

- [3] a) *G. Deltour, J. Mercier, M. Prost & P. Etzensperger*, Arch. internation. Pharmacodyn. 142, 493 (1963); b) *M. Prost, M. Urbain & R. Charlier*, Helv. 49, 2370 (1966).
- [4] *M. S. Atwal, L. Bauer, S. N. Dixit, J. E. Gearien, M. Megahy, R. Morris & C. Pohorny*, J. med. Chemistry 12, 994 (1969).
- [5] a) *G. R. Clemo, J. G. Cook & R. Raper*, J. chem. Soc. 1938, 1183; b) *C. A. Grob & H. J. Lutz*, Helv. 48, 791 (1965).
- [6] *I. N. Nazarov & E. A. Mistryukov*, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1958, 584 [Chem. Abstr. 52, 20159f (1958)]; *E. A. Mistryukov, N. I. Aronova & V. F. Kucherov*, ibid. 1962, 870 [Chem. Abstr. 57, 12421 (1962)].
- [7] *F. C. Novello, M. E. Christy & J. M. Sprague*, J. Amer. chem. Soc. 75, 1330 (1953).
- [8] a) *M. Prost, M. Urbain & R. Charlier*, Helv. 49, 2370 (1966); b) *M. Prost, M. Urbain & R. Charlier*, Chim. therap. 3, 169 (1968).
- [9] *M. Prost, M. Urbain & R. Charlier*, Eur. J. med. Chemistry 9, 318 (1974).
- [10] *E. E. Smisman & M. Steinman*, J. med. Chemistry 9, 455 (1966).
- [11] *E. A. Mistryukov & V. F. Kucherov*, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1961, 1343.
- [12] *F. Bohlmann*, Chem. Ber. 91, 2157 (1958).
- [13] *W. Hüchel & Y. Riad*, Liebigs Ann. Chemie 637, 33 (1960).
- [14] *B. V. Unkovskii, Y. F. Malina, I. P. Boiko, F. D. Sokolova & M. G. Zaitseva*, Ž. obšč. Chim. 3, 757 (1967) [Chem. Abstr. 67, 54020h (1967)].
- [15] *C. Laruelle*, Communication personnelle.
- [16] *M. Gaudemar*, Bull. Soc. chim. France 1963, 1473.
- [17] *A. J. Hubert & H. Reimlinger*, J. chem. Soc. (C) 1968, 606.

6. Synthese und Reaktionen von Metallkomplexen mit porphinoidelem Ligandsystem

1. Mitteilung

(3,3,4,4-Tetramethyl-5-imino-1-pyrrolin-2-yl)-(3',3',4',4'-tetramethyl-5'-iminopyrrolidin-2'-yliden)-methan, ein Zwischenprodukt zur Synthese von Hexahydroporphinen¹⁾

von **Rolf Scheffold, Jürg Löliger²⁾, Hansueli Blaser³⁾** und **Peter Geisser**

Institut für organische Chemie der Universität Bern
Erlachstrasse 9a, CH-3012 Bern

(4. X. 74)

Summary. Reaction of tetramethylsuccinidinitrile with methylmagnesium iodide in boiling toluene leads to the title compound **8** in 80–85% yield. The magnesium complex of 2-imino-3,3,4,4-tetramethyl-5-methylidene-pyrrolidine is shown to act as an intermediate.

Einleitung. – Die Totalsynthese natürlicher Porphyrine und Corrine ist mit den Arbeiten von *Fischer* [3] über Hämin, von *Woodward* [4] über Chlorophyll und den beiden Synthesen von Vitamin B₁₂ durch *Eschenmoser* [5] sowie *Woodward* (und *Eschenmoser*) [6] im wesentlichen abgeschlossen. Heute konzentriert sich das Inter-

¹⁾ Ein Teil der Ergebnisse wurde vor der Chemischen Gesellschaft Basel am 12.2.1970 vorge-tragen [1].

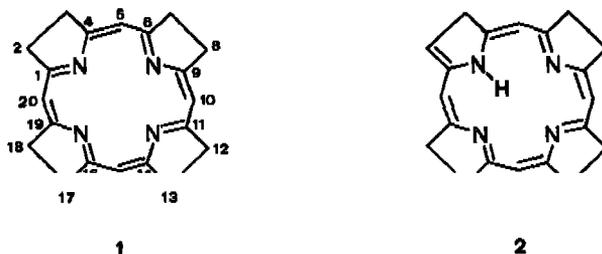
²⁾ Auszug aus der Dissertation von *J. Löliger* [2].

³⁾ Auszug aus Diplomarbeit 1966 am Laboratorium für organische Chemie der ETH Zürich.

esse auf die Biosynthese und vor allem auf die Wirkungsweise dieser Verbindungen als Biokatalysatoren. Da die Enzymkomplexe der natürlichen Porphyrine und Corrine sehr kompliziert sind, werden Untersuchungen in dieser Richtung vielfach an Modellverbindungen mit vergleichsweise einfachem und übersichtlichem Ligandensystem durchgeführt. Die Synthese von Metallkomplexen mit planaren, tetradentaten, makrocyclischen Liganden aus einfachen Bausteinen ist zudem ausserordentlich intensiv bearbeitet, so dass dem Chemiker ein grosses Arsenal an Synthesemethoden⁴⁾ offensteht.

Eine Reihe von Metallkomplexen mit relativ einfachen tetradentaten Liganden wurde bereits als brauchbare Modelle natürlicher Enzymsysteme mit Porphyrin- bzw. Corrin-Strukturen erkannt. So wurden kürzlich mehrere Fe^{II} -Komplexe beschrieben [9], die ähnlich dem Hämoglobin bzw. Myoglobin reversibel Sauerstoff zu binden vermögen. Auf dem Gebiet der Vitamin B_{12} -Modelle sei auf die Arbeiten über Cobaloxime [10] sowie auf die Synthese zweier mit Polymethylenketten überbrückter Cobaloxime [11] hingewiesen. Da die Zentralatome in Hämoglobin [12], Myoglobin [13] wie auch in Vitamin B_{12} [14] neben den vier Stickstoffatomen in der Ebene des porphinoïden Liganden noch einen fünften, axialen Stickstoffliganden tragen, der zudem kovalent an das planare System gebunden ist, wird in verschiedenen Arbeitsgruppen [15–17] die Synthese pentakoordinierender Liganden und ihrer Komplexe intensiv studiert.

