

## Bestimmung der absoluten Konfiguration diastereomerer 9-Desoxo-9(R,S)-hydroxy-10(R,S)-methylphäophorbide der a-Reihe

von Herbert Wolf und Hugo Scheer \*)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, D-33 Braunschweig, und dem Institut der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung mbH, D-3301 Braunschweig-Stöckheim

Eingegangen am 2. Oktober 1970

Zur Untersuchung der chiroptischen (ORD/ZD) Eigenschaften diastereomerer Chlorin-Derivate werden durch Reduktion der 9-Carbonyl-Gruppe von Methylphäophorbida (**2a**) die diastereomeren Alkohole **4a** (9R, 10R), **4b** (9S, 10R) und **5b** (9S, 10S) dargestellt. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-9 und C-10 erfolgt anhand der ORD/ZD-, NMR- und IR-Spektren. Es wird der Einfluß intra-molekularer H-Brücken diskutiert.

*Determination of the Absolute Configuration of Diastereoisomeric 9-Desoxo-9-(R,S)-hydroxy-10(R,S)-methyl Pheophorbides of the a-Series*

For the investigation of chiral-optical (ORD/CD) effects of stereoisomeric chlorin derivatives, the diastereomeric alcohols **4a** (9R, 10R), **4b** (9S, 10R) and **5b** (9S, 10S) are prepared by reduction of the 9-carbonyl group of methylpheophorbida (**2a**). The absolute configuration at C-9 and C-10 has been determined by ORD/CD-, NMR- and IR-spectra. The influence of intra-molecular H-bonding is discussed.

Im Rahmen stereochemischer Untersuchungen von Chlorinen interessieren wir uns für die *chiroptischen*<sup>1)</sup> (ORD/ZD) Eigenschaften diastereomerer Derivate mit Chiralitätszentren an C-10 und C-9.

Zur Darstellung konfigurationsstabiler C-10-epimerer Derivate des Methylphäophorbids **a** (**2a**) erwies es sich als notwendig, die Enolisierbarkeit des  $\beta$ -Ketoester-Systems<sup>2)</sup>, zu dem C-10 gehört, herabzusetzen. In früheren Versuchen<sup>3)</sup> gelang dies durch oxydative Alkoxylierung des enolischen C-10 von **2a**. Als weitere Möglichkeit bot sich die Reduktion der 9-ständigen Carbonylgruppe an. Bei der Reduktion von **2a** mit Natriumborhydrid erhielten wir die beiden diastereomeren Alkohole **4a**, **b** mit natürlicher 10(R)-Konfiguration und das Diastereomere **5b** mit unnatürlicher 10(S)-Konfiguration im Verhältnis von 11 : 1.

\*) Herrn Professor Dr., Dr. h. c. H. H. Inhoffen zum 65. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

1) U. Weiss, *Experientia* [Basel] **24**, 1088 (1968).

2) J. J. Katz, G. D. Newman, W. A. Svec und H. H. Strain, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 6841 (1968). — Vgl. hierzu auch Lit.<sup>3)</sup>, dort Fußnoten 7–10).

3) H. Wolf, H. Brockmann jr., H. Biere und H. H. Inhoffen, *Liebigs Ann. Chem.* **704**, 208 (1967).

Da **4a** und **4b** nahezu identische, aber von **5b** sehr verschiedene ORD- und ZD-Spektren ergeben (Abb. 1, S. 90), konnte damit gezeigt werden, daß Konfigurationsänderungen am C-9 von Chlorinen nahezu ohne Einfluß auf ihre chiroptischen Eigenschaften sind. Dies war bereits in einer früheren Arbeit<sup>4)</sup> von uns postuliert worden.

Aufgrund spektroskopischer Untersuchungen von *Strain* und Mitarbb.<sup>2,5,6)</sup> an Chlorophyll a und b wäre zu erwarten, daß auch Methylphäophorbid a (**2a**) im Gleichgewicht mit seinem 10-Epimeren **2b** vorliegt. Wir konnten aus schichtchromatographischen Untersuchungen und den NMR-Spektren keinen eindeutigen Hinweis hierfür erhalten und schlossen daraus, daß das von uns spektroskopisch eingehend untersuchte 10(R)-Methylphäophorbid a (**2a**) nicht mehr als 5% **2b** enthalten kann<sup>3)</sup>. Das Verhältnis der gebildeten diastereomeren Alkohole **4a**, **b** : **5b** = 11:1 läßt unter den Bedingungen der Reduktion im basischen Milieu jedoch keinen Rückschluß auf das Gleichgewichtsverhältnis (**2a** : **2b**) im Edukt zu.

## Diastereomere Alkohole aus Methylphäophorbid a

### Darstellung und Konstitutionsbeweis

Methylphäophorbid a (**2a**) wurde mit Natriumborhydrid in absol. Pyridin/Methanol<sup>7,8)</sup> bei Raumtemperatur reduziert. Durch präparative Schichtchromatographie (PDC) wurden in der Reihenfolge abnehmender  $R_F$ -Werte die drei diastereomeren 9-Alkohole **4a**, **4b** und **5b** im Verhältnis von 6 : 5 : 1 mit einer Gesamtausbeute von 65% erhalten. Die drei Alkohole erwiesen sich bei mehrfacher Schichtchromatographie und anschließender Kristallisation als konfigurationsstabil (DC-einheitlich; unverändertes ORD-Spektrum).

Eine dem Alkohol **5a** [9(R), 10(S)] entsprechende Zone war bei der PDC nicht festzustellen; ebenso zeigte keines der NMR-Spektren signifikante Satellitenpeaks. Um das Fehlen dieses Diastereomeren zu erklären, sind zwei Faktoren zu berücksichtigen: Einmal ist die Konzentration an 10-epi-Methylphäophorbid a (**2b**), wenn es überhaupt vorkommt, klein gegenüber derjenigen an **2a**<sup>6)</sup>. Hinzu kommt, daß bei der Reduktion von **2b** eine stärkere sterische Kontrolle<sup>9)</sup> zu erwarten ist als bei **2a**. Bei letzterem ist die 10-Methoxycarbonyl-Gruppe relativ frei beweglich und übt beim Angriff „von unten“ (Produkt **4b**) nur geringe sterische Hinderung aus. In **2b** ist diese Hinderung erheblich größer, da die 7-Propionsäure-Seitenkette die 10-Methoxycarbonyl-Gruppe quasi abstützt. Ein möglicher dritter Faktor ist die Komplexbildung der 10-Methoxycarbonyl-Gruppe mit  $\text{NaBH}_4$ , dessen Einfluß jedoch nicht abzuschätzen ist.

