 63.0 (394)	- 10.0 (347)	- 17.0 (282)	- 31.0 (254)	+ 4.5 (233)
<b>3a-2</b>	9(R), 10(S)	+ 1310	+ 56.0 (396)	- 15.4 (351)	- 25.7 (283)	- 7.5 (260)	* + 11.5 (239)
<b>4a-2</b>	9(R), 10(S)	+ 1325	+ 84.9 (396)	- 17.0 (350)	- 27.4 (283)	- 10.4 (257)	+ 12.3 (238)
<b>5a-2</b>	9(R), 10(S)	+ 1184	+ 65.0 (393)	- 16.0 (351)	- 30.3 (283)	- 10.2 (262)	+ 13.0 (239)
<b>3b-1</b>	9(S), 10(R)	+ 2320	+ 120.0 (396)	- 20.0 (345)	- 37.6 (282)	- 19.7 (256)	- 24.5 (232)
<b>4b-1</b>	9(S), 10(R)	+ 1970	+ 116.0 (393)	- 14.6 (348)	- 28.0 (282)	- 14.0 (256)	- 23.0 (231)
<b>5b-1</b>	9(S), 10(R)	+ 2067	+ 109.0 (393)	- 18.0 (345)	- 34.0 (283)	- 17.7 (255)	- 25.3 (232)
<b>3b-2</b>	9(R), 10(R)	+ 2280	+ 127.5 (395)	- 26.0 (348)	- 39.4 (283)	- 11.0 (260)	- 30.2 (230)
<b>4b-2</b>	9(R), 10(R)	+ 2077	+ 117.5 (393)	- 16.4 (348)	- 31.4 (283)	- 8.0 (260)	- 28.4 (230)
<b>5b-2</b>	9(R), 10(R)	+ 2058	+ 105.0 (393)	- 16.0 (345)	- 34.0 (282)	- 12.0 (257)	- 21.5 (229)

\* Die Carbonyl-Bande wurde analog zu Untersuchungen an OH...OP-Brücken<sup>22</sup> in KBr vermessen. Die diskutierten Effekte sind auch in CCl<sub>4</sub> sichtbar, aber wegen dessen höherer Eigenabsorption und der z.T. schlechten Löslichkeit der Alkohole weniger ausgeprägt.

† Vergl. hierzu Untersuchungen an substituierten *o*-Nitrophenolen und -anilinen.<sup>21</sup>

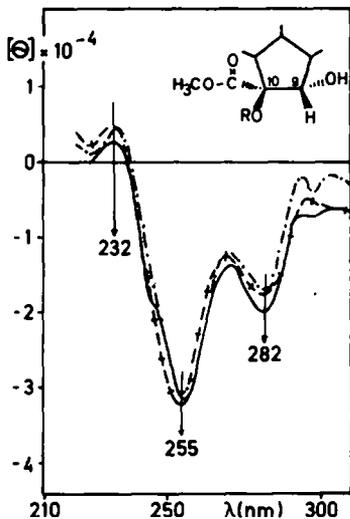


ABB 5. CD-Spektren (Dioxan) der 9S, 10S-Alkohole: **3a-1**, R = CH<sub>3</sub> (—); **4a-1**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (- + - +); **5a-1**, R = CD<sub>3</sub> (- - - -).

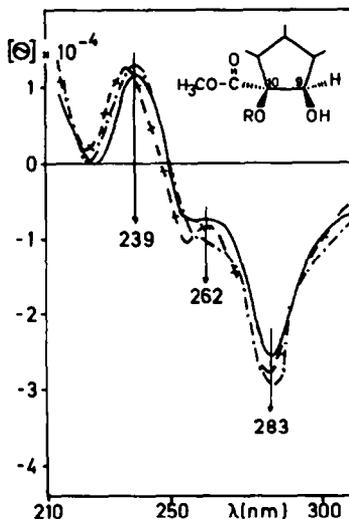


ABB 6. CD-Spektren (Dioxan) der 9R, 10S-Alkohole: **3a-2**, R = CH<sub>3</sub> (-----); **4a-2**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (- + - +); **5a-2**, R = CD<sub>3</sub> (- - - -).

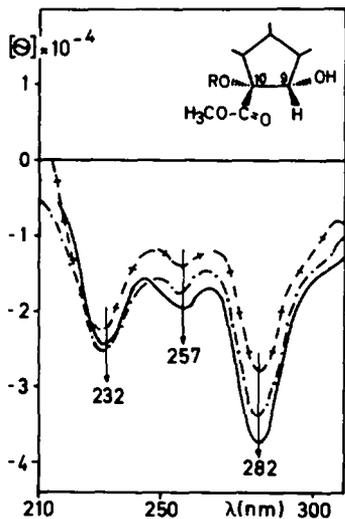


ABB 7. CD-Spektren (Dioxan) der 9S, 10R-Alkohole: **3b-1**, R = CH<sub>3</sub> (-----); **4b-1**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (- + - +); **5b-1**, R = CD<sub>3</sub> (- - - -).