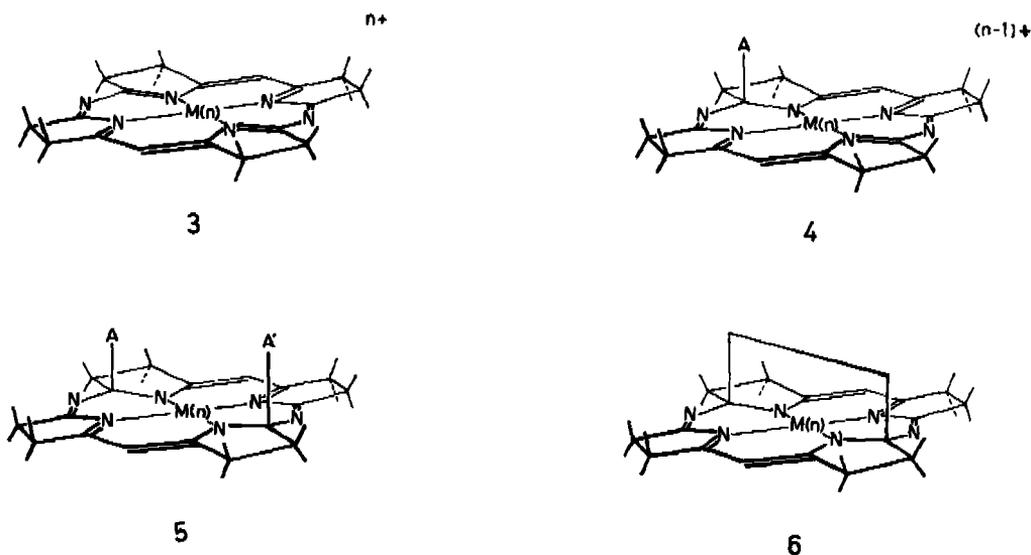
Idcale Modellverbindungen wären Metallkomplexe eines planaren tetradentaten makrocyclischen Liganden, in welche sich senkrecht zur Molekelebene gezielt ein oder mehrere Addenden einführen liessen. Diese Addenden könnten dann so gebaut sein, dass sie je nach Problemstellung gewünschte Raumbereiche sterisch abschirmen, zusätzliche Liganden tragen oder als intramolekular gebundene Substrate dienen. Ein geeignetes Ligandensystem schien uns das hypothetische Hexahydro porphin **1** mit seinem zentralen [16]Annulen-System mit 16π -Elektronen. Es ist jedoch zu erwarten, dass dieser Ligand in planoider Konformation nicht stabil sein wird⁵⁾, sondern sich zu Corphin **2** [20] tautomerisiert. Ebenso werden auch die entsprechen-



- ⁴⁾ Wie besonders *Busch et al.* [7] zeigten, kann in der sogenannten 'Template Synthesis' die Koordinationstendenz des einzubauenden Metallkations als Organisationszentrum zum Aufbau des makrocyclischen Liganden ausgenutzt werden. Die alternative Variante – Aufbau des Ligandensystems, in das nachträglich ein Metallkation eingeführt wird –, die von *Holm et al.* [8] zur Synthese von 14-, 15- und 16-gliedrigen Tetraaza-Makrocyclen und ihrer Metallkomplexe gewählt wurde, bietet offensichtliche Vorteile, ist aber in der Regel aufwendiger.
- ⁵⁾ Das diesem Tetraaza-annulen entsprechende isokonjugierte [16]Annulen ist nicht planar und enthält lokalisierte Einfach- und Doppelbindungen [18]. Bisherige Versuche zur Synthese von Hexahydro porphinen und deren Metallkomplexen [19] führten denn auch nicht zum Ziel.

den Metallkomplexe als Corphine vorliegen⁶⁾, wie dies an einem Pd^{II}-Komplex gezeigt wurde [21]. Im Bereich der porphinoïden [16] Annulene kommen deshalb nur Derivate von 1 in Betracht, in welchen die Kohlenstoffatome 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 und 18 Gruppen tragen, die nicht als Elektrophile abspaltbar sind.

Da sich das leicht zugängliche Tetramethylbernstensäuredinitril [22] als geeignetes Ausgangsmaterial zum Aufbau der Pyrrolinringe im Hexahydroporphin anbot, definierten wir Metallkomplexe 3 des 2,2,3,3,7,7,8,8,12,12,13,13,17,17,18,18-Hexadecamethyl-10,20-diaza-hexahydroporphins als vorläufiges Syntheseziel. (Zur Nomenklatur der porphinoïden Metallkomplexe siehe Anhang.)



Unsere Arbeiten befassen sich mit der Synthese von Metallkomplexen 3 dieses neuen⁷⁾ planaren tetradentaten Hexaaza[16]annulens, in welches ein oder zwei nahezu beliebige Addenden A bzw. A' eingeführt werden können; damit sind Metallkomplexe vom Typus 4 und 5, sowie überbrückte Metallkomplexe 6 leicht zugänglich⁸⁾.

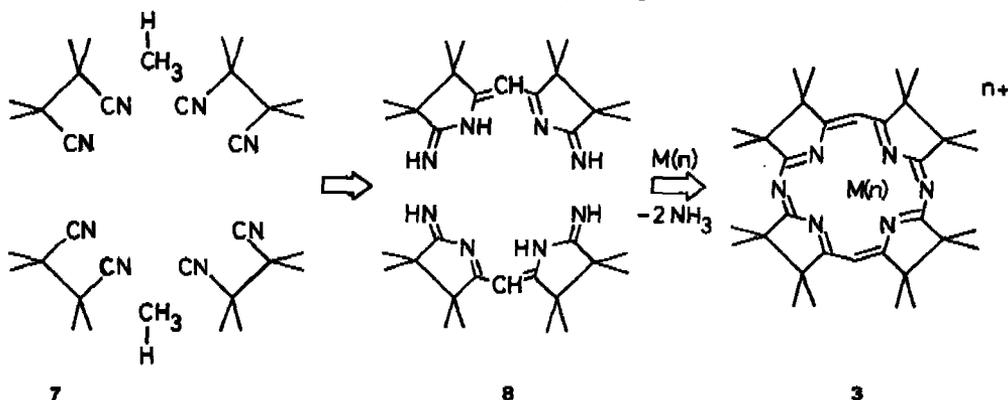
⁶⁾ Dies gilt für Metallkomplexe, die im Grundzustand keinen intramolekularen Elektronentransfer vom Zentralatom in das 16π -Elektronensystem des [16]Annulens zeigen.

⁷⁾ Die von Busch *et al.* [23] synthetisierten Metallkomplexe von Tetrabenzo[*b, f, j, n*] [1, 5, 9, 13]-tetraazacyclohexadecen, $[M^n(TAAB)]^{n+}$, können als Metallkomplexe eines [16] Annulens mit vier annehnten Benzolringen aufgefasst werden; ihre Chemie ist schon weitgehend untersucht, so die Addition von Alkoholen und Aminen [16] [24], die Bildung überbrückter Komplexe [15] [16], die Hydrierung [25] und die elektrochemische Reduktion [26]. *Ischenmoser et al.* [21] konnten kernresonanzspektroskopisch nachweisen, dass ein Corphin-Pd^{II}-Komplex in absoluter Trifluoressigsäure protoniert wird und als Komplex eines [16] Annulens vorliegt.

⁸⁾ Metallkomplexe vom Typus 4, 5 und 6 scheinen uns geeignete Modelle für die Untersuchung sowohl von biomimetischen Reaktionen als auch der Wechselwirkung zwischen Zentralatom und nicht kovalent gebundenen Strukturlementen in den Addenden A und A' sowie in der Brücke. Da Atome oder Gruppen, die in achiralen Addenden A bzw. A' enantiotop sind, durch den Einbau in den Annulen-Liganden diastereotop werden, bestehen die strukturellen Voraussetzungen, um den stereochemischen Verlauf von Reaktionen in den Addenden abzuklären.