Entsprechend wurde aus Pyromethylphäophorbid a (**1**) das chromatographisch nicht trennbare Epimeren-Gemisch der 9-Desoxo-9(R,S)-hydroxy-pyromethylphäophorbide a (**3a**, **b**) in 62proz. Ausbeute erhalten.

<sup>4)</sup> H. Wolf, I. Richter und H. H. Inhoffen, *Liebigs Ann. Chem.* **725**, 177 (1969).

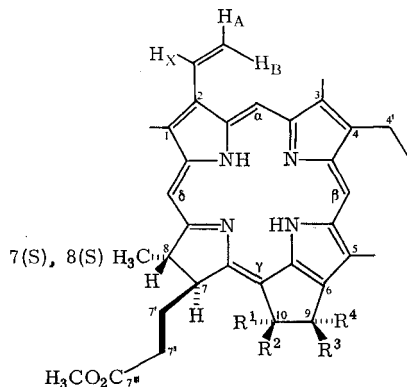
<sup>5)</sup> H. H. Strain und W. M. Manning, *J. biol. Chem.* **146**, 275 (1942); W. M. Manning und H. H. Strain, ebenda **151**, 1 (1943).

<sup>6)</sup> H. H. Strain, *J. agric. Food Chem.* **2**, 1222 (1954).

<sup>7)</sup> A. S. Holt, *Plant Physiol.* **34**, 310 (1959).

<sup>8)</sup> C. D. Mengler, Dissertation Techn. Hochschule Braunschweig 1966.

<sup>9)</sup> Eine neuere Übersicht über die Stereochemie bei der Reduktion mit komplexen Hydriden geben E. L. Eliel und Y. Senda, *Tetrahedron [London]* **26**, 2411 (1970).



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Bezeichnung
<b>1</b>	H	H	=O		Pyromethylphäophorbid a
<b>2a</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	=O		10(R)-Methylphäophorbid a
<b>2b</b>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	=O		10(S)-Methylphäophorbid a, 10-epi-Methylphäophorbid a <sup>6)</sup> (nicht erhalten)
<b>3a,b</b>	H	H	$\begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$		9-Desoxo-9(R,S)-hydroxy-pyromethylphäophorbid a (Epimeren-Gemisch)
<b>4a</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	OH	9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(R)-methylphäophorbid a
<b>4b</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OH	H	9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-methylphäophorbid a
<b>5a</b>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OH	9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(S)-methylphäophorbid a (nicht erhalten)
<b>5b</b>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	H	9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-methylphäophorbid a

Die *Konstitution* der diastereomeren 9-Alkohole **4a**, **4b** und **5b** ergibt sich aus den Massen-, IR-, NMR- und Elektronenspektren.

Die *Massenspektren* zeigen neben dem Molpeak M<sup>+</sup> (m/e = 608) als Hauptfragment (M - 18)<sup>+</sup> (m/e = 590; Verlust von H<sub>2</sub>O). — In den *IR-Spektren* (CCl<sub>4</sub>) tritt die bei **2a** vorhandene Carbonyl-Bande bei 1705 cm<sup>-1</sup> nicht mehr auf; dafür erscheinen im Bereich um 3600 cm<sup>-1</sup> eine bzw. mehrere Hydroxyl-Banden (Diskussion S. 96). — Die *Elektronenspektren* (Dioxan) zeigen die charakteristische kurzwellige Verschiebung<sup>7)</sup> der Chlorin-Bande (653 nm) um 13 nm und der Soret-Bande (397 nm) um 11 nm im Vergleich zum Edukt **2a** (666 bzw. 408 nm). — In den *NMR-Spektren* (CDCl<sub>3</sub>) tritt im Bereich von δ = 6.61–6.71 ppm ein zusätzliches Resonanzsignal für ein Proton (9-H) auf, das mit dem 10-Proton koppelt. Das Resonanzsignal des 9-Hydroxyl-Protons konnte allerdings, wie auch bei anderen Chlorin-Alkoholen<sup>8)</sup>, nicht ermittelt werden.

Die *Konfiguration* von **4a**, **4b** und **5b** wird an C-10 aus den ORD-, ZD- und NMR-Spektren, an C-9 aus den NMR- und IR-Spektren bestimmt.