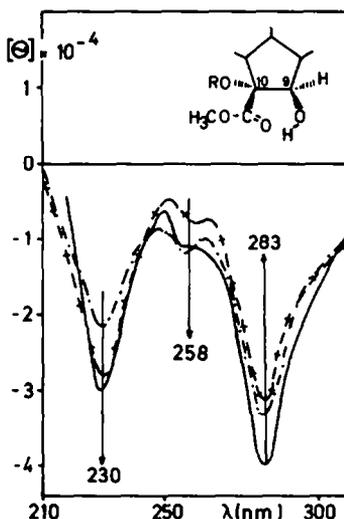


ABB 8. CD-Spektren (Dioxan) der 9R, 10R-Alkohole: **3b-2**, R = CH<sub>3</sub> (-----); **4b-2**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (- + - +); **5b-2**, R = CD<sub>3</sub> (- - - -).

In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen<sup>4</sup> bieten die CD-Spektren der diastereomeren Alkohole aber keine direkte Möglichkeit zur Konfigurationsbestimmung der Hydroxylgruppe am C-9, die daher aus den NMR-Spektren ermittelt wurde. Allerdings zeigen die im UV-Bereich (220–300 nm) auftretenden drei CD-Banden für zwei der vier diastereomeren Verbindungstypen charakteristische Unterschiede (Abb. 5–8), so dass sich im begrenzten Umfange Konfigurationskorrelationen durchführen lassen: Für die 9S, 10S-Alkohole **3**, **4**, **5a-1** (Abb. 5) sind die schwache positive CD-Bande bei 232 nm und die intensitätsstarke negative CD-Bande bei 255 nm charakteristisch, bei den 9R, 10S-Alkoholen **3**, **4**, **5a-2** (Abb. 6) die positive 239 nm-Bande und die negative 283 nm-Bande. Die C-9-epimeren Alkohole **3**, **4**, **5b-1**, **2** mit 10R-Konfiguration (Abb. 7 und 8) zeigen dagegen im UV-Bereich den gleichen Spektrentyp, wie er für 10R-Alkoxy-Phäophorbide (mit 9-Ketogruppe) beobachtet wurde (Lit.,<sup>1</sup> Abb. 5b; hypsochrome Verschiebung um 5–8 nm). Da die kurzwellige CD-Bande bei 230/232 nm bzw. 239 nm für die Geometrie des inhärent-dissymmetrischen 10-Methoxycarbonyl-Chromophors<sup>15</sup> indikativ ist (negativ bei 10R-Konfiguration und positiv bei 10S-Konfiguration), muss das Verschwinden dieser Bande bei den 9S, 10S-Alkoholen **3**, **4**, **5a-1** (Abb. 5) wahrscheinlich mit der Ausbildung der NMR-spektroskopisch nachgewiesenen H-Brücke erklärt werden, die offenbar die Orientierung des 10-Methoxycarbonyl-Substituenten zum Makrocyclus ändert.

