

## 105. Chemie der $\alpha$ -Aminonitrile

1. Mitteilung

### Einleitung und Wege zu Uroporphyrinogen-octanitrilen

von Gary Ksander<sup>1</sup>), Guido Bold<sup>2</sup>), René Lattmann<sup>2</sup>), Christian Lehmann<sup>2</sup>), Thomas Früh<sup>2</sup>), Yi-Bin Xiang<sup>2</sup>), Katsuhiko Inomata<sup>3</sup>), Hans-Peter Buser, Jakob Schreiber, Engelbert Zass und Albert Eschenmoser\*

Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(23.III.87)

---

#### Chemistry of $\alpha$ -Aminonitriles I: Introduction and Pathways to Uroporphyrinogen-octanitriles

An introduction to experimental studies on the chemistry of  $\alpha$ -aminonitriles potentially relevant to the problems of prebiotic chemistry is presented. The framework of conditions wherein the investigation is chosen to be carried out implies both molecular oxygen and – whenever feasible – water to be excluded from reaction conditions. This study focusses on 2-amino-2-propenenitrile (**3**) (*Scheme 6*) as central starting material of reaction sequences which aim at the nitrile forms of proteinogenic amino acids as well as at the aza forms of building blocks of biological cofactor molecules as their targets (*Scheme 5*). *Schemes 13, 16, 23* as well as *25, and 26* summarize reaction sequences by which **3** is transformed within the defined framework of conditions into the thermodynamic (statistically controlled) mixture of the four isomeric uroporphyrinogen-octanitriles **57–60**. HPLC's of such mixtures document the dominance of the least symmetrical isomer whose constitutional pattern of peripheral substituents happens to be the one present in all biological porphyrinoids. Preparative procedures for the synthesis of **3** (*Scheme 9*), the  $\beta,\beta$ -disubstituted pyrrol-nitriles **30, 53, and 54** (*Scheme 19*) as well as the porphyrinogen-octakis(propionitrile) and -octakis(acetonitrile) **65 and 66**, respectively (*Scheme 24*) are given.

---

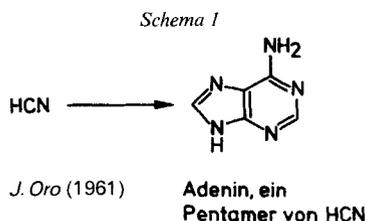
**A. Einleitung.** – Die Synthesen von Vitamin B<sub>12</sub> [6] [7] zählen zu jenen chemischen Naturstoff-Synthesen, in welchen der Kontrast zwischen den von der Natur biosynthetisch beschrittenen Synthesewegen und jenen, die dem Chemiker zur Verfügung stehen, ganz besonders deutlich zu Tage tritt. Beispiele dieser Art nähren die gängige Vorstellung von der besonderen Einfachheit und Eleganz der Biosynthesen, von der Überlegenheit und Leichtigkeit, mit der die lebende Natur den Aufbau komplexer Moleküle zustande bringt. Hierin wurzelt der Antrieb zur Suche nach sogenannten biomimetischen Naturstoff-Synthesen, d. h. solchen, wo der nicht-enzymatisch zu beschreitende Syntheseweg möglichst jenen Struktur- und Reaktionskanälen zu folgen versucht, derer sich die Biosynthese bedient.

Weniger zahlreich zwar, doch in der Aussage nicht minder gewichtig, sind die Beispiele biologisch grundlegender Naturstoff-Strukturen, bei welchen ein zum obigen in-

<sup>1</sup>) Postdoktorat ETH Zürich, 1978–1981, derzeitige Anschrift: *Ciba-Geigy Corp.*, Pharmaceuticals Division, 556 Morris Avenue, Summit, N. J. 07901, USA.

<sup>2</sup>) Vgl. die Promotionsarbeiten ETH Zürich [1–5].

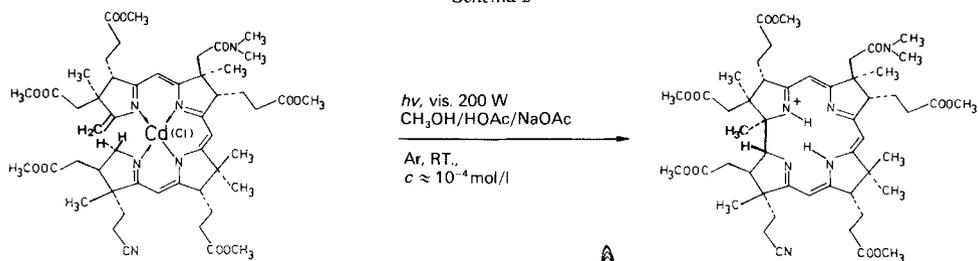
<sup>3</sup>) Akademischer Gast ETH Zürich, 1981–1983, derzeitige Anschrift: Department of Chemistry, Faculty of Science, Kanazawa University, Marunouchi 1-1, Kanazawa, Ishikawa, 920 Japan.



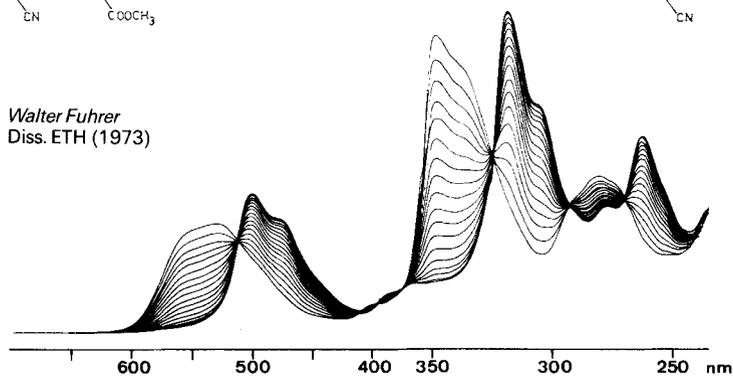
verses Phänomen auftritt: ein umständlich scheinender, komplexer Biosynthese-Weg steht einem strukturell und synthese-technisch einfachen, nicht-enzymatischem Bildungsweg gegenüber. Das wohl eindrucklichste Beispiel dieser Art ist das Adenin. Die chemisch äusserst bemerkenswerte, 1961 von Oro [8] entdeckte Bildung dieses bedeutenden biomolekularen Bausteins durch direkte Pentamerisierung von HCN (*Schema 1*) kontrastiert aufs eindrucklichste mit dem komplexen Netzwerk enzymatischer Prozesse, welches die Natur zwecks biosynthetischen Aufbaus sowie Wiederverwertung dieses Bausteins zu entwickeln sozusagen als notwendig befunden hat [9]. Adenin besitzt eine aus chemosynthetischer Sicht denkbar einfache, aus biosynthetischer Sicht hingegen recht komplexe Struktur; 'einfach' ist sie bezüglich ihrer Herleitbarkeit aus HCN als Ausgangsstoff, 'komplex' im Hinblick auf ihren Aufbau aus jenen Ausgangsstoffen, auf welche biologische Organismen in ihren Biosynthesen ausgerichtet sind. Diese besonders dem organischen Chemiker ins Auge springende Dichotomie findet ihre Deutung in der Vorstellung, dass die Adenin-Struktur nicht ein Produkt, sondern eines der Edukte der molekular-biologischen Evolution darstellt [8]. Dieses Postulat ist Teil der in Chemie und Biologie heute herrschenden, sowohl experimentell [10] wie auch theoretisch [11] begründeten Auffassung [12], dass die molekularen Bausteine der Proteine und Nukleinsäuren, d.h. die (einfachen)  $\alpha$ -Aminosäuren, die Nukleinsäure-Basen sowie Kohlehydrat-phosphate, präbiologischen Ursprungs sind. Die Frage, ob dies auch für die molekularen Strukturtypen biologischer Cofaktoren gelten soll, bildet den Ausgangspunkt und den Hintergrund von Untersuchungen, über die hier sowie in nachfolgenden Arbeiten berichtet wird.

Im vergangenen Jahrzehnt sind in unserem Laboratorium im Anschluss an die Arbeiten zur Synthese des Vitamins  $B_{12}$  systematische synthetische Untersuchungen zum Problem der Biosynthese dieses Vitamins durchgeführt worden [13] [14]. Der Ausgangspunkt dieser Arbeiten war die in der ETH-Variante der Cobyrsäure-Synthese entwickelte, photochemische (A  $\rightarrow$  D)-Ringschlussreaktion [7] [15] (A/D-Secocorrin  $\rightarrow$  Corrin-Cycloisomerisierung [16], vgl. *Schema 2*); es ist dies eine Reaktion, die sich im nachhinein als massgeschneiderte Lösung des zentralen Problems jeglicher Vitamin- $B_{12}$ -Synthese, nämlich der struktur-selektiven, corrin-spezifischen Direktverknüpfung der Ringe A und D, präsentiert. Folgeuntersuchungen waren durch die Frage bestimmt, ob es eine nicht-photochemische Variante dieser Cycloisomerisierung gibt, welcher sich die Natur bei der Biosynthese des Corrin-Kerns von Vitamin  $B_{12}$  bedient. Das Ergebnis dieser Folgeuntersuchungen war schlussendlich nicht eine, sondern eine ganze Familie solcher Varianten [13] [14] [17] sowie vor allem auch die Erkenntnis, dass die corrin-spezifische A/D-Ringverknüpfung, die zu Beginn der Arbeiten über Vitamin  $B_{12}$  als die zentrale Hürde jeglicher chemischer Synthese des Vitamins  $B_{12}$  gegolten hatte, in Wahrheit ein Strukturelement darstellt, das sich unter struktur-gerechten, d. h. auf den potentiell natürlichen Bildungsweg ausgerichteten Voraussetzungen auf vielfältige Weise und mit grosser Leichtigkeit

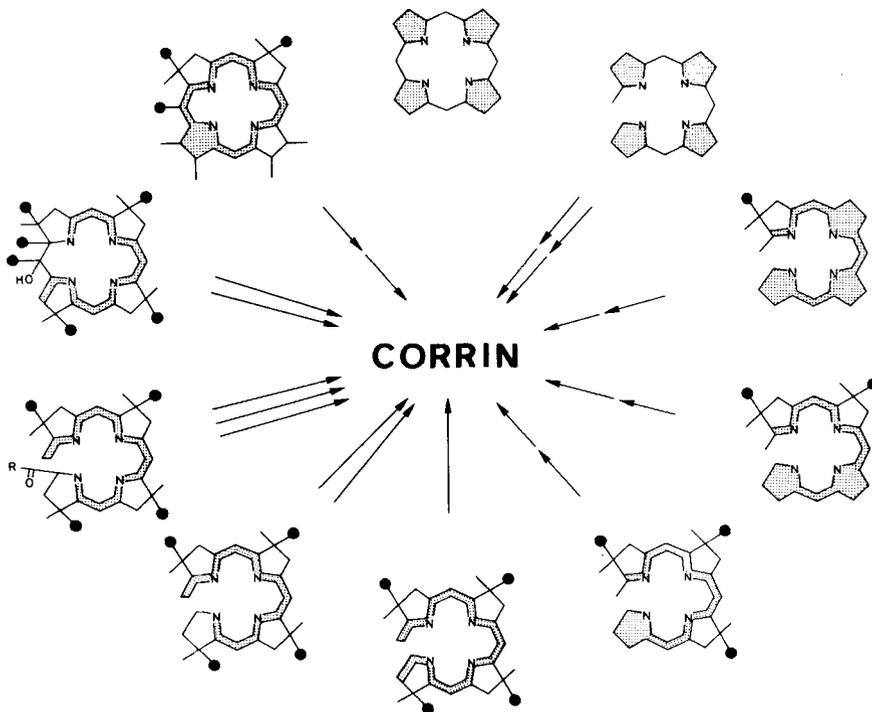
Schema 2



Walter Fuhrer  
Diss. ETH (1973)



Schema 3



bildet. Diese in *Schema 3* zusammengefasste experimentelle Erfahrung hat seinerzeit eine tiefgreifende Veränderung unserer Attitüde gegenüber der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur ausgelöst, sie hat sozusagen eine Entmythifizierung dieser Struktur herbeigeführt [13]. Unmittelbare Folge davon waren experimentelle Studien, deren Zielrichtung durch folgende Fragen geleitet war: Verhält es sich mit anderen Strukturelementen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls ebenso wie mit der A/D-Ringverknüpfung? Sind z. B. die charakteristische Anordnung der Doppelbindungen im Corrin-Chromophor, das C-Methylierungsmuster an der Ligand-Peripherie, die Konfiguration an der Ligand-Peripherie, oder die spezifische Art, wie die Nukleotidkette an den Corrin-Liganden geknüpft ist, ebenfalls Strukturelemente, die sich unter struktur-gerechten Voraussetzungen leicht bilden? Oder mit anderen Worten: ist die sich in Aussenansicht präsentierende, strukturelle Komplexität des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls eine im Grunde nur scheinbare Komplexität [13]?

Zu den bislang aus diesen Fragen hervorgegangenen experimentellen Ergebnissen gehören: die Auffindung der Porphyrinogen→Pyrrocorphin-Tautomerisierung [18], die Beobachtung der biomimetischen C-Methylierung von Pyrrocorphin-Komplexen [19], die Erkennung struktureller Faktoren, welche ring-verengte Corrin-Komplexe gegenüber Komplexen mit corphinoiden Liganden thermodynamisch begünstigen [20], und schliesslich der experimentelle Nachweis, dass die Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur sozusagen einen intramolekularen Code zur strukturspezifischen Anknüpfung der Nukleotid-Kette an die Propionsäure-Seitenkette des Ringes D besitzt [21]. Diese Einsichten und Ergebnisse erweisen sich als Etappen einer zunehmenden chemischen Rationalisierung sowohl der Struktur als auch der Funktion des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls. Nachträglich rechtfertigen sie auch die ins Extrem extrapolierte Form der Frage, welche unsere experimentellen Untersuchungen zunehmend motiviert: *ist der Strukturtyp des Vitamins B<sub>12</sub> potentiell präbiologischen Ursprungs* [22]?

Diese Frage steht nicht für sich allein; sie ist vielmehr Teil einer umfassenden Frage nach dem Ursprung biologischer Cofaktoren überhaupt. Zwar üben die heute im biologischen Geschehen als Coenzyme fungierenden Strukturen ihre katalytischen Funktionen immer im Verein mit Proteinen aus, doch ist bekannt, dass sie auch Katalysatoren an sich sein können<sup>4)</sup>. Sind die biologisch quasi ubiquitären Cofaktor-Strukturtypen z. B. des Flavins, der Folsäure, der Dihydronicotinsäure, des Thiamins, des Pyridoxals, sowie der Cofaktoren-Familie der Porphinoide (vgl. *Schema 4*) biosynthetische 'Erfindungen' entwicklungsgeschichtlich ursprünglicher Organismen oder waren sie ursprüngliche 'Vitamine' solcher Organismen? Wurden Strukturen dieses Typs, von jenen Organismen (wie heute die Vitamine) ursprünglich aus der Umwelt aufgenommen, metabolisch verwendet, in späteren Evolutionsphasen durch Entwicklung von Biosynthese-Wegen kopiert und von da an autotroph produziert? Mit anderen Worten: ist die enzymatische Kontrolle über biologische Funktionen der Cofaktoren entwicklungsgeschichtlich älter als die enzymatische Kontrolle über deren Biosynthese<sup>5)</sup>?

Man könnte die Meinung vertreten, dass solches Fragen müssig sei, da ohnehin keine Möglichkeit einer Entscheidung oder einer experimentellen Bearbeitung bestünde. Dies

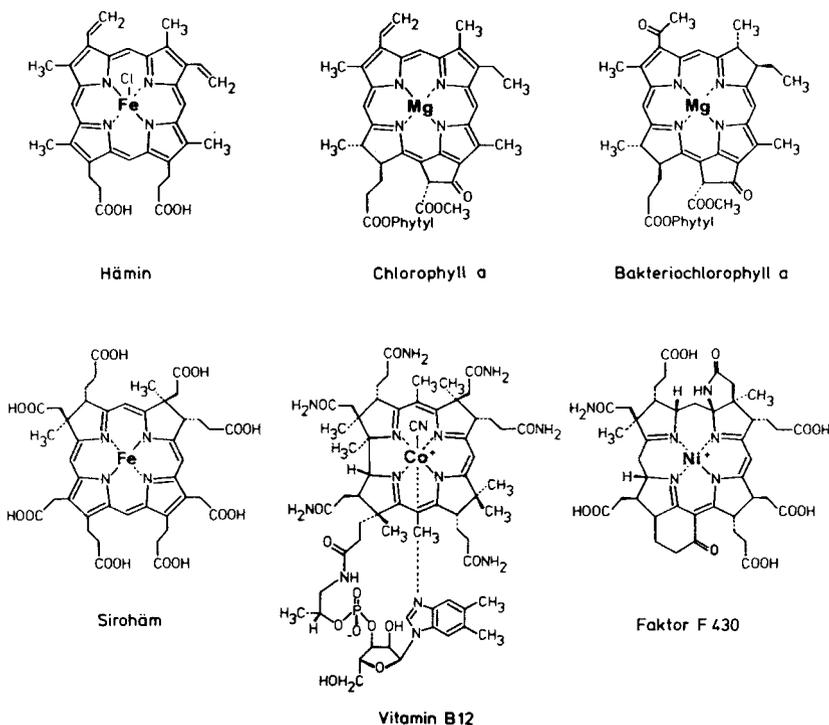
<sup>4)</sup> Über Vitamin B<sub>12</sub> als Katalysator nicht-enzymatischer Reaktionen vgl. z. B. die Arbeiten von *Scheffold* [23] und *Fischli* [24].

<sup>5)</sup> Zum Problem des Ursprungs von Biosynthesen vgl. die frühen Betrachtungen von *Horowitz* [25] und zur Frage des Ursprungs von Cofaktoren die Essays [26].

trifft aber nicht zu. *Unterstellt man einen präbiologischen Ursprung von Cofaktoren, so kann jegliche strukturelle Komplexität solcher Moleküle eine letztlich nur scheinbare sein, d. h. es muss einfache, potentiell präbiotische Entstehungswege zu diesen Strukturen bzw. Strukturtypen geben. Die Existenz solcher Entstehungswege muss gegebenenfalls experimentell nachweisbar sein, nämlich dadurch, dass man im Laboratorium gezielt nach ihnen sucht.*

Die Verfolgung der letztgenannten Zielsetzung in unserem Laboratorium hat u. a. zum Projekt einer systematischen Untersuchung der Stoffklasse der  $\alpha$ -Aminonitrile geführt. In der vorliegenden Arbeit umschreiben und begründen wir vorerst die Rahmenvoraussetzungen, innerhalb welcher wir im wesentlichen diese Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile durchführen. Hierauf beschreiben wir die Ergebnisse von experimentellen Arbeiten, welche wir zur Frage nach rahmengerechten Bildungswegen des Uroporphyrinogen-octanitrils (Typ III) durchgeführt haben; die Verbindung ist die Aza-Form des Uroporphyrinogens (Typ III), des zentralen porphinoïden Ausgangsprodukts der Biosynthese sämtlicher heute bekannter porphinoïder Cofaktor-Strukturen (vgl. *Schema 4*).

Schema 4



**B. Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile. Rahmenvoraussetzungen der Untersuchung.** – Die Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile ist bislang trotz der Tatsache, dass die *Strecker*sche Aminosäuresynthese [27] seit mehr als einem Jahrhundert bekannt ist, weitgehend unbearbeitet. Grund hierfür dürfte die Arbeitsweise bei der *Strecker*-Synthese sein, wonach die labilen

Aminonitril-Zwischenprodukte eigentlich nicht interessieren, sondern direkt der säurekatalysierten Hydrolyse zu den stabilen  $\alpha$ -Aminosäuren zu unterwerfen sind. Selbst in der sogenannten präbiotischen Chemie fanden  $\alpha$ -Aminonitrile eigentlich nicht die ihnen gebührende Beachtung, wiewohl seit dem klassischen *Millerschen* Experiment des Jahres 1953 [28] unverkennbar ist, dass  $\alpha$ -Aminonitrile die zentralen Zwischenprodukte der potentiell präbiotischen Bildungsweisen der  $\alpha$ -Aminosäuren sind (vgl. z. B. [29]) und dass es dieser Verbindungstyp ist, der an der Wurzel jeglichen Versuchs einer chemischen Rationalisierung des Strukturtyps der Proteine sitzt. Experimente des *Millerschen* Typs wurden in der Regel<sup>6)</sup> in Gegenwart von  $H_2O$  durchgeführt, und – ähnlich wie bei *Streckerschen* Synthesen – direkt auf die Hydrolyse-Produkte hin untersucht. Dies entspricht dem in der präbiotischen Chemie bislang nie ernstlich angefochtenen Dogma, wonach das (ubiquitäre)  $H_2O$  das einzige für präbiotische Reaktionen in Frage kommende Lösungsmittel sei [30].

Die Forschung in der traditionellen präbiotischen Chemie war bisher auf das Kriterium der sogenannten 'präbiotisch plausiblen Reaktionsbedingungen' ausgerichtet; sie statuiert solche Bedingungen aus der Summe interdisziplinärer, vorwiegend geologischer, geochemischer und geophysikalischer Information und untersucht systematisch, welche Produkte sich bei Simulierung solcher Reaktionsbedingungen zu bilden imstande sind. Aus der Sicht heutiger synthetisch-organischer Chemie lässt sich jedoch die Auffassung vertreten, dass die Sensibilität organischer Moleküle auf ihre Umwelt, der Einfluss von Details des Reaktionsmilieus auf Reaktionsablauf und Produktverteilung derart sein kann, dass in Anbetracht des Übermasses an Unbestimmtheiten eine Statuierung dessen, was bezüglich Reaktionsbedingungen 'präbiotisch plausibel' bzw. 'unplausibel' sein soll, weitgehend problematisch ist.

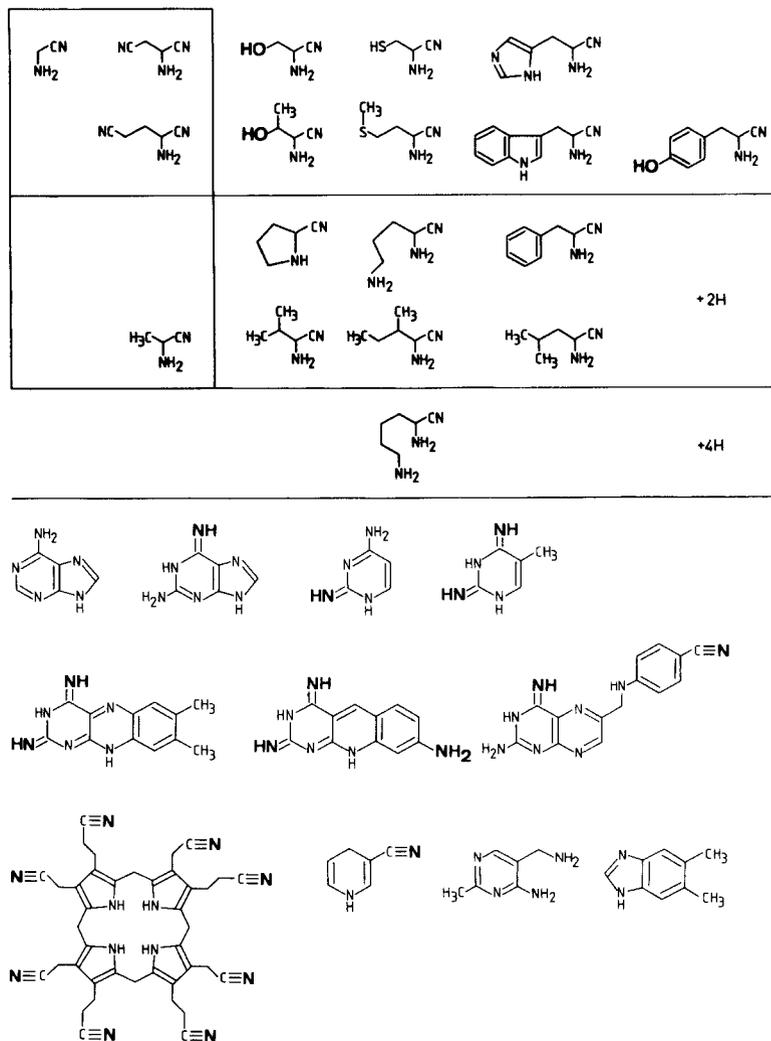
Eine alternative und zugleich komplementäre Art des Eindringens in die Problematik potentiell präbiologischer Synthesen richtet sich zunächst auf *rein chemische* Kriterien aus, und zwar dergestalt, dass man auf dem Wege *retro*-synthetischer Analysen strukturelle Zusammenhänge zwischen Ziel- und Vorläufer-Strukturen herstellt, auf experimentellem Wege das Reaktivitätspotential entsprechender Verbindungen oder Verbindungstypen erforscht und dabei gezielt nach den Reaktionsbedingungen sucht, unter welchen solche Zusammenhänge sich verwirklichen. Dabei werden der *retro*-synthetischen Analyse wie auch der Wahl der zum Einsatz gelangenden Reaktionspartner, Reagentien und Katalysatoren definierte arbeitshypothetische Rahmenvoraussetzungen auferlegt, durch welche der besonderen Natur der Problematik Rechnung zu tragen versucht wird.

Stellt man sich der Aufgabe einer *retro*-synthetischen Rückführung der Strukturen von biologischen Grundbausteinen und Cofaktoren auf eine möglichst kleine Zahl von Ausgangsstoffen unter Einsatz einer möglichst kleinen Zahl von Reagens-, Reaktions- und Milieu-Typen, und lässt man sich dabei primär von rein chemischen Kriterien leiten, so stösst man auf folgenden Gesichtspunkt: *Ein kohärentes Netzwerk potentiell präbiologischer Synthesewege zu Strukturen biologischer Grundbausteine und Cofaktoren lässt sich ungleich viel leichter dadurch entwickeln, dass man nicht nur den von der präbiotischen Chemie postulierten Ausschluss von  $O_2$  [10] [12], sondern auch den Ausschluss von  $H_2O$  in die Rahmenvoraussetzungen aufnimmt.* Im Vergleich zu den  $\alpha$ -Aminosäuren besitzen die entsprechenden  $\alpha$ -Aminonitrile ein bedeutend reicheres Reaktivitätspotential für poten-

<sup>6)</sup> Als wichtige Ausnahme vgl. die Arbeit von *Ponnamperuma* und *Woeller* [29].

tiell präbiologische Synthesen. Diese Überlegenheit betrifft die Reaktivität in nicht-oxidierendem Medium und beruht im wesentlichen auf der Tatsache, dass die CN-Gruppe nicht nur eine potentielle COOH-Funktion ist, sondern in  $\alpha$ -Stellung zu einer  $\text{NH}_2$ -Gruppe sich zugleich auch als elektrophile Abgangsgruppe verhalten kann, wodurch  $\alpha$ -Aminonitrilen zusätzlich das Reaktivitätspotential entsprechender Noraldehyde zukommt<sup>7)</sup>. Diese wichtige Eigenschaft besteht *vor*, jedoch nicht mehr *nach* Hydrolyse der CN-Gruppe.  $\text{H}_2\text{O}$ , soweit es die Hydrolyse von CN-Gruppen impliziert, bedeutet die Vernichtung dieses Synthesepotentials.

Schema 5

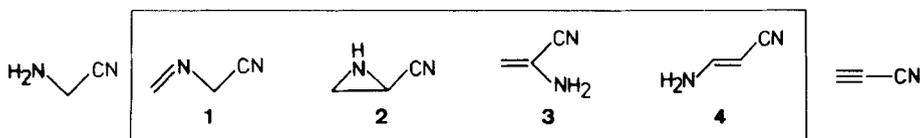


<sup>7)</sup> Um das Reaktivitätspotential von entsprechenden Noraldehyden zu erreichen, benötigen  $\alpha$ -Aminosäuren eine oxidative Decarboxylierung.

Primäre Zielstrukturen eines unter Ausschluss von  $\text{H}_2\text{O}$  hergeleiteten Synthesenetzwerks sind in der Regel nicht die Biomoleküle selbst, sondern deren Aza-Formen (vgl. *Schema 5*). In den meisten Fällen sind die biologischen Formen Produkte einer Partialhydrolyse ihrer Aza-Formen. Für die präbiotische Chemie impliziert das Postulat des  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschlusses die Vorstellung der zeitlichen Trennung einer eigentlichen (nicht-wässrigen) Aufbau-Phase von einer nachfolgenden Hydrolyse-Phase, in welcher die Produkte der Aufbau-Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$  konfrontiert und durch Partialhydrolysen in die O-haltigen Formen übergehen. Solche Partialhydrolysen sind immer exergonische Reaktionen. Thermodynamisch bedeutet das Postulat des  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschlusses nichts anderes als die Forderung, die hohe freie Enthalpie der (CHN)-Ausgangsmaterialien für den Aufbau der strukturell komplexeren Produkte nutzbar zu machen, bevor die Entaktivierung durch Hydrolyse einsetzt.

Es war die Beschäftigung mit *retro*-synthetischen Analysen der vorerwähnten Art, die uns zur Auffassung geführt hat, dass eine gezielte experimentelle Bearbeitung der Chemie der Stoffklasse der  $\alpha$ -Aminonitrile eine Voraussetzung für eine experimentell fundierte Beurteilung der Frage nach dem Ursprung der biologischen Cofaktor-Strukturen darstellt. Dabei soll versucht werden, Experimente unter Einhaltung der folgenden restriktiven Rahmenvoraussetzungen durchzuführen: *a*) Kein molekularer Sauerstoff, *b*) kein  $\text{H}_2\text{O}$ , *c*) Gasphase oder in Lösung ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), *d*) Wärme, Licht und *e*) Basen, mineralische Oberflächen. In Wahl und Auslegung dieser Richtlinien wird der Frage nach sogenannter 'präbiotischer Plausibilität' vorerst sekundäre Bedeutung zugemessen; Vorrang hat die Erkennung bislang nicht nachgewiesener Verhaltensweisen von  $\alpha$ -Aminonitrilen in Abwesenheit von  $\text{H}_2\text{O}$ .

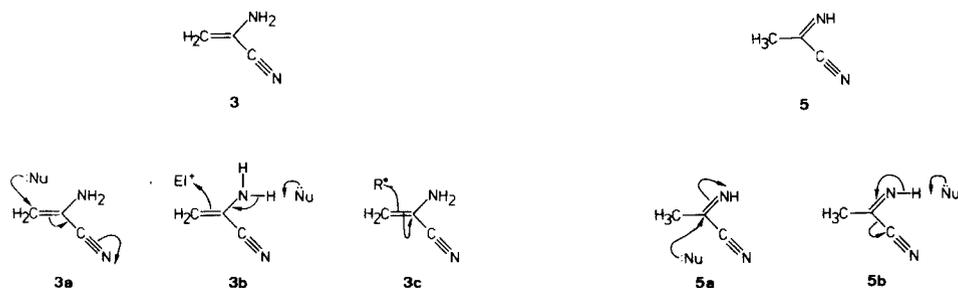
Schema 6



In *Schema 6* wird das Ensemble der vier strukturisomeren Nitril-Derivate  $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$  **1–4** vorgestellt, welchen wir in unserer Herleitung von Strukturtypen biologischer Grundbausteine eine zentrale Rolle zuschreiben. Wir unterstellen, dass diese vier Nitrile letztlich Derivate von elementaren Ausgangsstoffen sind, wie sie von der präbiotischen Chemie (vgl. z. B. [10] [31]) generell postuliert und experimentell auch hinreichend dokumentiert wurden, hier im besonderen HCN, Cyanacetylen und  $\text{NH}_3$ . Unser Interesse fokussiert sich dabei auf die beiden Bausteine 2-Aziridincarbonitril (**2**) und 2-Amino-2-propennitril (**3**); Grund hierfür ist das für diese beiden Verbindungen zu vermutende, reiche Reaktivitätspotential, das geradezu den Anschein erweckt, spezifisch auf Biomolekül-Strukturen ausgerichtet zu sein. Von den vier isomeren  $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$ -Derivaten war das 2-Amino-2-propennitril (**3**) bislang unbekannt; von ihm und von einem Weg zu seiner präparativen Herstellung handelt das folgende *Kapitel*. Von der Chemie des 2-Aziridincarbonitrils (**2**) wird eine später erscheinende Arbeit handeln.

**C. Herstellung von 2-Amino-2-propennitril (3).** – Von 2-Amino-2-propennitril darf eine an das HCN erinnernde, multiple Reaktivität der C-Zentren der (C=C)-Doppelbindung erwartet werden. Als Derivat des Acrylonitrils könnte das Molekül am  $\beta$ -ständigen

Schema 7



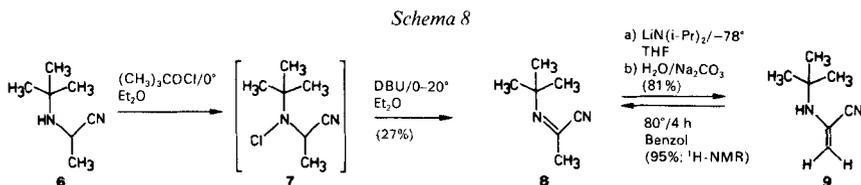
Methylen-C-Atoms elektrophile Reaktivität aufweisen, als primäres Enamin müsste es an dieser Methylen-Gruppe nukleophil zu reagieren vermögen (vgl. **3a** und **3b** in *Schema 7*). Entsprechendes gilt für das zur CN-Gruppe  $\alpha$ -ständige C-Zentrum, wobei dessen elektrophile Reaktivität im Ketimin-Tautomerem (vgl. **5a**) zum Zuge kommen würde. Die Tautomerem **3** und **5** stellen in gewissen Sinne Aza-Formen komplementär (an Me- und Acyl-Gruppe) aktivierter Essigsäure dar, wobei der CN-Gruppe die Funktion einer elektrophilen Abgangsgruppe zukommt. Im Zuge der experimentellen Bearbeitung der Verbindung hat sich gezeigt, dass ihre vielleicht interessantesten Reaktionen darauf beruhen, dass sich dem Postulat der captodativen Radikal-Stabilisierung [32] entsprechend leicht ein ungepaartes Elektron auf dem die  $\text{NH}_2$ - und CN-Gruppe tragenden C-Zentrum lokalisieren kann (vgl. **3c**). Die für die Verbindung **3** zu erwartende Reaktivität der endständigen Methylen-Gruppe kann demnach eine solche nukleophilen, elektrophilen und zudem radikophilen Typs sein.

Als Folge unseres Postulats [33], dass in **3** ein zentrales Zwischenprodukt für die präbiotische Chemie zu sehen sei, ist die Struktur der Verbindung vorerst rechnerisch durch *Saebo* und *Radom* [34], dann nach deren Herstellung im Jahre 1981 (vgl. [1]) mikrowellenspektroskopisch durch *Bauder* und *Ha* [35] und schliesslich röntgenstrukturanalytisch durch *Seiler* und *Dunitz* [36] untersucht worden. Des weiteren haben *Shevlin et al.* [37] kürzlich in einer wichtigen Arbeit über die Einwirkung von atomarem Kohlenstoff auf  $\text{NH}_3$  in Betracht gezogen, dass 2-Amino-2-propennitril eines der (hypothetischen) Zwischenprodukte des von ihnen beobachteten Reaktionsgeschehens darstellt. Nebst  $\text{HCN}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  und  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  entstehen aus atomarem C und  $\text{NH}_3$  bei  $-196^\circ$  (nach hydrolytischer Aufarbeitung) u. a. die Aminosäuren Glycin, Alanin und Asparaginsäure, sowie Serin bei Durchführung der Umsetzung in Anwesenheit von  $\text{H}_2\text{O}$ . Die Bildung der beiden letztgenannten Aminosäuren (primär als  $\alpha$ -Aminonitrile) könnte mit dem intermediären Auftreten von **3** zusammenhängen, welches seinerseits durch Addition von  $\text{HCN}$  an Ketenimin entstehen könnte.

Die Addition von  $\text{HCN}$  an Ketenimin (dem instabilen Tautomerem von  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ist eine der potentiell präbiotischen Bildungsweisen von **3** und ist demgemäss auch eine der Fragestellungen gewesen, welche wir auf der Suche nach Herstellungsmethoden für **3** bearbeitet haben. Unsere vom Li-Salz des Ketenimins ausgehenden Versuche waren (bislang) jedoch erfolglos. Bei keinem der unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (inkl. Silylierungsversionen, vgl. [1]: S. 18 und 118) durchgeführten Experimente konnten nach Kontakt des Li-Salzes von  $\text{CH}_3\text{CN}$  mit überschüssigem  $\text{HCN}$  bei  $-78^\circ$  in *THF*

HCN-Addukte nachgewiesen werden. Der Grund hierfür kann in einer primären *C*- statt *N*-Protonierung des Acetonitrilat-anions, oder in einer zu raschen Tautomerisierung intermediär gebildeten Ketenimins liegen. Ebenso erfolglos waren unsere Versuche, die an sich bekannte Umsetzung von Dicyan mit Li- oder Mg-organischen Verbindungen [38] auf eine Herstellung des 2-Iminopropannitrils (**5**) anzuwenden, um durch anschließende Tautomerisierung zu **3** zu gelangen. Weder nach direkter, noch nach silylierender oder acylierender Aufarbeitung zahlreicher Umsetzungen von  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (oder  $\text{CH}_3\text{MgCl}$ ),  $\text{CH}_3\text{Li}$  oder  $(\text{CH}_3)_2\text{Cd}$  gelang es, entsprechende Derivate von **3** zu isolieren. Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Verfolgung der Umsetzung zeigte, dass der erste Schritt der nukleophilen Substitution des ersten CN-Ions zwar eintritt, offenbar jedoch die Elimination des zweiten CN-Ions zu  $\text{CH}_3\text{CN}$  unter allen untersuchten Bedingungen zu rasch erfolgt (vgl. [1]: S. 17 und 114).

*N*-Alkyl-Derivate von aliphatischen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\alpha$ -Aminonitrilen waren zu Beginn unserer Arbeiten mehrfach beschrieben [39] [40], kaum jedoch Vertreter mit unsubstituierter  $\text{NH}_2$ -Gruppe. Da eine *N*-Alkyl-Gruppe generell bei Enaminen für die Stabilität der Verbindungen wesentlich ist und zudem eine Methyliden-Struktur der Enamin-Doppelbindung ein im Vergleich zu alkylierten Doppelbindungen labilisierendes Strukturelement darstellt, bestand Ungewissheit über die Isolierbarkeit von **3**<sup>8)</sup>. Die Lösung des Problems kam aus einer Untersuchung der Eigenschaften des Modell-Systems 2-(*tert*-Butylimino)propannitril (**8**; vgl. *Schema 8*). Dieses haben wir in Anlehnung



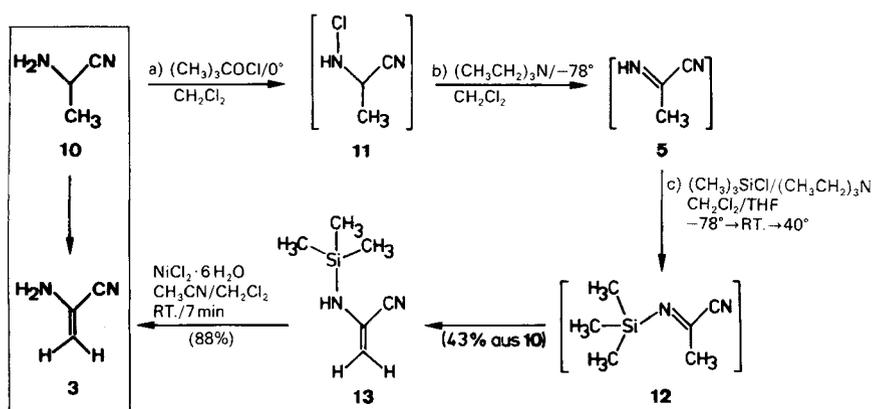
an die Arbeiten von *Boyer* und *Kooi* [40] durch *N*-Chlorierung von 2-(*tert*-Butylamino)-propannitril (**6**) mit *tert*-Butylhypochlorit und direkt anschließender Dehalogenierung von **7** mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) bei RT. gewonnen und durch Deprotonierung mit  $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$  in THF bei  $-78^\circ$  und Aufarbeitung mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$  in hoher Ausbeute in das *N*-(*tert*-Butyl)-Derivat **9** von **3** übergeführt. Das Imin/Enamin-Gleichgewicht  $\mathbf{8} \rightleftharpoons \mathbf{9}$  in siedendem Benzol lag indessen fast völlig auf der Seite des Imin-Tautomeren **8**.