## Konfigurationsbestimmung an C-10 aufgrund der ORD- und ZD-Spektren

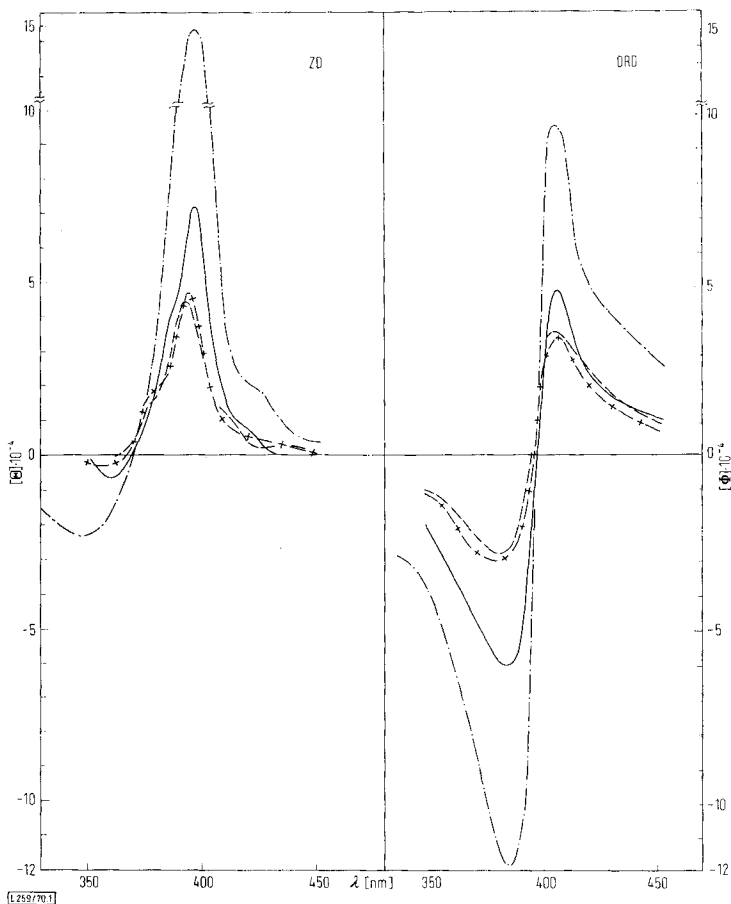


Abbildung 1. ZD- und ORD-Spektren (Dioxan) von

- 9-Desoxo-9(R,S)-hydroxy-pyromethylphäophorbid a (**3a, b**)
- + - + 9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(R)-methylphäophorbid a (**4a**)
- - - 9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-methylphäophorbid a (**4b**)
- · - · 9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-methylphäophorbid a (**5b**)

Frühere Untersuchungen<sup>6,10</sup> der ORD- und ZD-Spektren von Pyromethylphäophorbid a (**1**), 10(R)-Methylphäophorbid a (**2a**) und verschiedener 10-epimerer 10-Alkoxy-methylphäophorbide a hatten ergeben, daß ein zur 7-Propionsäure-Seitenkette *trans*-konfigurierter 10-ständiger Substituent (Methoxycarbonyl- oder Alkoxy-Gruppe) ein *negatives* Inkrement, ein *cis*-konfigurierter Substituent dagegen ein *positives* Inkrement zum Cotton-Effekt der


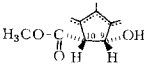
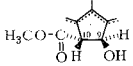
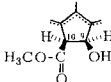
<sup>10</sup> H. Wolf, H. Brockmann jr., I. Richter, C.-D. Mengler und H. H. Inhoffen, Liebigs Ann. Chem. **718**, 162 (1968).

Soret-Bande ( $\sim 400$  nm) liefert. Durch Inkrement-Berechnung wurde für die *cis*-konfigurierte Methoxycarbonyl-Gruppe im hypothetischen 10(S)-Methylphäosphorbid a (**2b**) ein Inkrement von  $\Delta a_{CE(S)}^*) \simeq +470$  ermittelt. Der berechnete Absolutwert  $\Delta a_{CE(S)}$  für **2b** entspricht damit dem für das epimere 10(R)-Methylphäosphorbid a (**2a**) gemessenen<sup>3)</sup> von  $\Delta a_{CE(S)} \simeq -525$ .

Die Konfigurationsbestimmung der 10-Methoxycarbonyl-Gruppe in den diastereomeren 9-Alkoholen **4a**, **4b** und **5b** kann ebenfalls aufgrund der experimentell ermittelten Inkremente dieses Substituenten erfolgen. Da die  $a_{CE(S)}$ - und  $[\Theta]_{ZD(S)}^{\max}$ -Werte nur in sehr geringem Maße von der Konfiguration der 9-Hydroxy-Gruppe abhängig sind, werden als Bezugswerte für die Inkrement-Bestimmung die des Epimeren-Gemisches von **3a, b** zugrunde gelegt.

Die Gültigkeit dieses Postulats wurde experimentell durch Reduktion der am C-10 nicht mehr epimerisierbaren 10-Alkoxy-methylphäosphorbide a geprüft. Die erhaltenen, chromatographisch trennbaren 9-epimeren Alkohole ergaben nahezu identische ORD- und ZD-Spektren<sup>11)</sup>.

Aus den ORD- wie ZD-Spektren (Abb. 1) haben wir für den 10-Methoxycarbonyl-Substituenten in den 9-Alkoholen **4a** und **4b** *negative* Inkremente ( $\Delta a_{CE(S)} = -424$  bzw.  $-456$ ), im 9-Alkohol **5b** dagegen ein beträchtlich *positives* Inkrement ( $\Delta a_{CE(S)} = +1060$ ) ermittelt (Tab. 1). Wir ordnen daher den Verbindungen **4a** (Schmp. 114 bis Tabelle 1. ORD- und ZD-Daten (Dioxan) im Bereich der Soret-Bande ( $\sim 400$  nm) diastereomere 9-Desoxo-9-hydroxy-methyl(pyro)phäosphorbide der a-Reihe  $a_{CE(S)} =$  Molarer Amplitudenwert<sup>a)</sup> der Cotton-Effekt-Kurve,  $[\Theta]_{ZD(S)}^{\max} =$  Maximale molare Elliptizität der Zirkulardichroismus-Bande,  $\Delta a_{CE(S)}$  und  $\Delta[\Theta]_{ZD(S)}^{\max} =$  Inkremente des 10-Methoxycarbonyl-Substituenten bei **4a**, **4b** und **5b** als Differenzwert zu **3a, b**<sup>b)</sup>.