Der formale Synthesepfad der Metallkomplexe **3** des Hexahydroporphins umfasst folgende Züge (s. *Schema 1*): In je zwei Molekeln Tetramethylbernsteinsäuredinitril (**7**) werden die Methinkohlenstoffatome als potentielle Carbanionen eingeführt, wobei zwei gleiche bicyclische Zwischenproduktmolekeln **8** entstehen, die sich dann unter Abspaltung von Ammoniak zum Makrocyclus **3** kondensieren. Dass die cyclisierende Kondensation vermutlich nur aus einem vorgängig zu bildenden Metallkomplex erfolgt⁹⁾, mag als unvorteilhaft empfunden werden¹⁰⁾; unseres Erachtens sind die Nachteile jedoch nicht von Bedeutung, da der Einbau des Metallkations erst in der Schlußstufe erfolgt, und vermutlich alle interessierenden Übergangsmetallkationen eingesetzt werden können. Die Gesamt oxydationsstufe der Edukte auf dem Weg über die Zwischenprodukte zum Produkt bleibt auf diesem Syntheseweg unverändert.

Schema 1. *Formaler Synthesepfad*



Synthese des Zwischenproduktes 8. – Das Ausgangsmaterial Tetramethylbernsteinsäuredinitril (**7**) lässt sich nach *Overberger et al.* [22] leicht aus Aceton durch Umsetzung mit Natriumcyanid und Hydrazinhydrosulfat zum Hydrazoisobuttersäurenitril **9**, Oxydation zum Azodinitril **10** und Thermolyse gewinnen¹¹⁾. Der Plan zur Einführung des zusätzlichen Kohlenstoffatoms in das Dinitril **7** basierte auf der Vorstellung, dass die nucleophile Addition eines potentiellen Methylanions an eine Cyanogruppe des Dinitrils **7** vorerst zu einem Methylketimin-Anion führt, welches sich dann durch einen intramolekularen Angriff an der benachbarten Cyanogruppe zum Anion des 2,3,3,4,4-Pentamethyl-5-imino-1-pyrrolins cyclisiert¹²⁾. Als potentielles Methylanion wurden sowohl Methylmagnesiumjodid als auch Methyllithium

⁹⁾ Ein Beispiel analoger Kondensationen in Gegenwart von Übergangsmetallkationen bietet die Synthese des Corphin-Pd^{II}-Komplexes von *Eschenmoser et al.* [21].

¹⁰⁾ Übergangsmetallkationen lassen sich nur schwer oder gar nicht aus porphyrinoiden Komplexen entfernen oder darin durch andere Metallkationen ersetzen [27].

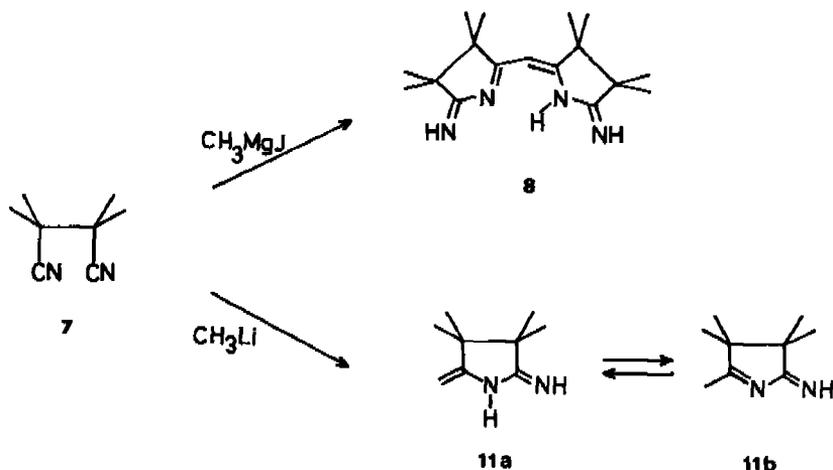
¹¹⁾ Auf diesem Weg [22] sind Tetraalkylbernsteinsäuredinitrile, z. B. 1,1'-Dicyano-1,1'-bicyclohexyl aus Cyclohexanon oder Dodecadeuteriobernsteinsäuredinitril aus Hexadeuterioaceton, leicht zugänglich.

¹²⁾ Dass Anionen von Ketiminen sich sogar in intermolekularen Reaktionen an Nitrile addieren können, zeigt u. a. die Arbeit von *Becker et al.* [28] über die Bildung von Polymeren bei der Umsetzung von Diäthylmagnesium mit Benzonitril. Arbeiten über den Mechanismus von *Grignard*-Reaktionen an Nitrilen wurden kürzlich von *Ashby et al.* [29] publiziert.

eingesetzt. Erstaunlicherweise wurden bei der Umsetzung von Tetramethylbernsteinsäuredinitril **7** mit jedem dieser metallorganischen Reagentien ein anderes Produkt isoliert (*Schema 2*).

Methylmagnesiumjodid bildet mit dem Dinitril **7** in Äther momentan eine flockige, farblose Fällung¹³⁾, doch selbst nach mehrstündigem Kochen wurde das Edukt **7** quantitativ zurückgewonnen; auch Versuche im höher siedenden Tetrahydrofuran verliefen negativ. Wurde jedoch dem in Toluol gelösten Dinitril **7** eine ätherische Lösung von 2,5 Mol-Äqu. Methylmagnesiumjodid zugesetzt und anschliessend das Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert, bis die Reaktionstemperatur auf *ca.* 110° anstieg, erhielt man nach Aufarbeitung erst in saurem, dann in alkalischem Milieu eine kristalline Base C₁₇H₂₉N₄ vom Smp. 199–201° und den pK*_{MCS}-Werten¹⁴⁾ 8,68 und 4,79 in 80–85% Ausbeute¹⁵⁾. Ihr Protonenresonanzspektrum in CCl₄ zeigte Absorptionsbanden der Protonen von je vier Methylgruppen in zwei Singulettten bei δ = 1,02, 1,04 ppm, das Singulettsignal eines olefinischen Protons bei δ = 4,98 ppm sowie ein breites Signal bei δ = 7,4–8,2 ppm, welches den drei an die Stickstoffatome gebundenen Protonen zugeordnet wurde. Die Konstitution der Verbindung als (3,3,4,4-Tetramethyl-5-imino-1-pyrrolin-2-yl)-(3',3',4',4'-tetramethyl-5'-iminopyrrolidin-2'-yliden)-methan (**8**), in der Folge Bisamidin **8** genannt, ist damit gegeben. Offen blieb nur die Frage nach der Konfiguration an der C–C-Doppelbindung. Ohne direkten Beweis¹⁶⁾ nehmen wir die in *Schema 2* dargestellte (*Z*)-Anordnung an, in

Schema 2. Umsetzung von **7** mit potentiellen Methylanionen



¹³⁾ Dieser Komplex liefert bei der Hydrolyse Tetramethylbernsteinsäuredinitril, Methan, Magnesium- und Jod-Ionen.