Beim Versuch, diese Reaktionsfolge zwecks Herstellung des unsubstituierten **3** auf das unsubstituierte Alaninnitril (**10**<sup>9)</sup> zu übertragen (*Schema 9*), wurde weder das entsprechende Imin **5**, noch allfällig daraus entstandenes **3** isoliert. Dies interpretierte man dahin, dass im Reaktionsmilieu der HCl-Eliminationsstufe beim Aufwärmen auf RT. allenfalls gebildetes **5** durch HCN-Elimination in  $\text{CH}_3\text{CN}$  zerfällt. Dieser Zerfall liess sich dadurch verhindern, dass man das Reaktionsgemisch bei  $-78^\circ$  vor dem Aufwärmen mit

<sup>8)</sup> In Vorstudien zum Projekt der Herstellung von **3** hat *Schröder* [41] in unserem Laboratorium das kristalline *N*-Benzoyl-Derivat von **3** durch Pyrolyse von *N,N'*-(1-Cyanoethylen)bis(benzamid) bei  $290^\circ/10\text{ Torr}$  erhalten.

<sup>9)</sup> Im *Exper. Teil* wird eine gegenüber den Literaturangaben [42] von *v. Planta* [43] verbesserte Vorschrift der *Strecker*-schen Synthese angegeben (MeOH statt  $\text{H}_2\text{O}$  als Lösungsmittel).

Schema 9



$(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}/\text{Et}_3\text{N}$  behandelt, d. h. das 2-Iminopropannitril (**5**) durch *N*-Silylierung abfing. Des weiteren wurde beobachtet, dass sich dieses *N*-(Trimethylsilyl)imin-Derivat **12** beim Erwärmen vollständig in das entsprechende *N*-(Trimethylsilyl)enamin-Derivat **13** umlagerte.

Die optimierte Durchführungsart der eher heiklen Reaktionsfolge (vgl. *Schema 9*) verlangt eine langsame Zugabe von exakt 1 Äquiv. *tert*-Butyl-hypochlorit zu einer auf  $0^\circ$  gekühlten Lösung von **10** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (*N*-Monochlorierung **10**→**11**), Addition von exakt 1 Äquiv.  $\text{Et}_3\text{N}$  bei  $-78^\circ$  (**11**→**5**; Niederschlag von  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ ), unmittelbar gefolgt von exakt 1 Äquiv. des äquimolaren Gemisches  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}/\text{Et}_3\text{N}$  in THF ebenfalls bei  $-78^\circ$  (**5**→**12**), Erwärmen auf RT. und (nach Abfiltration ausgefallenen  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ ) kurzes Erhitzen der Lösung unter Rückfluss zwecks Vervollständigung der Tautomerisierung **12**→**13**. Das *N*-(Trimethylsilyl)enamin **13** ist eine äusserst empfindliche Verbindung, die aber durch (rasche) Kugelrohrdestillation ( $120^\circ/15$  Torr) gereinigt und isoliert werden kann. Die Desilylierung von **13** zu **3** erfolgt – wie unerwartet beim Versuch der Herstellung eines Ni(II)-Komplexes von **12/13** beobachtet worden war – auf präparativ einfache und praktisch quantitative Weise durch kurzes Schütteln von **12** in einer Aufschlammung von  $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ .

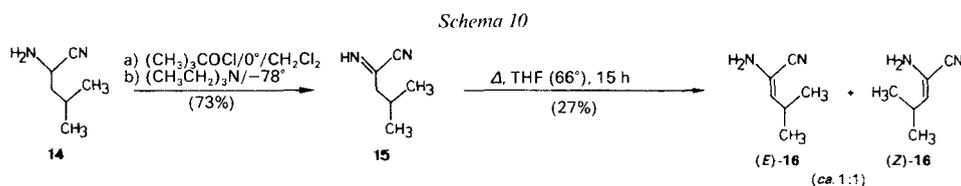
Die silylierende Aufarbeitung nach der Chlorierungs-Dehydrochlorierungsstufe **10**→**5** gewährleistet nicht nur die Isolierung des Produkts, sondern bedeutet auch eine einfache Lösung des an sich kritischen Tautomerisierungsproblems. Dass das Gleichgewicht **12**⇌**13** im Gegensatz zum entsprechenden Gleichgewicht **8**⇌**9** in der *N*-(*tert*-Butyl)-Reihe (vgl. *Schema 8*) auf der Enamin-Seite liegt, passt einerseits zur Erfahrung, dass die  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ -Gruppe nichtbindende Elektronenpaare an Nachbarzentren zu stabilisieren vermag (analog einer Acyl-Gruppe, wenn auch viel schwächer), andererseits auch zur Vorstellung, dass die  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ -Gruppe als metalloide  $\sigma$ -Donor-Gruppe die Enamin-Form stabilisiert (vgl. das Gleichgewicht der Li-Salze von **8** und **9**). Für das freie **3** bleibt die Frage nach der Gleichgewichtslage **3**⇌**5** in Lösung (leider) offen, und zwar infolge der Nebenreaktionen, welche Versuche zur Ermittlung der Gleichgewichtslage stören (HCN-Elimination aus **5**, Oligomerisation von **3** bei Katalyse durch Säuren; zum Verhalten in der Gasphase, vgl. unten).

Das Aminopropennitril **3** kann durch *rasche* Kurzwegdestillation (ca. 120°, 17 Torr), als dünnflüssige farblose Flüssigkeit isoliert und in Lösung spektroskopisch charakterisiert werden (vgl. *Exper. Teil*). Sichere Aufbewahrung der reinen Verbindung verlangt Einfrieren in (z. B.) flüssigem N<sub>2</sub>; Belassen bei RT. kann innert kurzer Zeit zu Polymerisation führen. Ca. 10% Lösungen in reinem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lassen sich bei –20° tagelang und bei –30° wochenlang ohne nennenswerte Zersetzung aufbewahren; zwischen 0° und RT. können sich solche Lösungen jedoch innert Stunden weitgehend zersetzen.

Verbindung **3** zeigt im Elektronenspektrum in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ein Absorptionsmaximum bei 241 nm ( $\epsilon = 6500$ ). In seinem IR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> ist die der Streckschwingung der (C=C)-Doppelbindung entsprechende Bande bei 1625 cm<sup>-1</sup> die intensivste. Sein <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind konstitutionsgerecht (vgl. *Fig. 3* und *4* im *Exper. Teil*). Das Mikrowellenspektrum von **3** ist von *Bauder et al.* [35] publiziert worden. Im Zuge der Messung des Gasphasen-IR-Spektrums von **3** haben er und *Gunde* [44a] die wichtige Beobachtung gemacht, dass sich **3** in der Gas-Phase langsam tautomerisiert: eine gas-förmige Probe in einem Glasgefäss bei ca. 1 Torr/RT. im Dunkeln lag nach zwei Monaten praktisch vollständig (nebst geringen Mengen CH<sub>3</sub>CN und HCN) als das Imin-Tautomere **5** vor, dessen Konstitution durch das IR- und Mikrowellenspektrum [44b] belegt wurde. In der Gas-Phase ist im Gleichgewicht **3** ⇌ **5** demnach das Imin-Tautomere **5** die thermodynamisch stabilere Form. Von den durch die Tieftemperatur-Röntgenstrukturanalyse von **3** (vgl. [36]) erhaltenen Daten ist hier der Befund hervorzuheben, dass die NH<sub>2</sub>-Gruppe im Kristall deutlich pyramidalisiert vorliegt (Winkelsumme 340,6°); dies legt die Möglichkeit nahe, dass bei Reaktionen, in denen **3** als Nukleophil zu agieren hat, dies unter Umständen bevorzugt an der NH<sub>2</sub>-Gruppe geschieht. Pyramidalität der NH<sub>2</sub>-Gruppe wurde rechnerisch vorausgesagt [34] und auch mikrowellenspektroskopisch impliziert [35].

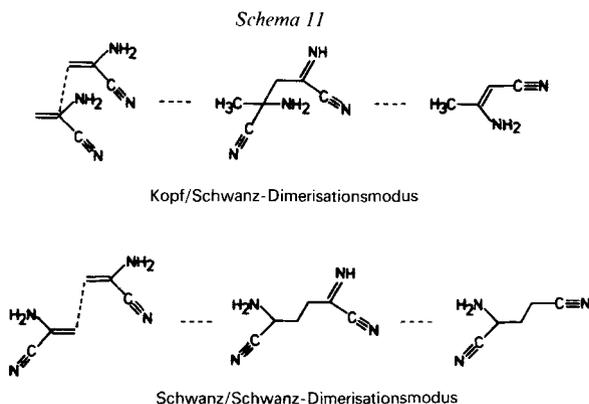
Der in *Schema 9* formulierte Bildungsweg zu **3** versteht sich ausschliesslich als Methode einer Laboratoriumsherstellung; dadurch wird vorab eine experimentelle Überprüfung der für die Verbindung vermuteten Reaktivität ermöglicht. Potentiell präbiotische Bildungsweisen der Verbindung, d. h. solche, die innerhalb der im *Kap. B* umschriebenen Rahmenbedingungen liegen würden, sind für **3** bislang nicht untersucht worden.

Die Herstellung von höheren (C-alkylierten) Homologen von **3** ist im Vergleich zu derjenigen des unsubstituierten **3** bedeutend weniger heikel. Wie die in *Schema 10* formulierte Herstellung der beiden diastereoisomeren 2,3-Didehydroleucinnitrile (*E*)- und (*Z*)-**16** aus Leucinnitril (**14**) zeigt, erwies sich das Imin-Derivat **15** als gut isolierbar, und seine Tautomerisierung in das Diastereoisomerengemisch der beiden Enamine gelang durch einfaches Erhitzen in THF-Lösung<sup>10</sup>).



<sup>10</sup>) Verbindung **15** wurde von *Rüger* [45] hergestellt (s. *Exper. Teil*). Auf analoge Weise liessen sich auch 2,3-Didehydroalannitril und die beiden diastereoisomeren 2-Amino-2-butennitrile synthetisieren (Versuche von *Chinnasamy* [46] und *Goldener* [47]; vgl. [1]: S. 92–99).

**D. Zur Chemie von Aminopropennitril 3: Bildung von Glutamindinitril (21).** – Am Ausgangspunkt unserer Untersuchungen über die Chemie von **3** hat uns vor allem der strukturelle Zusammenhang dieser Verbindung mit Nitril-Formen von proteinogenen Aminosäuren beschäftigt. Vom (scheinbar<sup>11</sup>) offensichtlichen Zusammenhang mit den Nitril-Formen des Alanins, Serins, Glycins, Cysteins und Asparagins abgesehen, interessierte dabei vorab der Zusammenhang der Struktur von **3** mit derjenigen der Dinitril-Form des Glutamins; die Glutaminsäure gehört zu den vier proteinogenen  $\alpha$ -Aminosäuren des ursprünglichen *Millerschen* Experiments [28]. Wie *Schema 11* erläutert, korrelieren die Strukturen von **3** und Glutamindinitril *via* den Reaktionstyp einer Schwanz/Schwanz-Dimerisierung von **3**. Der alternative Dimerisationsmodus (Kopf/Schwanz) führt dagegen zum Strukturtyp der Acetessigsäure in ihrer Aza-Form (3-Amino-2-butenitril).

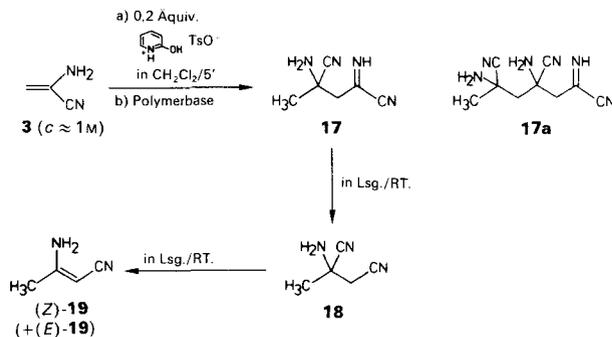


Der Reaktionstyp der Kopf/Schwanz-Dimerisation von **3** lässt sich in apolaren Lösungsmitteln durch geringe  $H^+$ -Konzentration leicht auslösen; die Charakterisierung des Reaktionsablaufs war indessen eher schwierig. Dies lag an der hohen Labilität der primären Dimerisationsprodukte sowie an der ebenfalls leicht eintretenden, zur Dimerisation isomechanistischen Oligomerisation. Einigermassen befriedigend charakterisieren liess sich die Dimerisation durch Verwendung von  $\alpha$ -Pyridoniumtosylat (= 1,2-Dihydro-2-oxopyridinium-(*p*-toluolsulfonat)) als Katalysator<sup>12</sup>). Diese in *Schema 12* formulierte Reaktion **3**  $\rightarrow$  **17** (ca. 1M Lösung in  $CH_2Cl_2$ , in Gegenwart von suspendiertem Katalysator) erfolgt bei RT. innert min. Das Primärprodukt **17** liess sich nach sofortiger Bindung der TsOH an Polymerbase ((Dimethylaminomethyl)polystyrol) chromatographisch (verlustreich) isolieren und spektroskopisch charakterisieren. Die Verbindung ist labil und geht bei RT. durch HCN-Elimination *via* **18** (<sup>1</sup>H-NMR) sukzessive in das Gemisch der diastereoisomeren 3-Amino-2-butenitrile (*E/Z*)-**19** über.

<sup>11</sup>) In orientierenden Vorversuchen misslang die Addition von Nukleophilen wie  $H_2O$ ,  $H_2S$  oder HCN an die 3-Stellung von **3**.

<sup>12</sup>) Auch Pyridinium-tosylat in  $CH_2Cl_2$  ist ein gut wirkender Katalysator für die Kopf/Schwanz-Dimerisierung von **3**, jedoch infolge Abtrennschwierigkeiten bei der chromatographischen Produktaufarbeitung weniger geeignet. Zur Verwendung von  $\alpha$ -Pyridonium-tosylat als Katalysator von anderen Aminonitril-Reaktionen vgl. *Schema 16*.

Schema 12



Zu den Ergebnissen eingehender Voruntersuchungen sowohl an der Modell-Verbindung (*tert*-Butylamino)-2-propennitril (**9**) wie auch an **3** selbst gehört die Tatsache, dass es uns auf keine Weise gelungen ist, bei diesen Verbindungen durch Säure- oder Basenkatalyse Reaktionen hervorzurufen, die einer Schwanz/Schwanz-Dimerisation entsprechen würden<sup>13</sup>). In der Folge zeigte es sich indessen, dass der gesuchte Reaktionstyp der Domäne der Photochemie von **3** angehört.

Unsere Versuche zur photochemischen Dimerisierung von **3** gingen von der Vorstellung aus, dass elektronisch angeregtes **3** im konformationell relaxierten Triplett-Zustand ein Diradikal ist, in welchem eines der ungepaarten Elektronen im  $\pi$ -System residiert, das sich von der NH<sub>2</sub>-Gruppe über das  $\alpha$ -C-Atom auf die CN-Gruppe erstreckt (captodativ stabilisiertes Radikal [32]), und das andere Elektron auf dem Methylen-C-Atom lokalisiert ist, wo es sich in einem sp<sup>ca.3</sup>-Orbital befindet, dessen Achse orthogonal zur p-Achse des benachbarten  $\pi$ -Systems steht (vgl. **3(T)** in *Schema 13* und die Berechnungen von *Bauder* und *Ha* [35]). Ein solches Diradikal sollte vorweg die Reaktivität eines unstabilierten, primären Alkyl-Radikals aufweisen und sich demzufolge an das Methylen-C-Atom eines nicht-angeregten Moleküls von **3** anlagern können, da so ein Triplett-1,4-Diradikal entsteht, in dem nun *beide* ungepaarten Elektronen in captodativ stabilisierten  $\pi$ -Systemen sind. Nach (Triplett → Singulett)-Konversion kann (nebst Rückfall in **3**) ein intramolekularer H-Transfer zum aliphatischen Schwanz/Schwanz-Dimeren oder ein Ringschluss zum Dimeren mit Cyclobutan-Struktur erfolgen; Abspaltung von HCN aus ersterem ergäbe das Glutaminidnitril.

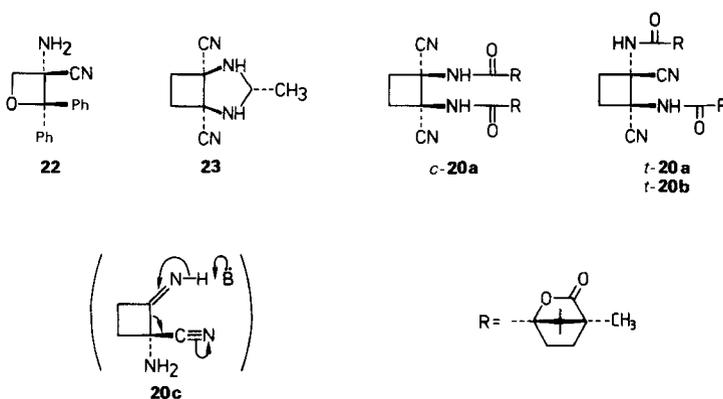
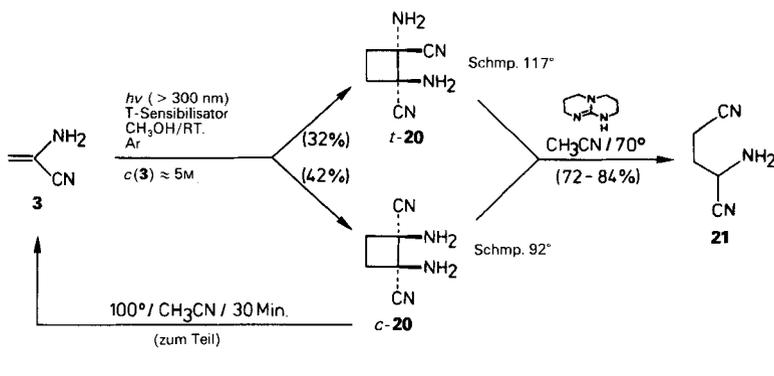
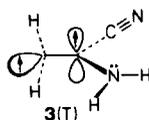
Dimerisationsreaktionen von  $\alpha,\alpha$ -captodativ substituierten Olefinen zu Cyclobutan-Derivaten sind in der Literatur mehrfach erwähnt (vgl. die in [32] gegebene Übersicht); eines der bemerkenswerten Beispiele ist die bereits thermisch bei RT. erfolgende [2 + 2]-Dimerisation von 2-[Alkyl(bzw. Aryl)thio]acrylonitrilen zu 1,2-Di[alkyl(ary)thio]cyclobutan-1,2-dicarbonitrilen [49].

Bestrahle man entgaste konzentrierte Lösungen von **3** in CH<sub>3</sub>CN in Gegenwart eines Triplett-Sensibilisators mit einer Hg-Mitteldrucklampe, so liessen sich in bis zu 75% Gesamtausbeute die beiden (kristallinen) diastereoisomeren Cyclodimeren *t*-**20** und *c*-**20** isolieren (*Schema 13*). In solchen und anderen Bestrahlungsansätzen wurde eingehend, jedoch in allen Fällen erfolglos, nach *aliphatischen* Schwanz/Schwanz-Dimeren des in *Schema 11* formulierten Typs gesucht. Als Sensibilisatoren sind Benzophenon, Thioxanthon und Benzil<sup>14</sup>) mit vergleichbarem Erfolg verwendet worden; bei Verwendung von Benzophenon wurden geringe Mengen des Oxetans **22** als Nebenprodukt isoliert. Ohne Sensibilisator bildeten sich auch bei langer Bestrahlung (im Quarzgefäss) die Cyclodimeren **20** nur in geringer Menge; ihre Bildung wurde unter diesen Bedingungen durch

<sup>13</sup>) Vgl. demgegenüber z. B. die erfolgreichen nukleophilen Additionen (von Enolaten) an 2-(*N*-Phenyl-*N*-methylamino)acrylonitril [48].

<sup>14</sup>) Triplettenergien: Benzophenon 68,5 kcal, Thioxanthon 65,5 kcal, Benzil 53,7 kcal [50].

Schema 13



konkurrierende photoinduzierte Veränderung von **3** limitiert<sup>15</sup>). Das in ebenfalls nur geringen Mengen isolierte Nebenprodukt **23** ist formal ein Umsetzungsprodukt des *cis*-Dimeren *c*-**20** mit Alaninnitril. Sein Ursprung wurde insofern nicht geklärt, als ungewiss bleibt, ob das zu seiner Bildung notwendige Alaninnitril durch photochemische Reduktion des Imin-Tautomeren **5** von **3** während der Umsetzung entstanden ist<sup>16</sup>).

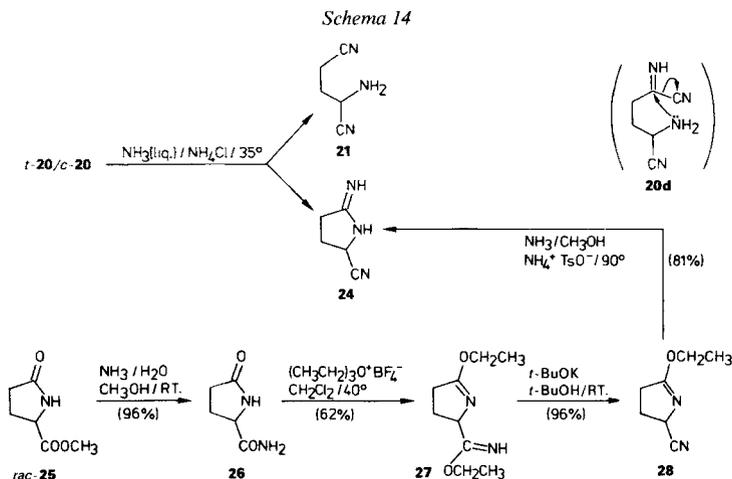
<sup>15</sup>) Eine der Veränderungen ist inzwischen als photoinduzierte (Singulett)-Umwandlung von **3** in 2-Aziridinecarboxonitril (**2**) identifiziert worden (Experimente von Prof. J. Ferris in unserem Laboratorium; vgl. eine demnächst erscheinende Zuschrift in *Angew. Chem.*).

<sup>16</sup>) Die Möglichkeit photochemisch induzierter Reduktionen von  $\alpha$ -Iminonitrilen zu  $\alpha$ -Aminonitrilen in Gegenwart von Glycinnitril ist am Beispiel des 2-Iminoleucin-Derivats **15** in unserem Laboratorium experimentell nachgewiesen worden [45].

Die Konfigurationszuordnung der beiden Dimeren *t*-**20** und *c*-**20** ruht auf dem Befund, dass das *cis*-Isomere (Schmp. 92°) bei der Umsetzung mit (–)-Camphanoyl-chlorid ein konfiguratив einheitliches Diamid *c*-**20a** ergab, während die analoge Umsetzung des *trans*-Dimeren *t*-**20** (Schmp. 117°) mit (–)-Camphanoyl-chlorid zu zwei chromatographisch trennbaren, diastereoisomeren Diamiden *t*-**20a**/*t*-**20b** führte.

Die Cyclobutan-Struktur der Dimeren **20** ist, nicht unerwartet, thermisch relativ labil. So ergab ein orientierender Versuch, in welchem eine *ca.* 0,1M Lösung von *c*-**20** in CH<sub>3</sub>CN 30 min auf 100° erhitzt wurde, ein Gemisch, in welchem <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch und im DC Edukt *c*-**20** und Aminopropennitril **3**, sowie geringe Mengen des *trans*-Dimeren *t*-**20** erkannt wurden.

Die Nichtentstehung von offenkettigen Schwanz/Schwanz-Dimeren von **3** bedeutete keineswegs, dass damit die ursprüngliche Erwartung, durch photochemische Dimerisation von **3** zu Glutamindinitril zu gelangen, aufgegeben werden musste; ganz im Gegenteil: die cyclischen Dimeren *t*/*c*-**20** erwiesen sich als perfekte Vorläufer von Glutamindinitril (**21**), indem sie bei Behandlung mit einer starken organischen (Guanidin) Base in CH<sub>3</sub>CN einheitlich in dieses übergingen (*Schema 13*)<sup>17)</sup>. Die Reaktion dürfte *via* eine durch Entspannung geförderte Fragmentierung des cyclischen Imino-aminonitrils **20c** zustande kommen, das nach Elimination von 1 Äquiv. HCN aus *t*- oder *c*-**20** entstehen kann; ein ähnlicher Fall ist in [51] beschrieben. Unter anderen Reaktionsbedingungen (vgl. *Schema 14*) bildete sich ein Gemisch von Glutamindinitril (**21**) und seinem cyclischen Isomeren **24** (Aza-Form der Pyroglutaminsäure). Letzteres entsteht nicht als Cyclisationsprodukt von **21**, sondern bildet sich vermutlich durch eine Reaktionsfolge, in welcher die (C,C)-Fragmentierung *vor* der HCN-Eliminierung einsetzt, wobei das Fragmentierungsprodukt **20d** (Iminonitril-Derivat aus *Schema 11*) unter HCN-Abspaltung entweder in **21** übergehen oder zu **24** cyclisieren kann.



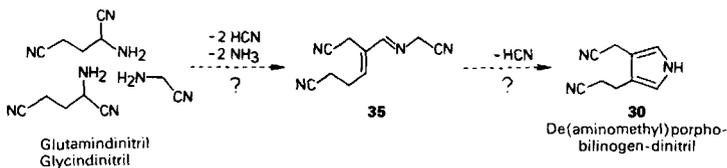
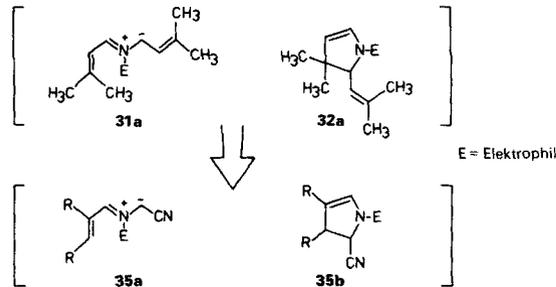
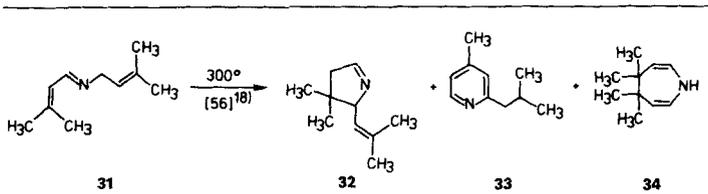
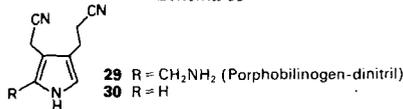
<sup>17)</sup> Die Umsetzung **20**→**21** mit der Guanidin-Base als Katalysator ist von *v. Planta* [43] durchgeführt worden (s. *Exper. Teil*).

Schema 14 zeigt eine Synthese des Pyroglutamin-Derivats **24** aus (racemischem) Pyroglutaminsäure-ester **25** über **26-28**. Bemerkenswert daran ist u. a. die Beobachtung, dass für das Gelingen der Aminierungsstufe **28**→**24** die Anwesenheit von  $\text{NH}_4^+$ -Ionen wichtig ist; bei *Abwesenheit* von Ammonium-tosylat liess sich *kein* **24** isolieren.

Racemisches Glutamindinitril (**21**) [52] als Ausgangsmaterial der nachfolgend beschriebenen Versuche (und zum Vergleich mit dem Produkt der Fragmentierung **20**→**21**) wurde in grösseren Mengen auf konventionell präparativen Wegen ausgehend von Acrylaldehyd bzw. 4-Oxobutanitril hergestellt (vgl. *Exper. Teil*).

**E. Des(aminomethyl)porphobilinogen-dinitril (30): ein rahmengerechter Bildungsweg aus Glutamindinitril (21) und Glycinnitril.** - In den ursprünglichen Versuchen zur rahmengerechten *retro*-synthetischen Verknüpfung des Strukturtyps der Uroporphyrinogene mit **3** war das Porphobilinogen-dinitril (**29**; *Schema 15*) die Zielstruktur gewesen; diese Verbindung ist die rahmengerechte Aza-Form des Porphobilinogens, des zentralen Zwischenprodukts in der heutigen Biosynthese der biologischen Porphinoide. Solch ein biomimetisch ausgerichteter Plan muss jedoch auf eine generelle Schwierigkeit stossen, welche von experimentellen Versuchen zur biomimetischen Chemosynthese des Porphobilinogens bekannt ist, die Schwierigkeit nämlich, dass die nicht-enzymatische Selbstkondensation der 5-Aminolävulinsäure vorwiegend zu einem zu Porphobilinogen isomeren

Schema 15



Pyrrol-Derivat führt [53]. In unserem eigenen Laboratorium haben orientierende Untersuchungen zur Selbstkondensation des 5-Aminolävulinonitrils diese Schwierigkeiten bestätigt [54]. Zwei Gründe haben uns dann veranlasst, nicht die Porphobilinogen-Struktur **29** selbst, sondern ihr Des(aminomethyl)-Derivat **30** als Zielstruktur anzugehen. Die erste war die in Versuchen zu einer konventionell-präparativen Synthese von **29** gemachte Erfahrung, dass sich sein leichter zugängliches Des(aminomethyl)-Derivat **30** säure-katalysiert in Gegenwart von Formaldehyd-dimethylacetal leicht zum statistischen Gemisch der vier isomeren Uroporphyrinogen-octanitrile tetrameroidisiert [5] [55] (vgl. *Kap. G*). Zum zweiten haben wir bei der Bearbeitung eines potentiellen Monoterpen-Vorläufers der Konstitution **31** die richtungsweisende Beobachtung gemacht [56], dass diese Verbindung pyrolytisch in Cyclisationsprodukte der Konstitutionen **32-34** übergehen kann<sup>18</sup>). Dabei führte uns die mechanistische Deutung der Bildung des Fünfring-Produkts **32** *via* die hypothetischen Zwischenprodukte **31a** und **32a** auf die Spur des Ylids **35a** und seines cyclischen Valenztautomeren **35b**. Mit dieser Spur war der Plan gewonnen (vgl. *Schema 15*), durch thermische Kondensationen von Glutamindinitril und Glycinnitril zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Iminonitril **35** zu gelangen, hieraus *via* die Ylid-Cyclisierung **35a**→**35b** HCN zu eliminieren und somit ausgehend von **3** über **21** auf rahmengerechtem Wege zum Des(aminomethyl)porphobilinogen-dinitril (**30**) zu kommen. *Schema 16* resümiert die experimentelle Realisierung dieses Plans.

Erhitzte man Glutamindinitril (**21**) ohne Lösungsmittel unter N<sub>2</sub> während Tagen auf 80°, so bildete sich praktisch ausschliesslich das Gemisch der beiden diastereoisomeren Dimeroiden<sup>19</sup>) **36a, b** im ungefähr äquimolaren Verhältnis. Die beiden Isomeren wurden nach chromatographischer Trennung in je ca. 25% Ausbeute kristallin isoliert und charakterisiert. Die Dimeroidisierung<sup>19</sup>) **21**→**36a, b** entspricht einer vom Alaninnitril her [57] bekannten, allgemeinen Reaktion von  $\alpha$ -Aminonitrilen, die vermutlich *via* die Reaktionsfolge HCN-Elimination, Dimerisation mit Edukt-Molekül, NH<sub>3</sub>-Elimination zum dimeroiden Imin (vgl. **37**) und HCN-Readdition abläuft. Destillation z. B. des Dinitrils **36a** führte praktisch quantitativ zu **37**; dieses Iminonitril ist in Übereinstimmung mit Literaturerfahrungen über die Konfiguration von Aldiminen (vgl. [58]) konfiguratv einheitlich (*E*). Seiner Natur als Imin-Derivat eines Aldehyds entsprechend, liess sich **37** unter verschiedenen Bedingungen durch Abspaltung eines Glutamindinitril-Bausteins mit sich selbst 'aldolisieren', wobei unter geeigneten Bedingungen, z. B. mit  $\alpha$ -Pyridonium-tosylat als Katalysator in THF bei 50° das Glutamindinitril-Trimeroid **38** als binäres Diastereoisomerengemisch ((*E*)/(*Z*)  $\approx$  6:1) in guter Ausbeute entstand. Die Charakterisierung eines konfiguratv einheitlichen Vertreters dieses Konstitutionstyps erfolgte im Falle des Diastereoisomerengemisches **44** ((*E*)/(*Z*)  $\approx$  7), das man auf analoge Weise durch 'Aldolisierung' des aus Glutamin- (**21**) und Asparagindinitril (**42**) abgeleiteten Iminonitrils **43**<sup>20</sup>) erhielt. Aus diesem Reaktionsprodukt liess sich das Hauptisomere

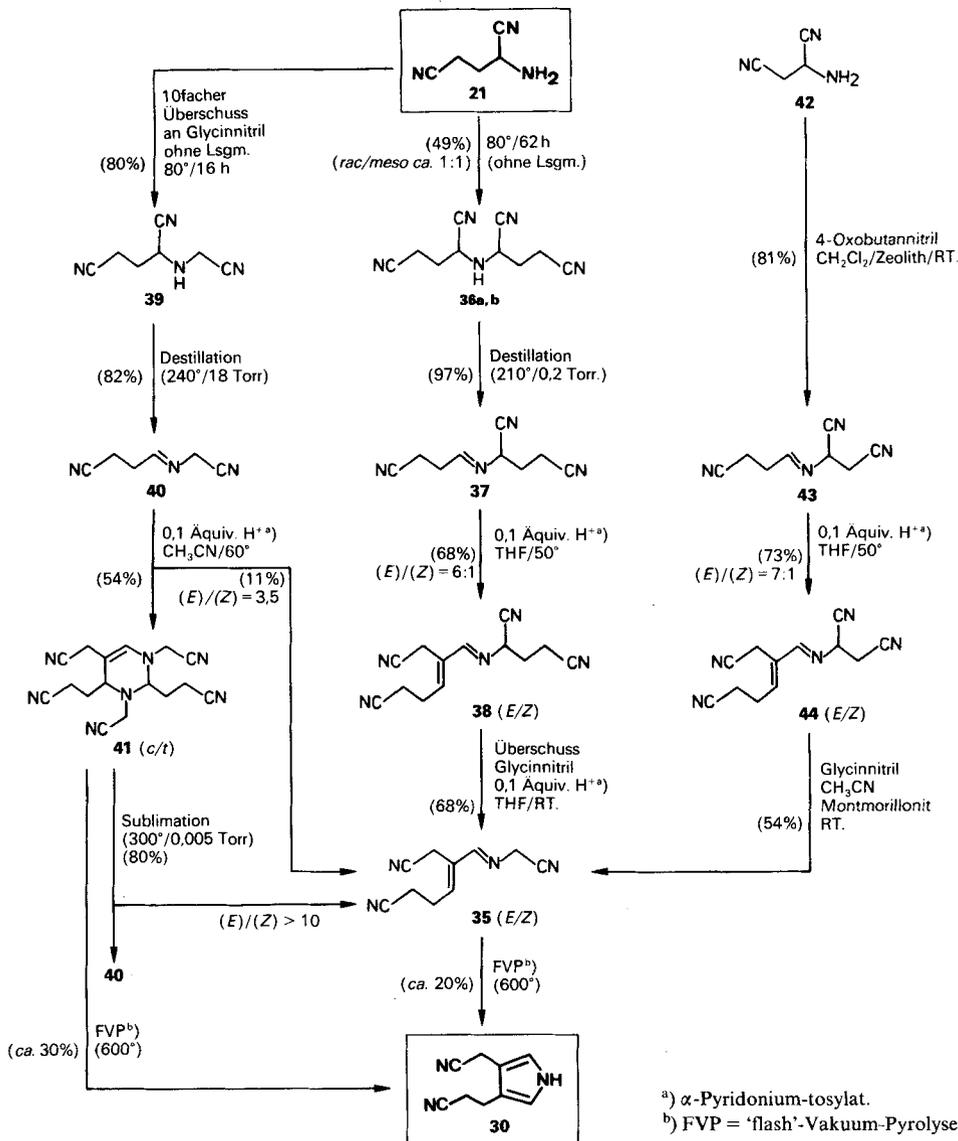
<sup>18</sup>) Die Cyclisationsprodukte **32** und **33** bildeten sich u. a. bei der Gasphasen-Pyrolyse von **31** über basischem Glaspulver bei 300°; das labile Dien-amin **34** entstand (in geringer Menge) bei GC von **31** an *Carbowax 20 M* (basisch) auf *Chromosorb P-NAW* bei ca. 200°; vgl. [56].

<sup>19</sup>) Als 'Oligomeroide' bezeichnen wir Produkte aus Reaktionen mit identischen Reaktionspartnern, welche im Unterschied zu echten Oligomeren mit dem Ensemble der Edukte bezüglich ihrer Elementarzusammensetzung nicht identisch sind. Entsprechende Bedeutung soll dem Begriff 'Oligomeroidisierung' zukommen.

<sup>20</sup>) Präparativ hergestellt durch Umsetzung von Asparagindinitril (**42**; aus Fumarodinitril und NH<sub>3</sub>) mit 4-Oxobutanitril in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Gegenwart von Molekularsieb 4 Å (vgl. *Exper. Teil, Exper. 8.11*).

(*E*)-**44** leicht in kristalliner Form isolieren (Schmp. 104°). Die Konfigurationszuordnung beruht auf der stark unterschiedlichen Lage des Aldimin-H-Signals im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) der beiden Diastereoisomeren (8,14 ppm für (*E*) und 8,66 ppm für (*Z*)). Dieser Unterschied tritt auch bei den entsprechenden Derivaten der Glutaminyl-glutamin-Reihe (8,16 und 8,61 ppm für (*E*)- bzw. (*Z*)-**38**) und ebenso der Glutaminyl-glycin-Reihe (8,11 und 8,56 ppm für (*E*)- bzw. (*Z*)-**35**; vgl. unten) auf; im letzten Fall ist die Zuordnung durch NOE-Analyse bewiesen worden (vgl. *Exper. Teil*).

Schema 16



Beide 'Aldolisierungsprodukte' **38** und **44** liessen sich  $H^+$ -katalysiert ( $\alpha$ -Pyridoniumtosylat in THF bzw. *Montmorillonit* in  $CH_3CN$ ) mit überschüssigem Glycinnitril zum (*E/Z*)-Gemisch **35** 'umiminieren', in welchem nunmehr zwei Glutamin-Bausteine mit einem Glycinnitril-Baustein vereinigt sind. Zu diesem wichtigen Zwischenprodukt führte auch ein direkter Weg: Erhitzen von Glutamindinitril (**21**) in Gegenwart eines 10fachen Überschusses von Glycinnitril ergab in hoher Ausbeute das gemischte Kondensationsprodukt **39**, welches bei der Destillation unter HCN-Abspaltung selektiv in das Iminonitril **40** überging<sup>21</sup>). Die Dimeroidisierung dieser Verbindung zum Zielprodukt **35** wurde unter diversen Reaktionsbedingungen durchgeführt, u. a. auch mit dem sozusagen rahmengerechten Katalysatorpaar *Montmorillonit*/2-Amino-5-methylpyrimidin in  $CH_3CN$ . Im Unterschied zu den analogen Reaktionen von **37** und **43** bildete sich aus **40** unter solchen Bedingungen nicht nur das Dimeroidisierungsprodukt **35** (*E/Z*), sondern auch (unter den in *Schema 16* aufgeführten Bedingungen in überwiegender Menge) ein trimeroide Diastereoisomerenpaar der Konstitution **41** (*cis/trans*). Dieses stellt das Produkt einer *Diels-Alder*-analogen Cycloaddition der Dimeroid **35** (*E/Z*) mit dem Monomer **40** dar. Die beiden Diastereoisomeren **41** waren chromatographisch trennbar; ihre Konfiguration bleibt indessen unbestimmt. Durch Pyrolyse bei (z. B.) 300°/0,005 Torr war die Cycloaddition **35** + **40** → **41** leicht umkehrbar: das kristalline Isomere des Diastereoisomerenpaars **41** ergab dabei in hoher Ausbeute je 1 Äquiv. des Monomers **40** und des (praktisch diastereoisomerenfreien) (*E*)-Dimeroids **35**. Das unterschiedliche Produktbild bei den Dimeroidisierungen der Imin-Derivate **40**, **37** und **43** ist zweifellos durch den sterischen Faktor bedingt. Cycloadditionsprodukte des Typs **41** sind übrigens in unserem Laboratorium zuvor von *Hess* [59] bei Oligomeroidisierungsversuchen in der Alanyl-glycin-Reihe beobachtet worden.

In orientierenden Experimenten ist durch basenkatalysierte Deuterierung die Frage nach der relativen kinetischen Azidität der verschiedenen  $CH_2$ -Protonen des Imin-Derivats **35** (*E/Z*) geprüft worden. Unter Bedingungen (1 Äquiv. 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan, 10 Äquiv.  $D_2O$ ,  $CD_3CN$ , RT.), da die  $CH_2$ -Gruppe des *C*-gebundenen  $CH_2CN$ -Substituenten z. B. zu 6% deuteriert wurde, fand sich die  $CH_2$ -Gruppe des *N*-gebundenen  $CH_2CN$ -Substituenten zu 82% deuteriert, während die allyl-ständige  $CH_2$ -Gruppe des Glutamin-Restes undeuteriert blieb. Analog verhielt sich das System in  $CH_3OD$  als Lösungsmittel (nebst partieller Addition von  $CH_3OD$  an die Imino-Gruppe). Dass sich die  $CH_2$ -Gruppe des Glycin-Bausteins als die acideste aller in **35** (*E/Z*) vorhandenen  $CH_2$ -Gruppen erwies, ist für die Frage nach den möglichen Reaktionswegen für den Übergang von **35** (*E/Z*) in das Pyrrol-Derivat **30** von Bedeutung.