Wie ebenfalls früher<sup>2, 4</sup> beobachtet, bietet bei 9-Desoxo-phäophorbiden der a-Reihe die dem  $Q_{x(0-0)}$ -Übergang bei 535 nm entsprechende intensitätsschwache CE-Kurve bzw. CD-Bande keine Möglichkeit zur Konfigurationsbestimmung.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte (bzw. Zersetzungspunkte (Polarisationsfilter)) wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elektronenanregungs-Spektren (EA) sind mit dem Cary-Spektralphotometer, Modell 14, und die IR-Spektren mit den Spektrographen IR 521 der Fa. Perkin-Elmer gemessen worden. Die Rotationsdispersions-Spektren (ORD) wurden mit dem Cary-Spektralpolarimeter, Modell 60, der Applied Physics Corporation, Monrovia (USA), und die Circular dichroismus-Spektren (CD) mit dem Dichrographe CD 185 der Fa. Roussel-Jouan, Paris, unter Standardbedingungen, wie früher<sup>15</sup> angegeben, gemessen. Die Messung der EA-, ORD- und CD-Spektren erfolgte in Dioxan (Uvasol; Fa. Merck). Die Massenspektren (MS) wurden mit dem doppelfokussierenden Gerät MS 9 der AEI, Manchester, aufgenommen (Direkteinlass,  $\sim 250^\circ$ , 70 eV Ionisierungsenergie), die NMR-Spektren mit einem Varian-Spektrometer HA 100 (0.05 M Lösungen in  $CDCl_3$ , TMS als innerer Standard). Zur Säulenchromatographie wurde, wenn nicht anders vermerkt, neutrales Kieselgel (Merck, Korngrösse  $< 0.08$  mm) verwendet. Für die präparative Schichtchromatographie (PSC;  $20 \times 100$  cm, 1 mm, Aktivierung 4 Stdn. bei  $130^\circ$ , Beladung pro Platte mit ca. 100 mg) diente Kieselgel H (Merck), Angabe der Chromatogramme als PSC (Laufmittelgemisch; Anzahl der Entwicklungen). Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte, falls nicht anders angegeben, durch mehrfaches Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zur Neutralreaktion (bei Verwendung von Pyridin zunächst durch Waschen mit 0.5%iger HCl), Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. Die kristallisierten Verbindungen wurden i. Hochvak. ( $50^\circ/3$  Std.) getrocknet. Als Kriterien für die Diastereomeren-Reinheit dienten die NMR-Spektren (Abwesenheit von Satellitenpeaks, besonders im Bereich der aromatischen Methylprotonen), sowie die PSC, die Beimengungen anderer Diastereomere noch im Bereich von 1% als Nebenzone erkennen liess.

*Epimere 1a und 1b.* Darstellung nach der unten für **2a, b** angegebenen Vorschrift unter Verwendung von Methanol, Gesamtausbeute: 50% ( $\Delta$  33% **1a** und 17% **1b**). Für eine von Methylphäophorbid **a** ausgehende Darstellungsmethode siehe Ref.<sup>15</sup>

**Epimere 2a und 2b.** 3-2 g Phäophytin a<sup>4</sup> wurden in 50 ml abs. Methylenchlorid gelöst, mit 100 ml 15%iger äthanolischer Schwefelsäure versetzt und danach mit 600 ml absol. Äthanol verdünnt. Nach Zusatz von 5 g Chloranil wurde die Reaktionslösung 24 Stdn. am Rückfluss gekocht, nach dem Abkühlen in 500 ml Methylenchlorid gegossen und aufgearbeitet. Zur weitgehenden Abtrennung von Chloranil wurde aus dem Rohprodukt zunächst das Chloringemisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Je 1 g des eingedampften Extraktes wurde an 500 g Kieselgel (8 cm  $\phi$ ) chromatographiert. Durch Elution mit CCl<sub>4</sub>/Aceton (96:4) wurden nach einem Chloranil-Vorlauf erhalten: **2a**, Eluate mit nichtcharakterisiertem Porphyrin (45 mg) und **2b**. Die Epimeren **2a** und **2b** wurden aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol kristallisiert.

**10(S)-Äthoxy-äthylphäophorbid a (2a).** 695 mg (29%  $\hat{=}$  63% des Epimerengemisches); Zers.: 285° (Prismen); EA:  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon \times 10^{-3}) = 668 (46.8), 608 (5.48), 532 (5.88), 502 (9.0), 410 \text{ nm} (120.9)$ ; ORD:  $\lambda([\phi] \times 10^{-3}) = 600 (+9.3), 539 (+13.4), 528 (-2.34), 502 (+7.75), 418 (+32.2), 380 (-36.6), 338 (+16.2), 318 (-5.4), 302 (+8.7), 280 (-7.1), 238 \text{ nm} (-5.12)$ ; CD:  $\lambda([\theta] \times 10^{-3}) = 607 (-1.93), 532 (+6.95), 405 (+48.3), 355 (-17.4), 327 (+17.4), 285 (+16.2), 247 (+27.8), 223 \text{ nm} (-30.1)$ .

**10(R)-Äthoxy-äthylphäophorbid a (2b).** 403 mg (16.5%  $\hat{=}$  37% des Epimerengemisches); Zers.: 280° (Prismen); EA:  $\lambda(\epsilon \times 10^{-3}) = 668 (46.5), 610 (6.71), 535 (7.54), 505 (10.53), 412 \text{ nm} (131.6)$ ; ORD:  $\lambda([\phi] \times 10^{-3}) = 600 (+11.7), 540 (+25.1), 528 (-8.26), 502 (+6.19), 422 (+55.0), 395 (-56.8), 358 (-12.0), 308 (-36.1), 277 (+9.29), 252 (-13.8), 220 \text{ nm} (+36.1)$ ; CD:  $\lambda([\theta] \times 10^{-3}) = 595 (-1.59), 534 (+17.9), 412 (+70.4), 381 (-22.7), 329 (+17.4), 287 (-31.3), 235 \text{ nm} (-27.9)$ .