¹⁴⁾ Definition und Messung siehe *Simon et al.* [30].

¹⁵⁾ Bei einem Versuch mit äquimolaren Mengen der Reaktanten sank die Ausbeute auf 40%, der Rest war Dinitril **7**. Die Ausbeute hängt ferner sehr stark von der Aufarbeitung ab (siehe Nachschubansatz im exper. Teil).

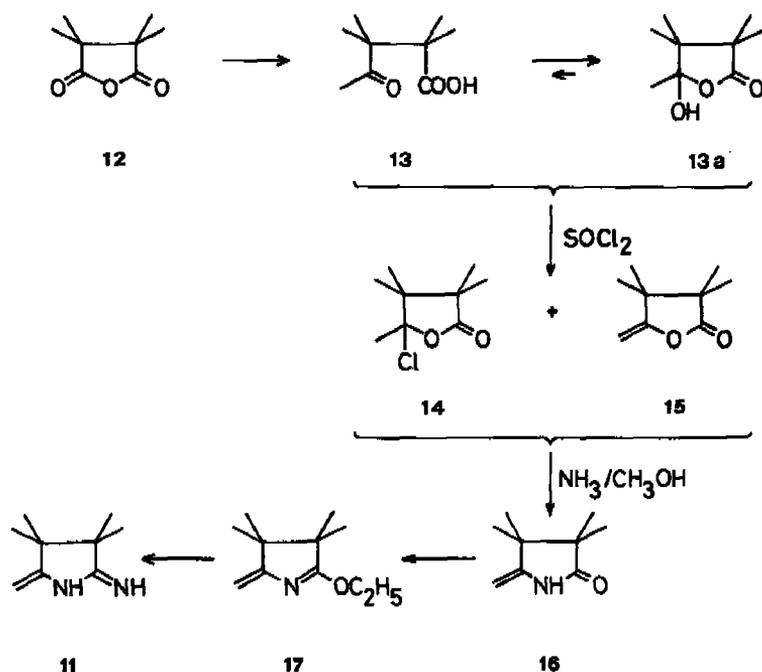
¹⁶⁾ Der IR.-spektroskopische Nachweis einer intramolekularen Wasserstoffbrücke scheiterte wegen gegenseitiger Überlagerung der N-H-Absorptionsbanden des zentralen vinylogenen Amidinsystems und der Signale der endständigen Imino-NH-Gruppen. In einem strukturell ähnlichen System mit je einer endständigen Methyliden- und Carbonylgruppe wurde eine intramolekulare Wasserstoffbrücke nachgewiesen [31].

welcher die Molekel durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisiert sein dürfte.

Im Gegensatz zu Methylmagnesiumjodid reagiert Methyllithium mit dem Dinitril **7** schon in Äther bei 40°. Mit der dreifach molaren Menge Methyllithium erhielt man nach achtstündigem Kochen in Äther und alkalischer Aufarbeitung eine Base $C_9H_{16}N_2$ vom Smp. 123–124° und dem pK^*_{MCS} -Wert 8,49¹⁴⁾ in 75% Ausbeute. Das stark lösungsmittelabhängige Protonenresonanzspektrum zeigt, dass die monocyclische Base **11**, in Folge Monoamidin **11** genannt, in zwei tautomeren Formen, 2-Methyliden-3,3,4,4-tetramethyl-5-imino-pyrrolidin (**11a**) und 2,3,3,4,4-Pentamethyl-5-imino-1-pyrrolin (**11b**), vorliegt. Aus der Integration der Signale der Protonen der Methylgruppen (in $CDCl_3$ zwei Singulette bei 4,1 und 4,4 ppm, in C_6D_6 bei 4,2 und 4,8 ppm) sowie der Protonen der Methylgruppe in Stellung 2 (in $CDCl_3$ ein Singulett bei 2,2 ppm, in C_6D_6 bei 1,6 ppm) wurde ein Verhältnis der tautomeren Formen **11a**:**11b** in $CDCl_3$ von 1:1,2, in C_6D_6 von 1:0,3 bestimmt.

Da die spektroskopischen Daten dieser Verbindung vom Smp. 123–124° eine Struktur als 1,4-Diimino-2,2,3,3-tetramethylcyclopentan bzw. dessen Enaminform nicht ausschlossen, wurde eine Vergleichsprobe von **11** konstitutionell eindeutig nach *Schema 3* hergestellt. Tetramethylbernsteinsäureanhydrid (**12**) wurde mit

Schema 3. Alternativsynthese des Monoamidins **11**

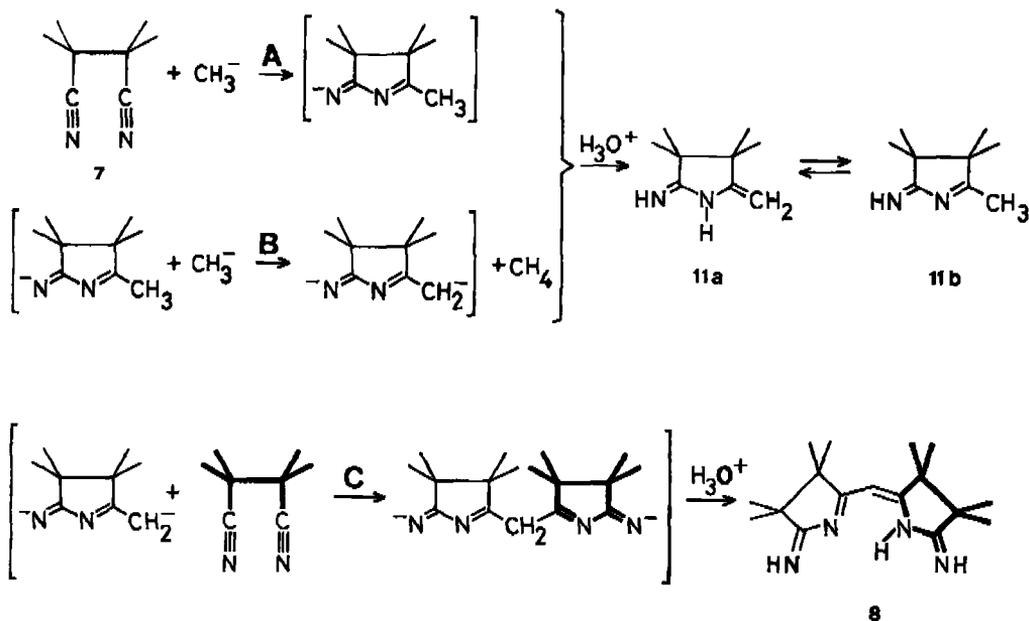


Methyllithium in Äther bei 0° umgesetzt und ergab bei saurer Aufarbeitung in 54% Ausbeute die bisher unbekannte Tetramethylälvulinsäure (**13** vom Smp. 96–98° und $pK^*_{MCS} = 9,44$ ¹⁴⁾), die praktisch ausschliesslich in der cyclischen Halbacetal-