Verbindung Teilformel	Nr. Schmp.	Konfigu- ration	$a_{CE(S)}$	$\Delta a_{CE(S)}$	$[\Theta]_{ZD(S)}^{\max}$ $\cdot 10^{-3}$	$\Delta[\Theta]_{ZD(S)}^{\max}$ $\cdot 10^{-3}$
	<b>3a, b</b>	9(S,R) <sup>b)</sup>	+1080	—	+72.8	—
	<b>4a</b> 114—118°	10(R) 9(R)	+ 656	— 424 ( <b>4a</b> — <b>3a, b</b> )	+47.5	— 25.3 ( <b>4a</b> — <b>3a, b</b> )
	<b>4b</b> 165°	10(R) 9(S)	+ 624	— 456 ( <b>4b</b> — <b>3a, b</b> )	+45.0	— 27.8 ( <b>4b</b> — <b>3a, b</b> )
	<b>5b</b> 250° (Zers.)	10(S) 9(S)	+2140	+ 1060 ( <b>5b</b> — <b>3a, b</b> )	+ 145	+ 72.2 ( <b>5b</b> — <b>3a, b</b> )

a) Zur Definition siehe C. Djerassi und W. Klyne, J. chem. Soc. [London] 1962, 4929, sowie Lit.<sup>3,10)</sup>.

b) Epimeren-Gemisch; s. S. 88.

\*) Abkürzungen s. Tab. 1.

11) H. Wolf und H. Scheer, unveröffentlicht.

118°) und **4b** (Schmp. 165°) *trans*-Konfiguration (10R) und Verbindung **5b** (Schmp. 250°) *cis*-Konfiguration (10S) zu. — Im Gegensatz zu **2a/2b** sind bei **4a,b/5b** die Absolutwerte von  $\Delta\alpha_{\text{CE(S)}}$  sehr verschieden. Wir sehen darin einen weiteren Hinweis für die S. 94 diskutierte, unterschiedliche *konformative* Fixierung des 7- und des 10-ständigen Substituenten durch H-Brücken, die bei **2a** und **2b** nicht vorliegen können.

Die ORD- und ZD-Spektren von **4a**, **4b** und **5b** bieten außerhalb der Soret-Bande keine weitere Möglichkeit zur Konfigurationsbestimmung. Dies gilt insbesondere für die dem  $Q_x(\text{O} \rightarrow \text{O})$ -Übergang bei 535 nm entsprechenden CE(III)-Kurven bzw. ZD(III)-Banden (vgl. die experimentellen Daten S. 98). Eine Begründung hierfür wurde in Lit.<sup>4)</sup> gegeben.

### Konfigurationsbestimmung am C-10 und C-9 aufgrund der NMR-Spektren

Für die Resonanzsignale in Chlorin-Derivaten sind neben ihrer Multiplizität bestimmte Erwartungsbereiche charakteristisch, welche im wesentlichen durch die Lage der Protonen zum aromatischen System bestimmt werden.

Die *Zuordnung* der Signale (Tab. 2) von **4a**, **4b** und **5b** erfolgte durch Korrelation mit denen von **2a**<sup>3)</sup> als Referenzverbindung. Die Methin-Singulets, das ABX-Spektrum der Vinyl-Protonen sowie das Quadruplett und Triplet der 4-Äthyl-Gruppe erscheinen in den drei Diastereomeren bei gleicher Feldstärke, da diese Protonen so weit vom isocyclischen Fünfring entfernt sind, daß sie von Konfigurationsänderungen nicht mehr beeinflußt werden. Gegenüber **2a** (mit konjugierter 9-Keto-Gruppe) sind diese Signale zu tieferem Feld verschoben, da der aromatische Ringstrom erhöht ist. Diese zusätzliche chemische Verschiebung ist erwartungsgemäß bei den Methin-Protonen am größten, beim Vinyl- $\text{H}_\alpha$ - und den 4'- $\text{CH}_3$ -Protonen am geringsten. Die aufgrund ihrer Multiplizität den Chlorin-Protonen, der 8- $\text{CH}_3$ -Gruppe und der Propionsäure-Seitenkette<sup>3)</sup> zugeordneten Signale haben demgegenüber unterschiedliche chemische Verschiebungen, da sie die Konfiguration am C-9 und C-10 reflektieren.

Von den fünf Singulets der aromatischen und Estermethyl-Protonen zwischen  $\delta = 3.1$  und 3.9 ppm haben bei allen drei Diastereomeren nur jeweils zwei die gleiche Lage. Sie werden daher den vom isocyclischen Fünfring entfernten 1- und 3- $\text{CH}_3$ -Protonen zugeordnet. Die am stärksten entschirmten Signale bei  $\delta = 3.83\text{--}3.77$  ppm gehören, analog zu **2a**, zur 10- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ -Gruppe. Die Zuordnung der verbleibenden zwei Singulets (in Tab. 2 in Klammern gesetzt) ist zunächst willkürlich und für das hier zu diskutierende Problem ohne Bedeutung. Sie gelang<sup>11)</sup> bei den diastereomeren 9-Desoxo-9(R,S)-hydroxy-10(R,S)-alkoxy-phäo-phorbiden der  $\alpha$ -Reihe durch Deuterierungs-Experimente und Umesterung an der 7''- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ -Gruppe.

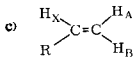
Die *Konfiguration an C-10* kann u. a. aus der Lage des 8- $\text{CH}_3$ -Dubletts abgeleitet werden, das bei **4a** und **4b** im Vergleich zu **5b** um 0.20 bzw. 0.23 ppm zu niederem Feld verschoben ist. Diese stärkere paramagnetische Entschirmung wird offenbar durch die 10- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ -Gruppe bewirkt, die sich daher bei **4a** und **4b** auf derselben Seite der Ringebene befinden muß. Umgekehrt wird bei **5b** die 10- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ -Gruppe durch die hier *cis*-ständige Propionsäure-Seitenkette abgeschirmt; ihr Singulett erscheint um ca. 0.06 ppm bei höherem Feld als bei **4a** bzw. **4b**.

Tabelle 2. NMR-Resonanzsignale<sup>a)</sup> von **2a** (Referenzverbindung) und den diastereomeren 9-Desoxo-9(R,S)-hydroxy-10(R,S)-methylphäophorbiden der a-Reihe  
 Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>; Tetramethylsilan als interner Standard; Angabe der chemischen Verschiebung in  $\delta$  [ppm].