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion der Epimeren 1a, 1b, 2a und 2b

Die Epimeren **1a, 1b, 2a** und **2b** wurden wie früher angegeben<sup>4</sup> mit NaBH<sub>4</sub> in Pyridin/Methanol reduziert. Bei der PSC-Trennung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton = 94:6; 1x) wurden jeweils die Hauptzone und die Vorzone isoliert, die die gebildeten epimeren 9-Hydroxy-Chlorine enthielten (Abb 1). Die beiden Substanzbänder kleineren R<sub>f</sub>-Wertes (7'', 9-Diole) wurden verworfen. Zur Nachreinigung wurden die Epimeren erneut chromatographiert (PSC; CCl<sub>4</sub>/Aceton = 93:7; 4x) und aus Methylenchlorid/Petroläther kristallisiert. Aus 385 mg **1a** wurden erhalten:

aus der Hauptzone 9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-methoxy-methylphäophorbid a (**3a-1**): 223 mg (58%  $\hat{=}$  89% des Epimerengemisches); Schmp.: 140–45° (Plättchen); EA:  $\lambda(\epsilon \times 10^{-3}) = 655 (53.0), 600 (4.05), 526 (2.55), 502 (14.3), 495 (13.8), 397 \text{ nm} (172)$ ; ORD:  $\lambda([\phi] \times 10^{-3}) = 403 (+51.0), 382 \text{ nm} (-60.0)$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 3582, 3450 (OH), 3398 (NH), 1734 (CO), 1610 cm<sup>-1</sup> (Chlorinbande); MS: M<sup>+</sup> = 638 m/e (50%), (M-32)<sup>+</sup> = 12%, (M-46)<sup>+</sup> = 100%, (M-48)<sup>+</sup> = 95%, (M-59)<sup>+</sup> = 25%.

Aus der Nebenzone 9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(S)-methoxy-methylphäophorbid a (**3a-2**): 26 mg (7%  $\hat{=}$  11% des Epimerengemisches); Schmp.: 225–30° (Plättchen); EA:  $\lambda(\epsilon \times 10^{-3}) = 655 (52.6), 600 (4.04), 526 (2.45), 500 (14.3), 496 (13.9), 397 (159)$ ; ORD:  $\lambda([\phi] \times 10^{-3}) = 402 (+57.5), 385 \text{ nm} (-74.0)$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 3590, 3540 (OH), 3398 (NH), 1734, 1720 (CO), 1609 cm<sup>-1</sup> (Chlorinbande); MS: M<sup>+</sup> = 638 m/e (100%), (M-32)<sup>+</sup> = 4%, (M-46)<sup>+</sup> = 9%, (M-48)<sup>+</sup> = 20%, (M-59)<sup>+</sup> = 40%.

Aus 285 mg **1b** wurden erhalten:

aus der Hauptzone 9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-methoxy-methylphäophorbid a (**3b-1**): 130 mg (45%  $\hat{=}$  76% des Epimerengemisches); Schmp.: 260–65° (Nadeln); EA:  $\lambda(\epsilon \times 10^{-3}) = 655 (51.6), 600 (4.10), 525 (2.34), 501 (14.6), 496 (14.0), 397 \text{ nm} (164)$ ; ORD:  $\lambda([\phi] \times 10^{-3}) = 404 (+109), 383 \text{ nm} (-123)$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 3595, 3570 (OH), 3400 (NH), 1755, 1734 (CO), 1609 cm<sup>-1</sup> (Chlorinbande); MS: M<sup>+</sup> = 638 m/e (100%), (M-32)<sup>+</sup> = 14%, (M-46)<sup>+</sup> = 28%, (M-48)<sup>+</sup> = 35%, (M-59)<sup>+</sup> = 85%.

Aus der Nebenzone 9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(R)-methoxy-methylphäophorbid a (**3b-2**): 40 mg (14%  $\hat{=}$  24% des Epimerengemisches); Schmp.: 253° (Nadeln); EA:  $\lambda(\epsilon \times 10^{-3}) = 656 (47.5), 600 (3.88), 524 (2.36), 498 (13.8), 495 (13.6), 397 \text{ nm} (157)$ ; ORD:  $\lambda([\phi] \times 10^{-3}) = 403 (+105), 384 \text{ nm} (-123)$ ; IR (CCl<sub>4</sub>): 3583, 3430 (OH), 3398 (NH), 1738 (CO), 1609 cm<sup>-1</sup> (Chlorinbande); MS: M<sup>+</sup> = 638 m/e (100%), (M-32)<sup>+</sup> = 12%, (M-46)<sup>+</sup> = 27%, (M-48)<sup>+</sup> = 40%, (M-59)<sup>+</sup> = 48%.