form **13a**¹⁷⁾ vorliegt. Bei deren Behandlung mit Thionylchlorid bildete sich neben dem Pseudosäurechlorid **14** auch das daraus durch HCl-Abspaltung entstandene Enol-lacton **15**. Die Umsetzung des Gemischs **14** + **15** mit Ammoniak bei 180° und anschliessende Sublimation des Rohproduktes lieferte das bei 124–126° schmelzende $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetramethyl- γ -methyliden-butyrolactam (**16**), dessen Konstitution durch Elementar- und Instrumentalanalyse, sowie durch Vergleich mit ähnlichen Zwischenprodukten aus der Synthese des Corrins [31] sichergestellt wurde. Zur Umwandlung des Lactams **16** in das Monoamidin **11** wurde vorerst die Amidfunktion durch O-Alkylierung mit Triäthylxoniumtetrafluorborat in Methylenchlorid und anschliessende Deprotonierung mit Natriumcarbonat aktiviert. Der rohe Iminoäther **17** (der ca. 20% des isomeren N-Äthyl- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetramethyl- γ -methyliden-butyrolactams (**18**) – im *Schema 3* nicht gezeichnet – enthielt) wurde mit Ammoniak bei 90° in Gegenwart von Ammoniumchlorid als saurem Katalysator in allerdings geringer Ausbeute von 15% in ein Amidin übergeführt, das in allen chemischen und spektroskopischen Eigenschaften identisch mit dem direkt aus **7** erhaltenen Monoamidin **11** war.

Der Vergleich der beiden Reaktionen des Dinitrils **7** mit Methylolithium bzw. Methylmagnesiumjodid erlaubt es, einen Mechanismus zu formulieren, welcher die praktisch ausschliessliche Bildung des für die weiteren Synthesepäne interessanten Bisamidins **8** bei der letzteren Reaktion erklärt. Wir nehmen an (siehe *Schema 4*), dass im Schritt A das potentielle Methylanion des *Grignard*-Reagens sich an eine Nitrilgruppe des Dinitrils zu einem (nicht gezeichneten) Ketiminanion addiert, das sich zum Anion des Monoamidins **11** cyclisiert. Der Magnesiumkomplex dieses Anions wird im Schritt B durch eine weitere Molekel *Grignard*-Reagens unter Bildung

Schema 4. Reaktionsmechanismus der Bildung von **8** bzw. **11**

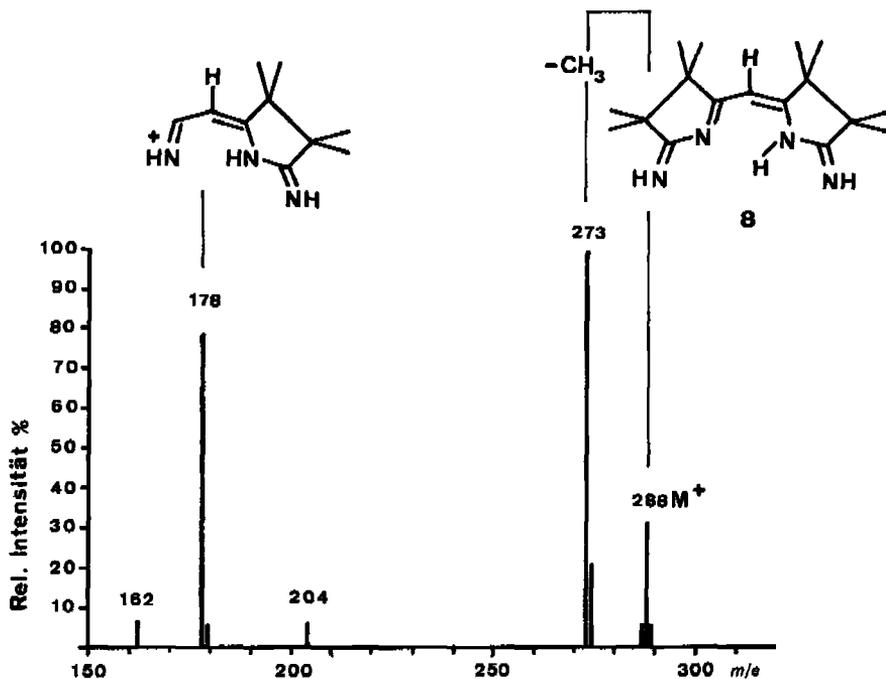


¹⁷⁾ Die scheinbare Gleichgewichtskonstante für die Reaktion **13** \rightleftharpoons **13a** wurde nach Simon *et al.* [32] zu $K \sim 140$ (20°, $\text{MCS}/\text{H}_2\text{O}$) berechnet.

von Methan irreversibel deprotoniert. Der Magnesiumkomplex des Dianions greift als starkes Nucleophil im Schritt C noch verfügbares Dinitril 7 an und bildet in einer Reaktion, die analog dem Schritt A verlaufen dürfte, den Magnesiumkomplex des Dianions von Bisamidin 8. Ist die Reaktionsgeschwindigkeit für den Schritt A grösser als für den Schritt C, so wird die Umsetzung auf der Stufe des Monoamidins zum Stehen kommen. Dies wird bei Anwendung des sehr reaktiven Methyllithiums beobachtet. Verlaufen jedoch die Schritte B und C rascher als der Schritt A, so läuft die Umsetzung bis zum Magnesiumkomplex des Bisamidins 8 durch. Dies tritt bei der Reaktion mit dem weniger nucleophilen Methylmagnesiumjodid ein¹⁸⁾. Dass der Magnesiumkomplex des Monoamidin-Dianions als Zwischenprodukt bei der Bisamidin-Synthese durchlaufen wird, wurde durch folgendes Markierungsexperiment bewiesen:

In Toluol gelöstes Monoamidin 11 wurde durch zwei Mol-Äqu. Methylmagnesiumjodid deprotoniert, wobei ein Magnesiumkomplex ausflockte und Methan entwich. Als markierte Dinitril-Komponente (im Schema 4 durch dicke Linien hervorgehoben) wurde ein Mol-Äqu. Dodecadeuterio-tetramethylbernsteinsäuredinitril¹⁹⁾ zugesetzt, erwärmt, der Äther abdestilliert und nach zwei Stunden aufgearbeitet. In 54% Ausbeute erhielt man ein markiertes Bisamidin 8-d₁₂ mit dem Smp. des unmarkierten