Die eine Abspaltung von HCN implizierende Cyclisierung von **35** (*E/Z*) zum Zielprodukt Des(aminomethyl)porphobilinogen-dinitril (**30**) gelang auf Anhieb unter Bedingungen einer 'flash'-Vakuum-Pyrolyse (FVP) über Quarz (ca. 0,2 Torr, in  $N_2$ , 350–600°). Dabei stellte sich heraus, dass das Reaktionsergebnis stark von den apparativen Gegebenheiten abhing, und die Ausbeute hauptsächlich durch die Schwierigkeit limitiert wurde, das Edukt unzersetzt in die Gas-Phase zu befördern<sup>22</sup>). Das gesuchte Pyrrol-Derivat **30** war der Hauptbestandteil (ca. 20%) des aus solchen Experimenten gewonnenen

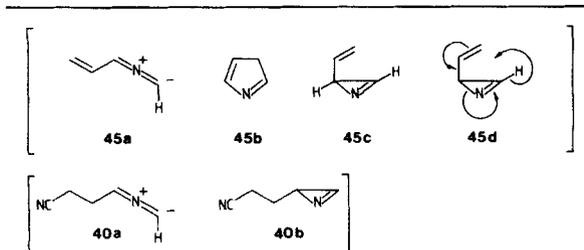
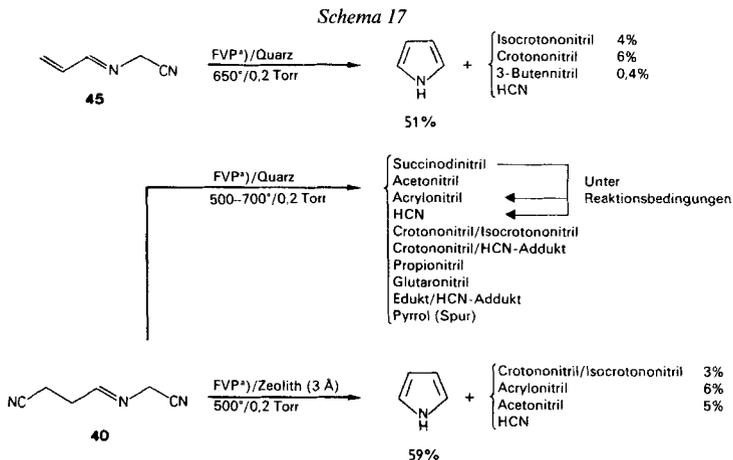
<sup>21</sup>) Präparative Mengen von **40** wurden durch Kondensation von 4-Oxobutanitril mit Glycinnitril hergestellt (vgl. *Exper. Teil, Exper. 8.7* und *Fussnote 20*).

<sup>22</sup>) Herrn Dr. *Martin Karpf* und Prof. *André Dreiding*, Universität Zürich, danken wir für wertvolle apparative Informationen zur Durchführung von FVP.

Materials; die Verbindung wurde nach chromatographischer Reinigung in kristalliner Form isoliert und IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR- sowie massenspektroskopisch mit einer auf unabhängigem Wege synthetisierten Probe von **30** [5] [55] (vgl. auch *Kap. F*) identifiziert. Die Pyrolyse liess sich mit einer etwas besseren Materialbilanz direkt am Trimeroid **41** durchführen; dabei war allerdings die Reinsolierung von **30** durch das sich aus dem Monomer **40** pyrolytisch bildende Succinodinitril (vgl. unten) erschwert.

Wir prüften den Reaktionstyp der thermisch induzierten Pyrrol-Bildung aus *N*-Alkylidenglycinnitril-Derivaten auch an der einfachsten Modells substanz **45** (*Schema 17*); diese war durch Umsetzung von Acrylaldehyd mit Glycinnitril zugänglich. Über einen breiten Pyrolyse-Temperaturbereich hinweg (*ca.* 300–700°) bildete sich Pyrrol als Hauptprodukt; an mechanistisch aufschlussreichen Nebenprodukten wurden nebst HCN die diastereoisomeren Crotono- und Isocrotononitrile identifiziert. Der in Anbetracht der Natur der Reaktionsbedingungen wahrscheinliche Reaktionsweg umfasst die primäre Bildung des Carbens **45a** durch α-Elimination von HCN, gefolgt von Cyclisation zu den Zwischenprodukten **45b** und/oder **45c**, die sich beide zu Pyrrol umlagern können; **45c** kann sich ausserdem durch eine En-Reaktion (vgl. **45d**) in Isocrotononitril (*Z*) umwandeln.

Wie entscheidend die zur (C=N)-Bindung konjugierte (C=C)-Bindung für den Verlauf obiger Pyrolysen ist, zeigen die Befunde, welche bei der unter analogen Bedingungen durchgeführten Pyrolyse des Glutaminyl-glycin-Dimeroids **40** gemacht wurden (*Schema 17*). Das Produktgemisch war vergleichsweise sehr komplex, aus insgesamt 12 identifi-



zierten Reaktionsprodukten ragen Succinodinitril,  $\text{CH}_3\text{CN}$  und Acrylonitril als Hauptprodukte heraus; Pyrrol war nur spurenweise anwesend. Wie ein separat durchgeführter Testversuch mit Succinodinitril bestätigte, ist das Acrylonitril sehr wahrscheinlich das unter den Reaktionsbedingungen durch HCN-Elimination entstandene Folgeprodukt des Succinodinitrils, und dieses offenbar das Produkt der Abspaltung von  $\text{CH}_3\text{CN}$  aus **40**. Die Anwesenheit von Glutarodinitril im Gemisch der Reaktionsprodukte (*ca.* 7%) ist bemerkenswert, jedoch mechanistisch mehrdeutig; eine für die Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile interessante Möglichkeit wäre die durch das Formelbild **40b** angedeutete. Es ist jedoch auch denkbar, dass sich **40a** über das entsprechende Nitril-isonitril thermisch in das Glutarodinitril umwandelt. Das Auftreten des Konstitutionstyps des Crotononitrils weist darauf hin, dass ein entsprechender Teil der Reaktion *via* das Zwischenprodukt **45c** läuft, was eine vorgängige  $\beta$ -Elimination der endständigen CN-Gruppe voraussetzt. Eine solche  $\beta$ -Elimination wird zum dominanten Prozess, wenn das Pyrolyserohr nicht nur mit Quarz-Ringen, sondern zusätzlich mit *Zeolith* (3 Å oder 4 Å)-Stückchen beschickt wird. Wie grundlegend verschieden die Pyrolysen von **40** über Quarz einerseits und über *Zeolith* (3 Å) andererseits bei ansonst im wesentlichen gleichen Bedingungen verlaufen, zeigen die beiden in *Schema 17* aufgeführten Experimente; in letzterem ist Pyrrol das dominierende Hauptprodukt einer überraschend sauber ablaufenden Reaktion. Wie diese und andere (in späteren Veröffentlichungen zu beschreibende) Experimente [2] nachweisen, verhalten sich *Zeolithe* unter den Bedingungen der FVP als hervorragende HCN-Abspaltungskatalysatoren. Die Chemie der sich aus Glutamindinitril und anderen  $\alpha$ -Aminonitrilen ableitenden Dimeroiden des Konstitutionstyps **40** wird dadurch wesentlich bereichert<sup>23</sup>). Zur Wirkungsweise der *Zeolithe* stellen wir uns vor, dass sie die Enamin- (oder Enaminat)-Bildung der Aldimin-Gruppe in **40** erleichtern und damit die Elimination der endständigen CN-Gruppe herbeiführen; im Zusammenhang mit dieser Frage ist die in orientierenden Experimenten gemachte Beobachtung relevant, wonach bei der Pyrolyse von **40** Pyrrol-Bildung bereits um 200° einsetzt, wenn den Quarz-Ringen der Pyrolyse-Rohrfüllung KOH-Plättchen beigefügt sind.

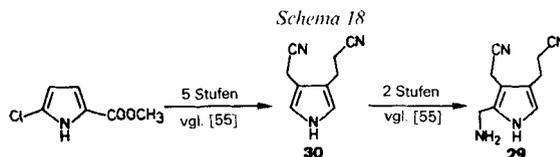
Da FVP über *Zeolithen* tendenziell tiefere Reaktionstemperaturen benötigen, haben wir nachträglich auch die Bildungsreaktion für Des(aminomethyl)porphobilinogen-dinitril **35**→**30** (*Schema 16*) unter solchen Bedingungen geprüft. Dabei bildeten sich jedoch, nicht ganz unerwartet, keine fassbaren Produkte. Der Grund hiezu ist durch das Ergebnis eines Testversuches belegt, in welchem das Pyrrol-Derivat **30** den Standardbedingungen der Pyrolyse über *Zeolith* (3 Å) unterworfen wurde. Dabei liessen sich weder Edukt **30** noch ein Produkt isolieren, jedoch die Bildung von 0,56 mol-Äquiv. HCN nachweisen (UV/VIS-spektroskopische Auswertung der Reaktion von freiem HCN mit [Aquo-cyano-cobyrinsäure-heptamethylester]-perchlorat). *Zeolith* bewirkt offenbar die Elimination einer CN-Gruppe aus **30**, und zwar zweifellos jener, welche Teil einer vinylogenen  $\alpha$ -Aminonitril-Gruppierung ist (Acetonitril-Seitenkette).

Die hier aufgezeigte Bildung von Pyrrol-Derivaten aus *N*-Alkyliden- $\alpha$ -aminonitril-Derivaten  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde erinnert an eine in der klassischen Pyrrol-Literatur beschriebene Synthese von 1,2-Diarylpyrrolen [60]. Bildungs- und Verhaltensweisen carbenoider Zentren des in den Formelbildern **40a** bzw. **45a** dargestellten Typs sind insbe-

<sup>23</sup>) Hierzu gehört vor allem die Bildung von 1,4-Dihydronicotinonitril bei der Pyrolyse von Glutamin-asparagindinitril-Dimeroiden (Arbeiten von *Bender* in unserem Laboratorium, vgl. [2]).

sondere aus Arbeiten von *Schmid* und Mitarbeitern [61] oder *Padwa* [62] bekannt. Der Chemie unserer Pyrrol-Bildung nahe liegen neulich insbesondere von *Grigg* [63] beschriebene Cycloadditionen und Cyclisierungen carbonyl-stabilsierter Ylid-Zwischenprodukte vom Typ **35a** (*Schema 15*). Wenn auch für die hier beschriebene pyrolytische Variante der Pyrrol-Bildung der Weg über carbenoide Zwischenprodukte als wahrscheinlich betrachtet wird, bleibt die Frage offen, ob alternative Reaktionsbedingungen existieren, in welchen eine Pyrrol-Bildung den ursprünglich betrachteten Weg über Ylide des Typs **35a** nimmt. Eine experimentelle Suche nach solchen (vermutlich spezifische Katalysatoren benötigenden, eventuell photochemischen) Wegen steht noch aus.

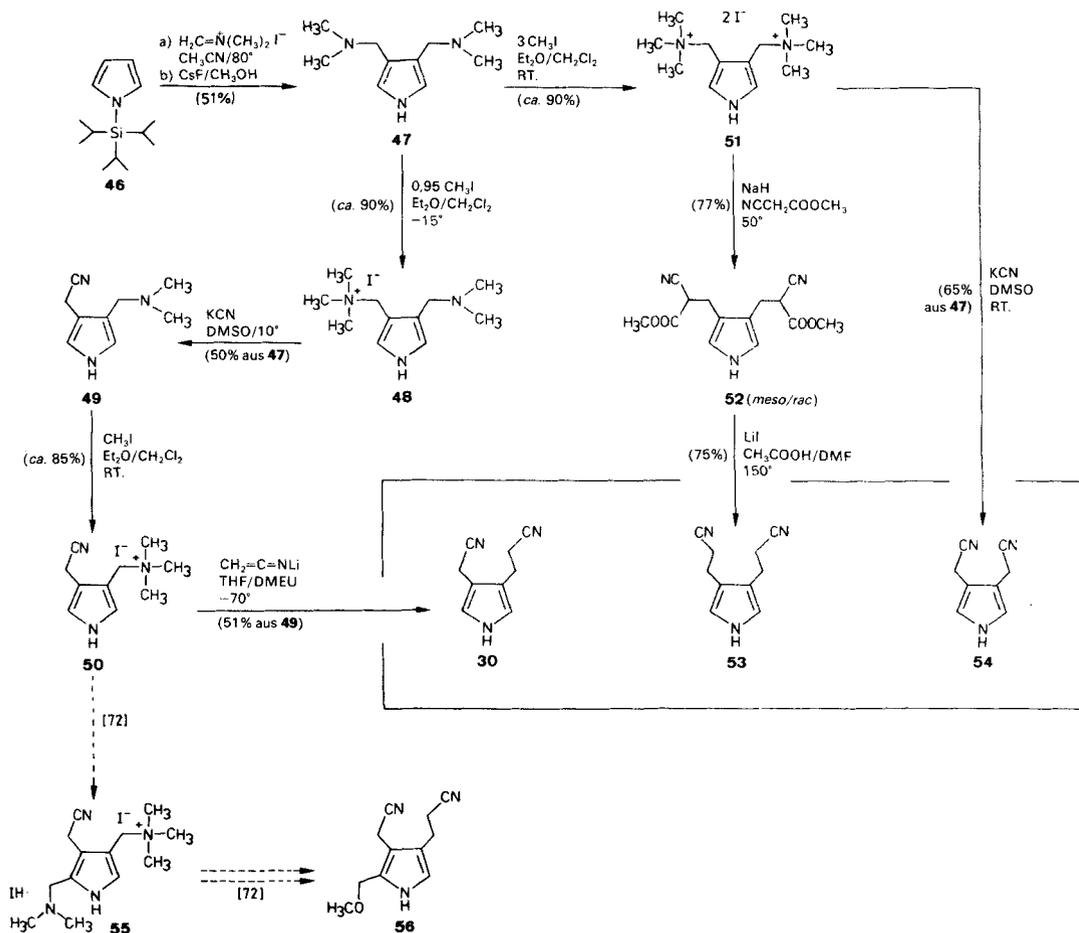
**F. Des(aminomethyl)porphobilinogen-dinitril (30): Herstellung aus Pyrrol.** – In der Bearbeitung der Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile pflegen wir wichtige Zwischenprodukte von Reaktionssequenzen, die innerhalb der gesteckten Rahmenbedingungen realisiert werden, zu Vergleichs- oder Nachschubzwecken jeweils auch durch nicht-rahmungebundene, dafür präparativ leistungsfähige Methoden herzustellen. Dies gilt insbesondere auch für das Des(aminomethyl)porphobilinogen-dinitril (**30**), von welchem für die in *Kap. G* beschriebenen Tetrameroidisierungs-Versuche grössere Mengen benötigt wurden. Unsere



ursprüngliche und bereits publizierte [55], im Rückblick eher umständliche Synthese dieser Verbindung war von 5-Chlorpyrrol-2-carbonsäure-methylester ausgegangen (vgl. *Schema 18*); ihr Kern war der mehrfache Gebrauch des aus den Arbeiten zur Vitamin-B<sub>12</sub>-Synthese stammenden, kristallinen *Mannich*-Reagens Dimethyl(methyliden)ammonium-iodids [64] als Vehikel der Einführung der beiden Cyanalkyl-Substituenten in den Pyrrol-Kern. Hier beschreiben wir eine präparativ einfachere Variante, die vom unsubstituierten Pyrrol ausgeht. Diese Möglichkeit hat sich aus dem kürzlich von *Muchowski* und *Sola* [65] publizierten Befund ergeben, wonach die (i-Pr)<sub>3</sub>Si-Gruppe (im Unterschied z. B. zur Ph<sub>3</sub>Si-Gruppe [55]) die präparativ verwendbare Eigenschaft aufweist, als Sperrgruppe am N-Atom des unsubstituierten Pyrrols elektrophile Substitutionsreaktionen an den beiden benachbarten  $\alpha$ -Stellungen zu verhindern und sie in die  $\beta$ -Stellungen zu leiten. Die im *Schema 19* zusammengefasste Synthese von **30** aus 1-(Triisopropylsilyl)-1*H*-pyrrol (**46**) eröffnet durch einfache Variation der Reaktionsstufen zugleich auch noch eine ergiebige Herstellung der beiden Pyrrol-Derivate **53** und **54**, in denen die beiden  $\beta$ -Stellungen des Pyrrol-Kerns symmetrisch durch zwei 2-Cyanethyl- bzw. zwei Cyanmethyl-Gruppen substituiert sind; solche Pyrrol-Derivate haben uns auch in anderem Zusammenhang interessiert (vgl. [66]).

Das in praktisch quantitativer Ausbeute durch Silylierung von Natrium-pyrrolat mit Triisopropylchlorosilan zugängliche **46** [65] lieferte bei der Umsetzung mit 2,5 mol-Äquiv. Dimethyl(methyliden)ammonium-iodid [64] in siedendem trockenem CH<sub>3</sub>CN und anschliessender Desilylierung mit CsF in CH<sub>3</sub>OH bei RT. selektiv das kristalline  $\beta,\beta$ -disubstituierte Pyrrol-Derivat **47**; geringe Mengen des entsprechenden Monosubstitutionspro-

Schema 19

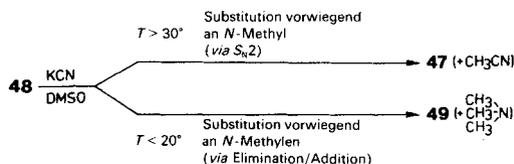


dukts liessen sich auf Grund von dessen Wasserlöslichkeit bei alkalischem pH extraktiv leicht vom Hauptprodukt **47** abtrennen. Die Konstitutionszuordnung als  $\beta,\beta$ -Disubstitutionsprodukt **47** fusst auf den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, welche beide eine symmetrisch erfolgte Disubstitution anzeigen; das isomere  $\alpha,\alpha$ -Disubstitutionsprodukt ist bekannt [67]. Bemerkenswerterweise ist das Gelingen der selektiven  $\beta,\beta'$ -Substitution **46**→**47** von der Natur des Gegenions des zur Verwendung gelangenden Mannich-Salzes abhängig: das (heute) leichter zugängliche und billigere Dimethyl(methylen)-ammonium-chlorid [68] erwies sich in diesem speziellen Fall als unbrauchbar, da es (offenbar) während der Umsetzung Desilylierung herbeiführt, womit die kinetisch raschere  $\alpha$ -Substitution einsetzt.

Durch vorsichtige Umsetzung des Diamins **47** mit 0,95 mol-Äquiv.  $\text{CH}_3\text{I}$  bei tiefer Temperatur gelang es, ein Alkylierungsprodukt zu erhalten, das nebst dem Bis(ammonium)-Salz **51** vor allem das Mono-ammonium-Salz **48** enthielt. Nach Reaktion eines

solchen Gemisches mit KCN in DMSO bei 10° liess sich das gewünschte Dimethylaminomethyl-pyrrol-acetonitril **49** als Hauptprodukt (50%) nebst 16% Edukt **47** und 15% Pyrrol-bis(acetonitril) **54** isolieren; die unterschiedliche Basizität der Komponenten ( $pK(\mathbf{47}) = 10,7$ ;  $pK(\mathbf{49}) = 9,5$  in  $H_2O$ ) ermöglichte deren Trennung durch extractive Verfahren. Interessanterweise hing das Produktbild der Reaktion des Trimethylammonium-Salzes **48** mit  $CN^-$  in DMSO stark von der Reaktionstemperatur ab (vgl. *Schema 20*); lag diese über *ca.* 30°, so bildete sich (offenbar durch  $S_N2$ -Substitution an einer  $CH_3$ -Gruppe der Ammonium-Gruppierung) hauptsächlich das Edukt **47** zurück. Die auffallend hohe Temperaturempfindlichkeit des Reaktionsverlaufs spricht für die Richtigkeit der Annahme, dass die beiden Substitutionen **48**→**49** und **48**→**47** nicht durch den gleichen Reaktionstyp zustandekommen, d. h. dass erstere *via* Elimination (von  $(CH_3)_3N$ ) und Addition (von  $CN^-$ ) abläuft<sup>24</sup>).

Schema 20



Die Umwandlung der Dimethylaminomethyl-Gruppe von **49** in eine Cyanethyl-Gruppe zur Gewinnung der Zielverbindung **30** gelang durch Umsetzung des *N*-Methylierungsprodukts **50** mit dem Li-Salz von  $CH_3CN$  bei  $-70^\circ$  in *N,N'*-Dimethyl-ethylenharnstoff (DMEU [70]). Dieses Verfahren hatten wir im Zuge der Bearbeitung der früheren Variante der Herstellung von **30** ausgearbeitet [55]; die Reaktion läuft zweifelsohne *via* Elimination von  $(CH_3)_3N$  zum Azafulven-Zwischenprodukt und anschliessender Addition des Acetonitrilat-Anions ab.

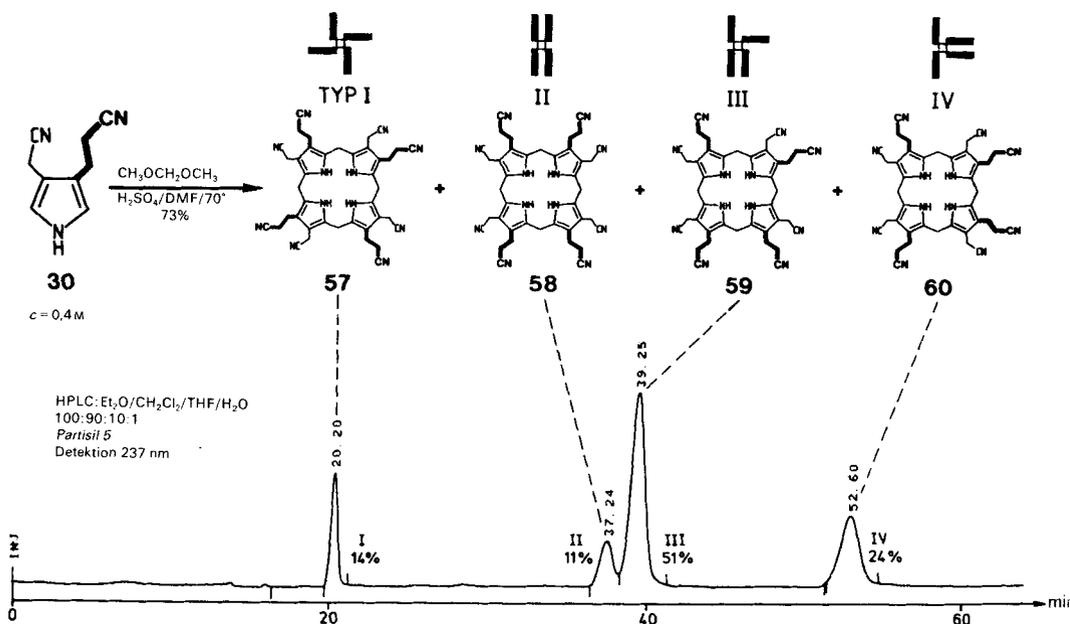
Unmittelbar neben dem eben besprochenen Syntheseweg liegen einfache Zugänge zu den symmetrisch substituierten Pyrrol-dinitrilen **53** und **54**. *N*-Methylierung von **47** mit einem Überschuss von  $CH_3I$  führt zum Bis(ammonium)-Salz **51**, welches mit KCN umgesetzt, das Bis(acetonitril) **54** liefert, durch Reaktion mit Na-Salz von Cyanessigsäure-methylester<sup>25</sup>) und nachfolgende halolytische Esterspaltung [71] und Decarboxylierung jedoch das Bis(propionitril) **53** ergibt. Schliesslich ist – einer Anregung von *Leumann et al.* folgend [72] – beobachtet worden, dass Umsetzung des Ammonium-Salzes **50** mit Dimethyl(methyliden)ammonium-iodid selektiv zu **55** und damit zum Konstitutionstyp des Porphobilinogen-dinitrils führt; die entsprechenden Reaktionsstufen **50**→**55**→**56** werden in einer nachfolgenden Arbeit im Detail beschrieben werden [72].

<sup>24</sup>) Für eine Übersicht über frühere Beispiele der Substitution von  $(CH_3)_3N$  an *N*-methylierten pyrrolischen *Mannich*-Basen vgl. [69].

<sup>25</sup>) Infolge Unlöslichkeit des Bis(ammonium)-Salzes **51** in Lösungsmitteln wie THF bei  $-70^\circ$  misslangen Versuche zur direkten Überführung von **51** in **53** mit Lithium-acetonitrilat. Die Einhaltung der tiefen Reaktionstemperatur ist wegen der Unstabilität des Nitrilats bei Temperaturerhöhung für das Gelingen solcher Reaktionen Voraussetzung.

**G. Tetrameroidisierung von Des(aminomethyl)porphobilinogen-dinitril (30) zu den vier isomeren Uroporphyrinogen-octanitriolen 57–60.** – Das ursprüngliche Ziel der hier beschriebenen Arbeiten war die Herstellung der Uroporphyrinogen-octanitriole **59** und **57** (Typen III bzw. I; s. *Schema 21*) zum Zwecke der Untersuchung deren chemischen Verhaltens im Zusammenhang mit der Frage, ob es Reaktionsbedingungen gibt, welche eine Umwandlung dieser Porphyrinogene in Derivate mit Corrin-Struktur herbeizuführen imstande sind. Orientierende Untersuchungen mit solcher Zielrichtung [13] [17] hatten wir zuvor in der Modellreihe des Octaethylporphyrinogens durchgeführt; das bis dahin wichtigste Ergebnis dieser Versuche war die Auffindung des Reaktionstyps der (Porphyrinogen→Pyrrocorphin)-Tautomerisierung, welche eine direkte Verbindung zwischen den Strukturtypen der Porphyrinogene und der Corphine herstellt [18] [20]. Eine

Schema 21



Möglichkeit der (Corphin→Corrin)-Umwandlung wurde in einer Decamethyl-Modellreihe experimentell realisiert [14d, e]. Hier behandeln wir die Tetrameroidisierung des Pyrrol-dinitrils **30** zum statistischen Gemisch der vier Uroporphyrinogen-octanitriole, z. T. unter rahmengerechten Bedingungen, sowie die chromatographische Auftrennung der vier Isomeren und ihre spektroskopische Strukturzuordnung. Ergebnisse zur (Porphyrinogen→Pyrrocorphin)-Tautomerisierung in dieser Reihe werden in der Folgemitteilung [72] behandelt werden.

Zu den bedeutendsten Befunden der bioorganischen Porphyrinchemie gehört die Tatsache, dass der für die Biosynthese der Porphyrine zentrale Vorgang der Tetrameroidisierung des Porphobilinogens zu den Uroporphyrinogenen (Typen I und III) nicht nur enzymatisch, sondern bei geeigneten Bedingungen unter dem Einfluss von Säuren auch nicht-enzymatisch mit grosser Leichtigkeit abläuft [74] [75]. Entscheidendes Merkmal des enzyma-

tisch gesteuerten Prozesses ist die (unter Normalbedingungen der Biosynthese erfolgende) Umleitung der oligomerisierenden Reaktionsfolge zum Zwecke der selektiven Bildung des Typ-III-Isomeren [76]. Demgegenüber verfällt die nicht-enzymatische, durch Säure in wässriger Lösung ausgelöste Tetrameroidisierung des Porphobilinogens leicht in einen von Isomerisierungen des C-Gerüsts begleiteten, thermodynamisch kontrollierten Reaktionsverlauf, wobei sich – wie insbesondere *Mauzerall* [75] durch indirekte Analyse eines solchen Reaktionsprodukts<sup>26)</sup> gezeigt hat – das Gemisch der vier konstitutionsisomeren Uroporphyrinogene (Typen I–IV) ungefähr im statistisch zu erwartenden Mengenverhältnis [74] [75] [77] von 1:1:4:2 bildet.

Einstündiges Erhitzen von Des(aminomethyl)porphobilinogen-dinitril (**30**) auf 70° in 0,33M entgaster DMF-Lösung in Gegenwart von 5 mol-Äquiv. Formaldehyd-dimethylacetal und 2,3 mol-Äquiv. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ergab in 73% Ausbeute das Gemisch der vier konstitutionsisomeren Uroporphyrinogen-octanitride **57–60** (*Schema 21*). Für die Isolierung, Charakterisierung und Bearbeitung dieser Verbindungen entscheidend erwies sich deren Eigenschaft, an der Luft zwar autoxidationsempfindlich zu sein, dies jedoch in merklich geringerer Masse als es z. B. für Octaethylporphyrinogen [78] [79] zutrifft. Diese erhöhte Stabilität gegenüber O<sub>2</sub> ist eine an sich nicht unverständliche Folge der Häufung elektrophiler CN-Gruppen an der Molekül-Peripherie. *Schema 21* zeigt das analytische HPLC eines in solchen Tetrameroidisierungsrohprodukts (in AcOEt löslicher Anteil); es besteht im wesentlichen nur aus den vier isomeren Uroporphyrinogen-octanitriden **57–60**, und diese treten innerhalb der Fehlergrenze der UV/VIS-spektroskopischen Integration exakt in dem zu erwartenden statistischen Verhältnis auf. Das Reaktionsgemisch zeigt im DC – dem HPLC entsprechend – drei getrennte Zonen und lässt sich säulenchromatographisch an Silicagel (unter Luftausschluss) in drei Fraktionen auftrennen, von welchen die erste reines **57** (Typ I; Gew.-Ausb. 10%), die letzte reines **60** (Typ IV; Gew.-Ausb. 21%) und die Hauptfraktion ein Gemisch **59/58** (Typen III und II; Gew.-Ausb. 42%) enthalten. Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde ein solches Typ-III/II-Gemisch im HPLC aufgetrennt; für die Isolierung des Typ-III-Isomeren **59** im präparativen Maßstab eignete sich eher die fraktionierende Kristallisation aus CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wobei (leider) das Typ-III-Hauptisomer **59** (Schmp. 189°) leichter löslich ist als das Typ-II-Nebenisomer **58** (Schmp. 290°).

Die Konstitutionszuordnung der vier Isomeren beruht – über das Indiz des statistischen Mengenverhältnisses hinaus – auf dem Vergleich der vier <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (300 MHz), in welchen die Anzahl der jeweils auftretenden Singulett-Signale für die *meso*-CH<sub>2</sub>-Protonen sowie für die CH<sub>2</sub>-Protonen der Acetonitril-Seitenketten als Konsequenz der unterschiedlichen konstitutionellen Symmetrie für die Konstitution der vier Isomeren spezifisch sind.

In *Fig. 1* (oberer Teil) sind die erwartete und die beobachtete Anzahl der Signale für die CH<sub>2</sub>-Gruppen einander gegenübergestellt. Des weitern zeigt *Fig. 1* einen Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Typ-III-Isomeren **59** in (D<sub>5</sub>)Pyridin, wo Singulett-Signale aller 4 CH<sub>2</sub>(*meso*)-Gruppen wie aller 4 CH<sub>2</sub>CN-Gruppen (A) voneinander getrennt auftreten. Eine partielle Zuordnung der CH<sub>2</sub>(*meso*)-Signale ergibt sich daraus, dass im NOE-Experiment das CH<sub>2</sub>(*meso*)-Singulett bei 4,035 ppm mit zwei CH<sub>2</sub>CN-Singulett (3,77 und 3,83 ppm) korreliert, während dies das CH<sub>2</sub>(*meso*)-Singulett bei 4,043 ppm mit keinem der CH<sub>2</sub>CN-Signale tut. Deshalb gehört das erste Signal zu CH<sub>2</sub>(20) (zwischen den Ringen A und D) und das zweite zu CH<sub>2</sub>(15) (zwischen den Ringen C und D; vgl. *Fig. 1*, unterer Teil).

<sup>26)</sup> Reaktionsbedingungen: 1N wässr. HCl, 98°, Luftausschluss [75]. Analysenmethode: Umwandlung des Gemisches der <sup>14</sup>C-markierten Uroporphyrinogene in die Gemische der vier Uroporphyrine bzw. vier Coproporphyrine und radiometrische Gehaltsbestimmung papierchromatographisch erhaltener Zonen von Typ I, II und (im Gemisch) III/IV.

Typ		I	II	III	IV
Verbindung		<b>57</b>	<b>58</b>	<b>59</b>	<b>60</b>
Anzahl der Singlett-Signale	(CH <sub>2</sub> CN)-Protonen	1 1 (CD <sub>3</sub> CN)	1 1 (CD <sub>3</sub> CN)	4 4 (D <sub>8</sub> )THF 4 (D <sub>5</sub> )Py	2 2 (D <sub>8</sub> )THF
	( <i>meso</i> -CH <sub>2</sub> )-Protonen	1 1	2 1 (breit)	4 3 (D <sub>8</sub> )THF 4 (D <sub>5</sub> )Py	3 2
Beobachtete Signale im Bereich 3,5–4,1 ppm (schematisiert)					
m: Singlett-Signale von ( <i>meso</i> -CH <sub>2</sub> )-Protonen A: Singlett-Signale von (CH <sub>2</sub> CN)-Protonen					

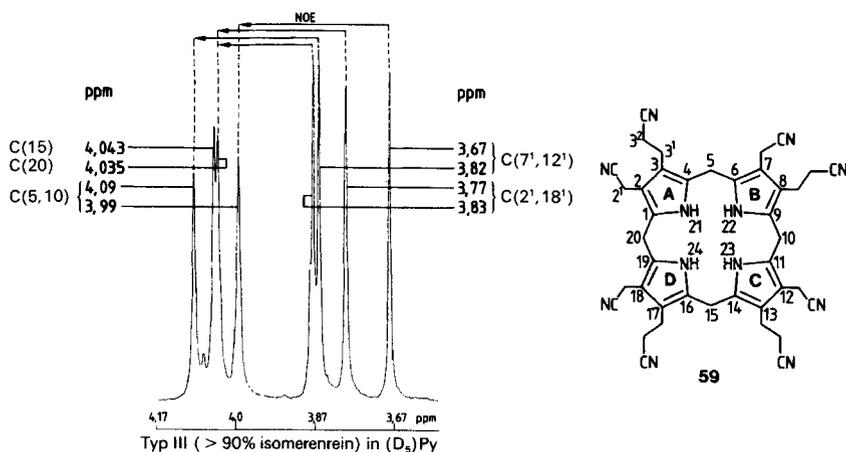
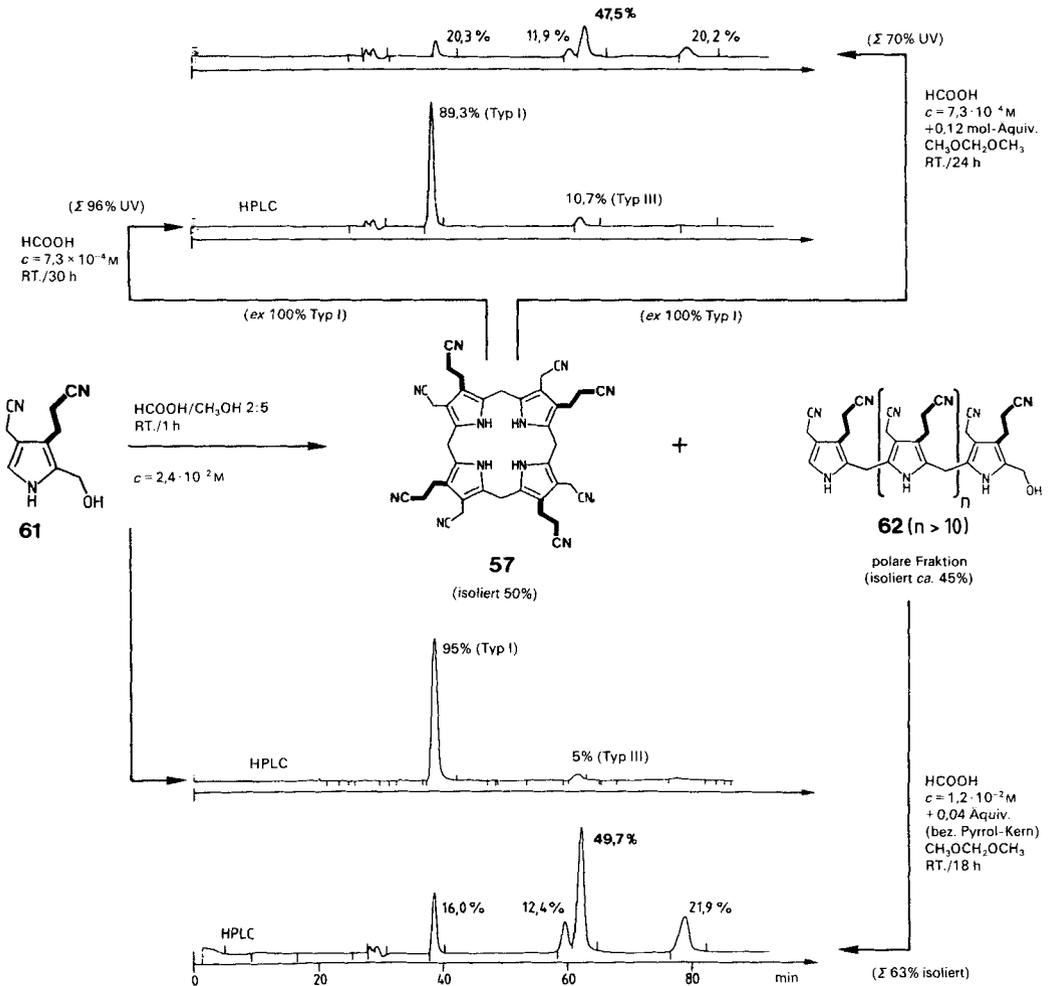


Fig. 1. Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Uroporphyrinogen-octanitride 57–60 vom Typ I–IV

Die Identität des Isomeren mit geringster HPLC-Laufzeit ist unabhängig durch den Befund belegt, dass es (nebst ca. 5% Typ III) als Hauptprodukt der Tetrameroidisierung des (Hydroxymethyl)pyrrol-Derivats **61**<sup>27)</sup> in HCOOH/CH<sub>3</sub>OH bei RT. anfällt (vgl. *Schema 22*). Diese Umsetzung (bzw. ihr Analogon ausgehend vom leichter zugänglichen (Methoxymethyl)pyrrol-Derivat **56**, vgl. *Schema 19* und [72]) ist die für präparative Zwecke geeignete Herstellungsmethode für das Typ-I-Uroporphyrinogen-octanitrid **57**, wiewohl dieses Isomer aus dem statistischen Tetrameroidisierungs-Gemisch chromatographisch von allen vier Isomeren am leichtesten abtrennbar ist. Offenbar ist das vom natürlichen Uroporphyrinogen in wässrig-saurer Lösung her bekannte Verhaltensmuster der leicht erfolgenden Äquilibrierung in das Gemisch der vier Isomeren [74] [75] (aus

<sup>27)</sup> Die Herstellung des Pyrrol-Derivats **61** ist in [55] beschrieben.

Schema 22

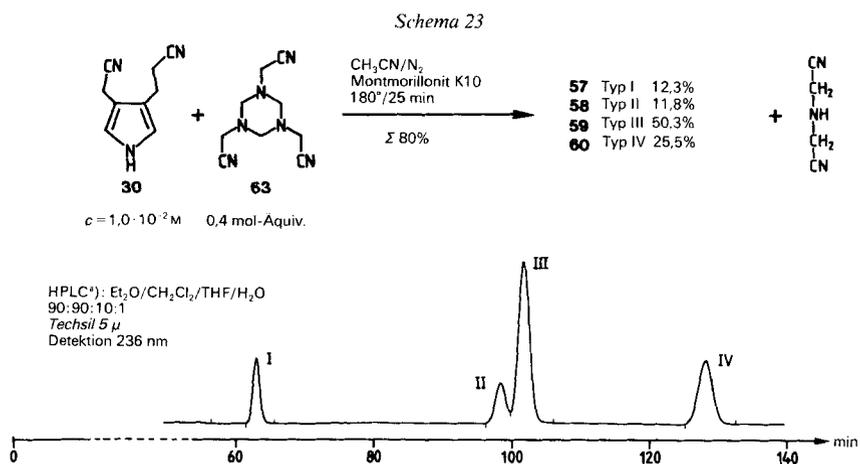


wiederum nicht unverständlichen Gründen, vgl. oben) nicht ohne weiteres auf die Octanitri-  
 tril-Reihe übertragbar. In einem von HPLC-reinem Typ-I-Isomer **57** ausgehenden, im  
 HPLC verfolgten Äquilibriumsexperiment in HCOOH bei RT. waren nach 30 h 89%  
 des Edukts **57** unverändert (vgl. Schema 22), und nach 75 h waren nebst immer noch *ca.*  
 75% **57** die Isomeren **58** und **59** vom Typ II bzw. III zu *ca.* 25% und weniger als 3% des  
 Typ-IV-Isomeren **60** nachweisbar. Wir konnten indessen nachweisen, dass in diesem  
 Medium die Äquilibriumierung durch geringe Mengen eines geeigneten Formaldehyd-Äquiv.  
 wirkungsvoll katalysiert wird. Ein analoges Experiment wie das vorerwähnte, jedoch in  
 Gegenwart von 0,12 mol-Äquiv. Formaldehyd-dimethyl-acetal durchgeführt, zeigte nach  
 24 h die nahezu statistische Verteilung der vier Uroporphyrinogen-octanitri-  
 le **57–60** (vgl. Schema 22); unter solchen Bedingungen sank allerdings auch der Gesamtgehalt am

Gemisch der Isomeren auf 70% ab. Im Gegensatz zu Formaldehyd-dimethyl-acetal erwies sich das Pyrrol-Derivat **61** unter solchen Bedingungen nicht als Äquilibrierungskatalysator.