Protonen	<b>2a</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>5b</b>	Multiplizität <sup>b)</sup>
$\alpha$ -H	9.24	9.66	9.63	9.64	s
$\beta$ -H	9.36	9.86	9.84	9.86	s
$\delta$ -H	8.50	8.93	8.91	8.89	s
Vinyl-H <sub>X</sub> <sup>c)</sup>	7.87	8.20	8.18	8.20	ABX-Spektrum
H <sub>B</sub>	6.18	6.32	6.33	6.33	J <sub>AB</sub> = 2 Hz
H <sub>A</sub>	6.08	6.15	6.16	6.16	J <sub>AX</sub> = 12 Hz J <sub>BX</sub> = 18 Hz
9-H $\alpha$	—	—	6.63	6.61	} dd nach H/D-Austausch
H $\beta$	—	6.71	—	—	
10-H $\alpha$	—	—	—	6.32	} d
H $\beta$	6.22	6.34	5.92	—	
8-H	4.43	4.41	(4.62)	4.65	q, breit, J = 7 Hz
7-H	4.19	4.61	(4.55)	4.47	d <sup>d)</sup>
4-CH <sub>2</sub>	3.56	3.83	3.79	3.79	q, J = 7 Hz
1-CH <sub>3</sub>	3.34	3.53	3.53	3.53	s
3-CH <sub>3</sub>	3.11	3.38	3.36	3.37	s
5-CH <sub>3</sub>	3.64	(3.61)	3.59	(3.57)	s
7''-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.56	(3.50)	3.13	(3.53)	s
10-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.86	3.83	3.82	3.77	s
7-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2.1–2.8	2–2.8	2–2.6	1.9–2.5	m
4'-CH <sub>3</sub>	1.64	1.74	1.72	1.73	t, J = 7 Hz
8-CH <sub>3</sub>	1.76	1.85	1.88	1.65	d, J = 7 Hz
NH	–1.72	–3.2	–3.2	–3.1	s, breit

a) Die Zuordnung der in Klammern gesetzten Werte ist willkürlich; vgl. S. 92.

b) s = Singulett; d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett.



d) Zwei Signale verschiedener Intensität im Abstand von  $\sim 7$  Hz.

Im Bereich von  $\delta = 5.9$  bis  $6.8$  ppm liegt der AB-Teil des Vinyl-Spektrums und das AB-Spektrum der Protonen an C-9 und C-10 (Tab. 2). Bei **4a** und **5b** ist das bei  $\delta = 6.71$  bzw.  $6.61$  ppm liegende Signal wegen (vicinaler) Kopplung mit dem 9-Hydroxy-Proton stark verbreitert (vgl. S. 95) und erscheint erst nach H/D-Austausch als scharfes Dublett (Abb. 2); es wird daher dem Proton an C-9 zugeordnet. Aufgrund der gleichen Lage entspricht dann das Signal bei  $\delta = 6.63$  ppm von **4b** ebenfalls dem Proton an C-9.

Die *Konfiguration an C-9* kann nunmehr aufgrund der vicinalen Kopplungskonstanten zum Proton an C-10 bestimmt werden. Bei **4a** und **5b** ist  $J_{9,10} = 7$  Hz, bei **4b** dagegen  $\leq 2$  Hz. Dies entspricht nach der Karplus-Beziehung<sup>12)</sup> bei **4a** und **5b** der *cis*-Anordnung [9(R)- für **4a** sowie 9(S)-Konfiguration für **5b**] und bei **4b** der *trans*-Anordnung [9(S)], wie die Teilformeln in Tab. 1 (S. 91) wiedergeben.

*Wasserstoffbrücken:* Im NMR-Spektrum von **4b** (Abb. 2) erscheinen zwei Signale bei relativ hohem Feld. Dasjenige von 10-H ist gegenüber demjenigen bei **4a** und **5b**

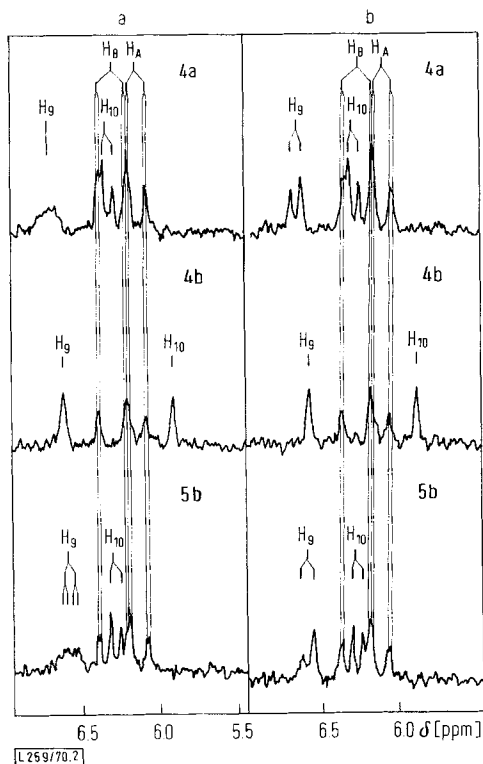


Abbildung 2. NMR-Spektren ( $\text{CDCl}_3$ ) der diastereomeren Alkohole **4a**, **4b** und **5b** im Bereich der 9- und 10-ständigen Protonen, sowie des AB-Teils der Vinyl-Protonen  
a: vor und b: nach H/D-Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ .

um etwa 0.40 ppm zu höherem Feld verschoben, obgleich es *cis*-vicinal zur 9-OH-Gruppe steht; außerdem wird eines der  $\text{CH}_3$ -Singulets um ebenfalls etwa 0.40 ppm stärker entschirmt. Beide Effekte lassen sich mit der Annahme einer, aus sterischen Gründen (vgl. die Formeln in Tab. 1) nur bei **4b** möglichen H-Brücke zwischen der

<sup>12)</sup> M. Karplus, J. chem. Physics 30, 11 (1959).



7''-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe und der dazu *cis*-ständigen 9(S)-Hydroxy-Gruppe erklären<sup>13)</sup>. Am Kalottenmodell (Abb. 3) wird deutlich, daß dabei das Proton an C-10 in den positiven Anisotropiebereich der 7''-Carbonyl-Gruppe kommt. Gleichzeitig wird die 7''-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe dadurch aus dem entschirmenden Bereich des aromatischen Rings etwas herausgedreht und gerät in den Bereich des isocyclischen Fünfrings.