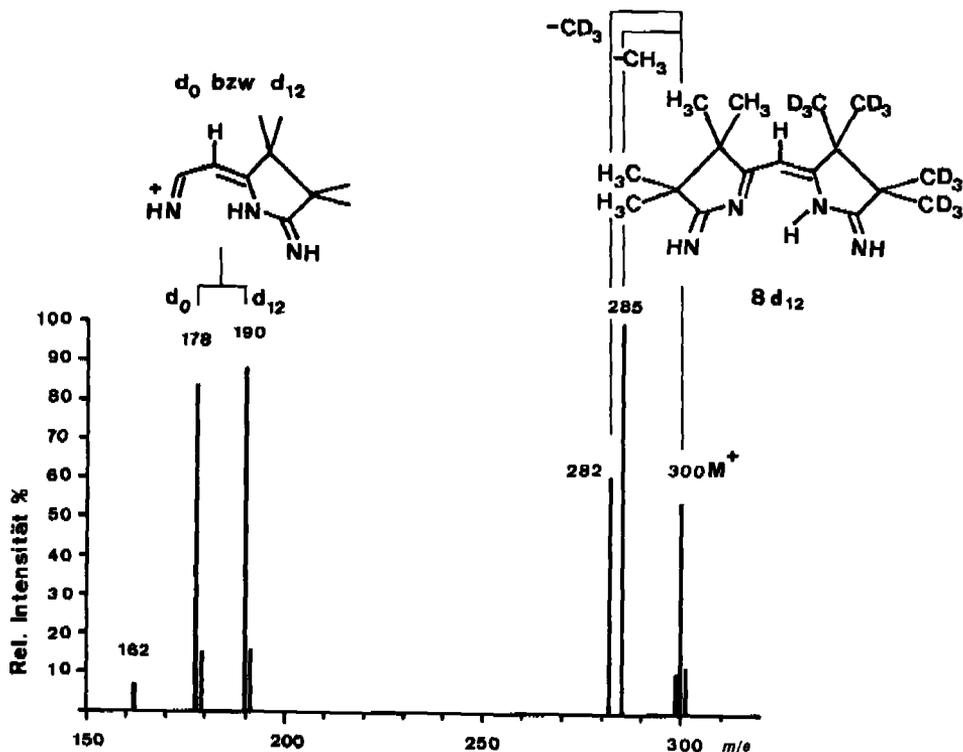
Ausschnitte aus den Massenspektren von Bisamidin 8 (oben) und spezifisch deuteriertem Bisamidin 8-d₁₂ (unten).



¹⁸⁾ Selbst bei einem grossen Überschuss an Methylmagnesiumjodid (vierfach molare Menge) wird praktisch ausschliesslich das Bisamidin 8 gebildet. Bei verschiedenen Bisamidin-Ansätzen wurden aus den Mutterlaugen maximal 2-3% Monoamidin 11 isoliert.

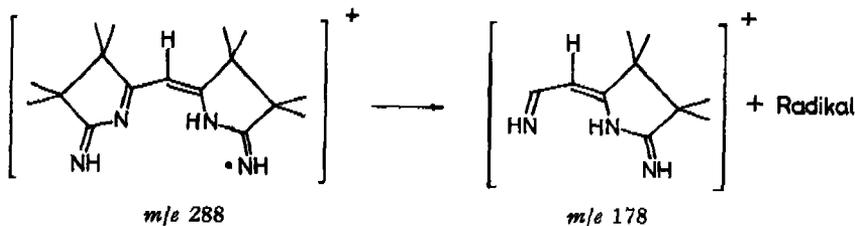
¹⁹⁾ Dieses Dinitril mit über 95% d₁₂-Produkt wurde gemäss *Overberger et al.* [22] aus Aceton-d₄ (Deuterierungsgrad 99,8%) hergestellt.

Bisamidins **8**. Das Kernresonanzspektrum (in CDCl_3) zeigte ein Integrationsverhältnis des Signals des olefinischen Protons bei $\delta = 5,08$ ppm zum Signal der Protonen der Methylgruppen bei $\delta = 1,10$ ppm von 1:12, wie es für ein Bisamidin mit vier CH_3 - und vier CD_3 -Gruppen zu erwarten ist. Beweisend für die Struktur ist das Massenspektrum (siehe Fig.).



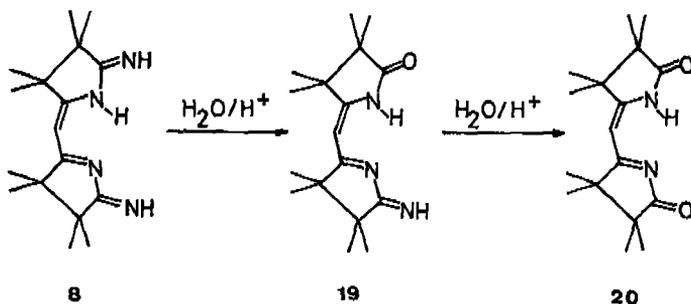
Der Vergleich der Massenspektren von markiertem und nicht markiertem Bisamidin **8** zeigt, dass die Molekeln des markierten Produktes in einer Hälfte vier Methylgruppen und in der anderen vier Trideuteriomethylgruppen tragen. Dies beweist das Fragment m/e 178 ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3$)⁺ bzw. m/e 190 ($\text{C}_{10}\text{H}_4\text{D}_{12}\text{N}_3$)⁺ im Massenspektrum des markierten Bisamidins, denn Untersuchungen von *Schlunegger et al.* [33] mittels der sogenannten 'Direct Analysis of Daughter Ions' an unmarkiertem Dinitril haben gezeigt, dass das Fragment m/e 178 direkt aus dem Molekelion m/e 288 gebildet wird und das in *Schema 5* gezeigte C-N-Gerüst besitzen muss.

Schema 5. Fragmentierung des Bisamidin-Radikalhations



Nachdem die leichte Zugänglichkeit des Bisamidins **8** erwiesen war, waren im Hinblick auf die Synthese von Metallkomplexen porphinoider [16]Annulene aus Bisamidin **8** und Übergangsmetall-Aquokomplex-Salzen noch Kenntnisse über die Hydrolyseempfindlichkeit von **8** notwendig: Es erwies sich als in Wasser bei Raumtemperatur praktisch stabil. Erst in der Wärme und in Gegenwart von Säure werden die endständigen Iminogruppen zu Carbonylgruppen hydrolysiert (Schema 6). Fünf Min. in 2*N* Salzsäure gekocht, ergab das Bisamidin **8** in 70% Ausbeute das unsymmetrische Amidamidin **19**. Erst unter sehr energischen Hydrolysebedingungen, 2 Std. Kochen in 4*N* Salzsäure, bildete sich das Bisamid **20** in 91% Ausbeute.

Schema 6. Hydrolyse von Bisamidin **8**



Wir danken Herrn Prof. Dr. J. Seibl, ETH Zürich, für die Aufnahme der Massenspektren und wertvolle Diskussionen, Herrn W. Manser, ETH Zürich, verdanken wir die Mikroanalysen. Diese Arbeit wurde unterstützt vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Projekt Nr. 2.0410.73 (und frühere) und durch die Firma J. R. Geigy AG, Basel.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die nichtkorrigierten Smp. wurden in offener Glaskapillare im Ölbad bestimmt. Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren mit Beckman DB-Spektrometer (die Zahlen bedeuten nm ($\log \epsilon$) von λ_{\max}); IR.-Spektren mit Perkin-Elmer 221-Spektrometer (wichtigste Banden in cm^{-1} , geschätzte Intensitätswerte *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach); NMR.-Spektren mit Varian T-60-Spektrometer bei 37° (δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als interner Standard; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *J* = Kopplungskonstante in Hz); Massenspektren mit Hitachi-Perkin-Elmer RMU-7-Spektrometer. Die Dissoziationskonstanten von Säuren sind als $\text{p}K_{\text{MCS}}^*$ -Werte [30] angegeben. Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotationsverdampfer.