Ein gewichtiger Teil des Reaktionsgemisches, das jeweils bei der oben erörterten Tetrameroidisierung des Pyrrol-Derivats **61** anfiel, ist ein sehr polares Material, dem wir insbesondere auf Grund seiner  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten (vgl. *Exper. Teil*) den Konstitutionstyp **62** eines linearen Oligomeren zuschreiben. Dieser Annahme entsprechend, liess sich solches Material unter dem Einfluss von katalytischen Mengen (0,04 Äquiv. pro Pyrrol-Ring) Formaldehyd-dimethyl-acetal und  $\text{HCOOH}$  in 63% Ausbeute in das (ungefähr) statistische Gemisch der vier Uroporphyrinogene **57–60** überführen (vgl. *Schema 22*).

Im Zuge unserer Untersuchungen zur Tetrameroidisierung von Des(aminomethyl)-porphobilinogen-dinitril (**30**) haben wir uns auch der Aufgabe gestellt, diese Reaktion rahmengerecht (im Sinne der Erörterungen in *Kap. B*) durchzuführen. Die Einschränkungen in der Wahl der Reaktionsumstände betrafen hier die Natur des Formaldehyd-Äquiv., jene des Katalysators und das Reaktionsmedium. *Schema 23* illustriert eine experimentelle Lösung, die sowohl vom Standpunkt der Rahmenvoraussetzungen wie auch aus rein chemischer Sicht als nahezu perfekt erscheint: Halbstündiges Erhitzen auf  $180^\circ$  von **30** in entgastem  $\text{CH}_3\text{CN}$  zusammen mit 0,4 mol-Äquiv. *N*-Methylidenglycin-nitril-Trimer (**63**)<sup>28</sup> in Gegenwart von 10 Gewichtsteilen des Tonminerals *Montmorillonit K10*<sup>29</sup> ergab ein Rohprodukt, das an im HPLC erfassbaren, UV-aktiven Komponenten ausschliesslich die vier Uroporphyrinogen-octanitrile **57–60** enthielt, und zwar im perfekt statistischen Verhältnis in einer (durch Flächenvergleich bestimmten) Reaktionsausbeute von  $79 \pm 2\%$  (vgl. das HPLC des Rohprodukts in *Schema 23*). Die Isomeren **57** und **60** vom Typ I bzw. Typ IV wurden nach Säulenchromatographie in kristalliner Form isoliert



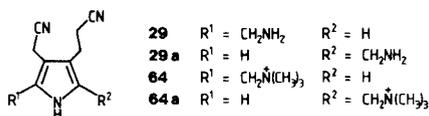
<sup>28</sup>) Kristallines Hexahydro-1,3,5-triazin-1,3,5-tris(acetonitril) (Reaktionsprodukt aus  $\text{NH}_3$ ,  $\text{HCHO}$  und  $\text{HCN}$  [80], auch 'Methylenimino-acetonitril' genannt [81]). Das echte (monomere) 2-(Methylidenamino)acetonitril ist eine äusserst instabile Verbindung, welche z. B. nach Thermolyse des Trimeren über Molekularsieb spektroskopisch beobachtet werden kann (vgl. [2], S. 20 und 117, sowie [82]).

<sup>29</sup>) *Montmorillonit K10* (Fluka AG), 220–270  $\text{m}^2/\text{g}$ , zuvor im Hochvakuum 4 h bei  $350^\circ$  aktiviert.

(Ausbeute 84 bzw. 89% bezogen auf HPLC-Gehalte) und die Isomeren **58/59** als (1:4)-Gemisch (80%) identifiziert. Nebst bei der Chromatographie nicht laufendem, polarem Material (16 Gew.-%) wurde als Folgeprodukt des eingesetzten Reagens das 2,2'-Iminobis(acetonitril) ('Di(glycin-nitril)') nachgewiesen.

Die Reaktion lief auch bei RT. ab; dabei benötigte sie aber für einen Umsatz von ca. 20% eine Reaktionsdauer von einer Woche. Unterwarf man reines Isomer **57** (Typ I) den Tetrameroidisierungsbedingungen ( $c = 2,5 \cdot 10^{-3}$  M, 30 Gew.-Äquiv. *Montmorillonit K10*, 6 mol-Äquiv. **63**, kein **30**, 180°, 30 min), so stellte man keine Spur einer Äquilibration von Typ I in die drei anderen Typen fest.

*N*-Methylidenglycin-nitril-Trimer **63** ist unter den obigen und ähnlichen Reaktionsbedingungen ein viel besserer CH<sub>2</sub>-Lieferant für die Tetrameroidisierung von **30** als dies z. B. Hexamethylentetramin (= Urotropin = 1,3,5,7-Tetraazatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan) ist. In vergleichenden Versuchen hat sich unter diversen Tonmineralien (*Montmorillonite K10*<sup>30</sup>) und KSF<sup>30</sup>), *H-Mordenit*<sup>31</sup>), *Sepiolit*<sup>31</sup>), *Ittapulgit*<sup>31</sup>)) *Montmorillonit K10* als weit-aus wirksamster Katalysator erwiesen; *Zeolithe* (4 Å, 10 Å)<sup>30</sup>) waren inaktiv. Die Aktivität dürfte im wesentlichen eine Frage der Azidität sein; TsOH erwies sich unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen als sehr wirksamer Katalysator.



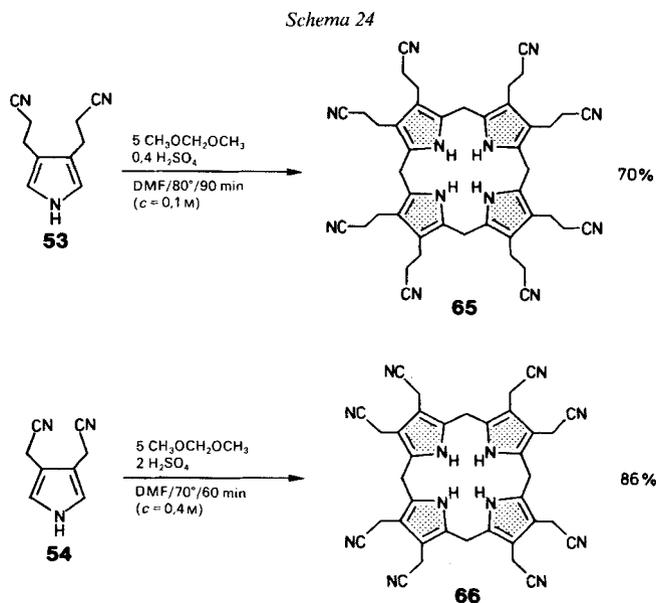
Wie sehr die Bildung des statistischen Gemisches der vier Uroporphobilinogen-octanitrile ein kinetisch und thermodynamisch begünstigter Prozess ist, illustriert eine Versuchsreihe, in welcher ein (1:1)-Gemisch der (Aminomethyl)pyrrol-Derivate **29** und **29a** (Herstellung vgl. [55]) in entgastem CH<sub>3</sub>CN bei 130° in Gegenwart von konstanten Mengen *Montmorillonit K10* oder TsOH bei verschiedenen Anfangskonzentrationen von **29/29a** umgesetzt wurde. Halbstündiges Erhitzen von **29/29a** auf 130° bei einer Konzentration von  $1,0 \cdot 10^{-2}$  M in Gegenwart von 20 Gew.-Äquiv. bzw. 3 mol-Äquiv. Katalysator ergab das statistische Gemisch der Uroporphyrinogene **57–60** in rund 50% Ausbeute. Bei den Rohprodukten von Experimenten, die mit fallender Edukt-Konzentration, sonst aber gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, war das charakteristische HPLC-Bild der Uroporphyrinogene bis hinunter zu Anfangskonzentrationen von **29/29a** von  $1,0 \cdot 10^{-5}$  M noch klar vorhanden (geschätzte Ausbeuten um 10%) und bei  $1,0 \cdot 10^{-6}$  M eben gerade noch erkennbar. *Diese Grenzkonzentration entspricht einem Reaktionsmedium, in welchem 1 mg Pyrrol-Vorläufer in 5 l CH<sub>3</sub>CN gerade noch tetrameroidisiert.* Es handelt sich hier nicht um einen spezifischen Konzentrationseffekt des *Montmorillonits*, denn das Phänomen trifft auch für die Katalyse mit TsOH zu.

Verschiedene Beobachtungen bezeugen, dass in der Porphobilinogen-dinitril-Reihe die α-Hydroxy- oder α-Alkoxy-methyl-Derivate zur Tetrameroidisierung in Säure als Lösungsmittel geeigneter sind als entsprechende Aminomethyl-Derivate. Unter den in der Literatur gegebenen Bedingungen der Tetrameroidisierung von 2-(Dimethylamino-

<sup>30)</sup> Bezogen von *Fluka AG*, Buchs.

<sup>31)</sup> Wir danken Dr. *K. H. Laube* (Chemische Fabrik, Uetikon) für die Überlassung dieser Materialien.

methyl)-3,4-diethylpyrrol zum Octaethylporphyrinogen [78] [83] hatten wir in orientierenden Vorversuchen mit dem Gemisch der (Trimethylammonio)methyl-Derivate **64/64a** keine Tetrameroidisierung beobachtet, ebensowenig wie unter den Bedingungen (HCOOH, RT.), unter welchen das Hydroxymethyl-Derivat **61** (Schema 22) zu **57** reagiert. Unplausibel ist dies nicht: ein Ammonium-Salz ist ein thermodynamisch weniger geeigneter Carbeniumion-Vorläufer als ein entsprechendes Oxonium-Salz, und als Substrat einer elektrophilen Substitution ist ein neutrales [Hydroxy(bzw. alkoxy)-methyl]pyrrol-Derivat reaktiver als ein entsprechendes positiv geladenes Ammonium-Derivat.

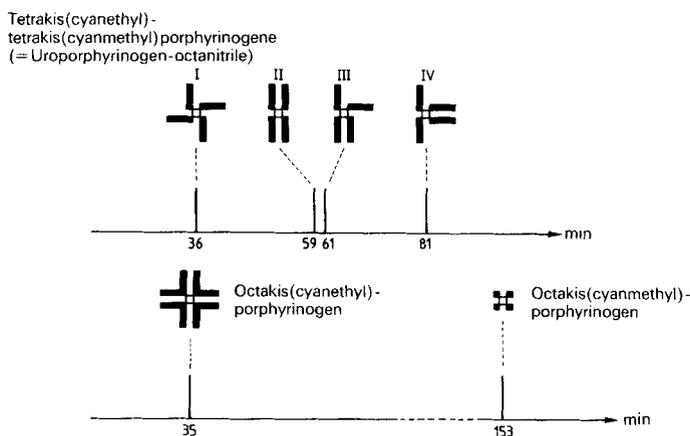


Schema 24 orientiert über die Tetrameroidisierung der beiden im Zusammenhang mit Schema 19 erwähnten symmetrisch substituierten Pyrrol-Derivate **53** und **54**. Lehrreich war hier die Beobachtung, dass im Reaktionsmilieu, in dem das *Bis*(acetonitril) **54** in hoher Ausbeute zu **66** tetrameridierte, das (im Pyrrol-Kern nukleophilere) *Bis*(propionitril) **53** überhaupt kein Porphyrinogen bildete, sondern inert weniger min in ein schwarzes Gemisch polaren Materials umgewandelt wurde. Die präparative Lösung des Problems bestand in der Verwendung von 0,4 statt 2,0 mol-Äquiv. des Katalysators  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Damit sind die vollsymmetrischen Porphyrinogen-octanitride **65** und **66** leicht zugängliche Zwischenprodukte einer Synthese von Derivaten der erstmals von Franck *et al.* [84] beschriebenen Reihe der Porphyrin-octaessigsäuren bzw. -octapropionsäuren<sup>32)</sup>. Darüberhinaus haben uns die beiden symmetrischen Porphyrinogen-octanitride als wert-

<sup>32)</sup> Vgl. die Herstellung der den Porphyrinogenen **65** und **66** entsprechenden Nickel(II)-isobacteriochlorinat-Komplexe in [4], S. 175 und 179. Zur praktisch quantitativen Dehydrierung der Uroporphyrinogen-octanitride mit DDQ zu den Porphyrinen und anschließender Methanolyse der CN-Gruppen (Untersuchungen in Zusammenarbeit mit Iwanowski) vgl. [3].

volle Vergleichsmodelle bei der Untersuchung der chemischen Eigenschaften der Uroporphyrinogen-octanitrile gedient (vgl. unten, sowie [72]).

Mit der hier in den *Schemata 21–23* dokumentierten HPLC-Trennung der vier Uroporphyrinogen-octanitrile **57–60** ist es erstmals gelungen<sup>33)</sup>, die vier uroporphinoiden Konstitutionstypen auf der Oxidationsstufe der Porphyrinogene chromatographisch zu trennen und damit die Voraussage der statistisch begründeten Zusammensetzung des Isomerengleichgewichts [74] [75] [77] experimentell direkt und eindeutig zu dokumentieren. Was die Typenbezeichnung (I–IV) der Uroporphyrinogene betrifft, so ist diese seinerzeit von *Fischer* und *Bartholomäus* [87] rein willkürlich den vier formal möglichen Konstitutionstypen der Uroporphyrin-Struktur zugeordnet worden. Es erweist sich nun als amüsanter Zufall, dass die in unserer Arbeit konsistent beobachtete, spezifische HPLC-Elutionsreihenfolge der vier Uroporphyrinogen-octanitrile exakt der *Fischer*-schen Numerierung entspricht. Im übrigen bietet diese Elutionsreihenfolge ein Stück lehrreicher Information zur Frage, welche strukturelle Faktoren bei solchen Systemen die chromatographische Selektion bestimmen. *Fig. 2* vergleicht unter identischen HPLC-Bedingungen ermittelte Retentionszeiten der vier Uroporphyrinogen-octanitrile **57–60** sowie der symmetrischen Octanitrile **65** und **66**. Vorab sticht die drastisch längere Retentionszeit der Octakis(cyanmethyl)-Verbindung gegenüber der Octakis(cyanäthyl)-Verbindung ins Auge. Erstere ist gegenüber der letzteren zweifelsohne die generell *elektrophilere* Verbindung, ihre Pyrrol- $\pi$ -Systeme sind weniger nukleophil und ihre NH-Protonen sind acider. Plausiblerweise liegen die Retentionszeiten der Uroporphyrinogen-octanitrile zwischen den beiden Extremen. Dabei überrascht allerdings, dass der Typ I in seiner Retentionszeit so nahe an die Octakis(cyanäthyl)-Verbindung herankommt. Was den Typ I von seinen Isomeren heraushebt, ist seine Symmetrie. Demgegenüber ist das Isomer mit der längsten Retentionszeit, Typ IV, das Isomer mit dem (vermutlich) grössten Dipolmoment. Es ist diese Eigenschaft, welche der dominante Selektionsfaktor der Trennung der vier Isomeren zu sein scheint. Dabei wirft die nicht unbeträchtliche Retentions-

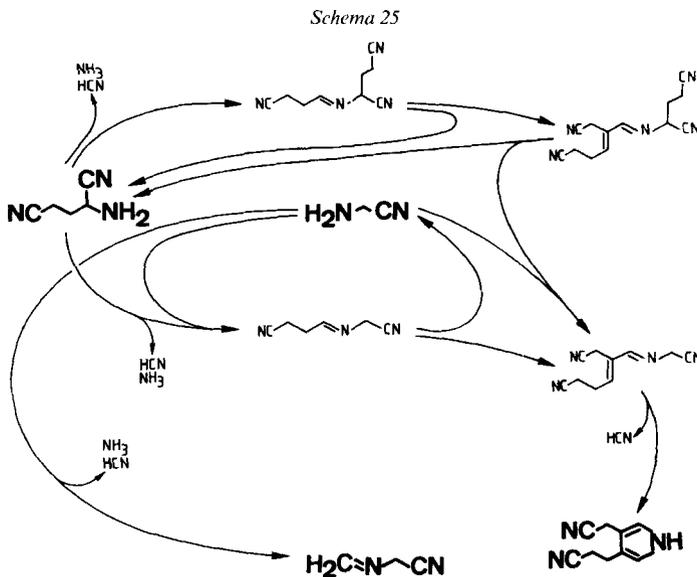


*Fig. 2.* Vergleich der Retentionszeiten im HPLC der Uroporphyrinogen-octanitrile **57–60** vom Typ I–IV und von 2,3,7,8,12,13,17,18-Porphyrinogen-octapropionitril (**65**) bzw. -octaacetonitril (**66**)

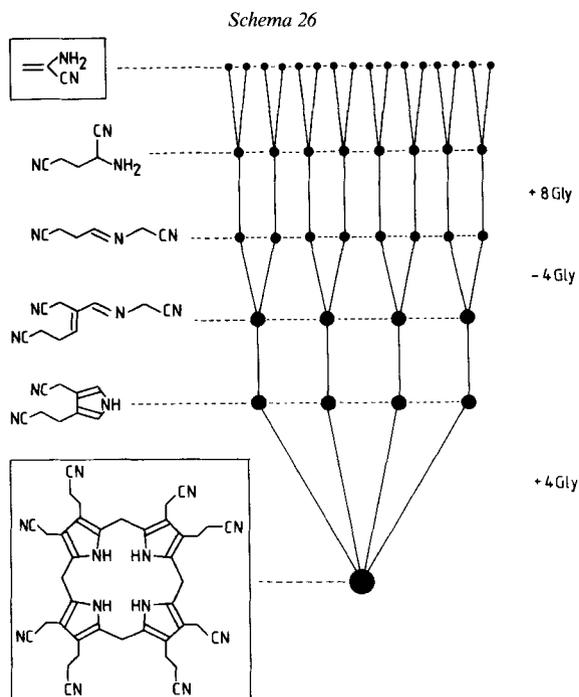
<sup>33)</sup> Über HPLC-Trennungen von Uroporphyrin- und Coproporphyrin-Isomeren vgl. [85] bzw. [86].

differenz der beiden Dipol-freien Typen I und II die Frage auf, ob Identität der Substituenten an benachbarten 'peri'-Stellungen, d. h. Parallelität von Acetonitril- bzw. Propionitril-Seitenketten retentionsverlängernd wirkt. Insofern nicht nur die pyrrolischen Bezirke, sondern auch die Nitril-Funktionen an selektionierenden Adsorptionsvorgängen teilnehmen, erscheint ein solcher synergistischer Effekt nicht unplausibel; er lässt an die Möglichkeit entsprechend selektionierender chemischer Reaktionen denken.

**H. Zusammenfassung und Ausblick.** – Die *Kap. D, E* und *G* dieser Arbeit enthalten die Beschreibung einer Reaktionssequenz, welche im wesentlichen innerhalb des Bereichs der im *Kap. B* erörterten, restriktiven Rahmenvoraussetzungen ausgehend von 2-Amino-2-propennitril (**3**) zum statistischen Gemisch der vier isomeren Uroporphyrinogen-octanitrile **57–60** führt. Die *Schemata 25* und **26** heben in stilisierter Form verschiedene Aspekte dieser Reaktionssequenz nochmals hervor. Die Uroporphyrinogene erscheinen in diesem Reaktionsrahmen als Abkömmling des Glycinnitrils und des (racemischen) Glutamindinitrils (**21**), wobei diese letztere Verbindung intrinsisch ein Photodimer von **3** darstellt. Die Reaktionsstufen zwischen **21** und den Substraten der Tetrameroidisierungsreaktion illustrieren einige grundlegende Charakteristika der Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile unter Ausschluss von  $H_2O$  und molekularem Sauerstoff (*Schema 25*): Der fortschreitende



Aufbau zunehmend komplexerer Molekül-Strukturen schafft keine Abfallprodukte, sondern regeneriert immer wieder  $\alpha$ -Aminonitril-Edukte nebst  $HCN$  und  $NH_3$ , welche ihrerseits Baustoffe der  $\alpha$ -Aminonitrile sind; sämtliche Produkte am Reaktionsweg bleiben auf der Oxidationsstufe der  $\alpha$ -Aminonitrile, d. h. es finden vorab weder Oxidationen noch Reduktionen statt, sondern es handelt sich bei allen Stufen um im Grunde thermisch induzierbare Reaktionen. *Schema 26* betont mit seiner Graphik den Blickwinkel, welcher in der Reaktionsfolge zum Strukturtyp der Uroporphyrinogen-octanitrile vor allem den stufenweisen fortschreitenden Oligomeroidisierungsprozess erkennen lässt.



Dieser Aspekt erscheint deshalb von Belang, weil in der Molekül-Synthese der Prozess-typ der Oligomeroidisierung immer dann die Strategie der Wahl ist, wenn es darum geht, grosse Moleküle mit dem Minimum an Mitteln aufzubauen. Die Biosynthese, inklusive der Biosynthese der Porphinoide, bietet eindrucklichste Beispiele dieses Prinzips.

Es besteht kaum ein Zweifel, dass innerhalb des Edukt- und Reaktionsrahmens, der durch die Reaktionssequenz der *Schemata 25* und *26* abgesteckt ist, noch alternative Reaktionswege zu Uroporphyrinogen-octanitrid-Vorläufern (die Nitril-Form des Porphobilinogens inbegriffen) existieren. Diese experimentell aufzufinden, darf als lohnendes Ziel zukünftiger Untersuchungen gelten.

Alles, was wir heute über die Biosynthese, Chemosynthese sowie über die Chemie des Strukturtyps der Uroporphyrinogene wissen, drängt zur Auffassung, dass der Ursprung dieses Strukturtyps durch das Nadelöhr der Tetrameroidisierung entsprechend substituierter, monopyrrolischer Vorläufer hindurch erfolgt sein muss, d. h. *aus chemischer Sicht existiert der Strukturtyp der Uroporphinoide kraft der Existenz der zum Strukturtyp der Uroporphyrinogene führenden Tetrameroidisierung*. Die ausserordentliche Bereitschaft, mit der dieser Reaktionstyp auch nicht-enzymatisch verläuft (vgl. auch die früheren Beobachtungen von *Cookson* [74] und *Mauzerall* [75]) macht die Entstehung der Uroporphyrinogene durch säurekatalysierte Tetrameroidisierung von Porphobilinogen und verwandter monopyrrolischer Vorläufer zu einem Musterbeispiel der Fähigkeit eines komplexen Biomolekül-Strukturtyps zum intramolekular kodierten Selbstaufbau. Das bereits bekannt gewesene [74] [75] [77], jedoch in dieser Arbeit erstmals klar dokumentierte Phänomen, wonach im Gleichgewicht der vier isomeren Uroporphyrinogene das

wenigst-symmetrische Isomer vom Typ III aus statistischen Gründen das Hauptprodukt darstellt, ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse. Die Tatsache, dass sämtliche, heute biologisch funktionellen Uroporphinoide eben diesem Typ III angehören, dessen biosynthetische Konstruktion, wie man heute weiss [76], eine beträchtliche Komplizierung und Ausweitung des Biosynthesewegs erfordert, ist nach verschiedenen Kriterien kaum ein Zufall, sondern sie fügt sich zwanglos in das Bild von der Cofaktor-Biosynthese, die sich am nicht-enzymatisch entstandenen, jedoch bereits biologisch funktionellen Cofaktorstruktur-Vorbild entwickelt hat<sup>34</sup>).

Das chemische Nadelöhr auf dem Wege zu den Uroporphinoiden macht diesen Strukturtyp innerhalb der Problematik der Herkunft der Biomoleküle zu einem Ausnahmefall. Für die Mehrzahl der Biomolekül-Strukturtypen dürfte gelten, dass der experimentelle Nachweis von potentiell präbiotischen Reaktionsfolgen nicht bedeuten kann, damit die Elemente einer detaillierten chemischen Theorie des Ursprungs dieser Strukturtypen beschafft zu haben; die Praxis der organischen Synthetik lehrt uns da zur Genüge, wie unabsehbar die Zahl der Reaktionsmöglichkeiten organischer Verbindungen tatsächlich ist, und wie extrem empfindlich deren Verhalten von Details der Umweltbedingungen abhängen kann. Der experimentelle Nachweis solcher Reaktionsfolgen hat vielmehr die Funktion einer gezielten Ausweitung unserer chemischen Kenntnisse in einer präbiotisch relevanten Richtung, die Funktion der Aufdeckung von bisher nicht eingesehenen strukturellen Zusammenhängen zwischen heutigen Biomolekülen und einer kleinen, problemgerechten Auswahl einfachster Edukt-Moleküle. Eine möglichst umfassende Kenntnis solcher Zusammenhänge wird zum Rahmen gehören müssen, den die organische Chemie in die Diskussion um chemische Modelle des Ursprungs des Biologischen einzubringen haben wird.

Unterstützung für diese Arbeit verdanken wir dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, der *Ciba-Geigy AG*, Basel, sowie der Firma *Firmenich & Co.*, Genf. Herrn Dr. J. Meili (MS-Gruppe des org.-chem. Laboratoriums der ETH, Leitung Prof. J. Seibl) danken wir für die Aufnahme der FAB-Massenspektren und Fr. B. Brandenberger für die Aufnahme der 300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren.

### Experimenteller Teil

**1. Allgemeines.** – AcOEt über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dest.; abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dest. über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>; CH<sub>3</sub>I (*Fluka, puriss.*), über Alox filtriert; 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; *Fluka, purum*); Dimethoxymethan (*Fluka, pract.*), dest.; Et<sub>3</sub>N (*Fluka, puriss.*); EtOH (*Fluka, puriss. p. a.*); KCN (*Merck, p. a.*); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (*Merck, p. a.*), H<sub>2</sub>O-frei; MeCN (*Fluka, purum*); abs. MeOH, über Mg(OMe)<sub>2</sub> 3 h unter Rückfluss gekocht, dest.; THF *Fluka purum*, vor Gebrauch über Na/Benzophenon dest.; TsOH · H<sub>2</sub>O (*Fluka, puriss. p. a.*). Handschuhkasten: *Dri-Lab DLX 001-S-P/Dri-Train HE-493, Vacuum Atmospheres Corp.*, Sauerstoffgehalt ≤ 5 ppm. *Pyrolyse-Apparatur* (vgl. *Karpf und Dreiding* [93]): Thermostatisierter horizontaler zylindrischer Ofen mit einem mit Füllkörpern bepackten Quarzrohr und Druckreguliersystem (Dreiweghahn, Nadelventil, Blasenähler mit Rückschlagventil) zum Einleiten eines schwachen N<sub>2</sub>-Stromes während bzw. zum Begasen nach der Pyrolyse (vgl. Abb. in [1], S. 79). Das Ende des Pyrolyse-Rohres wurde auf ca. 200° erwärmt (Heizband), um vorzeitige Kondensation des Pyrolysats zu vermeiden, das erst im mit flüssigem N<sub>2</sub> gekühlten Kühlfallengefäss (bzw. in manchen *Exper.* an einem mit H<sub>2</sub>O gekühlten Finger der Kühlfalle) kondensierte. Die Edukt-Zuführung erfolgte durch Umkondensieren aus einem angesetzten Kolben (leicht flüchtige Edukte) oder in einem Schiffchen mit Eisenkern, das in der kalten Zone des Pyrolyse-Rohres vor dem Ofen bereitgestellt und bei Erreichen der Pyrolysebedingungen (Druck, Temperatur) mit Hilfe eines

<sup>34</sup>) Über früher gemachte Äusserungen zu diesem Thema vgl. *Mauzerall* [88] und *Woodward* [89].

Magneten in die Offenöffnung verschoben wurde. Bei Pyrolyse über zeolith-haltigen Rohrfüllungen wurde diese zuvor 5 h bei 500° aktiviert (Austrieb von H<sub>2</sub>O). Aufarbeitung/Produktisolierung: Wenn keine abweichende Vorgangsweise beschrieben ist, wurden Reaktionsgemische mit org. Lsgm. verdünnt, mit H<sub>2</sub>O oder wässr. Lsg. ausgeschüttelt, die wässr. Phasen mit org. Lsgm. rückextrahiert, die vereinigten org. Lsg. getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert, i. RV. bei RT. bis ca. 40° von Lsgm. befreit und der Rückstand i. HV. (ca. 0,01–0,001 Torr) bei RT. getrocknet. Kristallite wurden vor Auswaage/Charakterisierung mehrere h i. HV. bei RT. getrocknet. Säulenchromatographie im 'flash'-Verfahren [90] auf Kieselgel (*Merck*, Typ 60, Korngrösse 0,040–0,063 mm), Kieselgel G (nach *Stahl* für DC, *Merck*, Typ 60) oder Alox (Aluminiumoxid *Woelm*, nähere Angaben im Text). DC: sofern nichts anderes erwähnt, Fertigplatten Kieselgel 60 *Merck*, Schichtdicke 0,25 mm; Anfärbung mit Phosphormolybdänsäure (*Fluka*), I<sub>2</sub> in Quarzsand bzw. für Pyrrol-Derivate *Ehrlich*-Reagenz (1% (Dimethylamino)benzaldehyd in EtOH/konz. HCl 1:1). GC: *Carlo Erba Fractovap 4160*, 'on-column'-Einspritzung, FID-Detektor, Glaskapillarsäulen belegt mit *OV 1701* [91], Säulenlänge und Temp.-Programm jeweils angegeben, *t<sub>R</sub>* in min. HPLC: Eigenbausystem von Dr. *J. Schreiber* (ETH Zürich), Säulen nach 'slurry'-Methode gepackt [92]; Det. = Detektion, *t<sub>R</sub>* in min. UV/VIS: in MeCN, wenn kein Lsgm. erwähnt, Angabe in nm (lg  $\epsilon$ ). IR: in CHCl<sub>3</sub>; nur wichtige Banden. NMR ( $\delta$ -Werte in ppm bezogen auf TMS): in CDCl<sub>3</sub>, wo nichts anderes erwähnt. FAB-MS: *Kratos MS-50* mit 'M-scan'-FAB-System, 8–10 keV; Glycerin-Matrix, wenn nichts anderes angegeben (Matrix-Piks nicht aufgeführt); nur wichtigste Piks.

**2. Exper. zu Schema 8.** – 2.1. 2-(*tert*-Butylimino)propannitril (**8**). Zu 18,6 g (0,148 mol) Aminonitril **6** [40] (vgl. auch [1], S. 85) in 120 ml Et<sub>2</sub>O tropfte man bei 0° 19,5 g (0,180 mol) *tert*-Butylhypochlorit [94] und rührte 2 h (Bildung des (*N*-Chloramino)nitrils **7**). Dann wurde mit 32,1 g (0,211 mol) DBU in 15 ml Et<sub>2</sub>O versetzt (HCl-Elimination), auf RT. erwärmt, 5 h gerührt, eingedampft und Hexan zugegeben. Die ausgefällten Salze wurden durch *Celite* abfiltriert. Eindampfen des Filtrats und Kugelrohr-Destillation (55°/45 Torr) des Rohproduktes ergaben (nebst 2,8 g mit wenig *t*-BuOH verunreinigtem **8**) 4,9 g (27%) **8** als farbloses Öl. IR: 2965s, 2930m, 2900m, 2865w, 2205w, 1628s. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz): 1,40 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 2,30 (s, CH<sub>3</sub>). MS: 124 (8, M<sup>+</sup>), 109 (41), 82 (37), 57 (100).

2.2. 2-(*tert*-Butylamino)-2-propennitril (**9**). Unter N<sub>2</sub> wurden bei –78° 0,86 ml 2*N* BuLi (in Hexan, *Fluka pract.*, titriert) mit 0,24 ml (1,7 mmol) (*i*-Pr)<sub>2</sub>NH<sup>3b</sup>) in 3 ml THF zu LiN(*i*-Pr)<sub>2</sub> umgesetzt und dann mit 0,214 g (1,7 mmol) **8** in 3 ml THF zugetropft. Nach 20 min Rühren bei –78° wurde mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg./Et<sub>2</sub>O aufgearbeitet. Umkondensieren des Rohprodukts i. HV. durch leichtes Erwärmen/Ausfrieren des Destillats bei –78° gab 0,174 g (81%) **9** als farblose Flüssigkeit. UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 259 (3,672). IR: 3430m, 2975s, 2935s, 2870m, 2232m, 1600s, 1500s. <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): 1,30 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 3,30 (br. s, NH); 4,66 (m, CH<sub>2</sub>). MS: 124 (8, M<sup>+</sup>), 109 (36), 82 (29), 57 (100).

Beim Kochen in Benzol unter Rückfluss tautomerisierte sich **9** innert 4 h beinahe vollständig (95%) zu **8** zurück.

**3. Exper. zu Schema 9.** – 3.1. *rac*-Alaninnitril (**10**) (von *Susanne Drenkard* in Anlehnung an eine von *v. Planta* [43] ausgearbeitete Vorschrift; vgl. *Fussnote* 9). In 1,8 l MeOH wurden 200 g NH<sub>3</sub> (11,8 mol) einkondensiert, dazu 31,5 g (0,6 mol) NH<sub>4</sub>Cl und 39,0 g KCN (0,6 mol) gegeben (z. T. ungelöst) und dann in zwei Portionen 28,2 ml (0,5 mol) Acetaldehyd (*Fluka*; frisch dest.) in 350 ml MeOH rasch zugetropft. Nach Rühren unter N<sub>2</sub> bei RT. über Nacht wurde von den Salzen abfiltriert, MeOH bei RT. abgedampft, der Rückstand in AcOEt aufgenommen, filtriert und das Lsgm. abgedampft (RV., dann kurz i. HV.). Das Rohprodukt wurde bei ca. 0,02 Torr langsam unter kräftigem Rühren in einen auf 45° erhitzten (Ölbad) Zweihalskolben getropft. Das kontinuierlich durch eine 10-cm-*Vigreux*-Kolonnen abdestillierende **10** (Sdp. ca. 20°) kondensierte im von NaCl/Eiswasser durchströmten Kühler und tropfte in die durch Aceton/Trockeneis gekühlte Vorlage (bei dieser schonenden Destillation blieb das Nebenprodukt 2,2'-Iminobis(propannitril) (**10a**) im Rückstand, und thermische HCN-Eliminierung aus **10a** zu flüchtigem *N*-Ethylen-alaninnitril wurde unterdrückt). Nach erneuter Destillation liess man das über Nacht im Tiefkühlschrank aufbewahrte Produkt noch 1,5 h bei 0° i. HV. i. RV.: 25,8 g (73%) farbloses Öl. DC (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, Anfärbung mit Ninhydrin): R<sub>f</sub> 0,25. <sup>1</sup>H-NMR: neben sehr wenig AcOEt und schwachen Fremdsignalen um 0,8 bzw. 2,2 ppm nur Signale von **10** (vgl. unten). Das Alaninnitril **10** wurde mit 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt (in Substanz Bildung von **10a**) im Tiefkühlschrank aufbewahrt.

Daten von **10** aus einem früheren Ansatz (H<sub>2</sub>O statt MeOH als Lsgm.; vgl. [1], S. 106). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): 1,47 (*d*, *J* = 7,0, CH<sub>3</sub>); 1,65 (*s*, NH<sub>2</sub>); 3,77 (*q*, *J* = 7,0, CH). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 21,55 (*q*); 38,40 (*d*); 123,18 (*s*, CN). Anal. ber. für C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>: C 51,41, H 8,63, N 39,97; gef.: C 51,37, H 8,49, N 39,85.

3.2. 2-*f*-(*Trimethylsilyl*)amino]-2-propennitril (**13**). Zu einer vor Licht geschützten, auf 0° abgekühlten Lsg. von 13,2 g (188 mmol) **10** in 125 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden unter N<sub>2</sub> während 25 min 20,35 g (188 mmol)

<sup>35)</sup> *Fluka, puriss., p. a.*

*tert*-Butyl-hypochlorit [94] getropft, 2 h bei 0° gerührt, mit 190 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, auf –78° abgekühlt und mit 26,2 ml (188 mmol) Et<sub>3</sub>N in 190 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Nach 20 min Rühren wurde ein Gemisch aus 26,2 ml (188 mmol) Et<sub>3</sub>N und 23,8 ml (188 mmol) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl (*Fluka, pract.*) in 190 ml THF zugetropft, langsam auf RT. erwärmt, das durch *Celite* filtrierte Gemisch 20 min unter Rückfluss gekocht und i. RV. (HV., RT.) vorsichtig auf ca. 1/3 eingeengt. Durch Zugabe der ca. 3fachen Menge Et<sub>2</sub>O fällte man den grössten Teil der noch gelösten Salze aus, filtrierte wiederum durch *Celite* und engte das Filtrat vorsichtig wie oben auf ca. 20 ml ein. Eine unmittelbar folgende Chromatographie an einer mit Eiswasser gekühlten Säule auf neutralem Alox mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 4:1 gab Mischfraktionen 13/3; diese wurden bei RT. eingeengt und in zwei Portionen im Kugelrohr (120°/15 Torr) sofort und rasch destilliert; 6,3 g bzw. 4,0 g farbloses Destillat, laut <sup>1</sup>H-NMR 13/3 4:1 bzw. 13:6 mit weniger als 5% Fremdkomponenten; Gesamtausbeute 43% bzgl. 10. Zur Charakterisierung gelangte die erste, einheitliche 13 enthaltende Fraktion (39%) der Kugelrohr-Destillation aus einem Ansatz mit 59 mmol 10, die noch 1mal (für die C,H,N-Analyse noch 2mal) destilliert worden war. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 4:1): R<sub>f</sub> 0,53. UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 256 (3,908). IR (abgebildet in [1], S. 109): 3420m, 3400w, 2960m, 2900w, 2230w, 1600s, 1415s. <sup>1</sup>H-NMR (100 MHz): 0,22 (s, 3 CH<sub>3</sub>); 3,1 (br. s, NH); 4,61 (s, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (25,2 MHz): –0,8 (q, 3 CH<sub>3</sub>); 100,6 (t, CH<sub>2</sub>); 117,5 (s, CN); 123,3 (s, C). MS: 140 (28, M<sup>+</sup>), 125 (32), 99 (11), 98 (100). Anal. ber. für C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Si: C 51,38, H 8,62, N 19,97; gef.: C 51,39, H 8,70, N 19,93.

3.3. 2-Amino-2-propennitril (3). Eine Aufschlammung von 2,60 g (11 mmol) fein pulverisiertem NiCl<sub>2</sub>·6 H<sub>2</sub>O in 50 ml MeCN wurde bis zum Verblässen der anfänglich stark blauen Färbung geschüttelt, rasch mit 1,41 g (10,1 mmol) 13 in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt, unter gelegentlichem Schütteln 7 min stehen gelassen und dann durch *Celite* filtriert. Das i. RV. vorsichtig bei RT. eingedampfte und sofort im Kugelrohr (120°/17 Torr) rasch destillierte Filtrat gab 606 mg (88%) 3 als farblose, glasklare Flüssigkeit. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 4:1): R<sub>f</sub> 0,50. UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 241 (3,813). IR (CHCl<sub>3</sub>; vgl. Fig. 3): 3480m, 3390m, 3200w, 2238m, 1625s. IR (Gasphase [46a]): vgl. [1], S. 120 bzw. Abb. auf S. 21. Mikrowellenspektrum. vgl. [35]. <sup>1</sup>H-NMR (100 MHz; abgebildet in [1], S. 112; vgl. Fig. 4): 3,47 (br. s, NH<sub>2</sub>); 4,69 (d, J = 1,7, 1 H, CH<sub>2</sub>=C); 4,77 (d, J = 1,7, 1 H, CH<sub>2</sub>=C). <sup>13</sup>C-NMR (25,2 MHz; abgebildet in [1], S. 112): 101,8 (t); 117,2 (s, CN); 122,9 (s). MS: 68 (71, M<sup>+</sup>), 53 (100). Für eine Tieftemperatur-Röntgenstrukturanalyse vgl. [36]. Anal. ber. für C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>: C 52,93, H 5,92, N 41,15; gef.: C 53,10, H 5,98, N 40,84.