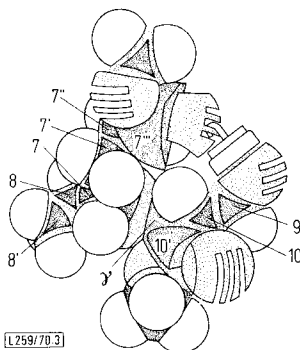


Abbildung 3. Kalottenmodell von **4b** im Bereich des isocyclischen Fünfrings  
Blickrichtung parallel zum Macrocyclus.

Das zu höherem Feld verschobene Singulett bei  $\delta = 3.13$  ppm wird daher der 7''-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe zugeordnet. Eine solche H-Brücke fixiert den Diederwinkel<sup>14,15)</sup> H-C<sup>9</sup>-O-H bei etwa 110°. Die Kopplungskonstante sollte deshalb, wie diejenige bei H-C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>-H,  $J \leq 2$  Hz sein. Übereinstimmend hiermit findet man bei **4b** auch vor dem H/D-Austausch ein scharfes Signal ohne merkliche Aufspaltung (Abb. 2).

Bei **5b** und **4a** ist aus sterischen Gründen nur *eine* H-Brücke zur 10-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe möglich. **5b** zeigt für 9-H ein verbreitertes Doppeldublett ( $J_{\text{H-C-C-H}} = 7$  Hz und  $J_{\text{H-C-O-H}} = 2-3$  Hz). Die gegenüber **4b** erhöhte Kopplungskonstante könnte, wie Modellbetrachtungen ergeben, auf sterische Hinderung zwischen der Propionsäure-Seitenkette und der 10-Estermethyl-Gruppe zurückzuführen sein, die eine vergrößernde Auslenkung des Winkels H-C<sup>9</sup>-O-H veranlaßt. Bei **4a** ist das Signal von 9-H stark verbreitert und wird erst nach dem H/D-Austausch zu einem scharfen Dublett ( $J_{\text{H-C-C-H}} = 7$  Hz).

Die unterschiedliche Schärfe des Signals von 9-H (vgl. S. 93) deutet auf eine abgestufte Stabilität der H-Brücken hin. In **4b** (scharfes Signal) ist die Brücke so stark,

<sup>13)</sup> Von *H. Brockmann jr.* und *J. Bode* (Privatmitteilung) wurde bei dem aus Pyromethylphäophorbid a (**1**) dargestellten 7''-9(S)-Diol ebenfalls eine H-Brücke NMR-spektroskopisch nachgewiesen, die bei dem epimeren 7''-9(R)-Diol nicht auftritt.

<sup>14)</sup> *E. W. Garbisch*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1696 (1963).

<sup>15)</sup> *W. D. Moniz*, *C. F. Poranski jr.* und *T. N. Hall*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 190 (1966); *R. D. Stolow* und *A. A. Gallo*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 1331.

daß nur *eine* Konformation vorliegt. Die geringe Verbreiterung bei **5b** weist bereits auf eine merkliche Anzahl anderer Kopplungszustände hin. Bei **4a** ist kein bevorzugter Kopplungszustand mehr zu erkennen; aber auch hier ist die Wechselwirkung noch so stark, daß die Lebensdauer der einzelnen Zustände im Bereich der NMR-Zeitskala liegt und noch kein Mittelwert registriert wird.

*IR-Spektren* (Daten in Tab. 3): Sie erlauben eine direkte Beobachtung der OH-Gruppe und daher ebenfalls die Untersuchung der *intra-molekularen*<sup>16)</sup> *H-Brücken*<sup>17)</sup>. Bei der Reduktion von **2a** zu den 9-Alkoholen verschwindet die Ketocarbonyl-Bande bei  $1705\text{ cm}^{-1}$ , und die in **2a** bei  $1740\text{ cm}^{-1}$  übereinanderliegenden Estercarbonyl-Banden spalten um ca.  $5\text{ cm}^{-1}$  auf. Gleichzeitig erscheinen zwischen  $3500$  und  $3600\text{ cm}^{-1}$  zwei neue, mehr oder weniger voneinander getrennte Banden (Abb. 4). Die intensive Bande bei etwa  $3600\text{ cm}^{-1}$  wurde der Valenzschwingung der freien OH-Gruppe zugeordnet, die längerwellige, verbreiterte derjenigen der verbrückten OH-Gruppe. Der Abstand  $\Delta\nu$  zwischen diesen beiden Banden ist ein angenähertes Maß für die Stabilität der Brücke.

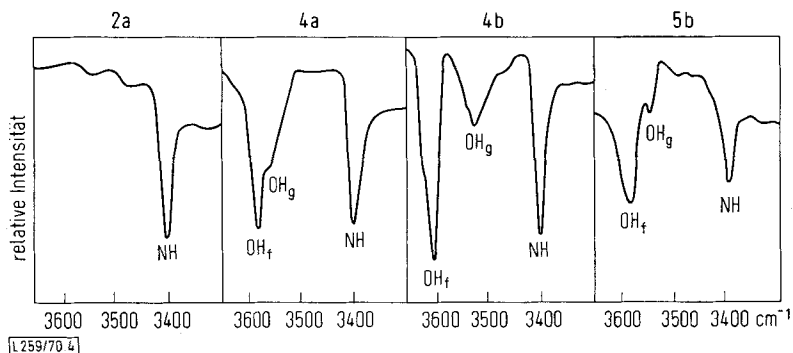


Abbildung 4. IR-Spektren ( $\text{CCl}_4$ ;  $10^{-3}\text{ m}$ ) von Methylphäophorbid a (**2a**) und den diastereomeren Alkoholen **4a**, **4b** und **5b** im Bereich der OH- und CO-Valenzschwingung

$\text{OH}_f$ ,  $\text{OH}_g$  = freie bzw. gebundene Hydroxylgruppe.