Aus 442 mg **2a** wurden erhalten:

aus der Hauptzone 9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-äthoxy-äthylphäophorbid a (**4a-1**): 223 mg (51%  $\hat{=}$  89% des Epimerengemisches); Schmp.: 200–06° (Prismen); EA:  $\lambda(\epsilon \times 10^{-3}) = 655 (55.8), 598 (4.38), 525 (2.52)$ S, 500 (15.1), 494 (14.7), 398 nm (1720); ORD:  $\lambda([\phi] \times 10^{-3}) = 407 (+28.0), 385 \text{ nm} (-60.2)$ ; IR (KBr): 3450 (OH), 3390 (NH), 1730 (CO), 1610 cm<sup>-1</sup> (Chlorinbande); MS: M<sup>+</sup> = 666 m/e (100%), (M-46)<sup>+</sup> = 10%, (M-59)<sup>+</sup> = 65%, (M-60)<sup>+</sup> = 5%, (M-62)<sup>+</sup> = 32%, (M-105)<sup>+</sup> = 75%, aus der Nebenzone 9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(S)-äthoxy-äthylphäophorbid a (**4a-2**):\* 26 mg (6%  $\hat{=}$  11% des Epimerengemisches); Amorphe Substanz; EA:  $\lambda(\epsilon \times 10^{-3}) = 656 (55.0), 598 (3.52), 525 (2.25), 499 (11.2), 494 (10.8)$ S, 397 nm (117); ORD:  $\lambda([\phi] \times 10^{-3}) = 406 (47.3), 383 (-75.2)$ ; IR (KBr): 3450 (OH), 3390 (NH), 1735 (CO),

1610  $\text{cm}^{-1}$  (Chlorinbande); MS:  $M^+ = 666 \text{ m/e}$  (90%),  $(M-46)^+ = 3\%$ ,  $(M-59)^+ = 55\%$ ,  $(M-60)^+ = 7\%$ ,  $(M-62)^+ = 35\%$ ,  $(M-105)^+ = 100\%$ .

Aus 285 mg **2b** wurden erhalten:

Aus der Hauptzone 9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-äthoxy-äthylphäosphorbid **a** (**4b-1**): 130 mg (46%  $\hat{=}$  77% des Epimerengemisches); Schmp.: 252–56° (Nadeln); EA:  $\lambda$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) = 655 (53.4), 598 (4.23), 525 (2.37), 501 (15.0), 495 (14.4)S, 397 nm (163); ORD:  $\lambda$  ( $[\phi] \times 10^{-3}$ ) = 407 (+84.4), 385 nm (–112.6); IR (KBr): 3450 (OH), 3390 (NH), 1730 (CO), 1605  $\text{cm}^{-1}$  (Chlorinbande); MS:  $M^+ = 666 \text{ m/e}$  (100%),  $(M-46)^+ = 7\%$ ,  $(M-59)^+ = 47\%$ ,  $(M-60)^+ = 10\%$ ; MS:  $(M-62)^+ = 22\%$ ,  $(M-105)^+ = 60\%$ .

Aus der Nebenzone 9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(R)-äthoxy-äthylphäosphorbid **a** (**4b-2**): 40 mg (14%  $\hat{=}$  23% des Epimerengemisches); Schmp.: 255–60° (Plättchen); EA:  $\lambda$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) = 655 (53.9), 599 (4.1), 525 (2.30)S, 500 (14.8), 494 (14.5), 397 nm (170); ORD:  $\lambda$  ( $[\phi] \times 10^{-3}$ ) = 405 (+89.0), 385 nm (–118.7); IR (KBr): 3450 (OH), 3390 (NH), 1735 (CO), 1608  $\text{cm}^{-1}$  (Chlorinbande); MS:  $M^+ = 666 \text{ m/e}$  (100%),  $(M-46)^+ = 22\%$ ,  $(M-59)^+ = 86\%$ ,  $(M-60)^+ = 8\%$ ,  $(M-62)^+ = 36\%$ ,  $(M-105)^+ = 100\%$ .