2,2'-Hydrazo-bis-hexadeuterio-isobuttersäurenitril (9-d₁₂). Entsprechend der Vorschrift von Overberger *et al.* [22] für undeuteriertes Nitril wurden in einem 50-ml-Rundkolben 4,21 g (86,0 mmol) Natriumcyanid und 5,50 g (43,0 mmol) kristallines Hydrazinsulfat in 8 ml Deuteriumoxid (Deuterierungsgrad > 99,7%) gelöst, die Lösung im Eisbad auf 0° abgekühlt und mit 5,5 g (86,0 mmol) Hexadeuterioacetone (Deuterierungsgrad > 99,8%) versetzt. Während 1 Std. wurde der mit einem Wattebausch verschlossene Kolben in Abständen von Minuten heftig geschüttelt und anschliessend über Nacht stehengelassen. Die Kristalle wurden abfiltriert, 2mal mit je 2 ml Wasser gespült und an der Luft getrocknet. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Äthanol umkristallisierte Probe. Smp. 92° (Misch-Smp. mit undeuteriertem Material ebenso). - IR. (CHCl_3): Banden u. a. bei 3490 *w*, 3330 *m*, 2680 *s*, 2220 *s*, 1112 *s*, 890 *s*. - NMR. (CDCl_3): 3,91 (*s*, 2H).

Zum Vergleich die entsprechenden Daten von 2mal aus Äthanol umkristallisiertem 2,2'-Hydrazo-bis-isobuttersäurenitril: Smp. 92° (vgl. Overberger *et al.* [22]). IR. (CHCl_3): Banden

u. a. bei 3280 m, 2980 s, 2210 m, 1458 m, 1381 s, 1362 s, 1225 m, 1180 s. · NMR. (CDCl_3): 1,42 (s, 12H); 3,91 (s, 2H).

2,2'-Azo-bis-hexadeuterio-isobuttersäurenitril (10-d₁₂). Zu einer fein verteilten Aufschlammung des 2,2'-Hydrazo-bis-hexadeuterio-isobuttersäurenitrils (9-d₁₂) in 50 ml 95proz. Äthanol liess man unter Rühren und Kühlen im Eisbad 15 ml konz. Salzsäure so fliessen, dass die Temperatur 10° nie überstieg. Die milchig trübe, gut gerührte Suspension versetzte man mit Brom (ca. 5 g) bis eben noch eine leichte Gelbfärbung bestehen blieb (Temperatur immer unter 10°), und goss nach 15 Min. Stehen bei 10° auf 50 ml Eiswasser. Der kristalline Niederschlag wurde abfiltriert, mit 50 ml Wasser gewaschen, bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum erst über Calciumchlorid, dann über Phosphorpentoxid getrocknet und ergab 5,84 g (77,2% d.Th. bezogen auf CD_3COCD_3) 2,2'-Azo-bis-hexadeuterio-isobuttersäurenitril (10-d₁₂). Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Äthanol umkristallisierte Probe. Smp. 103° (Misch-Smp. mit undeutertem Material ebenso). - IR. (CHCl_3): Banden u. a. bei 3520 m, 3300 w, 2440 w, 2250 s, 2140 w, 2050 w, 1110 s.

Zum Vergleich die entsprechenden Daten von 2mal aus Äthanol umkristallisiertem 2,2'-Azo-bis-isobuttersäurenitril: Smp. 103° (vgl. *Overberger et al.* [22]). - IR. (CHCl_3): Banden u. a. bei 3020 m, 2990 s, 2240 m, 1460 s, 1445 s, 1380 m, 1362 s, 1243 s, 1169 s. - NMR. (CDCl_3): 1,70 s.

Dodecadeuterio-tetramethylbernsteinsäuredinitril (7-d₁₂). Eine Aufschlammung von 9,5 g (54,0 mmol) bis zur Gewichtskonstanz getrocknetem Azo-hexadeuterio-nitril 10-d₁₂ in 10 ml frisch über Natrium destilliertem Heptan wurde im Ölbad 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Kristallisieren wurden die nadelförmigen Kristalle abfiltriert, mit wenig Pentan gewaschen und 36 Std. bei 40° getrocknet; 7,36 g (92,0%) 7-d₁₂. Smp. 165°. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Heptan umkristallisierte und bei 70°/0,005 Torr sublimierte Probe. Smp. 172° (Misch-Smp. mit undeutertem Dinitril ebenso). - IR. (CHCl_3): Banden u. a. bei 3020 s, 2230 s, 1221 s, 1120 m, 1045 s, 1000 s. - MS. (Direkteinlass 200°): 149 (0,33), 130 (1,9), 129 (0,1), 86 (2,0), 77 (5,0), 76 (100), 75 (5,5), 74 (8,0), 58 (18,4), 54 (23,3), 46 (9,0), 30 (36,6).

Zum Vergleich die entsprechenden Daten von Tetramethylbernsteinsäuredinitril (sublimiert): Smp. 172°. - IR. (CHCl_3): Banden u. a. bei 2995 s, 2245 m, 1462 s, 1390 s, 1381 s, 1228 m, 1146 s. - NMR. (CDCl_3): 1.45 (s).

(3,3,4,4-Tetramethyl-5-imino-1-pyrrolin-2-yl)-(3',3',4',4'-tetramethyl-5'-imino-pyrrolidin-2'-yliden)-methan (8). In einem 200-ml-Zweihalskolben mit mechanischem Rührer und Destillationsaufsatz wurden 10,0 g (73,5 mmol) Tetramethylbernsteinsäuredinitril in 80 ml absolutem Toluol unter leichtem Erwärmen gelöst. In diese Lösung wurde unter heftigem Rühren rasch das aus 5,0 g (205 mmol) Magnesium und 25,0 g (177 mmol) Methyljodid in 60 ml Äther wie üblich bereitete *Grignard*-Reagens durch einen mit Quarzwatte beschickten Trichter gegossen. Dabei bildete sich ohne nennenswerte Wärmeentwicklung momentan ein gallertiger, bald körnig werdender weisser, voluminöser Niederschlag. Unter ständigem Rühren wurde das Gemisch im Ölbad, dessen Temperatur bis auf 120° gesteigert wurde, erwärmt, bis der Dampf der abdestillierenden Lösungsmittel eine Temperatur von 100-110° erreichte. Dann wurde der Destillationsaufsatz durch einen Rückflusskühler ersetzt, welcher gegen Feuchtigkeitzutritt durch einen Stickstoffballon geschützt war (von Zeit zu Zeit zu entlüften wegen der Methan.-Entwicklung). Bereits gegen Ende der Destillation der Lösungsmittel begann sich das Gemisch gelb zu färben. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss (Ölbad von 130°) wurde die nun klare, gelbe Lösung noch warm in dünnem Strahl in ein heftig gerührtes Gemisch von 200 g Eis, 50 g Ammoniumchlorid und 200 ml Methylenchlorid gegossen und der Kolben mit ca. 10 ml Methanol nachgespült. Dann wurde die organische Phase abgetrennt und mit 200 ml eiskalter 1N Natronlauge gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden 2mal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchloridphasen über Natriumsulfat getrocknet und im RV. im Wasserstrahlvakuum eingedampft, wobei 10,0 g gelbes amorphes Material verblieb. Dieses wurde in wenig Methylenchlorid gelöst und mit viel Heptan verdünnt. Im Ölbad wurde nun abdestilliert, bis Kristallisation einsetzte. Nach einigen Std. bei RT. wurden 7,5 g (71%) 8 in leicht gelblichen Kristallen vom Smp. 190-192° isoliert. Zur Analyse wurde 3mal aus Methanol/Essigester umkristallisiert und bei 150°/0,005 Torr sublimiert, Smp. 199-201°. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 402 (3,19), 371 (4,04), 342 (4,38), 249 (3,67), 221 (4,23). - IR. (CHCl_3): Banden u. a. bei 3300 m, 3200 m, 1668 s, 1658 s, 1612 s, 1500 s. · NMR. (CDCl_3): 1,12 (s, 24H), 5,08 (s, 1H), 7,4-8,2 (breite Bande, 3H). - NMR. (CCl_4): 1,02 (s, 12H), 1,04 (s, 12H), 4,98 (s, 1H), 8,0-8,8 (breite Bande, 3H). - MS. (Direkteinlass 150°): 290 (0,7),