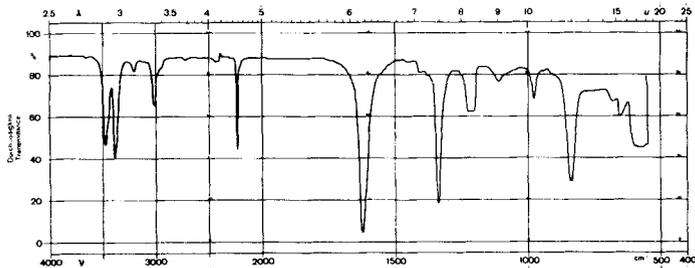


Fig. 3. IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) von 2-Amino-2-propennitril (3)

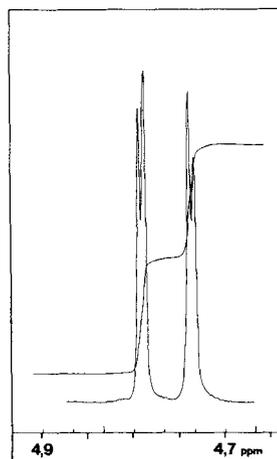


Fig. 4. 300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>; gespreizter Ausschnitt) von 2-Amino-2-propennitril (3)

Aminonitril 3 kann in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ca. 10%) bei –20° während Tagen und ohne Lsgm. bei –196° über Monate aufbewahrt werden. Für *N*-Deuterierung von 3 durch Schütteln einer CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lsg. mit D<sub>2</sub>O vgl. [1], S. 113.

4. Exper. zu Schema 10. – 4.1. *rac*-Leucinonitril (14). Nitril 14 wurde durch Strecker'sche Synthese in wässr. Lsg. aus 1 mol frisch dest. Isovaleraldehyd, 5,6 mol NH<sub>4</sub>Cl, 145 ml 25% wässr. NH<sub>3</sub>-Lsg. und 1 mol KCN hergestellt. Das mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahierte Rohprodukt chromatographierte man an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 7:1, wobei zuerst 2,2'-Iminobis(4-methylpentannitril), gefolgt von 14 (64%), eluiert wurde. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 7:1): R<sub>f</sub> 0,18. GC (14 m; 5 min 45°, 5°/min → 180°): t<sub>R</sub> 13,8. IR: 3390m, 3330w, 2965s, 2940s, 2875m, 2230w, 1620w (br.), 1470s. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): 0,96, 0,97 (2d, J = 6,6, 2 CH<sub>3</sub>); 1,52–1,71 (m, CH<sub>2</sub>); 1,57 (br. s, tauscht mit D<sub>2</sub>O aus, NH<sub>2</sub>); 1,83–1,98 (m, CH(4)); 3,70 (dd, J = 8, 7,5, wird nach D<sub>2</sub>O-Austausch zu scharfem Signal, CH(2)). <sup>13</sup>C-NMR (25,2 MHz):

22,0, 22,4 (2*q*, 2 CH<sub>3</sub>); 24,9, 41,8 (2*d*, 2 CH); 44,3 (*t*, CH<sub>2</sub>); 122,6 (*s*, CN). MS: 165 (23, M<sup>+</sup> – HCN – CH<sub>3</sub> des Iminobis(nitrils)), 112 (28, M<sup>+</sup> von **14**), 111 (55), 109 (37), 57 (100).

4.2. *2-Imino-4-methylpentannitril* (**15**, *Exper.* von Rüger [50]). Zur Lsg. von 1,12 g (10,0 mmol) **14** in 15 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0° wurden im Dunkeln 1,08 g (10,0 mmol) *tert*-Butyl-hypochlorit [94] in 2 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft und 10 min gerührt. Dann tropfte man zur auf –78° abgekühlten Lsg. 1,01 g (10,0 mmol) Et<sub>3</sub>N in 20 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rührte 30 min bei –78°, entfernte das Kältebad und rührte weitere 90 min. Die farblose Lsg. wurde bei RT. eingengt, nach Zugabe von 50 ml Et<sub>2</sub>O filtriert, dann bei RT. eingedampft und sofort chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 19:1): 0,80 g (73%) **15**, laut GC 97–99% rein. Kugelrohr-Destillation (80°/0,1 Torr) lieferte analysenreines, farbloses **15**. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 19:1): R<sub>f</sub> 0,40. GC: t<sub>R</sub> 7,9. UV (Hexan): 258 (2,41). IR: 3280*m*, 3265 (*sh*), 3005*m*, 2965*s*, 2935*m*, 2900*m*, 2880*m*, 2240*w*, 2220*w*, 1620*s*, 1467*s*. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): Hauptisomer 1,02 (*d*, *J* = 6,7, 2 CH<sub>3</sub>); 2,06–2,47 (Signalhaufen, CH<sub>2</sub>, CH); 10,94 (*br. s*, tauscht mit D<sub>2</sub>O aus, NH); Nebenisomer 1,00 (*d*, *J* = 6,7, 2 CH<sub>3</sub>); 2,06–2,47 (Signalhaufen, CH<sub>2</sub>, CH); 10,53 (*br. s*, tauscht mit D<sub>2</sub>O aus, NH). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): Hauptisomer 21,96 (*q*, 2 CH<sub>3</sub>); 25,73 (*d*, CH); 47,65 (*t*, CH<sub>2</sub>); 113,62 (*s*, CN); 155,07 (*s*, C); Nebenisomer 21,96 (*q*, 2 CH<sub>3</sub>); 25,73 (*d*, CH); 50,95 (*t*, CH<sub>2</sub>); 116,04 (*s*, CN); 159,00 (*s*, C). MS: 110 (9, M<sup>+</sup>), 95 (57), 68 (100). Anal. ber. für C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: C 65,42, H 9,15, N 25,43; gef.: C 65,30, H 9,00, N 25,60.

4.3. *2-Amino-4-methyl-2-pentennitril* ((*E/Z*)-**16**). Das in 200 ml THF gelöste **15** (*in situ* hergestellt aus 9,5 g (84,8 mmol) **14**, mit Et<sub>2</sub>O versetzt, filtriert und eingedampft) tautomerisierte man durch 15 h Kochen unter Rückfluss zu (*E/Z*)-**16**. Die dunkle Lsg. wurde eingedampft, mit Et<sub>2</sub>O versetzt, durch eine Schicht aus *Celite* und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> filtriert, eingengt und chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,5 g (27%) (*E/Z*)-**16**.

*Daten von (Z)-16*. Probe aus analogem Ansatz, in dem bei der Chromatographie zuerst reines (*Z*)-**16** (GC), gefolgt von (*E/Z*)-**16**, eluiert worden war. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub> 0,28. GC: t<sub>R</sub> 16,3. UV (Hexan): 233 (3,924). IR: 3470*m*, 3380*m*, 3005*m*, 2970*s*, 2935*m*, 2875*m*, 2230*s*, 1641*s*, 1610*s*, 1465*m*. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): 1,03 (*d*, *J* = 6,7, 2 CH<sub>3</sub>); 2,46 (*d sept.*, *J* = 6,7, 9,4, CH(4)); 3,10 (*br. s*, tauscht mit D<sub>2</sub>O aus, NH<sub>2</sub>); 5,08 (*d*, *J* = 9,4, CH(3)). <sup>13</sup>C-NMR (25,2 MHz): 21,7 (*q*, 2 CH<sub>3</sub>); 26,0 (*d*); 114,4, 118,1 (2*s*); 127,4 (*d*). MS: 110 (19, M<sup>+</sup>), 95 (100).

*Daten von (E)-16*. Aus (*E/Z*)-**16** 44:56 stammend. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub> 0,23. GC: t<sub>R</sub> 14,9. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): 1,03 (*d*, *J* = 6,7, 2 CH<sub>3</sub>); 2,67 (*d sept.*, *J* = 6,7, 10,0, CH(4)); 2,96 (*br. s*, tauscht mit D<sub>2</sub>O aus, NH<sub>2</sub>); 5,26 (*d*, *J* = 10,0, CH(3)). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 23,11 (*q*, 2 CH<sub>3</sub>); 29,59 (*d*); 114,65, 115,93 (2*s*); 129,52 (*d*).

Die Konfiguration (*Z*)- und (*E*)-**16** wurde eindeutig mittels NOE bewiesen: Einstrahlung in das NH<sub>2</sub>-Signal eines (56:44)-Isomerengemisches führte beim Hauptisomeren zu einem starken NOE auf CH(4) bei 2,46 ppm, während CH(3) bei 5,08 ppm unbeeinflusst blieb (= (*Z*)-**16**); beim Nebenisomeren (= (*E*)-**16**) blieb das CH(4)-Signal bei 2,67 ppm unverändert, hingegen zeigte CH(3) bei 5,26 ppm einen NOE (*Exper.* von W. Rüger [50]; vgl. Abb. in [1], S. 105).

5. *Exper. zu Schema 12. – 2-Amino-4-imino-2-methylglutarodinitril* (**17**; nicht optimierter Versuch). Zu einer Lsg. von 178 mg (2,6 mmol) **3** in 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gab man auf einmal 0,16 g (0,60 mmol) 1,2-Dihydro-2-oxopyridinium-(*p*-toluolsulfonat)<sup>36</sup>, rührte 5 min und versetzte die Suspension mit 0,22 g (0,56 mmol) (Dimethylaminomethyl)polystyrol (2,45 mol-Äquiv./g). Nach 10 min kräftigem Rühren wurde dekantiert und auf 1 ml eingengt. Chromatographie an NaClO<sub>4</sub>-imprägniertem Kieselgel gab eine instabile Fraktion (nicht isoliert), gefolgt von 47 mg (26%) **17** als dickflüssiges Öl. IR: 3510*w*, 3400*m*, 3290*m*, 2985*m*, 2940*w*, 2235*w*, 1760*w*, 1655*m*, 1614*s*, 1570*m*, 1550*m*. <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz): 1,62 (*s*, CH<sub>3</sub>); 2,31 (*br. s*, NH<sub>2</sub>); 2,85, 3,02 (*AB*, *J* = 17, CH<sub>2</sub>); 11,25–11,6 (2 überlagerte *br. s*, NH).

Bereits bei RT. eliminierte das Produkt in Lsg. 1 bzw. 2 HCN-Moleküle zum Gemisch von *2-Amino-2-methylbutandinitril* (**18**) und *3-Aminocrotonitril* ((*E/Z*)-**19**; Vergleich mit IR und <sup>1</sup>H-NMR von authentischem (*E/Z*)-**19** (*Fluka*)). <sup>1</sup>H-NMR von **18** (80 MHz; Daten aus **18**/*E/Z*)-**19** bestimmt): 1,72 (*s*, CH<sub>3</sub>); 2,10 (*br. s*, NH<sub>2</sub>); 2,82 (*s*, CH<sub>2</sub>).

6. *Exper. zu Schema 13. – 6.1. (cis/trans)-1,2-Diaminocyclobutan-1,2-dicarbonitril* (*c/t*-**20**). Die verwendeten Glaswaren wurden vorgängig über Nacht in KOH/*i*-PrOH gereinigt, mit dest. H<sub>2</sub>O gewaschen und im Trockenschrank getrocknet. Eine durch 2maliges Einfrieren in fl. N<sub>2</sub> und Evakuieren entgaste Lsg. von 350 mg (5,15 mmol) **3** und 94 mg (0,1 Äquiv.) Benzophenon (*Fluka, purum*; aus EtOH krist.) in 1 ml MeCN wurde unter Ar 46 h mit einer Hg-Mitteldrucklampe (125 W) bei RT. in einem <sup>1</sup>H-NMR-Rohr (in H<sub>2</sub>O gekühlt) bestrahlt. AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 als Laufmittel der Chromatographie des braunen Gemisches an Kieselgel (3 × 10 cm) eluierte nach Benzophenon eine Mischfraktion Benzophenon/**22**, dann 111 mg (32%, Schmp. 115°, <sup>1</sup>H-NMR-rein) *t*-**20**, mit wenig *c/t*-**20** verunreinigtes **23** sowie 147 mg (42%, Schmp. 87°, <sup>1</sup>H-NMR-rein) *c*-**20**.

<sup>36</sup>) Hergestellt aus 37,4 g (196 mmol) TsOH · H<sub>2</sub>O und 18,7 g (196 mmol) 2-Hydroxypyridin (*Fluka, pract.*) durch 3 h Rühren bei RT. in 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 39,1 g (75%) nach Umkristallisieren aus EtOH, Schmp. 152°.

**Daten von t-20.** Durch Übersichten einer Lsg. von *t*-20 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit Pentan kristallisierte eine Probe nach 2 Tagen bei RT. und 1 Tag bei 4°. Schmp. 117°. DC (AcOEt):  $R_f$  0,49. IR (KBr; Abb. in [1], S. 128): 3367s, 3355s, 3290s, 2241m, 2225m.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz; vgl. Fig. 5a): 1,99–2,11 (m, 2 H–CH); 2,13 (s, tauscht in  $\text{D}_2\text{O}$  aus, 2  $\text{NH}_2$ ); 2,65–2,78 (m, 2 H–CH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_6$ Aceton, 25,2 MHz): 30,4 (t, 2  $\text{CH}_2$ ); 59,2 (s, 2 C–CN); 120,6 (s, 2 CN). MS: 69 (5), 68 (100,  $M^{++}$  des Monomers), 67 (13). FAB-MS (Xe, 8,8 keV): 137 (100,  $M^+ + 1$ ), 110 (50, 137 – HCN). Anal. ber. für  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4$ : C 52,93, H 5,92, N 41,15; gef.: C 52,99, H 5,88, N 41,13.

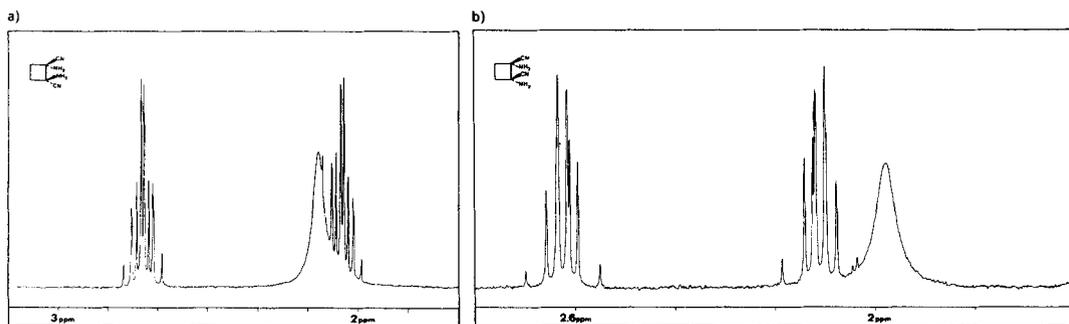


Fig. 5. 300-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von a) *trans*-1,2-Diaminocyclobutan-1,2-dicarbonitril (*t*-20) und b) *cis*-1,2-Diaminocyclobutan-1,2-dicarbonitril (*c*-20) in  $\text{CDCl}_3$

**Daten von c-20.** Eine Probe wurde wie oben aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan kristallisiert. Schmp. 92°. DC (AcOEt):  $R_f$  0,30. IR (KBr; Abb. in [1], S. 129): 3368s, 3355s, 3280s, 3245m, 3165m, 2242w, 2235w, 2220w.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz; vgl. Fig. 5b): 1,98 (s, tauscht in  $\text{D}_2\text{O}$  aus, 2  $\text{NH}_2$ ); 2,04–2,18 (m, 2 H–CH); 2,55–2,70 (m, 2 H–CH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_6$ Aceton, 25,2 MHz): 31,0 (t, 2  $\text{CH}_2$ ); 56,9 (s, 2 C–CN); 121,6 (s, 2 CN). MS: 69 (9), 68 (97,  $M^{++}$  des Monomers); 67 (10), 53 (100). FAB-MS (Xe, 8,3 keV): 137 (100,  $M^+ + 1$ ), 110 (31, 137 – HCN). Anal. ber. für  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4$ : C 52,93, H 5,92, N 41,15; gef.: C 52,96 H 5,90, N 41,20.

**Daten von 2,4-Diaza-3-methylbicyclo[3.2.0]heptan-1,5-dicarbonitril (23).** Nach Chromatographie an Kieselgel G mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  19:1 gaben die **23** enthaltenden Mischfraktionen (vgl. oben) 31,6 mg (11%,  $^1\text{H-NMR}$ -rein) kristallines Produkt, das aus 1 ml AcOEt/Hexan 1:1 heiss umkristallisiert 20,6 mg **23** lieferte. Schmp. 142°. DC (AcOEt):  $R_f$  0,33. IR (KBr; Abb. in [1], S. 131): 3275s, 2241 (sh), 2233m.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz; Abb. in [1], S. 131): 1,52 (d,  $J = 5,7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,05–2,19 (m, 2 H–CH); 2,25 (d,  $J = 11,5$ , 2 NH); 2,68–2,81 (m, 2 H–CH); 4,29 (qt,  $J_q = 5,7$ ,  $J_t = 11,4$ , CH(3)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 75,47 MHz): 17,94 (q,  $\text{CH}_3$ ); 30,07 (t, 2  $\text{CH}_2$ ); 65,54 (s, 2 C–CN); 74,19 (d, CH(3)); 118,40 (s, 2 CN). MS: 161 (3,  $M^{++} - 1$ ), 147 (6), 120 (10), 119 (100). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4$ : C 59,24, H 6,21, N 34,54; gef.: C 59,15, H 6,37, N 34,38.

**Daten von 3-Amino-2,2-diphenyloxetan-3-carbonitril (22).** Säulenchromatographie der Mischfraktion aus Benzophenon/**22** an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (ca. 5faches Säulenvolumen), dann  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  9:1 gab 44 mg Benzophenon und 36 mg (2,8%,  $^1\text{H-NMR}$ -rein) kristallines **22**, das aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan (vgl. oben) umkristallisiert wurde: 31 mg (2,4%) **22**, Schmp. 134°. DC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f$  0,14. UV (MeOH): 221 (4,097), 253 (2,623), 259 (2,690), 265 (2,580). IR (KBr; Abb. in [1], S. 132): 3373s, 3312s.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz; abgebildet in [1], S. 132): 1,79 (br. s,  $\text{NH}_2$ ); 4,40 (d,  $J = 6,8$ , H–CH); 4,98 (d,  $J = 6,8$ , H–CH); 7,31–7,34 (m, arom. H); 7,38–7,45 (m, arom. H); 7,55–7,62 (m, arom. H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (25,2 MHz): 59,0 (s); 77,7 (t); 94,7 (s); 119,6 (s, CN); 124,9, 126,0, 128,1, 128,3, 128,7 (5d, 10 arom. CH); 138,4, 141,6 (2s). MS: 220 (4,  $M^+ - \text{CH}_2 = \text{O}$ ), 183 (44), 105 (100). Anal. ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : C 76,78, H 5,64, N 11,19; gef.: C 76,72, H 5,56, N 11,13.

**6.2. Konfigurationsbestimmung von t-20 und c-20 durch Umsetzung mit (–)-Camphanoyl-chlorid.** 6.2.1.  $\text{N}_2\text{N}'$ -(*trans*-1,2-Dicyanocyclobutan-1,2-diyl)bis(camphanamide) (*t*-20a und *t*-20b). Unter Luftausschluss wurden 14,3 mg (0,105 mmol) *t*-20 und 68 mg (0,315 mmol) (–)-Camphanoyl-chlorid [95] in 2 ml Pyridin 6 h bei RT. gerührt, das Pyridin i. HV. bei RT. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (1 × 10 cm) mit AcOEt/Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:4:1 chromatographiert, wobei 55 mg farbloses Öl isoliert wurden, das bei Zugabe von 1 ml Hexan kristallisierte: 46,0 mg (88%) *t*-20a/*t*-20b als farblose Kristalle (Daten: vgl. [1], S. 135). Ein Teil (29 mg) davon wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  19:1 an Kieselgel G (2 × 10 cm) getrennt: 10 mg *t*-20b (rascher eluiert), 13 mg *t*-20a (langsamer eluiert), 4 mg Mischfraktionen. Die beiden Fraktionen lieferten bei Kristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan farblose Kristalle.

**Daten von t-20a:** Schmp. 250–252° (Zers.). DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 19:1<sup>37</sup>): R<sub>f</sub> 0,16. [α]<sub>D</sub> = –39° (c = 1,08, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): 3365s, 3340 (sh), 2245w, 1795s, 1779s, 1691s, 1673s. <sup>1</sup>H-NMR (100 MHz): 0,99 (s, 2 CH<sub>3</sub>); 1,11 (s, 4 CH<sub>3</sub>); 1,60–2,20, 2,35–3,05 (2m, 6 CH<sub>2</sub>); 7,96 (s, 2 NH). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 9,70 (q, 2 CH<sub>3</sub>); 16,66 (q, 4 CH<sub>3</sub>); 29,00, 29,05, 30,37 (3t, 6 CH<sub>2</sub>); 54,64, 55,48, 56,11 (3s, 6 C); 91,72 (s, 2 C–O); 115,53 (s, 2 CN); 168,36 (s, 2 CO<sub>2</sub>); 177,65 (s, 2 C=O). MS: 498 (2), 497 (8), 496 (14, M<sup>+</sup>), 83 (100).

**Daten von t-20b:** Schmp. 235–236° (Zers.). DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 19:1<sup>37</sup>): R<sub>f</sub> 0,14. [α]<sub>D</sub> = –8,7° (c = 1,00, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): 3370m, 2240w, 1795s, 1693s, 1675s. <sup>1</sup>H-NMR (100 MHz): 1,00, 1,07, 1,09 (3s, 6 CH<sub>3</sub>); 1,50–2,15, 2,35–2,95 (2m, 6 CH<sub>2</sub>); 7,97 (s, 2 NH). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 9,70, 16,35, 16,50 (3q, 6 CH<sub>3</sub>); 28,86, 28,93, 30,34 (3t, 6 CH<sub>2</sub>); 54,75, 55,48, 56,16 (3s, 6 C); 91,63 (s, 2 C–O); 115,86 (s, 2 CN); 168,34 (s, 2 CO<sub>2</sub>); 177,88 (s, 2 C=O). MS: 498 (1), 497 (5), 496 (15, M<sup>+</sup>), 83 (100).

6.2.2. N,N'-(*cis*-1,2-Dicyanocyclobutan-1,2-diyl)bis(camphanamid) (*c*-20a). Unter Luftausschluss wurden 28,1 mg (0,207 mmol) *c*-20, 134 mg (0,62 mmol) (–)-Camphanoyl-chlorid [95] und 4 ml Pyridin 6 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde i. HV. entfernt und der kristalline, weisse Rückstand an Kieselgel (1 × 10 cm) mit Hexan/AcOEt 1:1 chromatographiert: 83 mg (81%) kristallines, DC-einheitliches *c*-20a. Schmp. 225°. DC (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1): R<sub>f</sub> 0,52. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 19:1; auf 20-cm-Kieselgel-Platte 6mal bis ca. 3/4 der Plattenhöhe laufen gelassen): R<sub>f</sub> 0,20. [α]<sub>D</sub> = –56° (c = 0,78, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): 3402m, 3258m, 2245w, 1790s, 1682s. <sup>1</sup>H-NMR (100 MHz): 0,92, 0,95 (2s, 2 CH<sub>3</sub>); 1,08 (s, 3 CH<sub>3</sub>); 1,12 (s, CH<sub>3</sub>); 1,5–2,2, 2,38–3,1 (2m, 6 CH<sub>2</sub>); 7,23, 7,42 (2 br. s, 2 NH). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 9,60, 9,66 (2q, 2 CH<sub>3</sub>); 16,39 (q, 2 CH<sub>3</sub>); 16,52, 16,61 (2q, 2 CH<sub>3</sub>); 28,89, 29,06, 29,50, 29,76, 29,98, 30,68 (6t, 6 CH<sub>2</sub>); 53,78, 54,29, 54,68, 54,89 (4s, 4 C); 55,40 (s, 2 C); 91,76, 91,91 (2s, 2 C–O); 115,72, 116,05 (2s, 2 CN); 168,14, 169,80 (2s, 2 CO<sub>2</sub>); 177,39, 177,82 (2s, 2 C=O). MS: 497 (17), 496 (49, M<sup>+</sup>), 83 (100). Anal. ber. für C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: C 62,89, H 6,50, N 11,28; gef.: C 62,59, H 6,48, N 11,17.

6.3. Ringöffnung von *t/c*-20 zu *rac*-Glutamindinitril (**21**) / *Exper.* von *v. Planta*). Eine unter Ar hergestellte Lsg. von 50 mg (0,37 mmol) *t/c*-20 (1:1) und 255,5 mg (1,83 mmol) 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (*Fluka, purum*; bei 100°/0,01 Torr frisch sublimiert) in 15 ml abs. MeCN wurde 30 min bei 70° gerührt, bei 30° eingedampft, der Rückstand in 5 ml AcOEt gelöst und durch Kieselgel filtriert, das Lsgm. entfernt (RV./30°, dann HV.): 29,9 mg (73%) **21** als bräunliches Öl. DC (AcOEt; Anfärbung mit Phosphormolybdänsäure): ein einheitlicher Fleck bei R<sub>f</sub> 0,28 (Produktreinheit ca. 95% laut <sup>1</sup>H-NMR. Ausbeutebereich in analogen Ansätzen 62–84%). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): mit demjenigen der in 7.1 charakterisierten Probe übereinstimmend.

7. **Exper. zu Schema 14.** – 7.1. Ringöffnung von *t/c*-20 zu *rac*-Glutamindinitril (**21**) / *Pyroglutamin-Derivat 24*. In einer Ampulle mit 402 mg (2,95 mmol) *t*-20/*c*-20 (1:1) und 1,2 g (22 mmol) NH<sub>4</sub>Cl kondensierte man im N<sub>2</sub>-Gegenstrom ca. 10 ml NH<sub>3</sub> ein und rührte nach Abschmelzen der Ampulle i. V. in einem Autoklaven 60 h bei 35°. Der Ampulleninhalt wurde nach Abkühlen auf –78° auf 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegossen, durch Watte filtriert und der Rückstand mit MeOH gewaschen. Chromatographie des eingedampften Filtrats an einer eisgekühlten Kieselgel-Säule (3 × 10 cm) mit bei RT. mit NH<sub>3</sub> ges. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1 gab 124 mg <sup>1</sup>H-NMR-reines **21** als gelbes Öl sowie 58 mg (noch verunreinigtes) kristallines **24**. Das rohe **21** wurde an einer eisgekühlten Kieselgel-Säule mit Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 nochmals chromatographiert: 98,7 mg (31%) **21** als farbloses Öl. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 1:1): R<sub>f</sub> 0,10. IR (vgl. Fig. 6): 3670w, 3405s, 3340m, 3020s, 2940m, 2867w, 2250s, 2235 (sh), 1623m (br.), 1446s, 1424s, 1368w, 1310m,

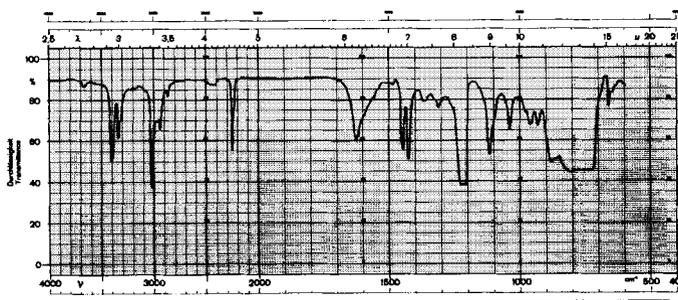


Fig. 6. IR-Spektrum von *rac*-Glutamindinitril (**21**) in CHCl<sub>3</sub>

<sup>37</sup>) Auf 20-cm-Kieselgel-Platte 2mal laufen gelassen, mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angefärbt.

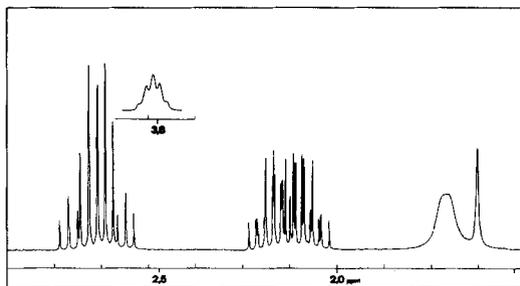


Fig. 7. 300-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ; gespreizter Ausschnitt) von *rac*-Glutamindinitril (**21**)

1115s, 1039m, 960m, 932m.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz; Abb. in [1], S. 141, vgl. Fig. 7): 1,58 (s, ca. 1 H,  $\text{H}_2\text{O}$ ?); 1,66 (br. s,  $\text{NH}_2$ ); 1,99–2,21 (m,  $\text{CH}_2$ ); 2,59, 2,67 (AB t,  $J_{AB} = 17,0$ ,  $J_r = 7,5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,81 (t-artiges m,  $J = 7$ , CH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (25,2 MHz): 13,7, 30,7 (2t); 41,9 (d); 118,8, 121,3 (2s, 2 CN). MS: 134 (6, 2  $M^+$  –  $\text{NH}_3$  –  $\text{HCN}$  –  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 120 (5), 109 (3,  $M^+$ ), 93 (8), 86 (11), 84 (18), 55 (100). Anal. ber. für  $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3$ : C 55,03, H 6,47, N 38,51; gef.: C 55,11, H 6,39, N 38,58.

**Daten von 5-Iminopyrrolidin-2-carbonitril (24).** Zur Analyse wurde das rohe **24** mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  ( $\text{NH}_3$ -ges.) 10:1 an Kieselgel chromatographiert: 47,5 mg (15%)  $^1\text{H-NMR}$ -reines **24**, das 2mal aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$  umkristallisiert wurde. Schmp. 130–132°. DC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1,  $\text{NH}_3$ -ges.):  $R_f$  0,38. UV: 203 (3,845). IR (KBr; Abb. in [1], S. 142),  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz; Abb. in [1], S. 142),  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75,47 MHz), MS und C,H,N-Analyse: mit den Daten der Vergleichsprobe aus 7.2 übereinstimmend.

**7.2. 24 aus *rac*-Pyroglutaminsäure.** 7.2.1. *rac*-Pyroglutaminsäure-methylester (= *rac*-5-Oxopyrrolidin-2-carbonsäure-methylester; **25**). Zu einer Suspension von 10,0 g (77,4 mmol) *rac*-Pyroglutaminsäure (*Fluka, puriss.*) in 100 ml MeOH tropfte man unter Eiskühlung 2 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und rührte ca. 45 min bei RT. Die nun klare Lsg. wurde auf 100 ml eiskalte ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg./100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegossen, wobei durch laufende Zugabe von festem  $\text{NaHCO}_3$  ein pH-Wert von 7–8 eingehalten wurde. Die wässr. Phase wurde 3mal mit 75 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und das Rohprodukt nach Entfernen des Lsgm. destilliert (112°/0,01 Torr): 7,3 g (66%) **25** als farbloses, viskoses Öl. Sdp. 112°/0,01 Torr. DC (AcOEt/MeOH 9:1):  $R_f$  0,34. IR: 3440m, 3000m, 2960m, 1745s, 1705s, 1600w.  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz): 2,0–2,7 (m, 2  $\text{CH}_2$ ); 3,80 (s,  $\text{CH}_3$ ); 4,1–4,5 (m, CH); 7,1 (br. s, NH). MS: 143 (7,  $M^+$ ), 84 (100).

7.2.2. *rac*-Pyroglutaminamid (= *rac*-5-Oxopyrrolidin-2-carboxamid; **26**). Eine Lsg. von 7,0 g (48,9 mmol) **25** in 15 ml MeOH versetzte man mit 7 ml 25% wässr.  $\text{NH}_3$ -Lsg., rührte über Nacht und dampfte ein (RV., dann 2 h HV.): 6,0 g (96%) Rohprodukt, Schmp. 195–202°. Umkristallisation aus heissem abs. MeOH (Löslichkeit ca. 30 mg/ml) gab nach 5 h i. HV. bei RT. 5,2 g (83%) reines **26** als farblose Nadeln, Schmp. 211–214°. DC (AcOEt/MeOH 19:1):  $R_f$  0,05. IR (KBr): 2960w, 2880w, 2805w, 1680s.  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{D}_2\text{O})\text{DMSO}$ , 80 MHz): 1,5–2,5 (m, 2  $\text{CH}_2$ ); 3,6–4,0 (m, CH); 6,2–8,0 (br. m, NH,  $\text{NH}_2$ ). MS: 128 (5,  $M^+$ ), 85 (10), 84 (100).

7.2.3. *5-Ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrrol-2-carboximidsäure-ethylester (27)*. Unter  $\text{N}_2$  wurden 11,69 g (91,3 mmol) **26** in einer Lsg. von 52,0 g (274 mmol)  $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$  [96] in 300 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgeschlämmt und unter Rückfluss gekocht, wobei sich **26** löste (1,5 h). Nach weiteren 3 h Kochen kühlte man ab, gab 30,0 g (297 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  zu, erhitzte zur Zerstörung des überschüssigen Oxonium-Salzes erneut 10 min unter Rückfluss, setzte dann unter Eiskühlung 65,0 g fein pulverisiertes  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zu und rührte noch 30 min. Die ausgefallenen Salze wurden durch *Celite* abfiltriert. Die wässr. Phase wurde mit NaCl gesättigt und mit  $3 \times 75$  ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der nach Abdampfen (40°) verbleibende Rückstand wurde destilliert: 10,42 g (62%) **27** als farbloses Öl, Sdp. 69°/0,01 Torr. DC (AcOEt):  $R_f$  0,23. IR: 3300w, 2980s, 2900m, 1655 (sh), 1648s, 1637s.  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz): 1,30, 1,33 (2t,  $J = 7$ , 2  $\text{CH}_3$ ); 1,6–2,8 (Signalhaufen, 2  $\text{CH}_2$ ); 4,0–4,6 (Signalhaufen, 2  $\text{CH}_2$ , CH); 7,4 (br. s, NH). MS: 184 (3,  $M^+$ ), 112 (68), 84 (100).

7.2.4. *5-Ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrrol-2-carbonitril (28)*. Unter  $\text{N}_2$  versetzte man 184 mg (1,00 mmol) **27** mit 4 ml (ca. 1,5 mmol) *t*-BuOK-Lsg. in *t*-BuOH, rührte 10 min bei RT., goss die Mischung in 25 ml eisgekühlte ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., extrahierte mit  $3 \times 25$  ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und dampfte bei 40° ein. Kugelrohr-Destillation (80°/0,01 Torr) des Rückstandes gab 133 mg (96%) reines **28** als farbloses Öl. DC (AcOEt):  $R_f$  0,52. IR: 2990m, 2940 (sh), 2903w, 2890w, 2245w, 1638 (sh), 1630s.  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz): 1,32 (t,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,1–2,8 (Signalhaufen, 2  $\text{CH}_2$ ); 4,25 (q,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4,5–4,8 (m, CH). MS: 138 (32,  $M^+$ ), 54 (100).

7.2.5. *5-Iminopyrrolidin-2-carbonitril (24)*. In einer 50-ml-Ampulle wurden 804,5 mg (5,82 mmol) **28** und 1,00 g (5,82 mmol) TsOH ( $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  3mal in Benzol aufgeschlämmt, bei RT. eingedampft und 1 h i. HV. getrocknet) unter  $\text{N}_2$  vorgelegt und mit 40 ml 12M  $\text{NH}_3$ -Lsg. in abs. MeOH versetzt. Nach Abschmelzen der Ampulle i. V.

erhitzte man 1 h auf 90°, öffnete die Ampulle nach Abkühlen auf –190° und liess unter N<sub>2</sub> (Ballon) auftauen. Die NH<sub>3</sub>-Lsg. wurde auf 40 ml abs. Et<sub>2</sub>O gegossen (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>TsO<sup>-</sup> fiel aus), durch Watte filtriert und das eingedampfte Filtrat an einer Kieselgel-Säule mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1 (NH<sub>3</sub>-ges.) chromatographiert: 514,5 mg (81%) rohes **24** mit Schmp. 132–134°, das aus abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan umkristallisiert 348,7 mg (55%) **24** gab. C,H,N-Analyse und pK-Wert stammen von einer Probe, die noch 2mal aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan umkristallisiert und 24 h i. HV. getrocknet worden war. Schmp. 135–136° (Sublimation bei ca. 120°/0,01 Torr). DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (NH<sub>3</sub>-ges.) 4:1): R<sub>f</sub> 0,56. pK (Methylcellosolve/H<sub>2</sub>O 8:2; potentiometrische Titration mit 0,1N HCl) = 6,95. IR (KBr): 2990m, 2963m, 2925m, 2882m, 2840w, 2810w, 2680w, 2580w, 2245m, 1670s, 1612s. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): 2,2–2,8 (Signalhaufen, 2 CH<sub>2</sub>); 3,6–5,2 (m, NH<sub>2</sub>); 4,63 (ddt, J<sub>d</sub> = 8,1, J<sub>d</sub> = 5,2, J<sub>f</sub> = 0,8, CH). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 25,2 MHz): 30,0, 32,8 (2t); 57,1 (d); 122,4 (s, CN); 173,2 (s). MS: 109 (94, M<sup>+</sup>), 83 (11), 82 (93), 81 (100). Anal. ber. für C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>: C 55,03, H 6,47, N 38,50; gef.: C 55,21, H 6,55, N 38,37.

7.3. *rac*-Glutamindinitril (**21**). 7.3.1. *Aus Acrylaldehyd* [52]. In einem 50-ml-Zweihalskolben mit Magnetrührer und 2 durch NaCl/Eiswasser gekühlten *Dimroth*-Schlangenkühlern in Serie wurden unter Ar 4,0 ml (60 mmol) frisch dest. Acrylaldehyd und 21,5 ml einer Lsg. von 4,1 g (0,15 mol) HCN in MeCN auf –20° abgekühlt und unter Rühren mit 0,11 g (1 mmol) frisch sublimiertem *t*-BuOK versetzt. Das sich beim anschliessenden Kochen unter Rückfluss innert 15 min nach gelbbraun bis schwarz verfärbende Gemisch wurde auf –10° abgekühlt und mittels Pipette auf ca. 60 ml NH<sub>3</sub>-Lsg. gegossen, die sich eingefroren in einem Stahlautoklaven befand. Man erhitzte das Gemisch im Autoklaven 2 h auf 50°, überführte die schwarze Lsg. mit wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Kolben, liess das überschüssige NH<sub>3</sub> abdampfen und filtrierte die schwarze Lsg. mit AcOEt durch eine 10-cm-Kieselgel-Säule; 5,4 g gelbes Öl, gemäss <sup>1</sup>H-NMR zu ca. 90% reines **21**. Nach Chromatographie an Kieselgel (5 × 10 cm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 1:1 erhielt man 4,0 g (61%) reines **21**. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 1:1): R<sub>f</sub> 0,15; charakterisiert durch IR, <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz), MS und C,H,N-Analyse.

7.3.2. *Aus 4-Oxobutanitril*. Unter Feuchtigkeitsausschluss und Eiskühlung wurden 11,5 g (0,68 mmol) NH<sub>3</sub> in 200 ml abs. MeOH eingeleitet und dieser Lsg. 3,15 g (59,5 mmol) NH<sub>4</sub>Cl und 3,9 g (60 mmol) KCN zugesetzt. Dann tropfte man unter N<sub>2</sub> bei RT. innert 5 min eine 62% Lsg. von 4,1 g (50 mmol) 4-Oxobutanitril ([97]; vgl. [1], S. 145–146) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, verdünnt mit 40 ml abs. MeOH, zu und rührte 17 h bei RT. Durch Filtration der rotbraunen Suspension, Eindampfen des Filtrats, Lösen des Rückstandes in 150 ml AcOEt, erneutes Abfiltrieren und Einengen liessen sich die anorg. Salze teilweise abtrennen. Chromatographie des Rückstandes an einer eisgekühlten Kieselgel-Säule (3 × 5 cm) mit AcOEt gab 4,16 g salz-freies Rohprodukt, das in 50 ml AcOEt gelöst, mit einer Lsg. von 7,25 g (38 mmol) TsOH·H<sub>2</sub>O in 50 ml AcOEt und 6 ml MeOH versetzt und unter Rühren durch Zugabe von einigen Tropfen Et<sub>2</sub>O kristallisiert wurde: 7,99 g (57%) *rac*-Glutamindinitril-(*p*-toluolsulfonat) als farblose Kristalle, die nach Umkristallisation aus MeOH/Et<sub>2</sub>O charakterisiert wurden (**21**·TsOH). Schmp. 144–146°. UV (MeOH): 222 (4,029), 256 (2,299), 262 (2,384), 269 (2,236). IR (KBr): 3005s, 2958s, 2925s, 2710m, 2260m, 1620m, 1600m. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): 2,28–2,36 (m, CH<sub>2</sub>(3)); 2,37 (s, CH<sub>3</sub>); 2,74, 2,77 (AB t, J<sub>AB</sub> = 17,4, J<sub>f</sub> = 7,6, CH<sub>2</sub>(4)); 4,60 (dd, J = 8,2, 6,7, CH(2)); 7,21–7,25, 7,69–7,73 (2m, 4 arom. H). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O, 25,2 MHz): 12,8 (t); 20,1 (q); 25,6 (t); 40,0 (d); 114,3, 118,5 (2s, 2 CN); 125,0, 129,1 (2d, 4 arom. CH); 139,2, 142,0 (2s). MS: 172 (82, TsOH), 109 (21, M<sup>+</sup> von **21**), 108 (27), 107 (38), 91 (100). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C 51,23, H 5,37, N 14,94, S 11,40; gef.: C 51,30, H 5,32, N 14,79, S 11,51.