Bei *intra-molekularen* Brücken ist keine quantitative Korrelation zwischen  $\Delta\nu$  und der Bindungsenthalpie möglich; bei vergleichbaren Systemen wird jedoch normalerweise  $\Delta\nu$  mit steigender Stabilität der H-Brücke größer<sup>17)</sup>. Daher ist z. B. ein Vergleich der  $\Delta\nu$ -Werte von **4a** und **5b** mit den von *Hirsjärvi*<sup>18)</sup> angegebenen, wesentlich größeren Werten für 5-Hydroxycyclopentan-1.3-dicarbonsäure-methylester nicht möglich, da bei letzteren ein flexibler Fünfring vorliegt.

16) Um *inter-molekulare* H-Brücken zu vermeiden, wurden verdünnte Lösungen ( $10^{-3}\text{ m}$ ) in  $\text{CCl}_4$  vermessen.

17) Eine neuere Übersicht gibt *M. Tichý*, *Adv. org. Chem.* **5**, 115 (1965).

18) *P. Hirsjärvi*, *Acta chem. scand.* **8**, 12 (1954); **10**, 249 (1956).

Tabelle 3. IR-Daten [ $\text{cm}^{-1}$ ] von Methylphäophorbid a (**2a**) und den diastereomeren Alkoholen **4a**, **4b** und **5b**

Bande	<b>2a</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>5b</b>
<i>10<sup>-3</sup> m in CCl<sub>4</sub> bei d = 2 cm</i>				
OH <sub>frei</sub>	—	3580	3600	3580
OH <sub>geb.</sub>	—	3555 (Sch.)	3515	3535
$\Delta\nu_{\text{OH}}$	—	25	85	45
NH	3397	3398	3398	3397
<i>10<sup>-3</sup> m in CCl<sub>4</sub> bei d = 0.4 cm</i>				
CO <sub>Ester</sub>	1744	1736	1736	1736
CO <sub>Ester</sub>	1744	1742	1742	1741
CO <sub>Keton</sub>	1709	—	—	—
<i>In KBr</i>				
Chlorin-Bande	1620	1615	1613	1611

Bei **4b** ist  $\Delta\nu$  mit  $85 \text{ cm}^{-1}$  am größten und nimmt über **5b** ( $\Delta\nu = 40 \text{ cm}^{-1}$ ) nach **4a** ( $\Delta\nu = 25 \text{ cm}^{-1}$ ) ab. Diese qualitative Abstufung entspricht der bei den NMR-Spektren gefundenen. — Die stärkere H-Brücke bei **5b** im Vergleich zu der gleichartigen bei **4a** könnte auf einen Stützeffekt der *cis*-ständigen 7-Propionsäure-Seitenkette zurückzuführen sein, welche die Methoxycarbonyl- gegen die OH-Gruppe drückt. Beide Brücken sind jedoch stark gewinkelt. Für die lineare Brücke in **4b** kann daher trotz des größeren Ringes ein wesentlich höherer  $\Delta\nu$ -Wert resultieren.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Leihgabe eines Cary-Spektralanalysators.

### Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bei gekreuzten Polarisationsfiltern bestimmt und sind nicht korrigiert. — Die *Elektronenspektren* wurden mit dem Cary-Spektralphotometer, Modell 14, die *ORD-Spektren* mit dem Cary-Spektralanalysator, Modell 60, und die *ZD-Spektren* mit dem Dichrographen, Modell CD 185 (Fa. Roussel-Jouan), unter Standardbedingungen<sup>3)</sup> in Dioxan (Uvasol, Merck) gemessen. Die *Massenspektren* sind mit dem Gerät MS 9 (Fa. AEI, Manchester) aufgenommen worden. Die *IR-Spektren* wurden mit einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 521, gemessen. Die OH-Banden wurden in  $\text{CCl}_4$  ( $10^{-3} \text{ m}$ ) bei  $d = 2 \text{ cm}$  aufgenommen, die CO-Banden bei  $d = 4 \text{ mm}$ . Das Lösungsmittel war mit  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  absolutiert worden; während der Messung wurde ein Trockengefäß mit Molekularsieb direkt auf die Küvetten gesetzt. Der Bereich unterhalb  $1700 \text{ cm}^{-1}$  wurde in KBr-Preßlingen gemessen. — Die *NMR-Spektren* wurden mit einem Varian-Gerät HA 100 aufgenommen ( $0.05 \text{ m}$  Lösungen in  $\text{CDCl}_3$ , TMS als innerer Standard). — Zur präparativen *Schichtchromatographie* (PDC) diente Kieselgel H (Merck): 1-mm-Schicht, Aktivierung 2 Stdn. bei  $130^\circ$ ; Beladung je Platte ( $20 \times 100 \text{ cm}$ ) mit ca. 100 mg Substanz.

*Methylphäophorbid a (2a)*. — 20 g *Rohphäophytin (a + b)*<sup>19)</sup> wurden durch Säulenchromatographie an 500 g *Kieselgel*<sup>20)</sup> ( $8 \times 20 \text{ cm}$ ) getrennt<sup>21)</sup>. Durch Elution mit  $\text{CCl}_4/\text{Aceton}$

19) Fa. Sandoz, Basel.

20) Fa. Gebr. Herrmann, Köln-Ehrenfeld.

21) H. Biere, Dissertation Techn. Hochschule Braunschweig 1966.

(98 : 2) wurden, nach einer geringen Menge vorauslaufender Carotinoide, 10 g *Phäophytin a* erhalten. Dessen Umesterung<sup>22)</sup> mit 500 ccm 4proz. *methanol*. *Schwefelsäure* und Kristallisation aus Methanol/Methylenchlorid ergab 6.5 g (47 %) **2a**<sup>23)</sup>.