Epimere **5a-1** und **5b-1**. 2 ml Methanol- $d_4$  (Uvasol, Merck) wurden mit 0.2 ml konz. Schwefelsäure versetzt und darin 198 mg **3a-1** gelöst. Die Lösung wurde mit 2 ml Methanol- $d_4$  verdünnt und 80 Min. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung in 25 ml Methylenchlorid gegeben und aufgearbeitet. Durch PSC-Trennung ( $\text{CCl}_4/\text{Aceton} = 93:7$ ;  $4\times$ ) wurden in der Reihenfolge abnehmender  $R_f$ -Werte erhalten: Zwei Doppelzonen (diastereomere C-9-Methyläther) und zwei Hauptzonen mit einer schmalen Zwischenzone (Abb 2). Aus der Hauptzone mit höherem  $R_f$ -Wert wurde **5a-1**, aus der Hauptzone niedrigeren  $R_f$ -Wertes **5b-1** isoliert. Die Zwischenzone wurde nochmals chromatographiert (PSC, s.o.) und ergab 4 mg (2%) **5b-2** (siehe dort):

9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-methoxy- $d_3$ -methyl- $d_3$ -phäosphorbid **a** (**5a-1**): 36 mg (18%  $\hat{=}$  27% des Diastereomerengemisches); Schmp.: 150–55° (Nadeln); EA:  $\lambda$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) = 655 (52.5), 599 (4.05), 525 (2.49), 499 (14.1), 492 (13.7), 397 nm (180); ORD:  $\lambda$  ( $[\phi] \times 10^{-3}$ ) = 407 (+41.0), 385 nm (–60.2); IR (KBr): 3450 (OH), 3400 (NH), 1732 (CO), 1608  $\text{cm}^{-1}$  (Chlorinbande); MS:  $M^+ = 645 \text{ m/e}$  (100%),  $(M-1)^+ = 40\%$ ,  $(M-35)^+ = 8\%$ ,  $(M-49)^+ = 31\%$ ,  $(M-51)^+ = 29\%$ ,  $(M-59)^+ = 27\%$ .

9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-methoxy- $d_3$ -methyl- $d_3$ -phäosphorbid **a** (**5b-1**): 92 mg (46%  $\hat{=}$  71% des Diastereomerengemisches); Schmp.: 256–62° (Nadeln); EA:  $\lambda$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) = 654 (51.6), 598 (3.95), 524 (2.33), 500 (14.6), 493 (13.9), 397 nm (158); ORD:  $\lambda$  ( $[\phi] \times 10^{-3}$ ) = 406 (+92.9), 384 nm (–113.8); IR (KBr): 3450 (OH), 3390 (NH), 1755, 1732 (CO), 1607  $\text{cm}^{-1}$  (Chlorinbande); MS:  $M^+ = 645 \text{ m/e}$  (100%),  $(M-1)^+ = 38\%$ ,  $(M-35)^+ = 7\%$ ,  $(M-49)^+ = 23\%$ ,  $(M-51)^+ = 27\%$ ,  $(M-59)^+ = 28\%$ .

Epimere **5a-2** und **5b-2**. 52 mg **3b-2** wurden, wie für **3a-1** beschrieben, mit Methanol- $d_4$ / $\text{H}_2\text{SO}_4$  am Rückfluss gekocht und die Reaktionsprodukte durch PSC getrennt. Aus der Hauptzone mit höherem  $R_f$ -Wert wurde **5a-2**, aus der Hauptzone niedrigeren  $R_f$ -Werts **5b-2** isoliert. Aus der Vorzone wurden nach erneuter Chromatographie ca 4 mg (~8%) **5b-1** erhalten (siehe dort):

9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(S)-methoxy- $d_3$ -methyl- $d_3$ -phäosphorbid **a** (**5a-2**): 29 mg (55%  $\hat{=}$  75% des Diastereomerengemisches); Schmp.: 242–46° (Prismen); EA:  $\lambda$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) = 654 (52.3), 599 (4.13), 525 (2.54), 498 (14.3), 493 (14.0), 397 nm (165); ORD:  $\lambda$  ( $[\phi] \times 10^{-3}$ ) = 405 (+53.4), 383 nm (–65.0); IR (KBr): 3470 (OH), 3400 (NH), 1735 (CO), 1610  $\text{cm}^{-1}$  (Chlorinbande); MS:  $M^+ = 645 \text{ m/e}$  (100%),  $(M-1)^+ = 42\%$ ,  $(M-35)^+ = 5\%$ ,  $(M-49)^+ = 9\%$ ,  $(M-51)^+ = 21\%$ ,  $(M-59)^+ = 42\%$ .