Zur Freisetzung von **21** wurde in eine im Eisbad gekühlte Suspension von **21**·TsOH in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 1:1 während 2 min NH<sub>3</sub> eingeleitet, das ausgefallene NH<sub>4</sub><sup>+</sup>TsO<sup>-</sup> abgenutscht, der Filterkuchen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 1:1 gewaschen und das Filtrat eingedampft: 376 mg (97%) **21** als farbloses, gemäss <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 80 MHz) reines Öl.

8. **Exper. zu Schema 16** – 8.1. *2,2'-Iminobis(1,5-pentandinitril)* (**36a/b**). Im schwachen N<sub>2</sub>-Strom wurden 4,00 g **21** 62 h bei 80° gerührt, das beim Abkühlen erstarrte Gemisch (im <sup>1</sup>H-NMR keine Aldimin-H-Signale) wurde in 20 ml EtOH heiss gelöst und nach Zugabe von Impfkristallen eines Diastereoisomeren (**36a**) teilweise kristallisiert. Abnutschen, Waschen mit 3 × 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Trocknen i. HV. lieferten 3,5 g klebrigen Festkörpers, der aus einem heissen Gemisch von 10 ml EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 7:3 kristallisiert wurde. Abpipettieren der Mutterlauge, Waschen der Kristalle mit 5 × 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Trocknen i. HV. gaben 0,99 g farblose Kristalle, nach Umkristallisation aus 15 ml heissem EtOH 0,85 g (23%) **36a** vom Schmp. 108–109°. Ein GC (100°, 5°/min → 200°) der vereinigten Mutterlauge zeigte im wesentlichen Signale von **37** (aus **36** durch HCN-Elimination entstanden) und Edukt **21** (ca. 4:1). Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel (5 × 10 cm, eisgekühlt, Gemisch als ges. Lsg. in Aceton aufgetragen) mit Hexan/AcOEt 1:3 gab 1,67 g gelbes Öl, laut DC verunreinigtes **36a/b**, gefolgt von 0,51 g gelben Öls, das gemäss <sup>1</sup>H-NMR ca. 80% **21** enthielt (10% bzgl. eingesetztem Edukt). Die 1. Fraktion wurde heiss aus 15 ml EtOH kristallisiert, abgenutscht, mit 4 × 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und i. HV. getrocknet: 957 mg (26%) farblose Kristalle von **36b** mit Schmp. 65–76° (gemäss <sup>1</sup>H-NMR noch mit **36a** verunreinigt).

**Daten von 36a.** Eine Probe (216 mg) **36a** (Schmp. 108–109°) wurde aus 5 ml heissem EtOH/Aceton 19:1 umkristallisiert. Nach Abfiltrieren, Waschen mit 2 ml EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 bzw. 3 × 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Trocknen fielen 175 mg Kristalle von **36a** an. Schmp. 113°. DC (AcOEt): *R<sub>f</sub>* 0,56. IR (KBr; Abb. in [1], S. 161): 2975<sub>w</sub>, 2965<sub>w</sub>, 2945<sub>m</sub>, 2928<sub>w</sub>, 2245<sub>m</sub>, 2235<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 300 MHz; Abb. in [1], S. 161): 1,91–2,13 (*m*, 2 CH<sub>2</sub>); 2,63 (*t*, *J* = 7,3, 2 CH<sub>2</sub>CN); 3,80–3,94 (Signalhaufen, 1 H tauscht mit D<sub>2</sub>O aus, dabei Vereinfachung zu *dd* mit *J* = 6, 9, 2 CH, NH). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 25,2 MHz): 13,1, 29,1 (2*t*, 4 CH<sub>2</sub>); 47,0 (*d*, 2 CH); 119,0, 119,6 (2*s*, 4 CN). MS: 175 (4, *M*<sup>+</sup> – CN), 174 (10), 120 (100). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>: C 59,69, H 5,51, N 34,80; gef.: C 59,55, H 5,51, N 34,63.

**Isolierung und Daten von 36b.** Ein bei versuchter Kristallisation von 957 mg an **36b** angereichertem Gemisch **36a/b** (Schmp. 65–76°) aus EtOH 'auslösendes' Gemisch (849 mg) wurde auf Kieselgel *G* (4 × 11 cm) mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gefolgt von 5% AcOEt in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Da **36a/b** im DC nicht unterscheidbar sind, wurden die Produkt-Fractionen nach steigender Verweilzeit auf der Säule willkürlich unterteilt: *I* (290 mg farbloses Öl), *2* (400 mg, teilweise kristallin), *3* (140 mg farblose Kristalle). Beim langsamen Abkühlen des in 2 ml heissem EtOH gelösten Öls aus Fraktion *I* isolierte man 184,5 mg farblose Kristalle vom Schmp. 56°, laut <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 300 MHz) **36b** mit 10% **36a**. Vermischt mit 1 g Quarzsand wurden 166 mg dieser Kristalle auf eine frische Säule (Kieselgel *G*, 2 × 13 cm) aufgetragen, mit 2 g Quarzsand überschichtet und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 19:1 eluiert. Man isolierte farbloses Material aus folgenden, wiederum willkürlich unterteilten 3 Fractionen: *4* (100 mg Öl), *5* (41 mg, Öl), *6* (23 mg Kristalle). Beim Stehenlassen im Kühlschrank des in 0,5 ml heissem EtOH gelösten Öls aus Fraktion *4* kristallisierten 70 mg **36b**. Schmp. 56°. DC (AcOEt): *R<sub>f</sub>* 0,56. IR (KBr; abgebildet in [1], S. 163): 3010<sub>w</sub>, 2983<sub>w</sub>, 2965<sub>w</sub>, 2955<sub>w</sub>, 2940<sub>w</sub>, 2247<sub>m</sub>, 2240 (sh). <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 300 MHz; Abb. in [1], S. 163): 2,03–2,10 (*m*, 2 CH<sub>2</sub>); 2,65 (*t*, *J* = 7,4, 2 CH<sub>2</sub>CN); 3,81 (*t*, *J* = 7,7, tauscht mit D<sub>2</sub>O aus, NH); 3,95–4,02 (*m*, nach Schütteln mit D<sub>2</sub>O → *t* mit *J* = 7,5; 2 CH). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 25,2 MHz): 11,9, 26,8 (2*t*, 4 CH<sub>2</sub>); 45,0 (*d*, 2 CH); 117,5, 118,3 (2*s*, 4 CN). MS: 202 (0,5, *M*<sup>+</sup> + 1), 175 (21, *M*<sup>+</sup> – CN), 120 (100). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>: C 59,69, H 5,51, N 34,80; gef.: C 59,76, H 5,52, N 34,62.

8.2. 2-[(*E*)-3-Cyanpropylidenamino]-1,5-pentandinitril (= N<sup>2</sup>-[(*E*)-3-Cyanpropyliden]glutamindinitril; **37**). Im Kugelrohrföfen (210°/0,2 Torr) wurden 80,0 mg (0,398 mmol) **36a** (Schmp. 108–109°) 2mal destilliert, wobei die Kristalle beim Aufheizen zur ersten Destillation zwischen 100 und 180° Ofentemp. unter Gasentwicklung schmolzen: 67,5 mg (97%) farbloses Öl **37**. UV: 228 (2,230). IR (Abb. in [1], S. 164): 2942<sub>m</sub>, 2920<sub>w</sub>, 2890<sub>w</sub>, 2255<sub>m</sub>, 1687 (sh), 1677 (sh), 1673<sub>s</sub>. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; Abb. in [1], S. 164): 2,16–2,39 (*m*, CH<sub>2</sub>); 2,55–2,82 (*m*, 3 CH<sub>2</sub>); 4,64 (*ddd*, *J* = 7,3, 5,4, 1,8, CH); 8,14 (*dt*, *J<sub>r</sub>* = 2,6, *J<sub>d</sub>* = 1,8, CH). <sup>13</sup>C-NMR (25,2 MHz): 12,6, 13,4, 29,8, 30,9 (4*t*); 55,9 (*d*); 116,6, 118,5, 119,4 (3*s*, 3 CN); 164,9 (*d*). MS: 175 (0,6, *M*<sup>+</sup> + 1), 173 (0,6, *M*<sup>+</sup> – 1), 27 (100). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>: C 62,05, H 5,79, N 32,16; gef.: C 62,19, H 5,93, N 32,33.

8.3. (3*E*/*Z*)-3-[(*E*)-N-(1,3-Dicyanpropyl)iminomethyl]-3-hepten-1,7-dinitril (= N<sup>2</sup>-[(1*E*,2*E*/*Z*)-5-Cyan-2-cyanmethyl-2-pentenyliden]glutamindinitril; (*E*/*Z*)-**38**). In einer Ampulle wurden 348 mg (2,00 mmol) **37** mit 50 mg (0,187 mmol) 1,2-Dihydro-2-oxopyridinium-(*p*-toluolsulfonat)<sup>36</sup> und nach Evakuieren und Begasen mit N<sub>2</sub> mit 1,3 ml THF versetzt. Die Ampulle wurde in fl. N<sub>2</sub> eingefroren und i. HV. abgeschmolzen. Die nach 70 h Rühren bei 50° braune Aufschlammung enthielt gemäss <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz) und DC ein Gemisch von vorwiegend (*E*/*Z*)-**38** und **21** und wurde direkt auf eine Kieselgel-Säule (3 × 10 cm) aufgetragen, mit 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in kleinen Portionen nachgewaschen und schliesslich mit 4% Et<sub>2</sub>O in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert: 16,0 mg 4-Oxobutanitril, gefolgt von 129,3 mg (*E*/*Z*)-**38** (mit sehr wenig **21** verunreinigt), 74,4 mg **21**/*E*/*Z*)-**38** sowie 78,7 mg gemäss <sup>1</sup>H-NMR reines **21**. Weitere Chromatographie der ersten Mischfraktion an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 9:1 gab 123,4 mg (*E*/*Z*)-**38** und 4,1 mg **21**, während die zweite Mischfraktion auf diese Weise 39,4 mg (*E*/*Z*)-**38** und 30,5 mg **21** lieferte. Total 162,8 mg (68%) (*E*/*Z*)-**38** ((*E*/*Z*) ca. 6:1), das laut IR noch Spuren 3-Formyl-3-hepten-1,7-dinitril enthielt, gemäss <sup>1</sup>H-NMR sonst aber rein war.

**Daten von (*E*/*Z*)-38 ((*E*/*Z*) ca. 3:1).** Um das in Spuren anwesende Hydrolyseprodukt von (*E*/*Z*)-**38**, das entsprechende Formylidinitril (IR: 1693<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: *s* von HCO bei 9,48 ppm), abzutrennen, wurden 68,5 mg rohes (*E*/*Z*)-**38** zwischen 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 3 × 3 ml ges. NaHSO<sub>3</sub>-Lsg., gefolgt von 3 × 3 ml H<sub>2</sub>O, unter kräftigem Schütteln verteilt. Die org. Phase gab 61,4 mg farbloses Öl mit folgenden Daten. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 4:1): *R<sub>f</sub>* 0,26. UV: 223 (4,301). IR (Abb. in [1], S. 167): 2943<sub>m</sub>, 2255<sub>s</sub>, 1655 (sh), 1652<sub>s</sub>, 1635<sub>s</sub>. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; Abb. in [1], S. 167): 2,20–2,43 (*m*, CH<sub>2</sub>); 2,56–2,89 (*m*, 3 CH<sub>2</sub>); 3,46 (*s*, 0,54 H, CH<sub>2</sub>(2)); 3,47, 3,53 (*AB d*, *J<sub>AB</sub>* = 17,2, *J<sub>d</sub>* = 0,5, 1,46 H, CH<sub>2</sub>(2)); 4,74–4,80 (*m*, CH); 6,40 (*t*, *J* = 7,5, 0,73 H, CH(4)); 6,47 (*t*, *J* = 8,0, 0,27 H, CH(4)); 8,16 (*dd*, *J* = 1,7, 0,3, 0,73 H, CH–C(3)); 8,61 (*d*, *J* = 1,5, 0,27 H, CH–C(3)). <sup>13</sup>C-NMR (25,2 MHz): 13,6, 14,4, 16,4, 17,0, 21,1, 23,2, 24,7, 30,1 (8*t*, 10 CH<sub>2</sub>); 55,5, 56,2 (2*d*, 2 CH); 116,5 (*s*, 2 CN); 117,1, 117,6 (2*s*, 2 CN); 118,5, 118,7 (2*s*, 4 CN); 129,9, 131,7 (2*s*, 2 C); 139,9, 144,2, 158,9, 164,2 (4*d*, 4 CH). FAB-MS (3 mg Probe/30 µl MeOH); 240 (*M*<sup>+</sup> + 1).

8.4. (3*E/Z*)-3-[(*E*)-*N*-(*Cyanmethyl*)iminomethyl]-3-hepten-1,7-dinitril (=  $N^2$ -[(1*E*,2*E/Z*)-5-*Cyan*-2-(*cyanmethyl*)-2-pentenyliden]glycinnitril; (*E/Z*)-**35**). Unter  $N_2$  rührte man ein Gemisch von 246 mg (1,03 mmol) (*E/Z*)-**38** ((*E/Z*) = 6:1), 560 mg (10 mmol) Glycinnitril<sup>38</sup> und 30 mg (0,11 mmol) 1,2-Dihydro-2-oxopyridinium-*p*-toluolsulfonat<sup>36</sup> in 4 ml THF 20 h bei RT. Chromatographie des Gemisches an Kieselgel (3 × 10 cm) mit 5%  $Et_2O$  in  $CH_2Cl_2$  gab 130 mg (68%) um-iminiertes (*E/Z*)-**35**, das gemäss <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz) noch ca. 3% 3-Formyl-3-hepten-1,7-dinitril enthielt, gefolgt von 139 mg Gemisch (<sup>1</sup>H-NMR) aus (*E/Z*)-**38** (ca. 15%), **21** (ca. 85%) und wenig Glycinnitril.

Daten von (*E/Z*)-**35** ((*E/Z*) ca. 5,2:1). Erneute Chromatographie von 40 mg der obigen Produkt-Fraktion an Kieselgel (1,5 × 10 cm) mit 8%  $Et_2O$  in  $CH_2Cl_2$  lieferte 33 mg mit ca. 10% Formyldinitril verunreinigtes (<sup>1</sup>H-NMR) (*E/Z*)-**35** als Öl, das in 3 ml  $CH_2Cl_2$  gelöst, zuerst mit 3 × 2 ml ges.  $NaHSO_3$ -Lsg. (je ca. 3 min; Abtrennung des Formyldinitrils) und dann mit 3 × 2 ml  $H_2O$  gerührt wurde. Aus der org. Phase isolierte man 26 mg (*E/Z*)-**35** ((*E/Z*) = 5,2:1) als Öl. DC ( $CH_2Cl_2/Et_2O$  4:1):  $R_f$  0,31. UV: 221 (4,342). IR (Abb. in [1], S. 169): 2960w, 2930w, 2890w, 2255m, 1655s, 1640s. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): 2,56–2,64 (*m*,  $CH_2$ ); 2,74–2,85 (*m*,  $CH_2$ ); 3,45 (*d*,  $J = 1,1, 0,32$  H,  $CH_2(2)$ , (*Z*)); 3,52 (*s*, 1,68 H,  $CH_2(2)$ , (*E*)); 4,60 (*d*,  $J = 1,3, 1,68$  H,  $CH_2N$ , (*E*)); 4,62 (*d*,  $J = 1,7, 0,32$  H,  $CH_2N$ , (*Z*)); 6,34 (*t*,  $J = 7,4, 0,84$  H, CH(4), (*E*)); 6,43 (*t*,  $J = 7,5, 0,16$  H, CH(4), (*Z*)); 8,11 (*t*,  $J = 1,7, 0,84$  H, CH–C(3), (*E*)); 8,56 (*d*,  $J = 1,5, 0,16$  H, CH–C(3), (*Z*)). Differenz-NOE-Experiment: Einstrahlen auf das *s* bei 3,52 ( $CH_2(2)$ ) des Hauptisomeren) gab einen starken NOE bei 2,74–2,85 ( $CH_2(5)$ ) und je einen schwachen NOE bei 4,60 ( $CH_2N$ ) und 8,11 (CH–C(3)); Einstrahlen auf das *d* bei 3,45 ( $CH_2(2)$  des Nebenisomeren) einen starken NOE bei 6,43 (CH(4)) und einen schwachen NOE bei 8,56 (CH–C(3)); woraus für das Hauptisomere die (3*E*)-Konfiguration folgt. <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 14,08, 16,47, 24,74, 44,90 ((*E*)-Isomer) bzw. 17,10, 21,02, 23,24, 45,53 ((*Z*)-Isomer) (8*t*, je 4  $CH_2$ ); 115,11, 116,85, 117,34, 118,37 (4*s*, 6 CN); 130,00 ((*Z*)), 131,95 ((*E*)) (2*s*, je 1 C); 138,33, 158,72 ((*Z*)) bzw. 142,80, 164,11 ((*E*)) (4*d*, je 2 CH). MS: 186 (0,6,  $M^+$ ), 146 (7,  $M^+ - CH_2CN$ ), 119 (11,  $M^+ - CH_2CN - HCN$ ), 27 (100). Anal. ber. für  $C_{10}H_{10}N_4$ : C 64,50, H 5,41, N 30,09; gef.: C 64,60, H 5,39, N 30,27. Für H/D-Austauschexper. an (*E/Z*)-**35** vgl. [1], S. 190–191.

8.5. rac- $N^2$ -(*Cyanmethyl*)glutaminidinitril (**39**). Ein Gemisch von 307,8 mg (2,82 mmol) **21** und 1,58 mg (28,2 mmol) Glycinnitril<sup>38</sup> wurde 16 h bei 80° im schwachen  $N_2$ -Strom gerührt. Beim Eindampfen i. RV. (HV., 3 h) bei RT. verflüchtigte sich der grösste Teil des überschüssigen Glycinnitrils, zurück blieben 1,07 g braunes Öl, das an einer mit Eiswasser gekühlten Kieselgel-Säule (5 × 10 cm) mit Hexan/ $CH_2Cl_2$ /AcOEt 2:2:1 chromatographiert wurde: 177 mg farblose Kristalle von 2,2'-Imino-bis(acetonitril)<sup>39</sup> und 376 mg **39** als farbloses Öl. Dieses löste man heiss in 1 ml EtOH, setzte 2 ml  $Et_2O$  zu, kühlte auf RT. ab, impfte an und stellte in den Kühlschrank: 332 mg (80%) farblose Kristalle vom Schmp. 42°. Zur Charakterisierung wurde **39** erneut aus 0,7 ml EtOH/1,4 ml  $Et_2O$  umkristallisiert (311 mg, 75%). Schmp. 41°. DC (AcOEt/Hexan/ $CH_2Cl_2$  1:2:2):  $R_f$  0,06. IR (KBr; Abb. in [1], S. 171): 2985w, 2950m, 2252m, 2239m, 1500m. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; abgebildet in [1], S. 172): 1,83 (*dt*,  $J_d = 9$ ,  $J_t = 6$ , NH); 2,13–2,29 (*m*,  $CH_2(3)$ ); 2,61, 2,67 (*AB t*,  $J_{AB} = 17,1$ ,  $J_t = 6,7$ ,  $J_t = 7,4$ ,  $CH_2(4)$ ); 3,75, 3,80 (*AB d*,  $J_{AB} = 16,6$ ,  $J_d = 6,2$ ,  $J_d = 6,0$ ,  $CH_2N$ ); 3,87 (*ddd*,  $J = 8,0, 6,5$ ,  $J(NH) = 9,0$ , CH(2)). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 13,81, 28,88, 35,39 (3*t*); 48,28 (*d*); 116,37, 117,46, 117,97 (3*s*, 3 CN). MS: 149 (14,  $M^+ + 1$ ), 148 (3,6,  $M^+$ ), 121 (16,  $M^+ - HCN$ ), 67 (100). Anal. ber. für  $C_7H_8N_4$ : C 56,74, H 5,44, N 37,81; gef.: C 56,71, H 5,51, N 37,92.

8.6. 4-[(*Cyanmethyl*)imino]butannitril (=  $N^2$ -[(*E*)-3-*Cyanpropyliden*]glycinnitril; **40**). Dreimaliges Destillieren von 103 mg (0,69 mmol) **39** im Kugelrohr (240°/18 Torr) gab 71,8 mg schwach gelb gefärbtes Öl; nach erneuter Destillation (170°/0,1 Torr) 69,0 mg (82%) farbloses, öliges **40**. GC (OV 1701, nicht immobilisiert, 19 m; 5 min 45°, 5°/min → 200°, 1 min 200°):  $t_R$  30,0. UV: 220 (2,447). IR (Abb. in [1], S. 174): 2940 (sh), 2930 (sh), 2920w, 2893m, 2830w, 2255m, 1677s. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; Abb. in [1], S. 174): 2,64–2,69, 2,71–2,78 (2*m*, 2  $CH_2$ ); 4,47 (*dt*,  $J_d = J_t = 1,9$ ,  $CH_2N$ ); 8,06 (*tt*,  $J = 2,6, 1,9$ , CH). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 12,70, 30,94, 45,47 (3*t*); 115,50, 119,30 (2*s*, 2 CN); 164,89 (*d*). MS: 121 (2,  $M^+$ ), 120 (3), 94 (12,  $M^+ - HCN$ ), 67 (100). Anal. ber. für  $C_6H_7N_3$ : C 59,49, H 5,82, N 34,69; gef.: C 59,33, H 5,88, N 34,58.

8.7. **40** aus 4-Oxobutannitril und Glycinnitril. Eine Emulsion von 3,7 g (44,6 mmol) 4-Oxobutannitril ([97]; vgl. [1], S. 145–146), 2,65 g (47,3 mmol) Glycinnitril<sup>38</sup> und 28 ml Benzol wurde 35 min unter  $N_2$  am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Die nach  $H_2O$ -Abscheidung dann klare, farblose Lsg. wurde i. RV. i. HV. eingedampft: 5,4 g (> 95%) laut <sup>1</sup>H-NMR reines **40**. Zur <sup>1</sup>H-NMR-Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr (Ofen auf 200° vorgeheizt) bei 0,1 Torr destilliert (88% farbloses Öl).

<sup>38</sup>) Aus einer eisgekühlten Aufschlammung von 152 mg Glycinnitril-hydrochlorid (*Fluka, purum*) in 550 ml abs. MeOH mit 1 Äquiv. MeONa (*Fluka, pract.*) in 50 ml abs. MeOH freigesetzt (vgl. [97] und [1], S. 168) und im Kugelrohr bei 130°/15 Torr destilliert (Ausb. 59%); das farblose Öl wurde als 10% Lsg. in  $CH_2Cl_2$  bei –20° aufbewahrt und vor Gebrauch i. RV. vom Lsgm. befreit.

<sup>39</sup>) Schmp. 74° nach Umkristallisation aus EtOH/ $Et_2O$  1:2.

8.8. *Umsetzung von 40 zu 1,3,5-Tris(cyanmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-bis(propionitril) (41a/b) und (E/Z)-35*. Frisch destilliertes **40** (426,3 mg, 3,53 mmol) wurde unter  $N_2$  in einer 5-ml-Ampulle vorgelegt und mit 94 mg (0,35 mmol) 1,2-Dihydro-2-oxopyridinium-(*p*-toluolsulfonat)<sup>36</sup> und 2 ml abs. MeCN (*Fluka, puriss.*, über  $P_4O_{10}$ , dann über  $K_2CO_3$  dest.) versetzt. Nach Einfrieren in flüssigem  $N_2$  schmolz man die Ampulle i. V. ab und erhitzte 63 h auf 60°. Das Gemisch wurde eingeeengt, in Aceton gelöst und an einer eisgekühlten Kieselgel-Säule (4 × 10 cm) mit 1 l MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9, gefolgt von 0,5 l MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:3, eluiert: 35,4 mg (11%) (*E/Z*)-**35** als Öl (<sup>1</sup>H-NMR-rein, (*E/Z*) = 3,5), 194,5 mg (54%) **41a/b** (<sup>1</sup>H-NMR-rein (CD<sub>3</sub>CN)) und ca. 20 mg stark verunreinigtes Glycinnitril. Eine Lsg. von 194,5 mg **41a/b** in 5 ml MeCN wurde mit 2,5 g Kieselgel versetzt und eingedampft, das Adsorbat zwischen zwei Schichten Quarzsand auf eine Kieselgel-G-Säule (2 × 11 cm) aufgetragen und mit 5% AcOMe (über  $K_2CO_3$  dest.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert (das zuerst eluierte **41a** zeigte im <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN) das Signal des olef. H bei tieferem Feld): *Fraktion 1* (14,0 mg, **41a/b** = 6,0), *2* (13,4 mg, **41a/b** = 3,3), *3* (33,2 mg, **41a/b** = 0,89), *4* (35,0 mg, **41a/b** = 0,44), *5* (77,6 mg, **41a/b** = 0,17). Das aus der Lsg. von *Fraktion 5* in 0,5 ml MeCN nach Versetzen mit 10 ml Et<sub>2</sub>O ausfallende Material kristallisierte beim Stehen im Kühlschrank: 53,5 mg gemäss <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN) reines **41b** vom Schmp. 119–120°. Die Mutterlauge und das zum Waschen der Kristalle verwendete CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enthielten ein an **41a** angereichertes Gemisch **41a/b**, das zusammen mit dem Material aus den *Fractionen 1* und *2* erneut chromatographiert wurde (Kieselgel G, 2 × 20 cm, AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:2): *Fraktion 6* enthielt 13,4 mg <sup>1</sup>H-NMR-reines (CD<sub>3</sub>CN, 80 MHz) **41a**, *Fraktion 7* 9,3 mg **41a/b**.

*Daten von 41a*. Beim Stehenlassen einer Lsg. von *Fraktion 6* in 0,5 ml MeCN in einem viel Et<sub>2</sub>O enthaltenden, abgeschlossenen Gefäss 'öten' 12,5 mg **41a** aus. Die Restlsg. wurde abpipettiert, das Öl mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und im HV. getrocknet. DC (AcO(*i*-Pr)): *R<sub>f</sub>* 0,30. UV: 238 (3,869). IR (in Substanz; Abb. in [1], S. 184): 2960*m*, 2938*m*, 2890 (sh), 2245*s*, 1669*s*, 1589*w*. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz; Abb. in [1], S. 184): 1,64–1,76 (*m*, H–CH); 1,92–2,09 (Signalhaufen, H–CH, CH<sub>2</sub>, überlagert von Lsgm.-Signalen); 2,37–2,71 (*m*, 2 CH<sub>2</sub>CN); 3,11 (*br. d*, *J* ≈ 11, CH(4)); 3,14 (*d*, *J* = 0,9, CH<sub>2</sub>); 3,63, 3,73 (*AB*, *J* = 17,4, CH<sub>2</sub>); 3,98 (*dd*, *J* = 7,9, 6,8, CH(2)); 4,06 (*s*, CH<sub>2</sub>); 6,24 (*dt*, *J<sub>d</sub>* = 3,0, *J<sub>t</sub>* = 1,1, CH(6)); zusätzliche Signale von ca. 5% **41b**. <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)Aceton, 75,47 MHz): 14,33 (*t*, 2 CH<sub>2</sub>); 20,85, 27,88, 29,94, 41,39, 46,10 (*5t*, 5 CH<sub>2</sub>); 59,13, 75,51 (*2d*, 2 CH); 101,24 (*s*, C(5)); 118,03 (*s*, 2 CN); 118,65, 120,03, 120,58 (*3s*, 3 CN); 130,74 (*d*, C(6)); das sonst durch Lsgm.-Signale überdeckte *t* bei 29,94 ppm war nur im DEPT-<sup>13</sup>C-NMR zu erkennen. MS: 307 (2, *M*<sup>+</sup>), 253 (23, *M*<sup>+</sup> – 1 HCN), 67 (100).

*Daten von 41b*. Lösen der Kristalle aus *Fraktion 5* (Schmp. 119–120°) in 2,5 ml MeCN und Kristallisieren in einem viel Et<sub>2</sub>O enthaltenden, abgeschlossenen Gefäss ergab nach Wiederholung 47,5 mg **41b**. Schmp. 127–128°. DC (AcO(*i*-Pr)): *R<sub>f</sub>* 0,27. UV: 231 (3,929). IR (KBr; Abb. in [1], S. 186): 2992*m*, 2965*m*, 2945*m*, 2935*m*, 2905*w*, 2880*w*, 2870 (sh), 2260 (sh), 2250*s*, 1669*s*. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)Aceton, 300 MHz; Abb. in [1], S. 186): 1,80–1,93 (*m*, H–CH); 2,09–2,41 (*m*, CH<sub>2</sub>, H–CH); 2,54–2,76 (*m*, 2 CH<sub>2</sub>); 3,34 (*dd*, *J* ≈ 10, 2,3, CH(4)); 3,36 (*s*, CH<sub>2</sub>); 3,46, 3,92 (*AB*, *J* = 17,6, CH<sub>2</sub>); 4,08 (*dd*, *J* = 10,6, 4,9, CH(2)); 4,23, 4,31 (*AB*, *J* = 18,3, CH<sub>2</sub>); 6,36 (*dd*, *J* = 2,3, 1,1, CH(6)). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)Aceton, 75,47 MHz): 13,79, 14,14, 20,50, 24,76, 30,10, 36,45, 39,76 (*7t*, 7 CH<sub>2</sub>); 60,50, 68,81 (*2d*, 2 CH); 106,23 (*s*, C(5)); 116,42 (*s*, CN); 118,38 (*s*, 2 CN); 120,03, 120,50 (*2s*, 2 CN); 134,99 (*d*, CH(6)). MS: 307 (0,4, *M*<sup>+</sup>), 253 (20, *M*<sup>+</sup> – 2 HCN), 67 (100). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>: C 62,53, H 5,58, N 31,90; gef.: C 62,59, H 5,67, N 32,03.

8.9. *retro-Diels-Alder-Reaktion von 41b*. Ein gut mit H<sub>2</sub>O gewaschenes und im Trockenschrank getrocknetes Glühröhr mit 7,0 mg (0,023 mmol) **41b** wurde im Bombenrohr bei 0,005 Torr in den auf 300° vorgeheizten Sublimationsofen eingeführt. Das sich abscheidende ölige Kondensat (5,6 mg, 80%) wurde in CDCl<sub>3</sub> gelöst und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch (300 MHz) analysiert (Integral in Flächeneinheiten). <sup>1</sup>H-NMR von (*Z*)-**35**: 6,44 (*t*, *J* = 8, ca. 0,8 Flächeneinheiten, CH(4)); 8,58 (*br. s*, ca. 0,7, CH–C(3)). <sup>1</sup>H-NMR von (*E*)-**35**: 6,33 (*t*, *J* = 7,4, 7,5, CH(4)); 8,11 (*t*, *J* = 1,7, 7, CH–C(3)). <sup>1</sup>H-NMR von **40**: 4,47 (*q*, *J* = 1,8, 16, CH<sub>2</sub>); 8,06 (*m*, 8, CH) ((1:1)-Gemisch von (*E/Z*)-**35** (mit (*E/Z*) > 10) und **40**).

8.10. *rac-Asparagindinitril (42)*. Ein Gemisch von 25,0 g (0,32 mol) Fumarodinitril (*Fluka, pract.*), 100 ml wässr. NH<sub>3</sub>-Lsg. (25%) und 500 ml Dioxan (*Fluka, purum*) wurde 100 h kräftig bei RT. gerührt. Die schwarze Mischung wurde i. RV. bei 30° eingedampft, 2mal in 30 ml Toluol aufgenommen, eingeeengt und an Alox neutral (5 × 36 cm) mit AcOMe (über  $K_2CO_3$  dest.) chromatographiert: 25,8 g (84%) <sup>1</sup>H-NMR-reines **42** als leicht bräunliches Öl; dieses wurde als 10% Lsg. in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 4° aufbewahrt. <sup>1</sup>H-NMR (0,5 ml CDCl<sub>3</sub>/2 Tropfen CD<sub>3</sub>CN, 80 MHz): 2,05 (*br. s*, NH<sub>2</sub>); 2,85 (*d*, *J* = 6,5, CH<sub>2</sub>); 3,8–4,3 (*m*, CH).

8.11. *rac-N<sup>2</sup>-(E)-3-Cyanpropylden[asparagindinitril (43)*. Unter  $N_2$  rührte man 2,85 g (34,3 mmol) 4-Oxobutannitril (als 57% Lsg. in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; [97] und [1], S. 145), 3,1 g (32,6 mmol) **42** und 7 g Molekularsieb 4 Å (1/8" Stäbchen, *Fluka*; 8 h bei 300° i. HV. aktiviert) in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 h bei RT. Filtration durch *Celite* und Eindampfen des Filtrats i. HV. gab 4,67 g gelbes Öl, das gemäss <sup>1</sup>H-NMR aus 95% **43** (d.h. Ausbeute 81%) und 5% 4-Oxobutannitril bestand. Destillation von 349 mg Rohprodukt im Kugelrohr (150°/0,001 Torr) lieferte 299 mg **43** als farbloses Öl. UV: 237 (2,210), 290 (sh, 1,62). IR: 2980*w*, 2945*w*, 2922*w*, 2900*w*, 2258*m*, 1675*s*. <sup>1</sup>H-NMR (300

MHz): 2,65–2,71, 2,77–2,86 (2m, 2 CH<sub>2</sub>); 3,01, 3,03 (AB d,  $J_{AB} = 16,8$ ,  $J_d = 6,2$ ,  $J_d = 5,9$ , CH<sub>2</sub>); 4,77 (tdt,  $J_t = 6,1$ ,  $J_d = J_t = 1,8$ , CH); 8,17 (dt,  $J_d = 1,8$ ,  $J_t = 2,7$ , CH(1')). <sup>13</sup>C-NMR (25,2 MHz): 12,7, 23,8, 30,9 (3t); 53,8 (d); 115,4 (s, 2 CN); 119,4 (s, CN); 166,6 (d, CH(1')). MS: 160 (0,7, M<sup>+</sup>), 120 (100). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>: C 59,99, H 5,03, N 34,98; gef.: C 59,73, H 5,05, N 35,07.

8.12. (3E/Z)-3-[(E)-N-(1,2-Dicyanethyl)iminomethyl]-3-hepten-1,7-dinitril (= rac-N<sup>2</sup>-[(1E,2E/Z)-5-Cyan-2-(cyanmethyl)-2-pentenyliden]jasparagindinitril; (E/Z)-44). Unter N<sub>2</sub> legte man in einer 5-ml-Ampulle 433 mg (2,70 mmol) **43** vor, gab 72,2 mg (0,27 mmol) 1,2-Dihydro-2-oxopyridinium-(*p*-toluolsulfonat)<sup>36</sup> und 2 ml THF zu, froh das Gemisch in fl. N<sub>2</sub> ein, evakuierte und schmolz die Ampulle zu. Nach 24 h Röhren bei 50° hatte sich eine braune, etwas trübe Lsg. gebildet, die direkt auf eine mit Eiswasser gekühlte Kieselgel-Säule (3 × 10 cm) aufgetragen und mit Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4 eluiert wurde: 223,7 mg (73%) kristallines, <sup>1</sup>H-NMR-reines (E/Z)-**44** ((E/Z) = 7), gefolgt von 90 mg (70%) laut <sup>1</sup>H-NMR reinem **42**. Zur Charakterisierung wurde 2,33 g (E/Z)-**44** mit 5 ml CHCl<sub>3</sub> (frisch durch basisches Alox filtriert) versetzt, 30 min stehen gelassen, abfiltriert und mit 10 ml CHCl<sub>3</sub> gewaschen: 1,3 g Kristalle, die im <sup>1</sup>H-NMR nur noch Signale des (E)-Isomeren zeigten. Man löste 200 mg in 12 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeCN 5:1, stellte 15 h in ein Et<sub>2</sub>O enthaltendes Gefäss und isolierte nach Abpipettieren der Lsgm., Waschen der feinen, farblosen Nadeln mit 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 1:1 und Trocknen 145,6 mg (E)-**44**. Schmp. 104°. DC (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4): R<sub>f</sub> 0,22. UV: 223 (4,389). IR (KBr): 3008m, 2995m, 2980m, 2970m, 2938w, 2930 (sh), 2890w, 2262 (sh), 2255m, 2242 (sh), 1655s, 1638s. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz): 2,58–2,63, 2,69–2,76 (2m, CH<sub>2</sub> (5), CH<sub>2</sub>(6)); 3,07, 3,09 (AB d,  $J_{AB} = 16,8$ ,  $J_d = 5,9$ , CH<sub>2</sub>); 3,50 (s, CH<sub>2</sub>(2)); 4,91 (td,  $J_t = 6,0$ ,  $J_d = 1,2$ , CH); 6,47 (t,  $J = 7,2$ , CH(4)); 8,14 (dd,  $J = 1,4$ , 0,4, CH–C(3)). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 75,47 MHz): 14,92, 16,98, 24,75, 25,83 (4t); 54,75 (d); 117,15, 117,32, 118,4, 120,46 (4s, 4 CN); 132,61 (s, C(3)); 147,17, 167,25 (2d). MS: 225 (8, M<sup>+</sup>), 27 (100). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>: C 63,99, H 4,92, N 31,09; gef.: C 63,73, H 4,95, N 30,91.

8.13. Um-iminierung von (E)-**44** zu (E/Z)-**35**. Zu einer Aufschlammung von 200 mg Montmorillonit (Fluka, 220–270 m<sup>2</sup>/g, 4 h bei 350° i. HV. aktiviert) in einer Lsg. von 230 mg (4,1 mmol) Glycinnitril<sup>38</sup>) in 3 ml abs. MeCN (Fluka, puriss.; über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>; dann über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dest.) gab man unter N<sub>2</sub> 92,5 mg (0,41 mmol) (E)-**44** und rührte 95 h bei RT. Der Montmorillonit wurde abzentrifugiert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgewaschen und die überstehende Lsg. nach Einengen an Kieselgel (eiskühlte Säule 1,5 × 10 cm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 6:1 chromatographiert: 32,2 mg (42%) (E/Z)-**35**, ((E/Z) = 5:1 laut <sup>1</sup>H-NMR), gefolgt von 20,7 mg (21%) (E)-**44**, gemäss <sup>1</sup>H-NMR verunreinigt mit ca. 8% (E/Z)-**35**.

8.14. 4-Cyanmethyl-3-pyrrolpropionitril (**30**). Verteilt auf 7 Schiffchen wurden 230 mg (1,24 mmol) (E/Z)-**35** ((E/Z) = 4) bei 600° Ofentemp. und 0,5 Torr im schwachen N<sub>2</sub>-Strom durch Einschieben jeweils eines Schiffchens in den Pyrolyse-Ofen verdampft, pyrolysiert und an einer mit flüssigem N<sub>2</sub> gekühlten Kühlfalle kondensiert (Apparatur vgl. Allgemeine, Quarz-Rohr 10 × 1,5 cm mit Quarz-Ring-Füllung). Bei Schiffchen-Wechsel wurde mit N<sub>2</sub> begast; jeweils nach Pyrolyse von 2 Chargen spülte man die Kühlfalle mit wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aus. Die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lsg. ergaben total 99 mg Kondensat, das laut <sup>1</sup>H-NMR neben **30** u. a. noch ca. 10% (bzgl. **30**) (E/Z)-**35** enthielt; in den 7 Schiffchen verblieben gesamthaft 81 mg verkohlte Rückstände. Chromatographie des Kondensates an einer auf 0° gekühlten Kieselgel-Säule (3 × 10 cm) mit Hexan/AcOEt 1:1 gab 29,0 mg (15% bzgl. (E/Z)-**35**; 23% bzgl. verdampftem Material) **30** als braunes Öl, das laut <sup>1</sup>H-NMR weniger als 5% Verunreinigungen (Fremdsignale bei hohem Feld) aufwies, gefolgt von 15 mg Nebenfraktion (lila Färbung mit Ehrlich-Reagenz; nach 300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR komplexes Gemisch). Das braune Öl wurde mit 2 ml Hexan überschichtet, mit einem Impfkristall versetzt und über Nacht bei RT. stehen gelassen: bräunliche Kristalle, die nach Waschen mit Pentan und Trocknen gemäss <sup>1</sup>H-NMR rein waren (27,6 mg). Eine Lsg. dieses Materials in Et<sub>2</sub>O dampfte man ein, überschichtete das wiederum 'auslösende' Produkt mit 2 ml Pentan/5 Tropfen Et<sub>2</sub>O und impfte an: 26 mg immer noch bräunliche Kristalle mit Schmp. 48–51°. Eine Lsg. von 18 mg dieser Probe in wenig Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 wurde über Nacht in ein abgeschlossenes, Pentan enthaltendes Gefäss gestellt: 11,5 mg **30** als durchsichtige, sehr dünne, farblose Plättchen (laut Schmp., IR, <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR und MS mit authentischem 4-(Cyanmethyl)-3-pyrrolpropionitril [5] [55] identisch). Schmp. 57–58°. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R<sub>f</sub> 0,32. IR: 3675w, 3482s, 3390m, 3130w, 3010m, 2935m, 2865w, 2252m, 1605w, 1570w, 1528w, 1450m, 1440m, 1423m, 1416m, 1347w, 1322w, 1077m, 912w; zusätzliche Bande bei 1705m (br.), vermutlich AcOEt aus Chromatographie, vgl. Abb. des IR-Spektrums von authentischem **30** in [5], S. 109. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; vgl. Fig. 8): 1,55 (s, H<sub>2</sub>O); 2,60, 2,84 (2t,  $J = 7$ , 2 CH<sub>2</sub>); 3,55 (d,  $J = 1$ , CH<sub>2</sub>); 6,72–6,73, 6,76–6,77 (2m, 2 Ring-CH); 8,2 (br. s, NH). <sup>13</sup>C-NMR (75,47 MHz): 14,34, 18,90, 21,21 (3t); 110,45 (s); 117,12, 117,39 (2d); 118,35, 118,54, 119,63 (3s). MS: 160 (3, M<sup>++</sup> + 1), 159 (27, M<sup>+</sup>), 119 (100). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: C 67,90, H 5,70, N 26,40; gef.: C 67,80, H 5,75, N 26,48.