*Diastereomere 9-Desoxo-9(R,S)-hydroxy-10(R,S)-methylphäophorbide a (4a, 4b und 5b)*. -- Die Lösung von 300 mg **2a** in 30 ccm absol. Pyridin wurde unter kräftigem Rühren zu 300 ccm absol. Methanol gegeben und bei Raumtemperatur mit 2.2 g *NaBH<sub>4</sub>* versetzt. Die braune Lösung färbte sich unter H<sub>2</sub>-Entwicklung hellgrün. Es wurde noch 10 Min. gerührt und danach in 500 ccm Methylenchlorid gegossen. Die organische Phase wurde 2 mal mit Wasser gewaschen, dann zur Entfernung von Pyridin und restlichem *NaBH<sub>4</sub>* mehrfach mit 0.5proz. Salzsäure ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch PDC (CCl<sub>4</sub> + Aceton = 92 + 8; 4 mal Entwickeln) in zwei Hauptzonen und eine schmale Zone mit etwas geringerem *R<sub>F</sub>*-Wert getrennt; Gesamtausbeute 197 mg (65 %). Durch nochmalige PDC und anschließende Kristallisation aus Methanol wurden in der Reihenfolge abnehmender *R<sub>F</sub>*-Werte erhalten: *9-Desoxo-9(R)-hydroxy-10(R)-methylphäophorbid a (4a)*. -- Ausbeute 46 mg (17 %); Nadeln vom Schmp. 114–118°. -- *Massenspektrum*: *M*<sup>+</sup> = 608 m/e (23 %), (*M* – 18)<sup>+</sup> = 100 %, (*M* – 18 + 2)<sup>+</sup> = 50 %. -- *Elektronenspektrum*:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ) = 653 (41.5), 625 Sch. (3.5), 595 (4.2), 545 (2.2), 499 (13.6), 494 (13.0), 397 (140), 285 nm (17.6). -- *ORD-Spektrum*:  $\lambda$  ( $[\Phi] \cdot 10^{-3}$ ) = 600 (+ 5.7), 495 (+ 7.8), 482 (+ 4.3), 405 (+ 36.0), 395 (0), 380 (– 29.6), 337 (– 9.0), 298 (– 13.3), 274 (+ 5.0), 233 nm (– 7.8). -- *ZD-Spektrum*:  $\lambda$  ( $[\Theta] \cdot 10^{-3}$ ) = 527 (+ 1.3), 489 (+ 2.2), 394 (+ 47.5), 380 Sch. (+ 19.0), 358 (– 2.5), 320 (+ 1.0), 283 (– 13.5), 258 (– 3.4), 243 (+ 3.2), 228 (– 2.6), 213 nm (+ 7.5).

*9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(R)-methylphäophorbid a (4b)*. -- Ausbeute 41 mg (15 %); Prismen vom Schmp. 165°. -- *Massenspektrum*: *M*<sup>+</sup> = 608 m/e (75 %), (*M* – 18)<sup>+</sup> = 100 %, (*M* – 18 + 2)<sup>+</sup> = 60 %. -- *Elektronenspektrum*:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ) = 653 (43.1), 625 Sch. (3.5), 596 (4.1), 546 (2.2), 500 (13.7), 495 Sch. (13.1), 397 (146), 285 nm (17.2). -- *ORD-Spektrum*:  $\lambda$  ( $[\Phi] \cdot 10^{-3}$ ) = 600 (+ 6.6), 493 (+ 8.2), 482 (+ 5.2), 407 (+ 34.8), 395 (0), 382 (– 27.6), 330 (– 7.0), 293 (– 11.2), 273 (+ 4.0), 245 (+ 5.0), 225 nm (– 5.5). -- *ZD-Spektrum*:  $\lambda$  ( $[\Theta] \cdot 10^{-3}$ ) = 532 (+ 0.8), 488 (+ 2.2), 394 (+ 45), 380 Sch. (+ 17.0), 283 (– 13.2), 256 (– 6.5), 234 nm (+ 8.0).

*9-Desoxo-9(S)-hydroxy-10(S)-methylphäophorbid a (5b)*. -- Ausbeute 8 mg (3 %); Nadeln, Zers. ab 250°. -- *Massenspektrum*: *M*<sup>+</sup> = 608 m/e (92 %), (*M* – 18)<sup>+</sup> = 100 %, (*M* – 18 – 2)<sup>+</sup> = 65 %. -- *Elektronenspektrum*:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ) = 653 (44.8), 625 Sch. (3.1), 597 (3.9), 548 (1.8), 500 (13.6), 495 Sch. (13.2), 397 (148), 285 nm (16.5). -- *ORD-Spektrum*:  $\lambda$  ( $[\Phi] \cdot 10^{-3}$ ) = 600 (+ 17.0), 510 (+ 10.4), 494 (+ 23.5), 484 (+ 12.2), 405 (+ 96.0), 396 (0), 383 (– 118), 328 (– 23.0), 298 (– 29.0), 273 (+ 6.0), 262 (+ 0.5), 222 nm (+ 20.0). -- *ZD-Spektrum*:  $\lambda$  ( $[\Theta] \cdot 10^{-3}$ ) = 550 (– 1.2), 524 (+ 1.8), 506 (– 1.6), 488 (+ 2.1), 397 (+ 145), 353 (– 26.0), 323 (– 11.5), 282 (– 43.0), 256 (– 24.0), 233 (– 23.5), 210 nm (– 3.0).

*9-Desoxo-9(R,S)-hydroxy-pyromethylphäophorbid a (3a, b)*. -- 300 mg **1** wurden, wie oben beschrieben, mit *NaBH<sub>4</sub>* reduziert<sup>8)</sup>. Man erhielt 187 mg (62 %) Epimeren-Gemisch **3a** + **b**, das auch nach mehrfacher PDC nicht getrennt werden konnte. ORD- und ZD-Daten im Bereich der Soret-Bande siehe Tab. 1 (S. 91).

<sup>22)</sup> H. Fischer, L. Filser, W. Hagert und O. Moldenhauer, Liebigs Ann. Chem. **490**, 1 (1931).

<sup>23)</sup> A. Stoll und E. Wiedemann, Helv. chim. Acta **16**, 183 (1933). [259/70]