9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-methoxy- $d_3$ -methyl- $d_3$ -phäosphorbid **a** (**5b-2**): 6 mg (11%  $\hat{=}$  15% des Diastereomerengemisches); Schmp.: 245–50° (Nadeln); EA:  $\lambda$  ( $\epsilon \times 10^{-3}$ ) = 654 (47.3), 598 (3.77), 523 (2.32)S, 499 (13.6), 493 (13.3)S, 395 nm (155); ORD:  $\lambda$  ( $[\phi] \times 10^{-3}$ ) = 405 (+87.5), 384 nm (–118.3); IR (KBr): 3440 (OH), 3390 (NH), 1737 (CO), 1608  $\text{cm}^{-1}$  (Chlorinbande); MS:  $M^+ = 645 \text{ m/e}$  (100%),  $(M-1)^+ = 33\%$ ,  $(M-35)^+ = 15\%$ ,  $(M-49)^+ = 41\%$ ,  $(M-51)^+ = 30\%$ ,  $(M-59)^+ = 29\%$ .

Unter obigen Reaktionsbedingungen wurden erhalten:

(a) Aus **3b-1**: **5a-1** (65% aus der oberen Hauptzone), **5b-1** (33% aus der unteren Hauptzone) und **5b-2** (2% aus der Zwischenzone).

(b) Aus **3a-2**: **5a-2** (72.5% aus der oberen Hauptzone), **5b-2** (20.5% aus der unteren Hauptzone) und **5b-1** (7% aus der Vorzone).

Oxidation des deuterierten C-9-Alkohols **5b-1**. 7.5 mg **5b-1** in 80 ml Benzol wurden bei Raumtemp. mit 1 ml einer 0.5%igen Lösung von  $\text{CrO}_3$  in Eisessig versetzt und gerührt. Nach 15 Min. wurde nochmals 1 ml der Chromsäurelösung zugegeben und nach weiteren 15 Min. aufgearbeitet. Die PSC ( $\text{CCl}_4/\text{Aceton} =$

\* Siehe Fussnote S. 5845

85:15-1  $\times$ ) lieferte neben oxydativen Abbauprodukten als einziges Chlorin 10(R)-Methoxy-d<sub>3</sub>-methyl-d<sub>3</sub>-phäophorbid a (1b-d<sub>6</sub>), dessen  $R_f$ -Wert sowie EA- und ORD-Spektren identisch sind mit denen von 1b.

*Kinetik der NaBH<sub>4</sub>-Reduktion.* 5 mg 1a bzw. 1b wurden in 0.6 ml Pyridin gelöst und zu 8 ml Methanol gegeben. Die Lösung wurde mit 35 mg NaBH<sub>4</sub> versetzt und gerührt. In kurzen Abständen (Tab. 1) wurden 50 ml-Proben entnommen und an Kieselgel (DSC-Fertigfolien) chromatographiert. Die den C-9-Alkoholen 3a-1 und 3a-2 bzw. 3b-1 und 3b-2 entsprechenden Substanzflecken wurden getrennt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton = 1:1 eluiert und das Mengenverhältnis spektralphotometrisch bestimmt ( $\lambda_{\max} = 397$  nm, Soretbande).

#### *Äquilibrierungsversuche der C-9-Alkohole unter basischen Bedingungen*

(a) *Unter Reduktionsbedingungen mit NaBH<sub>4</sub>.* 2 mg 3b-2 wurden in 5 ml abs. Methanol gelöst und mit 20 mg NaBH<sub>4</sub> gerührt. Die Reaktion wurde durch DSC verfolgt. Nach Einstellung des Gleichgewichts wurde das C-9-Epimerenverhältnis spektralphotometrisch (Chlorinbande bei 654 nm) bestimmt.

(b) *In methanolischer KOH.* Je 1 mg 3a-1, 3a-2, 3b-1 und 3b-2 wurden in 5 ml 3%iger methanolischer KOH gelöst und 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Aufarbeiten wurde an Kieselgel chromatographiert (CCl<sub>4</sub>: Aceton = 9:1) und das Verhältnis der C-9-Epimeren spektralphotometrisch (Chlorinbande bei 654 nm) bestimmt (Tab. 2).

#### *Kinetik der säurekatalysierten Umätherung, Deuterium-Isotopeneffekt*

Jeweils 30 mg der Diastereomeren 3a-1, 3a-2, 3b-1 und 3b-2 wurden in 1 ml 5%iger methanolischer H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> am Rückfluss gekocht. Die Reaktion wurde bis zur Einstellung des Gleichgewichtes (ca 4 Stdn.) verfolgt. Dazu wurden Proben von 0.03 ml aufgearbeitet, an Kieselgel chromatographiert (CCl<sub>4</sub>/Aceton = 95:15) und das C-10-Epimerenverhältnis durch Extinktionsmessung der Chlorinbande (654 nm) bestimmt. Eine Messreihe wurde mit Methanol durchgeführt, eine zweite mit Tetradeuteromethanol und eine dritte mit Monodeuteromethanol.