8.15. **30** aus **41a/b**. Verteilt auf 2 Schiffchen wurden 79,6 mg (0,26 mmol) **41a/b** (ca. 1:1) pyrolysiert (600°/0,2 Torr, N<sub>2</sub>-Strom; Quarz-Rohr 15 × 2,0 cm mit Quarz-Ring-Füllung, Kühlfalle mit H<sub>2</sub>O-gekühltem Finger). Man verteilte das Pyrolysat zwischen 50 ml H<sub>2</sub>O und 2 × 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wusch die org. Phasen mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg., trocknete (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und engte ein. Chromatographie des Extrakts an Kieselgel (eiskühlte Säule,

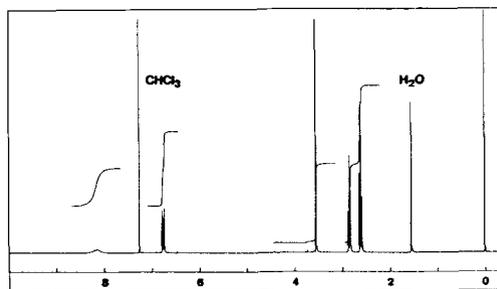


Fig. 8. 300-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von 4-(Cyanmethyl)-4-pyrrolpropionitril (**30**)

1  $\times$  10 cm) mit AcOEt/Hexan 1:3 gab 17,8 mg einer Fraktion, die laut  $^1\text{H-NMR}$  noch 45% Succinodinitril enthielt und deshalb zwischen 100 ml  $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$  1:1 verteilt wurde (Succinodinitril ist sehr gut wasserlöslich). Die  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase wurde mit 2  $\times$  50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, und die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Lsg. wurden je 1mal mit je 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lsg. gewaschen: 10,5 mg (24%) Öl, gemäss  $^1\text{H-NMR}$  > 95% **30** enthaltend.

**9. Exper. zu Schema 17.** – 9.1.  $\text{N}^2$ -[(*E*)-2-Propenyliden]glycinnitril (**45**). Eine Lsg. von 4,8 g (85,7 mmol) Acrylaldehyd (*Fluka, pract.*; frisch dest.) in 40 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (über *Sikkon*, dann über  $\text{CaH}_2$  dest.) wurde zusammen mit 6 g Molekularsieb 4  $\text{\AA}$  ( $\frac{1}{8}$ " Stäbchen, *Fluka*) auf  $-15^\circ$  abgekühlt, dann unter Ar mit einer Lsg. von 2,4 g (43 mmol) Glycinnitril<sup>38</sup>) in 10 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tropfenweise versetzt, 1 h bei  $-15^\circ$  gerührt, in 1 h auf RT. aufgewärmt und noch 1 h bei RT. gerührt. Nach Filtrieren durch 2 cm *Celite* wurde auf 15 ml eingeeengt und durch eine kurze, mit Eiswasser gekühlte Alox-Säule (neutral, Akt. III, 6  $\times$  3 cm) mit  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 rasch filtriert. Destillation des Produkts im Kugelrohr bei  $70^\circ/0,05$  Torr gab 860 mg (21%) **45** als farbloses Öl, das bei  $-196^\circ$  kristallisierte. Daten von (nicht kristallinem) **45**. DC (Alox,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1):  $R_f$  0,53. GC (*OV 1701* immobilisiert, Filmdicke 0,5  $\mu$ , 19 m;  $50^\circ$ ,  $5^\circ/\text{min} \rightarrow 200^\circ$ ):  $t_R$  10,68. UV: 211 (4,297). IR: 2250w, 2240w, 1651s, 1610s, 1415s.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz; Abb. in [2], S. 184): 4,52 (*dd*,  $J = 1,2, 0,5$ ,  $\text{CH}_2(2)$ ); 5,83 (*ddd*,  $J = 17,3, 1,4, 0,6$ ,  $\text{CH}(2')$ ); 5,94 (*ddd*,  $J = 9,6, 1,5, 0,6$ ,  $\text{H}-\text{CH}(3')$ ); 6,53 (*ddd*,  $J = 17,3, 9,7, 8,7$ ,  $\text{H}-\text{CH}(3')$ ); 8,12 (*dt*,  $J_d = 8,7$ ,  $J_t = 1,5$ ,  $\text{CH}(1')$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (25,2 MHz): 45,4 (*t*, C(2)); 115,5 (*s*, C(1)); 129,8 (*t*, C(3')); 135,8 (*d*, C(2')); 166,6 (*d*, C(1')). MS: 95 (4), 94 (50,  $M^+$ ), 93 (71), 68 (9), 67 (100).

Das Rohprodukt nach Filtration durch Alox war gemäss GC schon zu mehr als 90% rein; bei der folgenden Destillation verblieben als Rückstand erhebliche Mengen gelbes, zähflüssiges Polymerisat.

9.2. 'Flash'-Vakuum-Pyrolyse von **45** an Quarz-Füllkörpern. Im seitlich angesetzten Kölbchen der Pyrolyse-Apparatur (vgl. *Allgemeines*; Ofentemp.  $650^\circ$ , Quarz-Rohr 15  $\times$  2,0 cm mit Quarz-Ring-Füllung) wurden bei  $-196^\circ$  (fl.  $\text{N}_2$ ) 85,2 mg (0,91 mmol) frisch dest. **45** vorgelegt. Sobald beim Evakuieren der Apparatur ein Druck von 0,2 Torr erreicht war, entfernte man das Köhlbad, liess das Kölbchen auf RT. erwärmen und heizte schliesslich langsam auf  $80^\circ$  (Ölbad), wodurch **45** wegsublimierte und vom schwachen  $\text{N}_2$ -Strom durchs Pyrolyse-Rohr getragen wurde (2,5 mg **45** blieben im Kölbchen zurück). Das Pyrolysat wurde in ein im  $\text{N}_2$ -Gegenstrom über eine Brücke an die Kühlfalle angeschlossenes, in fl.  $\text{N}_2$  gekühltes Zweihals-Kölbchen bei RT. i. HV. umkondensiert: 3,0 mg Rückstand in der Kühlfalle, gemäss  $^1\text{H-NMR}$  (*s* bei 2,7 ppm) und GC hauptsächlich Succinodinitril; im Kölbchen 37,6 mg farbloses Öl. GC (*OV 1701* immobilisiert, 19 m; 5 min  $70^\circ$ ,  $5^\circ/\text{min} \rightarrow 200^\circ$ , 5 min; % Pikfläche): Isocrotonitril (*Z*)  $t_R$  3,78 (7%), 3-Butennitril  $t_R$  4,16 (0,7%), Crotonitril (*E*)  $t_R$  4,55 min (8%), Pyrrol  $t_R$  6,98 min (74%), Komponenten durch Coinjektion mit authentischem Material identifiziert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): Signale von Pyrrol (82%): 6,25, 6,81 (*2dd*,  $J = 4,3, 2,3, 4$  CH); 8,2 (br. *s*, NH); Crotonitril (10%): 1,91 (*dd*,  $J = 6,9, 1,9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 5,33 (*dq*,  $J_d = 16,3$ ,  $J_q = 1,9$ , CH); 6,71 (*dq*,  $J_d = 16,2$ ,  $J_q = 6,9$ , CH); Isocrotonitril (7%): 2,04 (*dd*,  $J = 7,0, 1,7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 5,33 (*dq*,  $J_d = 10,8$ ,  $J_q = 1,7$ , CH); 6,54 (*dq*,  $J_d = 10,9$ ,  $J_q = 7,0$ , CH); 3-Butennitril (0,7%): 3,11 (*dt*,  $J_d \approx 5,4$ ,  $J_t \approx 2,4$ ,  $\text{CH}_2(2)$ ), Signale der olef. H nicht erkennbar. Präp. Gesamtausbeute 62%, davon laut  $^1\text{H-NMR}$  51% Pyrrol, 6% Crotonitril, 4% Isocrotonitril, ca. 0,5% 3-Butennitril.

9.3. 'Flash'-Vakuum-Pyrolyse von **40** auf Zeolith. In die Pyrolyse-Apparatur (Quarz-Rohr 15  $\times$  2,0 cm, gefüllt mit einer homogenen Mischung aus 25 g Quarz-Ringen und 5 g Molekularsieb 3  $\text{\AA}$  ( $\frac{1}{16}$ " Stäbchen, *Fluka*), an den Rohrenden jeweils 1 cm lang Quarz-Ringe) wurden in einem Schiffchen 58 mg (0,48 mmol) frisch dest. **40** vorgelegt, nach Evakuieren durch Verschieben des Schiffchens in die Ofenöffnung verdampft und im  $\text{N}_2$ -Strom bei  $500^\circ/0,2$  Torr pyrolysiert. Das Pyrolysat kondensierte am  $\text{H}_2\text{O}$ -gekühlten Finger der Kühlfalle und tropfte dann in zuvor vorgelegte, mit fl.  $\text{N}_2$  gekühlte 2 ml  $\text{CDCl}_3$ . Nach Aufwärmen des Kondensats auf RT. wurden zur Kalibrierung in der spektroskopischen Gehaltsbestimmung 10,0  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in 190  $\mu\text{l}$   $\text{CDCl}_3$  zugegeben und das Gemisch analysiert.

GC (OV 1701 immobilisiert; 5 min 50°, 5°/min → 200°, 5 min):  $t_R$  9,7 (81% der ges. Pikflächen), laut  $t_R$ -Vergleich Pyrrol; Paks von Crotono- und Isocrotononitrilen vom Lsgm.-Pik überdeckt.  $^1\text{H-NMR}$  des Gemischs (300 MHz; Abb. in [1], S. 210):  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 5,28 (s); Pyrrol: 6,24, 6,81 (2m, 4 CH); 8,3 (br. m, NH); 0,281 mmol (59%) laut Integral bezogen auf  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Crotono- und Isocrotononitril (3%): u. a. 1,91, 2,04 (dd, 3 CH); Acrylonitril (6%): 5,64, 6,05, 6,22 (3dd, 3 CH); HCN (0,3 mmol): 3,60 (br. s);  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5%): 1,98 (s). Für Pyrrol-Ausbeuten in orientierenden Versuchen vgl. [1], S. 58.

Die entsprechende 'flash'-Pyrolyse von **40** auf Quarz-Füllkörpern allein (zweites Exper. in Schema 17) ist in [1] auf S. 204–208 beschrieben.

**10. Exper. zu Schema 19.** – 10.1. N,N,N',N'-Tetramethyl-1H-pyrrol-3,4-bis(methylamin) (**47**). Eine Lsg. von 23,5 g (105,3 mmol) N-(Triisopropylsilyl)pyrrol (**46**) ([65]; vgl. [4], S. 153) in 320 ml abs.  $\text{MeCN}^{35}$ )<sup>40</sup>) wurde mit 48 g (259,6 mmol) Dimethyl(methyliden)ammonium-iodid [64] versetzt und unter  $\text{N}_2$  2,5 h unter Rückfluss gekocht. Das auf RT. abgekühlte braune Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand mit 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3 \times 300$  ml eisgekühlter 1M NaOH aufgearbeitet, die wässr. Phasen wurden 2mal mit 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rückextrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) und eingengt. Filtration des heterogenen Rohproduktes mit  $\text{AcOEt}^{40}$ ) über Alox (neutral, Akt. III 3  $\times$  8 cm) gab 26,1 g dialkyliertes Pyrrol als leicht braune Flüssigkeit, das man zur Desilylierung in 80 ml  $\text{MeOH}^{35}$ ) mit 17 g (112 mmol) CsF (Fluka, purum) 16 h bei RT. rührte. Das Gemisch wurde in 250 ml  $\text{AcOEt}$  aufgenommen, mit 3  $\times$  200 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, die wässr. Phasen wurden noch 2mal mit je 300 ml  $\text{AcOEt}$  geschüttelt, unter Eiskühlung mit KOH stark basisch gemacht und schliesslich 5mal mit je 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (Abtrennung des wasserlöslich bleibenden Monosubstitutionsproduktes). Nach Trocknen ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) der  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Extrakte und Entfernen des Lsgm.: 9,6 g (51%) **47** als leicht gelbliche Kristalle, Schmp. 68°. Zur Analyse gelangte eine aus  $\text{Et}_2\text{O}^{41}$ )/Hexan<sup>41</sup>) kristallisierte und i. HV. bei RT. getrocknete Probe: Schmp. 85°. DC (Aluminiumoxid Typ E Merck 0,25 mm,  $\text{MeOH}$  ( $\text{NH}_3$ -ges.)):  $R_f$ : 0,48.  $\text{p}K_a$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ): 10,73, 7,53. IR (Abb. in [4], S. 156): 3490m, 3150w, 2980m, 2940s, 2860m, 2820s, 2770s, 2710w, 1525w, 1470m, 1457m.  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz; Abb. in [4], S. 156): 2,25 (s, 4  $\text{CH}_3$ ); 3,35 (s, 2  $\text{CH}_2$ ); 6,65 (d,  $J = 2$ , CH(2), CH(5)); 8,4 (br. s, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (25 MHz): 45,0 (q, 4  $\text{CH}_3$ ); 54,7 (t, 2  $\text{CH}_2$ ); 117,5 (s, C(3), C(4)); 119,0 (d, C(2), C(5)). MS: 181 (1,  $M^+$ ), 136 (100,  $M^+ - \text{HN}(\text{CH}_3)_2$ ).

10.2. 4-(Dimethylaminomethyl)-3-pyrrolacetoneitril (**49**). Eine Lsg. von 9,5 g (52,3 mmol) **47** in 80 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^{40}$ ) wurde mit 80 ml  $\text{Et}_2\text{O}^{41}$ ) versetzt (leichte Trübung) und auf  $-15^\circ$  abgekühlt. Dann tropfte man unter starkem Rühren 3,1 ml (49,7 mmol)  $\text{CH}_3\text{I}$  in 150 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  während 90 min zu, rührte 6 h bei  $-15^\circ$  und liess über Nacht bei  $-18^\circ$  stehen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit 200 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und i. HV. bei RT. getrocknet: 14,7 g Ammonium-Salz **48** als weisses Pulver, das im  $\text{N}_2$ -Gegenstrom portionsweise zur Suspension von 5,9 g (90,6 mmol) KCN in 60 ml  $\text{DMSO}^{33}$ ) bei  $10^\circ$  gegeben wurde (Abblasen des entstehenden  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Nach je 24 h Rühren bei  $10^\circ$  bzw. RT. wurde die braune Lsg. mit 300 ml  $\text{AcOEt}^{40}$ )/3  $\times$  200 ml ges.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lsg., 2  $\times$  300 ml  $\text{AcOEt}$  aufgearbeitet. Die drei  $\text{AcOEt}$ -Phasen wurden 4mal mit je 300 ml  $\text{H}_2\text{O}$  geschüttelt, die vereinigten wässr. Extrakte unter Eiskühlung mit KOH stark basisch gemacht und dann 3mal mit 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert; nach Trocknen ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) der  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Extrakte und Entfernen des Lsgm. erhielt man 1,55 g (16%) kristallines **47** zurück. Die obigen  $\text{AcOEt}$ -Phasen wurden dann 3mal mit je 200 ml 1M HCl ausgeschüttelt, die vereinigten sauren Lsg. mit KOH unter Eiskühlung stark basisch gemacht und mit 4  $\times$  250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknen ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) der org. Phasen isolierte man daraus 4,25 g (50%) kristallines **49** vom Schmp. 54°. Die anal. Daten stammen von einer Probe, die bei  $60^\circ/0,06$  Torr im Kugelrohr destilliert worden war. Aus den verbliebenen, vereinigten  $\text{AcOEt}$ -Phasen wurden nach Entfernen des Lsgm. und 2mal Umkristallisieren aus  $\text{AcOEt}^{40}$ ) 1,17 g (15%) 3,4-Pyrrolbis(acetoneitril) (**54**) als farblose Kristalle vom Schmp.  $127^\circ$  isoliert.

Daten von **49**: Schmp.  $60-61^\circ$ . DC (Aluminiumoxid Typ E, Merck 0,25 mm;  $\text{AcOEt}$ ):  $R_f$ : 0,41.  $\text{p}K$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ): 9,54. IR (Abb. in [4], S. 159): 3485s, 2980m, 2940m, 2860m, 2820m, 2770m, 2710m, 2250w, 1525w.  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz; Abb. in [4], S. 159): 2,18 (s, 2  $\text{CH}_3$ ); 3,28 (s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,57 (s,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ); 6,65 (m, CH(2), CH(5)); 9,2 (br. s, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (25 MHz): 14,3 (t,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ); 44,9 (q, 2  $\text{CH}_3$ ); 54,6 (t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 111,1, 118,5 (2s, C(3), C(4)); 117,2, 118,5 (2d, C(2), C(5)); 119,3 (s, CN). MS: 164 (4), 163 (36,  $M^+$ ), 119 (100,  $M^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

10.3. 4-(Cyanmethyl)-3-pyrrolpropionitril (**30**). Eine Lsg. von 4,01 g (24,6 mmol) **49** in 80 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^{40}$ ) wurde bei  $0^\circ$  unter  $\text{N}_2$  mit 6,1 ml (98 mmol)  $\text{CH}_3\text{I}$  in 60 ml  $\text{Et}_2\text{O}^{40}$ ) versetzt und 16 h bei RT. gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit 100 ml  $\text{Et}_2\text{O}^{40}$ ) gewaschen und i. HV. bei RT. getrocknet: 6,32 g Ammonium-Salz **50** als weisses Pulver. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde eine Lsg. von 15,3 ml (107 mmol) (i-Pr) $_2\text{NH}^{35}$ )<sup>40</sup>) in 1,8 l THF nach Abkühlen auf  $-30^\circ$  mit 67 ml (107 mmol) 1,6M BuLi-Lsg. in Hexan (Fluka, pract.) versetzt, 30

<sup>40</sup>) Über  $\text{CaH}_2$  destilliert.

<sup>41</sup>) Über NaH destilliert.

min bei  $-30^\circ$  gerührt und auf  $-70^\circ$  gekühlt. Man gab 5,6 ml (107 mmol) abs. MeCN<sup>35</sup>)<sup>40</sup>) zu, führte 1 h bei  $-70^\circ$ , spritzte dann 90 ml *N,N'*-Dimethylethylenharnstoff [70] (*Fluka, purum*<sup>40</sup>) ein und gab das Salz **50** rasch zu. Nach 8 h Rühren bei  $-70^\circ$  wurde die braune Lsg. mit 60 ml 2M NH<sub>4</sub>Cl versetzt, i. RV. eingengt, mit 300 ml AcOEt<sup>40</sup>) verdünnt und 5mal mit je 300 ml H<sub>2</sub>O geschüttelt. Die wässr. Auszüge wurden noch 2mal mit je 300 ml AcOEt gewaschen, die vereinigten org. Phasen über Watte filtriert und die Lsgm. entfernt: 3,2 g bräunliches Öl, das über Kieselgel 60 (4 × 10 cm) mit Hexan<sup>41</sup>)/AcOEt 2:1 chromatographiert wurde. Nach Kristallisation aus Et<sub>2</sub>O<sup>41</sup>)/Hexan und Trocknen i. HV. bei RT. resultierten 2,01 g (51%) **30**, Schmp. 57–58°. DC (AcOEt/Hexan 1:1): *R<sub>f</sub>* 0,28. Weiter charakterisiert durch IR, <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz), <sup>13</sup>C-NMR (25 MHz), MS und C,H,N-Analyse, vgl. [4], S. 161–162; die Daten stimmen mit jenen von **30 ex 35** (vgl. *Exper. 8.14*) sowie mit jenen in [55] überein.

10.4. 3,4-Pyrrolbis(*acetonitril*) (**54**). Eine Lsg. von 1,0 g (5,5 mmol) **47** in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>40</sup>) wurde bei 0° mit 1,1 ml (17,6 mmol) CH<sub>3</sub>I in 20 ml Et<sub>2</sub>O<sup>41</sup>) versetzt. Man rührte 8 h bei RT., filtrierte den entstandenen Niederschlag ab, wusch ihn mit 100 ml Et<sub>2</sub>O und erhielt nach Trocknen i. HV. bei RT. 2,4 g Bis(ammonium)-Salz **51**, das im N<sub>2</sub>-Gegenstrom bei RT. portionsweise zu einer Suspension von 0,84 g (12,9 mmol) KCN in 10 ml DMSO<sup>35</sup>) gegeben wurde. Nach 36 h Rühren bei RT. wurde die braune Lsg. mit 100 ml AcOEt<sup>40</sup>)/30 ml ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg., 30 ml 1M HCl und 2 × 30 ml H<sub>2</sub>O aufgearbeitet. Die wässr. Auszüge wurden mit 2 × 50 ml AcOEt rückextrahiert und die vereinigten org. Phasen über Watte filtriert. Das Rohprodukt wurde 3mal aus AcOEt umkristallisiert und i. HV. bei RT. getrocknet: 520 mg (65%) **54**, Schmp. 127°. DC (AcOEt/Hexan 1:1): *R<sub>f</sub>* 0,43. IR (KBr): 2250*m*, 2240*m*; weitere Daten und Abb. in [4], S. 163–164. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz; Abb. in [4], S. 164): 3,59 (*s*, 2 CH<sub>2</sub>CN); 6,76 (*d*, *J* = 3, CH(2), CH(5)); 9,2 (*br. s*, NH). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 25 MHz): 13,2 (*t*, 2 CH<sub>2</sub>CN); 110,2 (*s*, C(3), C(4)); 117,8 (*d*, C(2), C(5)); 119,2 (*s*, 2 CN). MS: 146 (5), 145 (48, *M*<sup>+</sup>), 118 (100, *M*<sup>+</sup> – HCN), 105 (38, *M*<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CN). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>: C 66,19, H 4,86, N 28,95; gef.: C 66,12, H 4,80, N 28,92.

10.5. *α,α'*-Dicyan-3,4-pyrrolbis(*propionsäure-dimethylester*) (**52**). Im leichten N<sub>2</sub>-Gegenstrom wurden 40 ml (455 mmol) Cyanessigsäure-methylester<sup>35</sup>) bei 0° portionsweise mit 500 mg (20,8 mmol) NaH (*Fluka, pract.* in Öl, mit Hexan<sup>41</sup>) gewaschen) versetzt, die Suspension wurde 30 min bei RT. gerührt, mit 3,0 g (6,5 mmol) Salz **51** (vgl. 10.4) versetzt und unter intensivem Rühren 8 h auf 50° erwärmt. Man nahm in 200 ml AcOEt<sup>40</sup>) auf, wusch 3mal mit je 100 ml H<sub>2</sub>O und schüttelte die wässr. Auszüge 2mal mit je 200 ml AcOEt. Nach Eindampfen der org. Phasen wurde bei 45°/0,01 Torr im Kugelrohr überschüssiger Cyanessigsäure-methylester entfernt, der Rückstand an Kieselgel (4 × 10 cm) mit Hexan/AcOEt 3:2 chromatographiert und i. HV. bei RT. getrocknet: 1,45 g (77%) **52** als farbloses Öl. Eine bei 180°/0,01 Torr destillierte Probe war gemäss <sup>1</sup>H-NMR ein (1:1)-Gemisch zweier Diastereoisomeren (*meso*-Form und Enantiomerenpaar). DC (Hexan/AcOEt 3:2): *R<sub>f</sub>* 0,20. IR (Abb. in [4], S. 166): 3475*m*, 3000*w*, 2955*w*, 2250*w*, 1750*s*, 1600*w*. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; Abb. in [4], S. 167): 3,12, 3,16 und 3,11, 3,15 (je *AB* von *ABX*, *J<sub>AX</sub>* = 6, *J<sub>BX</sub>* = 7,5, *J<sub>AB</sub>* = 14,5, CH<sub>2</sub>–C(3), CH<sub>2</sub>–C(4)); 3,71, 3,72 (je *X* von *ABX*, *J<sub>AX</sub>* = 6, *J<sub>BX</sub>* = 7,5, 2 CHCN); 3,80 (*s*, 2 CH<sub>3</sub>O); 6,74, 6,75 (2*d*, *J* = 6,5, je CH(2), je CH(5)). <sup>13</sup>C-NMR (25 MHz): 25,4 (*t*, CH<sub>2</sub>–C(3), CH<sub>2</sub>–C(4)); 39,5 (*d*, 2 CHCN); 53,5 (*q*, 2 CH<sub>3</sub>O); 115,8, 117,0 (2*s*, C(3), C(4), 2 CN); 117,3 (*d*, C(2), C(5)); 166,5 (*s*, 2 COO). MS: 290 (2), 289 (15, *M*<sup>+</sup>), 191 (100, *M*<sup>+</sup> – HC(CN)CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

10.6. 3,4-Pyrrolbis(*propionitril*) (**53**). Eine Lsg. von 1,23 g (4,26 mmol) **52** in 50 ml DMF<sup>35</sup>) wurde bei RT. unter N<sub>2</sub> mit 1,2 g (8,96 mmol) LiI (*Fluka, purum*, bei 200° i. HV. getrocknet) und 0,51 ml (8,93 mmol) AcOH (*Merck, p. a.*) versetzt, 5 h bei 150° gerührt, mit 200 ml AcOEt<sup>40</sup>)/4 × 150 ml H<sub>2</sub>O und 2 × 200 ml AcOEt aufgearbeitet und die vereinigten org. Phasen über Watte filtriert und eingengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel 4 × 10 cm, Hexan<sup>41</sup>)/AcOEt 3:2) und Trocknen i. HV. bei RT. erhielt man 550 mg (75%) **53** als weisses Pulver, Schmp. 71°. Nach 2mal Umkristallisieren aus AcOEt Schmp. 85°. DC (Hexan/AcOEt 1:1): *R<sub>f</sub>* 0,39. IR (Abb. in [41], S. 169): 3480*s*, 2250*m*, zusätzliche Bande von AcOEt bei 1735*m*. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; Abb. in [4], S. 169): 2,57 (*dubl. t*, *J* = 7, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2,81 (*t*, *J* = 7, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 6,67 (*d*, *J* = 2,5, CH(2), CH(5)); 8,2 (*s*, NH); dazu Signale bei 1,26 (*t*), 2,04 (*s*), 4,13 (*q*) (0,015 Äquiv. AcOEt). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 25 MHz): 16,9, 19,6 (2*t*, 2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 114,6 (*d*, C(2), C(5)); 116,9 (*s*, C(3), C(4)); 119,7 (*s*, 2 CN). MS: 174 (3), 173 (25, *M*<sup>+</sup>), 133 (100, *M*<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CN). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> + 0,015 Äquiv. AcOEt: C 69,20, H 6,38, N 24,14; gef.: C 68,92, H 6,33, N 24,05.

11. *Exper. zu Schema 21.* – 11.1. *Tetrameroidisierung von 30 zu den Uroporphyrinogen-octanitrilen 57–60 vom Typ I–IV.* Eine Lsg. von 257 mg (1,61 mmol) **30** in 4 ml DMF<sup>42</sup>) wurde durch 3maliges kurzes Evakuieren auf ca. 50 Torr und Begasen unter N<sub>2</sub> gesetzt, im N<sub>2</sub>-Gegenstrom mit 0,70 ml (7,9 mmol) Dimethoxymethan und 0,20 ml (3,7 mmol) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 1 h bei 70° gerührt, wobei die Lsg. eine tiefrote Farbe annahm. Man verdünnte

<sup>42</sup>) *Fluka puriss., p. a.*, über Molekularsieb 4 Å gelagert.

mit 100 ml AcOEt<sup>40</sup>) und schüttelte 3mal mit je 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. aus (Farbwechsel der org. Phase von rot nach hellgrün), extrahierte die farblosen wässr. Phasen 2mal mit je 100 ml AcOEt und zog die vereinigten org. Phasen (für HPLC vgl. *Schema 21*) auf 3 g Kieselgel auf (RV., dann 2 h HV.). Das Kieselgel-Adsorbat wurde im Handschuhkasten als Suspension in H<sub>2</sub>O-ges. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>40</sup>) auf eine Säule mit 35 g Kieselgel G (aufgeschlämmt in 150 ml H<sub>2</sub>O-ges. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) aufgetragen, unter 0,7 bar N<sub>2</sub>-Druck zuerst mit 50 ml H<sub>2</sub>O-ges. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (verworfen), dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>40</sup>)/THF/H<sub>2</sub>O 230:20:1 in Fraktionen zu ca. 20 ml eluiert, bis nach Verbrauch von ca. 500 ml die beiden schnell laufenden Produktzonen aufgefangen waren (DC-Kontrolle). Nun eluierte man mit ca. 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF/H<sub>2</sub>O 80:20:1 die langsam laufende Produktzone. Die schwach gelben, nach DC (THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O-ges.) 1:4) und HPLC (*Partisil 5*, 50 × 1,2 cm; Et<sub>2</sub>O<sup>41</sup>)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF/H<sub>2</sub>O 100:90:10:1, 3 ml/min; Det. 237 nm) einheitlichen *Fraktionen 6–10* wurden im Handschuhkasten eingedampft und i. HV. bei RT. getrocknet: 28 mg (10%) **57** (Typ I). Die anal. Daten (vgl. unten) stammen von einer Probe, die aus THF/H<sub>2</sub>O kristallisiert wurde. Die schwach gelben, nach DC (vgl. oben) einheitlichen *Fraktionen 15–25* enthielten insgesamt 116 mg (42%) **58** (Typ II)/**59** (Typ III). Zur Isolierung von isomerenreinem **58** löste man das gemäss HPLC (vgl. oben) bereits an **58** (Typ II) angereicherte Material der *Fraktionen 15–17* in wenig DMF<sup>42</sup>) und injizierte Portionen von 30 µl in die HPLC-Säule. Im N<sub>2</sub>-Strom wurde das Lsgm. der Produktfraktionen abgeblasen, der Rückstand im Handschuhkasten mit wenig DMF angelöst und aus THF/H<sub>2</sub>O kristallisiert: ca. 2 mg **58** (Typ II) als braune, aber nach HPLC einheitliche Kristalle, die spektroskopisch charakterisiert wurden. Zur Isolierung von isomerenreinem **59** (Typ III) wurde eine ges. Lsg. des Materials aus den *Fraktionen 20–25* in THF in Portionen von 50 µl im Abstand von 8 min in die HPLC-Säule (vgl. oben) eingespritzt und das Eluat unter Lichtausschluss auf 24 Fraktionen verteilt (automatische, durch den Fraktionensammler gesteuerte Einspritzung). Die isomerenreinen Fraktionen wurden vereinigt, im Handschuhkasten eingedampft, aus THF/H<sub>2</sub>O kristallisiert und i. HV. bei RT. getrocknet: 7,5 mg **59** (Typ III) als gelbliche, gemäss HPLC einheitliche Kristalle, die spektroskopisch charakterisiert wurden (vgl. unten). Durch fraktionierte Kristallisation von **58/59** aus MeCN (*Fluka, purum*; dest. über 0,5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (*Fluka, pract.*; über basisches Alox filtriert) liess sich **59** (Typ III) in grösseren Mengen mit hoher Isomerenreinheit

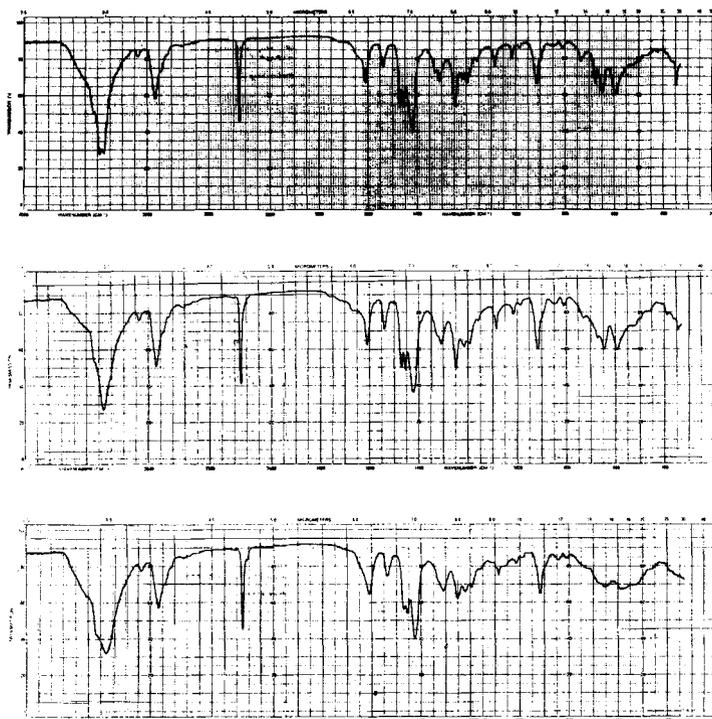


Fig. 9. IR-Spektren (KBr) der Uroporphyrinogen-octanitrile a) **57** (Typ I), b) **59** (Typ III) und c) **60** (Typ IV)

gewinnen: Aus 181 mg eines statistischen Typ-II/III-Gemisches (**58/59** 20:80) erhielt man nach der 3. Kristallisation aus der Mutterlauge 111 mg **59** (Typ III mit einer Isomerenreinheit von 96%). Die schwach gelben, nach DC und HPLC einheitlichen Fraktionen 27–35 wurden im Handschuhkasten eingedampft und i. HV. bei RT. getrocknet: 57 mg (21%) **60** (Typ IV). Die anal. Daten stammen von einer Probe, die aus THF/H<sub>2</sub>O kristallisiert wurde. Gesamtausbeute an isolierten **57–60** 73%.

*Daten von 2,7,12,17-Tetrakis(cyanmethyl)porphyrinogen-3,8,13,18-tetrakis(propionitril) (57; Typ I):* Schmp. 240–242°. DC (THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4): R<sub>f</sub> 0,8. UV: 227 (4,412), 314 (br., 2,70; Teiloxidation); Probe im Dunkeln an der Luft stabil, nach 2 h im Tageslicht Abnahme der Bande bei 227 nm, neue Bande bei 440 nm (Pyromethen): IR (KBr; vgl. Fig. 9a): 3075w, 2930m, 2880w, 2250s, 1609m. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN; Abb. in [5], S. 116): 2,56, 2,80 (2t, J = 7, je 8 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,53 (s, 4 CH<sub>2</sub>CN); 3,78 (s, 4 CH<sub>2</sub>); 8,3–8,5 (4 NH). MS: Kein M<sup>+</sup>-Pik.

*Daten von 2,8,12,18-Tetrakis(cyanmethyl)porphyrinogen-3,7,13,17-tetrakis(propionitril) (58; Typ II):* Schmp. 290–293°. DC (THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4): R<sub>f</sub> 0,4. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN; Abb. in [5], S. 117): 2,50, 2,79 (2t, J = 7, je 8 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,55 (s, 4 CH<sub>2</sub>CN); 3,78 (br. s, 4 CH<sub>2</sub>); 9–10 (Integration unsicher, 4 NH). MS: höchster beobachteter Pik bei m/z 381.

*Daten von 2,7,12,18-Tetrakis(cyanmethyl)porphyrinogen-3,8,13,17-tetrakis(propionitril) (59; Typ III):* Schmp. 189–191°. DC (THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4): R<sub>f</sub> 0,40. UV: 228 (4,418), 320 (br., 3,20; Teiloxidation). IR (KBr; vgl. Fig. 9b): 3075w, 2935m, 2880w, 2250s, 1610m. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>8</sub>)THF; Abb. in [5], S. 119–120, vgl. auch Fig. 1 im Allg. Teil): 2,5–2,65, 2,8–2,95 (2m, je 8 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,63, 3,64, 3,65, 3,66 (4s, je 2 H, 4 CH<sub>2</sub>CN); 3,85 (s, 2 CH<sub>2</sub>); 3,90, 3,91 (2s, je 2 H, 2 CH<sub>2</sub>); 8,91, 8,95 (2 br. s, je 2 H, 4 NH). <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>5</sub>)Pyridin): 2,55–2,75, 2,75–3,0 (2m, je 8 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,67, 3,77, 3,82, 3,83 (4s, je 2 H, 4 CH<sub>2</sub>CN); 3,99, 4,09 (2s, CH<sub>2</sub>(5), CH<sub>2</sub>(10)); 4,035 (s, CH<sub>2</sub>(20)); 4,043 (s, CH<sub>2</sub>(15)); 9,79 (s, 2 NH); 9,93, 9,97 (2s, je 1 NH). Differenz-NOE-Experimente ((D<sub>5</sub>)Pyridin): Einstrahlen bei 3,67 (s, CH<sub>2</sub>CN)→NOE bei 3,99 (CH<sub>2</sub> (5 oder 10)); Einstrahlen bei 3,82 (s, CH<sub>2</sub>CN)→NOE bei 4,09 (CH<sub>2</sub> (5 oder 10)); Einstrahlen bei 3,77 (s) und bei 3,83 (s, CH<sub>2</sub>CN)→je NOE bei 4,035 (CH<sub>2</sub>(20)); vgl. Kap. 6. FAB-MS: 687 (18), 686 (50), 685 (100, HM<sup>+</sup>), 684 (64), 683 (64).

*Daten von 2,7,13,18-Tetrakis(cyanmethyl)porphyrinogen-3,8,12,17-tetrakis(propionitril) (60; Typ IV):* Schmp. 172–174°. DC (THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4): R<sub>f</sub> 0,25. UV: 229 (4,420), 315 (br., 3,30; Teiloxidation). IR (KBr; vgl. Fig. 9c): 3070w, 2935m, 2250s, 2208w, 1610m. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>8</sub>)THF; Abb. in [5], S. 121–122): 2,55, 2,55, 2,86, 2,88 (4t, J = 7, je 4 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,65 (bei Spreizung 2s, je 4 H, 4 CH<sub>2</sub>CN); 3,88 (s, 3 CH<sub>2</sub>); 3,91 (s, 1 CH<sub>2</sub>); 8,95 (br. s, 4 NH). MS: höchster beobachteter Pik bei m/z 358.

Für weitere Daten zu **57–60** vgl. *Exper. 12* und *13*.

11.2. *Anmerkung zur Chromatographie und zur Löslichkeit von 57–60.* In Vorversuchen bemerkte man, dass nach dem vollständigen Eindampfen des Gemisches ein Lösen des Porphyrinogen-Gemisches im Laufmittelsystem nicht mehr möglich war. Das Eindampfen in Gegenwart von Kieselgel brachte das Produktgemisch in einer genügend feinen Verteilung auf das Kieselgel, dass es sich im Elutionsmittel ohne Verzögerung löste. DC des Gemisches gelang zuerst ausserhalb des Handschuhkastens besser als darin, was den trockenen DC-Platten im Handschuhkasten zugeschrieben wurde. Bei Zugabe von H<sub>2</sub>O zum Laufmittelsystem erhielt man auch im Handschuhkasten sauber getrennte, nicht schleppende Zonen auf der Platte. Dieser H<sub>2</sub>O-Zusatz erwies sich in der Folge auch bei der Säulenchromatographie und HPLC als vorteilhaft. Das Laufmittelsystem für die HPLC ergab auch ohne Zusatz von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eine Trennung in die vier Isomeren, zur Verhinderung des 'tailings' musste jedoch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben werden, obwohl dies den für die UV-Detektion brauchbaren Bereich verschmälerte. Die 4 Isomeren zeigten ein unterschiedliches Lösungsverhalten. Konnten von **59** (Typ III) noch ca. 2–3 mg in 0,5 ml (D<sub>8</sub>)THF gelöst werden, so nahm diese Löslichkeit in der Reihenfolge **60** (Typ IV), **57** (Typ I), **58** (Typ II) stark ab. Eine gesättigte Lsg. von **58** in (D<sub>8</sub>)THF zeigte nach einer Aufnahmezeit von 2 h kein erkennbares <sup>1</sup>H-NMR-Signal des Porphyrinogens, weshalb das Spektrum von **58** wie von **57** in CD<sub>3</sub>CN aufgenommen werden musste. Bei einem Versuch, die UV-Spektren in EtOH aufzunehmen, zeigte es sich, dass die Löslichkeit von **57**, **59** und **60** in EtOH bei ca. 2–5 µg/ml liegt. Das beste Lösungsvermögen für **57–60** zeigten bis anhin substituierte Aromaten wie Benzotrinitril, Nitrobenzol und Pyridin. Pyridin löst von **59** ca. 10 mg/ml.