*Epimerisierung von 10(S)-Methoxy-methylphäophorbid a (1a).* 50 mg 1a wurden in 10 ml 15%iger methanolischer H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und 75 Min. am Rückfluss gekocht. Das Rohprodukt wurde aufgearbeitet und durch PSC getrennt (CCl<sub>4</sub>/Aceton = 9:1, 4  $\times$ ). Man erhielt 18 mg (36%) 1a und 11 mg (22%) 1b.

*Danksagung*—Wir danken Herrn Professor Dr. Dr. H. H. Inhoffen für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit. Sie wurde unterstützt durch Forschungsmittel des Landes Niedersachsen und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft durch Leihgabe eines Cary-Spektralanalysators.

## LITERATUR

- <sup>1</sup> H. Wolf, H. Brockmann Jr., I. Richter, C.-D. Mengler und H. H. Inhoffen, *Liebigs Ann.* **718**, 162 (1968)
- <sup>2</sup> H. Wolf, I. Richter und H. H. Inhoffen, *Ibid.* **725**, 177 (1969)
- <sup>3</sup> H. Wolf und H. Scheer, *Tetrahedron Letters* 1111 und 1115 (1972)
- <sup>4</sup> H. Wolf und H. Scheer, *Liebigs Ann.* **745**, 87 (1971)
- <sup>5</sup> H. H. Inhoffen und K. Biere, Privatmitteilung
- <sup>6</sup> R. C. Dougherty, H. H. Strain und J. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 104 (1965)
- <sup>7</sup> H. Mittenzwei, H. Fischer und D. B. Hevër, *Liebigs Ann.* **545**, 154 (1940); H. Mittenzwei, *J. Physiol. Chem.* **275**, 93 (1942)
- <sup>8</sup> <sup>a</sup> M. Strell, A. Kalojanoff und H. Koller, *Angew. Chem.* **72**, 169 (1960); M. Strell und A. Kalojanoff, *Liebigs Ann.* **652**, 218 (1962); <sup>b</sup> A. S. Holt, *Plant Physiology* **34**, 310 (1959)
- <sup>9</sup> H. Brockmann Jr. und J. Bode, Privatmitteilung
- <sup>10</sup> M. Strell und E. Iscimenler, *Liebigs Ann.* **557**, 175 und 186 (1947); für die Umesterung von Phäophytin a bei 0° siehe A. Stoll und E. Wiedemann, *Helv. chim. Acta* **16**, 183 (1933)
- <sup>11</sup> <sup>a</sup> R. B. Woodward und V. Skarič, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4676 (1961); <sup>b</sup> J. J. Katz, M. R. Thomas und H. H. Strain, *Ibid.* **84**, 3587 (1962); <sup>c</sup> A. E. Pullman, *Ibid.* **85**, 366 (1963); <sup>d</sup> H. Brockmann Jr. und G. Brockmann, *IIT N-M-R Newsletters* 117–62 (1968)
- <sup>12</sup> <sup>a</sup> W. E. Nelson und J. A. V. Butler, *J. Chem. Soc.* 957 (1938); <sup>b</sup> J. G. Pritchard und F. A. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6008 (1956)
- <sup>13</sup> J. J. Katz, G. L. Closs, F. C. Pennington, M. R. Thomas und H. H. Strain, *Ibid.* **85**, 3801 (1963)
- <sup>14</sup> H. Brockmann Jr., *IIT N-M-R Newsletters* 95–48 (1966)
- <sup>15</sup> H. Wolf, H. Brockmann Jr., H. Biere und H. H. Inhoffen, *Liebigs Ann.* **704**, 208 (1967)

- <sup>16</sup> L. M. Jackman und S. Sternhall, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*; <sup>a</sup> S. 288; <sup>b</sup> S. 298. Pergamon Press, London (1969)
- <sup>17</sup> vgl. hierzu: W. B. Moniz, C. F. Poranski Jr. und T. N. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 190 (1966); R. D. Stolow und A. A. Gallo, *Tetrahedron Letters* 3331 (1968); N. W. Bauld und Y. S. Rim, *Z. Org. Chem.* **33**, 1303 (1968)
- <sup>18</sup> M. Tichy, *Adv. Org. Chem.* **5**, 115 (1965)
- <sup>20</sup> W. A. P. Luck, *Die Naturwissenschaften* **54**, 601 (1967)
- <sup>20</sup> H. Musso, *Chem. Ber.* **95**, 1722 (1962); H. Musso und K.-H. Bantel, *Ibid.* **102**, 686 (1969)
- <sup>21</sup> H. Stenzenberger und H. Schindlbauer, *Monatsh. Chem.* **99**, 2474 (1968)