12. *Exper. zu Schema 22.* – 12.1. *Tetrameroidisierung von 2-Des(aminomethyl)-2-(hydroxymethyl)-porphobilinogen-dinitril (= 2-(Hydroxymethyl)-4-(cyanmethyl)-1H-pyrrol-3-propionitril; 61) zum Uroporphyrinogen-octanitril 57 (Typ I).* Im Handschuhkasten versetzte man eine Lsg. von 31,6 mg (0,167 mmol) **61** (hergestellt nach [55], durch 2malige Chromatographie über basisches Alox (Akt. III) mit AcOEt<sup>(40)</sup>/MeOH<sup>(35)</sup> 10:3 bzw. AcOEt/MeOH 20:1 gereinigt, nach Abziehen des Lsgm. kristallisierend) in 5,0 ml MeOH<sup>(35)</sup> tropfenweise unter Rühren mit 2,0 ml HCOOH<sup>(35)</sup>: farblose Lsg. nach wenigen min leicht gelblich, nach 15 min schwach rötlich, weisser Niederschlag. Nach 1 h Rühren bei RT. wurde (ohne die Temp. zu erhöhen) i. HV. eingedampft, der

Rückstand in MeCN<sup>35</sup>) gelöst und im HPLC geprüft<sup>43</sup>): Gemäss Integration der Pikflächen des eluierbaren Produktanteils 95% **57** (Typ I;  $t_R$  30,8) und 5% **59** (Typ III;  $t_R$  49,4); die Typen II und IV waren zu weniger als 0,1% vorhanden (vgl. *Schema 22*). Chromatographie an Kieselgel *G* ( $2 \times 10$  cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>40</sup>)/THF/H<sub>2</sub>O 230:20:1<sup>44</sup>) lieferte nach Trocknen i. HV (20 h) 14,3 mg (50%) **57** (Typ I) als schneeweissen Festkörper (rein laut 300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR). Eine Probe (für UV) wurde durch isotherme Lsgm.-Destillation quantitativ aus MeCN/Et<sub>2</sub>O<sup>41</sup>) kristallisiert. Die übrigen Daten stammen von kristallinem Material aus einem analogen, grösseren Ansatz. Schmp. 224–245°. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF(H<sub>2</sub>O-ges.) 4:1):  $R_f$  0,73 (lachsrote Färbung durch Luftoxidation, I<sub>2</sub> oder Ehrlich-Reagenz). UV (Abb. in [3], S. 139): 228 (4,408). IR (KBr; abgebildet in [3], S. 139): 3500 (sh), 3430m, 3380s, 3340s, 3075w, 2925m, 2910m, 2880w, 2245s, 1608m, 1532w, 1468m, 1453m, 1425s, 1418s, 1405m, 1325w, 1309m, 1250 (sh), 1240m, 1218m, 1197m, 1157w, 1082w, 1017w, 915m, 910m, 810w, 730w, 677m, 650m, 600m, 588m. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz; Abb. in [3], S. 140): 2,55 (*t*, *J* = 7, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2,80 (*t*, *J* = 7, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,53 (*s*, 4 CH<sub>2</sub>CN); 3,77 (*s*, 4 meso-CH<sub>2</sub>); 8,55 (br. *s*, 4 NH). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 75, 47 MHz; Abb. in [3], S. 140): 12,12 (*t*); 18,42 (*t*); 19,70 (*t*); 20,90 (*t*); 105,87 (*s*); 113,87 (*s*); 119,69 (*s*); 120,47 (*s*); 125,44 (2*s*). MS (Direkteinlass): 685 (0,3), 684 (0,6, *M*<sup>+</sup>), 660 (1,2), 659 (2,6, *HM*<sup>+</sup> – CN); 644 (0,5, *M*<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CN); 634 (2,6, H<sub>2</sub>*M*<sup>+</sup> – 2 CN); 619 (0,9, *HM*<sup>+</sup> – CN – CH<sub>2</sub>CN), 609 (0,6, H<sub>3</sub>*M*<sup>+</sup> – 3 CN), 605 (0,4, *HM*<sup>+</sup> – 2 CH<sub>2</sub> CN), 594 (0,5, H<sub>2</sub>*M*<sup>+</sup> – 2 CN – CH<sub>2</sub>CN); 580 (0,3, H<sub>2</sub>*M*<sup>+</sup> – CN – 2 CH<sub>2</sub>CN); 41 (61, CH<sub>3</sub>CN<sup>+</sup>), 40 (6, CH<sub>2</sub>CN<sup>+</sup>), 28 (60, HCNH<sup>+</sup>), 27 (56, HCN<sup>+</sup>), 26 (10, CN<sup>+</sup>), 18 (100).

12.2. *Isolierung linearer Oligomerisationsnebenprodukte 62*. Nach Isolierung von **57** eluierte man in verschiedenen Ansätzen polares Material vom Säulenkopf mit THF/MeCN<sup>35</sup>) 2:1, bis die Säule völlig farblos war. Das DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF(H<sub>2</sub>O-ges.) 4:1) des Eluats zeigte neben wenig apolarem Material (cyclische Tetrapyrrole, apolare Mono-, Di- oder Tripyrrole) den Hauptanteil am oder nahe beim Start. Das nach Eindampfen und Trocknen in ca. 45% Ausbeute bzgl. **61** erhaltene ockerfarbene, oxidationsempfindliche Material **62** zeigte nach Ausfällen aus MeCN/Et<sub>2</sub>O und 16 h i. HV. (Lsgm.-Gehalt laut <sup>1</sup>H-NMR noch 0,08 mol Et<sub>2</sub>O und 0,02 mol MeCN pro mol Pyrrol) folgendes <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz; relative Pik-Flächen; Abb. in [3], S. 60): 2,2–2,6 (*m*, 88,58, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2,6–2,9 (*m*, 88,65, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,3–3,7 (*m*, 89,19 (korrigiert für Et<sub>2</sub>O-Gehalt), CH<sub>2</sub>CN); 3,7–3,9 (*m*, 83,86, meso-CH<sub>2</sub>); ca. 4,2 (schwach, vermutlich CH<sub>2</sub>X-Endgruppe); 6,62 (*m*, ca. 2, H–C(α) von Pyrrol); 8,5–9,2 (*m*, ca. 35, NH von Pyrrol). Verhältnis H–C(α)/NH = 1:18 bzw. H–C(α)/CH<sub>2</sub> (Seitenkette) = 1:44, hieraus abgeschätzter Oligomerisationsgrad 18–20 Pyrrol-Einheiten (cyclische Oligomere würden einen höheren Wert vortäuschen).

12.3. *Umwandlung des Pyrroldinitril-Oligomers 62 in das statistische Gemisch der Uroporphyrinogen-octanitrile 57–60*. Im Handschuhkasten versetzte man eine Lsg. von 50,0 mg **62** in 25,0 ml HCOOH<sup>35</sup>) mit 10 µl frisch zubereiteter 10% Lsg. von Dimethoxymethan (0,04 Äquiv. pro Pyrrol-Äquiv.) in HCOOH. Nach 18 h Rühren wurde eine 100-µl-Probe entnommen, innert 5 min bei RT. i. HV. vom Lsgm. befreit und in 100 µl MeCN<sup>35</sup>) gelöst. Von dieser Lsg. wurden 20 µl über eine *Rheodyne*-Probenschleife in eine gut konditionierte HPLC-Säule eingespritzt<sup>43</sup>): Pikflächen-Verhältnis (%) **57/58/59/60** 16,0:12,4:49,7:21,9 (vgl. *Schema 22*). Aus der Summe aller Flächenintegrale wurde durch Vergleich mit einem unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Referenzchromatogramm (10,0 µg Uroporphyrinogen-octanitril **57** (Typ I) in 20 µl) eine spektroskopische Ausbeute von 61% bestimmt. Die gesamte Reaktionslsg. wurde i. HV. bei RT. eingedampft und der Rückstand an  $2 \times 10$  cm Kieselgel *G* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>40</sup>)/THF/H<sub>2</sub>O 230:20:1<sup>44</sup>) chromatographiert: 5,2 mg (10%) **57** (Typ I) 18,5 mg (37%) **58/59** (Typ II/III) sowie 7,8 mg (16%) **60** (Typ IV) als praktisch farblose Festkörper; Gesamt-Ausbeute 63% bzgl. **62**. Alle 3 Fraktionen zeigten im FAB-MS Piks bei 684 (*M*<sup>+</sup>) und 685 (*HM*<sup>+</sup>).

12.4. *Versuche zur Isomerisierung von 57 (Typ I) zum statistischen Gemisch von 57–60*. 12.4.1. *In reiner HCOOH bei RT*. Eine Lsg. von 1,29 mg ( $1,88 \cdot 10^{-6}$  mol) **57** (Typ I) in 2,58 ml HCOOH<sup>35</sup>) ( $c = 7,3 \cdot 10^{-4}$  M) wurde 3 Tage in einem dicht verschlossenen Kolben im Handschuhkasten bei RT. gerührt. Man entnahm je 100-µl-Proben zu Beginn sowie nach 30 und 75 h, entfernte HCOOH i. HV. bei RT. innert 5 min, löste den Rückstand in 100 µl MeCN<sup>35</sup>) und führte 20 µl der HPLC-Analyse zu<sup>43</sup>). Nach 30 h (vgl. *Schema 22*) hatten sich lediglich 10,7% **59** (Typ III) gebildet, und nach 75 h 25,1%, wobei die Summe der Pikflächenintegrale der Porphyrinogen-Signale auf 86% des Anfangswertes (gegenüber 96% nach 30 h) gesunken war.

<sup>43</sup>) HPLC-Säule mit *Tecksil 5µ*,  $48 \times 1,2$  cm; Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF/H<sub>2</sub>O 90:90:10:1, Druck ca. 50 bar, Durchfluss 1,5–2,0 ml/min; Detektion bei 236 nm mit *Kratos 757* und Integrator *HP3390A* bzw. *Perkin-Elmer LC-55* und *HP3380A*; Lsgm.: Et<sub>2</sub>O und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> über NaH bzw. CaH<sub>2</sub> dest., THF (*Fluka, puriss.*), über LiAlH<sub>4</sub> dest.

<sup>44</sup>) Das Rohprodukt wurde aus MeCN-Lsg. an 1 g Kieselgel *60* (230–400 mesh) adsorbiert und nach Trocknen i. HV. als Suspension in H<sub>2</sub>O-ges. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf die zuvor mit H<sub>2</sub>O-ges. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konditionierte Säule aufgetragen; vgl. [5], S. 114.

12.4.2. In *HCOOH* in Gegenwart einer katalytischen Menge Dimethoxymethan. Zu einer Lsg. von 1,29 mg ( $1,88 \cdot 10^{-6}$  mol) **57** (Typ I) in 2,58 ml *HCOOH*<sup>35</sup>) ( $c = 7,3 \cdot 10^{-4}$  M) spritzte man 10,0  $\mu$ l einer frisch hergestellten 0,2% Lsg. von Dimethoxymethan ( $2,26 \cdot 10^{-7}$  mol, 0,12 Äquiv.) in *HCOOH*. Analog zu 12.4.1 untersuchte man das Gemisch im HPLC zu den Zeitpunkten  $t = 0$  (vor Dimethoxymethan-Zugabe),  $t = 30, 90, 200$  min, 10 h, 24 h und 100 h. Nach 24 h war die Isomerisierung fast vollständig abgelaufen: 20,4% **57** (Typ I); 11,9% **58** (Typ II); 47,5% **59** (Typ III); 20,2% **60** (Typ IV) (Identifikation der Piks durch Misch-HPLC mit authentischem Referenzgemisch); Summe der Pikflächenintegrale 70% des Anfangswertes (vgl. Schema 22). Nach 100 h betrug das Verhältnis der Pikflächen 15,0:12,0:48,7:24,3,  $\Sigma(\text{Pikflächenintegrale}) = 66\%$ .

13. Exper. zu Schema 23. – 13.1. Tetrameroidisierung von **30** mit *N*-Methylidenglycinnitril-Trimer (**63**) zum statistischen Gemisch von **57–60** an Montmorillonit. Im Handschuhkasten löste man 30,0 mg (0,188 mmol) **30** (krist. aus  $\text{Et}_2\text{O}^{41}$ /Hexan<sup>41</sup>) und 15,4 mg (0,075 mmol) *N*-Methylidenglycinnitril-Trimer (**63**; Fluka; krist. aus  $\text{AcOEt}^{40}$ ; vgl.<sup>28</sup>) in 18,8 ml i. HV. entgastem  $\text{MeCN}^{35}$ ). Dazu gab man 430 mg (14,3 Gew.-Äquiv.) Montmorillonit *K10*<sup>29</sup>) (ohne  $\text{O}_2$ -Zutritt in den Handschuhkasten verbracht) und füllte die Suspension in eine 20-ml-Ampulle mit Magnetrührer. Die mit Hahn und Vakuumschlauch gas-dicht verschlossene Ampulle wurde ausserhalb des Handschuhkastens nach Ausfrieren des Reaktionsgemisches in flüssigem  $\text{N}_2$  bei 0,01 Torr abgeschmolzen. Nach Auftauen erhitzte man unter effizientem Rühren in einem Autoklaven mit einigen ml  $\text{MeCN}$  (für Druckausgleich und Wärmeübertragung) auf  $180^\circ$  (Ölbad). Nach 25 min wurde der Autoklav abgekühlt (Eisbad) und die Ampulle in den Handschuhkasten transferiert. Ein DC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}(\text{H}_2\text{O-ges.})$  4:1) zeigte das Verschwinden von **30** ( $R_f$  0,77, tiefblaue Färbung im Ehrlich-Test) des grössten Teils von **63** ( $R_f$  0,57, gelbe Färbung mit Ehrlich-Reagenz) zugunsten von **57–60** (**57** (Typ I)  $R_f$  0,73, **58/59** (Typ II/III)  $R_f$  0,47, **60** (Typ IV)  $R_f$  0,37; lachsrote Färbung im Ehrlich-Test). Der Ton, der sich von grau-beige nach braun verfärbt hatte, wurde durch Celite-Filtration unter 1 bar von der überstehenden, schwächer gefärbten, braunroten Lsg. abgetrennt und mit  $3 \times 10$  ml  $\text{MeCN}$  gewaschen<sup>45</sup>), die vereinigten Filtrate eingedampft und 16 h i. HV. getrocknet: 35,0 mg Rohprodukt. Dieses löste man unter  $\text{O}_2$ -Ausschluss in 10,0 ml  $\text{MeCN}^{35}$ ), 1,00 ml dieser Lsg. wurden auf 6,45 ml verdünnt und über eine 20- $\mu$ l-Probenschleife auf die HPLC-Kolonnen aufgetragen<sup>43</sup>) (Detektion 234 nm; vgl. Schema 23): **57** (Typ I) 12,3%, **58** (Typ II) 11,8%, **59** (Typ III) 50,3%, **60** (Typ IV) 25,5%; durch Pikflächen-Vergleich mit einer frisch im Handschuhkasten hergestellten Referenzlg. (chromatographisch isoliertes (1:1:4:2)-Gemisch von **57–60**) wurde für **57–60** eine spektroskopische Ausbeute von  $79 \pm 2\%$  bestimmt. Im MS des Rohprodukts wurde das Nebenprodukt 2,2'-Iminobis(acetonitril) ( $M^+ 95$ ) beobachtet; diese Verbindung wurde als cm-lange, feine Nadeln aus dem Rohprodukt heraussublimiert (RT./0,01 Torr) und durch DC-Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}(\text{H}_2\text{O-ges.})$  4:1;  $R_f$  0,57).

13.2. Präparative Auftrennung des Rohprodukts aus 13.1. Die nach HPLC-Analyse verbleibenden 31,5 mg Tetrameroidisierungsrohprodukt wurden aus der obigen  $\text{MeCN}$ -Lsg. unter  $\text{O}_2$ -Ausschluss an ca. 1 g Kieselgel *G* adsorbiert, 2 h i. HV. getrocknet und auf eine mit  $\text{H}_2\text{O-ges. CH}_2\text{Cl}_2^{40}$ ) konditionierte Kieselgel-*G*-Säule ( $2 \times 10$  cm) aufgetragen (vgl.<sup>44</sup>). Man eluierte mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  230:20:1 Fraktionen à 10 ml (für Einzelheiten vgl. [3]): Das Material der Fraktionen 3–6 (6,6 mg nach 16 h i. HV.) enthielt **57** (Typ I), 2,2'-Iminobis(acetonitril) sowie **63**. Nach Kristallisation aus  $\text{MeCN}^{35})/\text{Et}_2\text{O}^{41}$ ) (isotherme Lsgm.-Destillation bei RT.) fiel **57** als winzige rhomboedrische Kristalle an: 2,4 mg (84% des mittels HPLC ermittelten Gehalts) nach Waschen mit wenig  $\text{Et}_2\text{O}$  und 24 h i. HV. <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 MHz; Abb. in [3], S. 167): 2,55 ( $t$ ,  $J = 7$ , 4  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 2,80 ( $t$ ,  $J = 7$ , 8 H, 4  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 3,53 ( $s$ , 4  $\text{CH}_2\text{CN}$ ); 3,77 ( $s$ , 4 *meso*- $\text{CH}_2$ ); 8,41 (br.  $s$ , 4 NH). FAB-MS<sup>46</sup>): 688 (3), 687 (12), 686 (45), 685 (100,  $\text{HM}^+$ ), 684 (90), 683 (55), 682 (19), 681 (9), 680 (3), 660 (5), 659 (10), 658 (19,  $M^+ - \text{CN}$ ), 657 (11), 656 (7), 646 (3), 645 (9), 644 (16,  $M^+ - \text{CH}_2\text{CN}$ ), 643 (7), 642 (4).

Das (1:4)-Gemisch **58** (Typ I)/**59** (Typ III) aus den Fraktionen 8–13 (14,6 mg, 80% des mittels HPLC ermittelten Gehalts) zeigte folgende Daten: <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 MHz; Abb. in [3], S. 168): 2,50–2,55 ( $t$ ,  $J = 7$ , 8 H, 4  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 2,78–2,83 ( $t$ ,  $J = 7$ , 8 H, 4  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 3,55–3,57 (überlagernde  $s$ , 4  $\text{CH}_2\text{CN}$ ); 3,78–3,80 (mindestens 5 überlagernde  $s$ , 4 *meso*- $\text{CH}_2$ ); 8,10–8,50 (br., 4 NH). FAB-MS<sup>46</sup>): 688 (3), 687 (10), 686 (42), 685 (97), 684 (100,  $M^+$ ), 683 (74), 682 (24), 681 (10), 680 (3), 660 (5), 659 (11), 658 (24,  $M^+ - \text{CN}$ ), 657 (15), 656 (11), 646 (5), 645 (13), 644 (29,  $M^+ - \text{CH}_2\text{CN}$ ), 643 (10), 642 (8).

<sup>45</sup>) Auskochen des Tones mit 15 ml  $\text{MeCN}^{35}$ ) (30 min,  $100^\circ$ , in Ampulle) lieferte weniger als 1 mg weiteres Material (gemäss UV/VIS Porphyrinoide sowie vermutlich Polymere). Behandlung des Tons mit 15 ml  $\text{MeCN}/\text{Et}_3\text{N}$  9:1 auf die gleiche Weise gab ebenfalls weniger als 1 mg zusätzliches Material mit sehr schwacher und breiter Soret-Bande bei 405–410 nm.

<sup>46</sup>) FAB-MS aufgenommen aus  $\text{MeCN}$ -Lsg. in einer *m*-Nitrobenzylalkohol-Matrix im Bereich 0–1500 Masseneinheiten.

Das aus den *Fractionen 14–20* erhaltene **60** kristallisierte aus MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>40</sup>) (isotherme Lsgm.-Destillation bei RT.) in Büscheln feiner Nadelchen, die mit wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und 24 h i. HV. getrocknet wurden: 5,1 mg (89% des laut HPLC festgestellten Gehalts). <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz; Abb. in [3], S. 169): 2,49–2,54 (2 überlagernde *t*, *J* = 7, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2,78–2,83 (2 überlagernde *t*, *J* = 7, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,57 (*s*, 4 CH<sub>2</sub>CN); 3,80–3,81 (2 *s* im Verhältnis ca. 1:3, 4 *meso*-CH<sub>2</sub>); 8,48, 8,55 (2 br. *s*, 4 NH). FAB-MS<sup>46</sup>: 688 (3), 687 (13), 686 (43), 685 (100, HM<sup>+</sup>) 684 (99), 683 (78), 682 (22), 681 (9), 680 (3), 660 (6), 659 (13), 658 (23, M<sup>+</sup> – CN), 657 (15), 656 (10), 646 (4), 645 (11), 644 (23, M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CN), 643 (8), 642 (7).

In einem analogen Ansatz wurde nach der Elution der Porphyrinogen-Fractionen die Säule mit 100 ml THF bis auf die graubraune Startzone völlige farblos gewaschen: 5 mg (16 Gew.-% bzgl. Rohprodukt) gemäss UV porphinoide Material sowie Polymere; nach Verdünnen der Mess-Lsg. an der Luft veränderte sich die Lage der Absorptionsbanden nicht.

**14. Exper. zu Schema 24.** – 14.1. *Porphyrogen-2,3,7,8,12,13,17,18-octakis(propionitril)* (**65**). Eine Lsg. von 150 mg (0,86 mmol) **53** in 7,5 ml DMF<sup>35</sup>) wurde 3mal kurz auf ca. 50 Torr evakuiert und mit N<sub>2</sub> begast, im N<sub>2</sub>-Gegenstrom mit 0,34 ml (3,85 mmol) Dimethoxymethan und 0,02 ml (0,37 mmol) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 90 min bei 80° gerührt, wobei die Lsg. dunkelrot wurde. Man verdünnte mit 150 ml AcOEt<sup>40</sup>), schüttelte 3mal mit je 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (Farbwechsel von rot nach hellgrün), wusch die farblosen wässr. Phasen mit 2 × 150 ml AcOEt, engte die vereinigten org. Phasen nach Zugabe von 2 g Kieselgel i. RV. ein und brachte den Kolben nach 2 h i. HV. in den Handschuhkasten. Das auf dem Kieselgel adsorbierte Produkt wurde als Suspension in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>40</sup>) auf eine mit H<sub>2</sub>O-ges. CH<sub>2</sub>-Cl<sub>2</sub> konditionierte Kieselgel-G-Säule (2 × 10 cm) aufgetragen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF/H<sub>2</sub>O 230:20:1 chromatographiert: 111 mg (70%) **65** als gelbliches Pulver vom Schmp. 251°. Eine Probe wurde aus MeCN<sup>35</sup>)<sup>40</sup>) kristallisiert. Schmp. 254°. DC (THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O ges.) 1:10): R<sub>f</sub> 0,53. IR (KBr; Abb. in [4], S. 174): 2930s, 2865m, 2825w, 2245s, 1730m, 1625m, 1600m. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 300 MHz; Abb. in [4], S. 174): 2,48 (*t*, *J* = 7, 8 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2,71 (*t*, *J* = 7, 8 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,73 (*s*, 4 *meso*-CH<sub>2</sub>); 8,04 (*s*, NH). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 75 MHz): 17,8, 18,7 (2*t*, 8 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 20,3 (*t*, 4 *meso*-C); 112,6 (*s*, 8 C(β) von Pyrrol); 119,6 (*s*, 8 C(α) von Pyrrol); 123,9 (*s*, 8 CN). MS: 740 (1, M<sup>+</sup>), 55 (84, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CN), 41 (87, CH<sub>3</sub>CN), 18 (100).

14.2. *Porphyrogen-2,3,7,8,12,13,17,18-octakis(acetitril)* (**66**). Eine Lsg. von 200 mg (1,38 mmol) **54** in 3,5 ml DMF<sup>35</sup>) wurde 3mal kurz auf ca. 50 Torr evakuiert und mit N<sub>2</sub> begast, im N<sub>2</sub>-Gegenstrom mit 0,6 ml (6,8 mmol) Dimethoxymethan und 0,15 ml (2,8 mmol) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 1 h bei 70° gerührt. Nach dem Abkühlen verdünnte man die dunkelrote Lsg. mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>40</sup>), gab 100 ml Hexan<sup>41</sup>) zu, schüttelte gut, liess das Gemisch 1 h im Kühlschrank stehen, filtrierte den entstandenen Niederschlag ab und wusch mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O und eisgekühltem MeCN<sup>35</sup>)<sup>40</sup>) nach. Das in üblichen Lsgm. schwerlösliche braune Pulver wurde im Handschuhkasten in wenig DMSO<sup>35</sup>) gelöst, aus MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgefällt und i. HV. bei RT. getrocknet: 188 mg (86%) **66** als bräunliches Pulver, Schmp. > 350°. DC (THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O ges.) 1:2): R<sub>f</sub> 0,18. IR (KBr; Abb. in [4], S. 171): 3070w, 2950m, 2915m, 2250s, 1607m. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 300 MHz; Abb. in [4], S. 172): 3,83 (*s*, 8 CH<sub>2</sub>CN); 3,84 (*s*, 4 *meso*-CH<sub>2</sub>); 10,31 (*s*, NH). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 75 MHz): 11,9 (*t*, 8 CH<sub>2</sub>CN); 20,8 (*t*, 4 *meso*-C); 106,3 (*s*, 8 C(β) von Pyrrol); 118,9 (*s*, 8 C(α) von Pyrrol); 125,8 (*s*, 8 CN). MS: 628 (1, M<sup>+</sup>), 27 (100, HCN).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Bold, 'Zur Chemie des 2-Amino-propennitrils', Diss. ETH Zürich Nr. 7702, ADAG Druck AG, Zürich, 1984.
- [2] Yi-Bin Xiang, 'Beiträge zur Chemie der α-Aminonitrile', Diss. ETH Zürich Nr. 7993, ADAG Druck AG, Zürich, 1986.
- [3] C. Lehmann, 'Untersuchungen über Uroporphyrinogen-octanitril', Diss. ETH Zürich Nr. 8215, ADAG Druck AG, Zürich, 1986.
- [4] T. Früh, 'Zur Chemie der Uroporphyrinogen-octanitrile', Diss. ETH Zürich Nr. 8054, ADAG Druck AG, Zürich, 1986.
- [5] R. Lattmann, 'Synthetische Studien in der Hydroporphyrinreihe', Diss. ETH Zürich Nr. 7383, ADAG Druck AG, Zürich, 1983.
- [6] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 519; *ibid.* **1971**, *25*, 283; *ibid.* **1973**, *33*, 145; R. B. Woodward, 'Synthetic Vitamin B<sub>12</sub>' in 'Vitamin B<sub>12</sub>', Eds. B. Zagalak und W. Friedrich, De Gruyter, Berlin, 1979, S. 37.
- [7] A. Eschenmoser, *Quart. Rev.* **1970**, *24*, 366; *23rd Int. Congr. Pure Appl. Chem.* **1971**, *2*, 69; *Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513; A. Eschenmoser, C. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410.

- [8] a) J. Oro, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, *2*, 407; J. Oro, B. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, *94*, 217; *ibid.* **1962**, *96*, 293; b) Review: J. P. Ferris, W. J. Hagan, Jr., *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1093.
- [9] Vgl. z. B. Dagley, D. E. Nicholson, 'An Introduction to Metabolic Pathways', Blackwell, Oxford, 1970, S. 160–164.
- [10] S. L. Miller, L. E. Orgel, 'The Origins of Life on the Earth', Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1974.
- [11] M. Eigen, P. Schuster, *Naturwissenschaften* **1977**, *64*, 541; *ibid.* **1978**, *65*, 7; *ibid.* **1978**, *65*, 341.
- [12] A. I. Oparin, 'The Origin of Life', engl. Übersetzung von A. I. Oparins Erstabhandlung (1924) in J. D. Bernal, 'The Origin of Life', Weidenfeld and Nicholson, London, 1967, S. 199–234; J. B. S. Haldane, 'The Origin of Life', *Rationalists Annual* **1929**, *148*, 3, Nachdruck in J. D. Bernal (vgl. oben) S. 242–249.
- [13] A. Eschenmoser, *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 377; A. Eschenmoser, 'Über organische Naturstoffsynthese: von der Synthese des Vitamins B<sub>12</sub> zur Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur', *Nova Acta Leopold.* **1982**, *Band 55*, Nr. 247.
- [14] a) A. Pfaltz, B. Hardegger, P. M. Müller, S. Farooq, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1444; b) B. Kräutler, A. Pfaltz, R. Nordmann, K. O. Hodgson, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, *ibid.* **1976**, *59*, 924; c) A. Pfaltz, N. Bühler, R. Neier, K. Hirai, A. Eschenmoser, *ibid.* **1977**, *60*, 2653; d) V. Rasetti, A. Pfaltz, C. Kratky, A. Eschenmoser, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 16; e) V. Rasetti, K. Hilpert, A. Fässler, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1108; *ibid. Int. Ed.* **1981**, *20*, 1058.
- [15] W. Fuhrer, 'Totalsynthese von Vitamin B<sub>12</sub>: der photochemische Weg', Diss. ETH Zürich Nr. 5158, Juris Druck + Verlag, Zürich, 1973.
- [16] Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 301; *ibid. Int. Ed.* **1969**, *8*, 343.
- [17] A. Eschenmoser, 'Chemical synthesis of corrinoids: current problems and recent advances' in 'Vitamin B<sub>12</sub>', Eds. B. Zagalak und W. Friedrich, De Gruyter, Berlin, 1979, S. 89.
- [18] C. Angst, M. Kajiwara, E. Zass, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 139; *ibid. Int. Ed.* **1980**, *19*, 140; J. E. Johansen, V. Piermattie, C. Angst, E. Diener, C. Kratky, A. Eschenmoser, *ibid.* **1981**, *93*, 273; *ibid. Int. Ed.* **1981**, *20*, 261; R. Waditschatka, A. Eschenmoser, *ibid.* **1983**, *95*, 639; *ibid. Int. Ed.* **1983**, *22*, 630.
- [19] R. Waditschatka, E. Diener, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 641; *ibid. Int. Ed.* **1983**, *22*, 631; C. Leumann, K. Hilpert, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1404.
- [20] C. Kratky, R. Waditschatka, C. Angst, J. E. Johansen, J. C. Plaquevent, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1312.
- [21] G. Bartels, R. Nussberger, F. Kreppelt (noch unveröffentlicht), vgl. *Chem. Eng. News* **1981**, *59*, 36.
- [22] A. Eschenmoser, 'Organische Naturstoffsynthese und Vitamin B<sub>12</sub>', *Jahrb. Akad. Wiss. Göttingen* **1977**, 29–43; A. Eschenmoser, 'Vitamin B<sub>12</sub> und präbiotische Naturstoffchemie', *Jahresber. Schweiz. Nationalfonds Förd. wiss. Forsch.* **1985**, 198–207.
- [23] R. Scheffold, *Chimia* **1985**, *39*, 203.
- [24] A. Fischli, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2560 und nachfolgende Arbeiten.
- [25] N. H. Horowitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1945**, *31*, 153.
- [26] R. E. Eakin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1963**, *49*, 360; H. B. White, *J. Mol. Evol.* **1976**, *7*, 101; H. B. White, in 'The Pyridine Nucleotide Coenzymes', Ed. J. Everse, B. Anderson und K.-S. You, Academic Press, New York, 1982, S. 1–17; G. A. M. King, *Biosystems* **1980**, *13*, 23; C. M. Visser, *Origins Life* **1982**, *12*, 165; J. P. Ferris, D. H. Usher, 'Origins of Life', in 'Biochemistry', Ed. G. Zubay, Addison-Wesley, Reading, MA, 1983, S. 1192.
- [27] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
- [28] S. L. Miller, *Science* **1953**, *117*, 528; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2351; *Biochim. Biophys. Acta* **1957**, *23*, 480.
- [29] C. Ponnampertuma, F. Woeller, *Curr. Mod. Biol.* **1967**, *1*, 156.
- [30] L. Orgel, R. Lohrmann, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 368.
- [31] M. Calvin, 'Chemical Evolution', Clarendon Press, Oxford, 1969.
- [32] H. G. Viehe, R. Merényi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 982; *ibid. Int. Ed.* **1979**, *18*, 917; S. Mignani, M. Beaujean, Z. Janousek, R. Merényi, H. G. Viehe, *Tetrahedron Suppl.* **1981**, *37*, 111.
- [33] A. Eschenmoser, Inaugural A. J. Birch Lecture, Australian National University, Canberra, Australia, 16.2.1981.
- [34] S. Saebø, L. Radom, *J. Mol. Struct.* **1983**, *105*, 119.
- [35] A. Bauder, T. K. Ha, *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *97*, 135.
- [36] P. Seiler, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2093.
- [37] P. B. Shevlin, D. W. McPherson, P. Melius, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *104*, 488.

- [38] R. Gauthier, M. Chastrette, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *165*, 139.
- [39] S. C. Temin, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1714; H. Ahlbrecht, C. Vonderheid, *Synthesis* **1975**, 512; H. Ahlbrecht, D. Liesching, *ibid.* **1977**, 495; N. De Kimpe, R. Verh , L. De Buyck, N. Schamp, *ibid.* **1979**, 741; *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3846; J. Toye, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2276; H. Plieninger, R. El-Berius, H. Mah, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3983; L. A. Yanovskaya, C. Shachidayatov, E. P. Prokofiev, F. M. Andrinova, V. F. Kucherov, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4677; B. Costisella, H. Gross, *ibid.* **1982**, *38*, 139.
- [40] J. H. Boyer, J. Kooi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1099.
- [41] M. Schröder, ETH Zürich, 1979, unveröffentlichte Arbeiten.
- [42] P. Kurtz, 'Nitrile und Isonitrile', in 'Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie', 4. Aufl., Ed. G. Müller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1952, Bd. 8, S. 279; P. Kurtz, H. Disselnk tter, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*, 69.
- [43] A. v. Planta, Diss. ETH, in Vorbereitung.
- [44] a) R. Gunde, A. Bauder, unpubliziert; b) P. Groner, T. K. Ha, A. Bauder, in Vorbereitung.
- [45] W. R ger, Arbeitsbericht ETH Zürich, 1983.
- [46] P. Chinnasamy, Arbeitsbericht ETH Zürich, 1980.
- [47] U. Goldener, Diplomarbeit ETH Zürich, 1981.
- [48] H. Ahlbrecht, K. Pfaff, *Synthesis* **1980**, 413; H. Ahlbrecht, M. Dietz, *ibid.* **1985**, 417; H. Ahlbrecht, M. Ibe, *ibid.* **1985**, 421.
- [49] K. D. Gundermann, R. Huchting, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 632; K. D. Gundermann, E. R hrl, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1661.
- [50] S. Hosaka, S. Wakanatsu, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 219.
- [51] D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2379.
- [52] G. A. Kurhajec, R. J. Windgassen, G. W. Hearne (Shell Int. Res. Maatschappij N. V.), Franz. Patent 1 360 750 vom 6.4.1964 (Demand  15.3.1963).
- [53] J. J. Scott, *Biochem. J.* **1956**, *62*, 6p; C. A. Townsend, A. I. Scott, published in C. A. Townsend, 'Intermediate Stages of Corrin Biosynthesis', Ph. D. Thesis Yale University, USA, 1974.
- [54] M. Ono, ETH Zürich, 1979–1981, unveröffentlichte Arbeiten.
- [55] M. Ono, R. Lattmann, K. Inomata, C. Lehmann, T. Früh, A. Eschenmoser, *Croat. Chim. Acta* **1985**, *58*, 627.
- [56] H.-P. Buser, 'Zur Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile:  $\gamma,\delta$ -Dehydroleucin-nitril', Diss. ETH Zürich Nr. 7867, ADAG Druck AG, Zürich, 1985, S. 83–88.
- [57] M. M. Delépine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1903**, *29*, 1178; P. Kurtz, H. Disselnk tter, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*, 69.
- [58] G. I. Karabatsos, S. S. Lande, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3907; G. I. Karabatsos, R. A. Taller, *ibid.* **1968**, *24*, 3923 und daselbst zitierte Literatur.
- [59] P. Hess, 'Versuche zum Aufbau von Lipiden aus  $\alpha$ -Aminonitrilen', Diss. ETH Zürich Nr. 8218, ADAG Druck AG, Zürich, 1986.
- [60] W. v. Miller, J. Pl chl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2718; A. Treibs, R. Derra, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *589*, 176.
- [61] P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid, *Heterocycles* **1977**, *6*, 143.
- [62] A. Padwa, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 131; *ibid. Int. Ed.* **1976**, *15*, 123.
- [63] R. Grigg, J. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 125; *ibid.* **1978**, 109; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2823; R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, *ibid.* **1983**, 1201.
- [64] J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 355; *ibid. Int. Ed.* **1971**, *10*, 330.
- [65] J. M. Muchowski, D. R. Sola, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3455.
- [66] U. Kämpfen, A. Eschenmoser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5899.
- [67] U. Eisner, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3742.
- [68] C. Rochin, O. Babot, J. Dunogu s, F. Duboudin, *Synthesis* **1986**, 228.
- [69] A. Gossauer, 'Die Chemie der Pyrrole', Springer-Verlag, Berlin, 1974, S. 266, 272; H. J. Anderson, C. E. Loader, *Synthesis* **1985**, 353.
- [70] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385.
- [71] F. Elsinger, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 113.
- [72] C. Leumann, T. Früh, C. Lehmann, W. Iwanowski, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
- [73] C. Leumann, 'Biomimetische C-Methylierungsreaktionen an Corphinderivaten', Diss. ETH Zürich Nr. 8064, ADAG Druck AG, Zürich, 1986.

- [74] G. H. Cookson, C. Rimington, *Biochem. J.* **1954**, *57*, 476.
- [75] D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2601, 2605.
- [76] A. R. Battersby, E. McDonald, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 14.
- [77] H. von Dobeneck, B. Hansen, E. Vollmann, *Z. Naturforsch., B* **1972**, *27*, 922.
- [78] H. W. Whitlock, D. H. Buchanan, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3711.
- [79] C. Angst, 'Neue Hexahydroporphinoide Ligandensysteme', Diss. ETH Zürich Nr. 6783, ADAG Druck AG, Zürich, 1981.
- [80] R. Jay, T. Curtins, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 59.
- [81] T. B. Johnson, H. W. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 768.
- [82] R. Dammel, H. Bock, *Z. Naturforsch., B*, im Druck.
- [83] H. H. Whitlock, R. Hanauer, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2169; U. Eisner, A. Lichtarowicz, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1957**, 733.
- [84] B. Franck, G. Bringmann, C. Wegner, U. Spiegel, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 263.
- [85] J. C. Bommer, B. F. Burnham, R. E. Carlson, D. Dolphin, *Anal. Biochem.* **1979**, *95*, 444; H. Nordlöv, P. M. Jordan, G. Burton, A. I. Scott, *J. Chromatogr.* **1980**, *190*, 221; A. H. Jackson, K. R. N. Rao, S. G. Smith, *Biochem. J.* **1982**, *203*, 515; I. C. Walker, M. T. Gilbert, K. Stubbs, *J. Chromatogr.* **1980**, *202*, 491; A. W. Wayne, R. C. Straight, E. E. Wales, E. Englert, Jr., *HRC CC, J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* **1979**, *2*, 621; J. M. Rideout, D. J. Wright, C. K. Lim, *J. Liq. Chromatogr.* **1983**, *6*, 383.
- [86] A. R. Battersby, D. G. Buckley, D. W. Johnson, L. N. Mander, E. McDonald, D. C. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2779; A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, K. E. Gustafson-Potter, E. McDonald, G. W. J. Matcham, *ibid.* **1982**, 2413.
- [87] H. Fischer, E. Bartholomäus, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 511.
- [88] D. Mauzerall, 'The Porphyrinogens' in 'The Porphyrins', Ed. D. Dolphin, Academic Press, New York, 1978, Vol. II, Part B, p. 91–101.
- [89] R. B. Woodward, Diskussionsbeitrag in 'Further Perspectives in Organic Chemistry', *Ciba Found. Symp.* **1978**, *53*, 43.
- [90] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [91] K. Grob, G. Grob, *HRC CC, J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* **1982**, *5*, 13; K. Grob, 'Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography', Huethig, Heidelberg, 1986.
- [92] E. Walter, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 899.
- [93] M. Karpf, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 345.
- [94] M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth., Coll. Vol. V* **1973**, 184.
- [95] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1587; O. Aschan, *Acta. Soc. Sci. Fenn.* **1895**, *21*, 1 (vgl. *Chem. Zentralbl.* **1895** II, 967).
- [96] H. Meerwein, *Org. Synth., Coll. Vol. V* **1973**, 1080.
- [97] Z. Tanaka, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1940**, *60*, 221 (vgl. *CA*: **1940**, *34*, 5446); R. H. F. Manske, *Can. J. Res.* **1931**, *5*, 592; L.-F. Tietze, T. Eicher, 'Reaktionen und Synthesen', G. Thieme, Stuttgart, 1981, S. 123.
- [98] A. H. Cook, I. Heilbron, A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* **1948**, 201.