289 (6,6), 288 (31,0), 287 (6,1), 274 (21,0), 273 (100), 204 (6,1), 178 (79,0), 162 (7,1), 109 (7,1). - pK_{MCS}^a = 8,68; 4,79.

$C_{17}H_{28}N_4$ Ber. C 70,79 H 9,79 N 19,43% M.-G. 288,44
Gef. „ 71,02 „ 9,93 „ 19,34% Äqu.-G. (Tit.) 293; 267

Isolierung des Zwischenproduktes 2-Imino-3,3,4,4-tetramethyl-5-methyliden-pyrrolidin (11). Aus ca. 15 g Mutterlaugenrückstand der ersten Kristallisation eines grösseren Ansatzes wurde durch Sublimation bei 150°/0,01 Torr 1,40 g Pyrrolidinderivat 11 (ca. 2-3% bezogen auf Dinitril) in farblosen Kristallen isoliert. Zur Analyse wurde 2mal aus Hexan umkristallisiert und bei 100°/ca. 0,01 Torr sublimiert. Smp. 123,5°. - UV. (C_8H_8O): 252 (3,93), 320 (1,94). - IR. ($CHCl_3$): Banden u. a. bei 3400 w, 3310 w, 3260 w, 1687 s, 1608 s, 1587 s. - NMR. (C_6D_6): 0,59, 0,70, 0,97, 1,00 (4s, 12H²⁰); 1,71 (s, 0,76H); 4,25 (s, 0,75H); 4,86 (s, 0,75H); 6,7-7,4 (br., 1,90H). - NMR. ($CDCl_3$): 1,04, 1,06, 1,13 (3s, 12H²⁰); 2,2 (s, 1,3H); 4,1 (s, 0,7H); 4,42 (s, 0,7H); 5,7-6,0 (br., 1,4H). - pK_{MCS}^a = 8,49.

$C_9H_{16}N_2$ Ber. C 71,06 H 10,59 N 18,40% M.-G. 152,24
Gef. „ 71,04 „ 10,54 „ 18,46% Äqu.-G. (Tit.) 154

Nachschub-Ansatz von Tetramethylbernsteinsäuredinitril (7). 460 ml über Natrium destilliertes Heptan wurden in einem 2,5-l-Dreihalskolben mit Rührer, Kühler mit Calciumchloridrohr und Thermometer im Ölbad auf 90-92° erhitzt. Dann wurden bei dieser Temperatur innerhalb ca. 2 Std. 460 g α, α' -Azoisobutyrodinitril (10)²¹ in Portionen von ca. 3 g unter gutem Rühren zugegeben (jeweils heftiges Aufschäumen!). Dann wurde das Gemisch 2 1/2 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierte das Dinitril in Nadeln aus. Nach 3 Std. Stehen bei RT. wurde das farblose Kristallinat auf einer Glasfilternutsche filtriert (ca. 340 g) und ohne Trocknen in 750 ml kochendem 96proz. Äthanol gelöst. Nach dem Kristallisieren über Nacht bei RT., Abfiltrieren auf einer Glasfilternutsche und 24 Std. Trocknen bei 30°/0,1 Torr wurden 285-305 g (75-80%) Dinitril 7 in farblosen Nadeln vom Smp. 161-162° isoliert. - NMR: (CCl_4): 1,57 (s, 12H).

Warnung: In einem Ansatz, in welchem 100 g α, α' -Azoisobutyrodinitril auf einmal ohne Rühren in Heptan langsam erwärmt wurden, ereignete sich eine Explosion. Die beschriebene chargenweise Zugabe kleinerer Mengen zu 90-92° warmem Heptan ist für grössere Ansätze unbedingt vorzuziehen.

Nachschub-Ansatz von Bisamidin 8. In einem 3-l-Reaktionsgefäss mit Planschliffdeckel, KPG-Rührer, absteigendem Kühler und 2-l-Vorlage wurden 100 g (0,735 mol) Tetramethylbernsteinsäuredinitril (7) in 1500 ml abs. Toluol gelöst. Unter Rühren wurde rasch das aus 43 g (1,77 mol) Magnesium und 250 g (1,77 mol) Methyljodid in 500 ml abs. Äther wie üblich hergestellte Grignard-Reagens zugegeben, wobei sich ohne merkliche Erwärmung eine weisse Suspension bildete. Unter ständigem Rühren wurde im Ölbad erhitzt (Badtemperatur bis 160°), wobei innerhalb von 2-3 Std. 1700 ml Äther und Toluol abdestillierten. Das zurückbleibende gelbe Gemisch wurde auf RT. abgekühlt und die entstandene breiige Masse portionenweise unter kräftigem Rühren in 1,5 kg Eis eingetragen. Nach Zugabe von 400 ml 18proz. Salzsäure und Rühren während 20 Min. wurde das blassgelbe Kristallinat von Bisamidin-hydrochlorid 8 · 2HCl auf einer Glasfilternutsche abfiltriert, scharf abgesogen, gut abgepresst, einmal mit 100 ml 18proz. Salzsäure und 2mal mit je 100 ml Eiswasser gewaschen. Der Filterkuchen wurde mit 700 g Eis in einem Becherglas gut vermischt, unter Rühren mit 750 ml 4N Natronlauge versetzt und während 4-5 Std. gerührt. Das farblos bis hellgelb auskristallisierte Bisamidin 8 wurde auf einer Glasfilternutsche abfiltriert, 3mal mit je 100 ml Eiswasser gewaschen, gut abgepresst und im Vakuum bei 40° getrocknet. Smp. 199-201°, Ausbeute in mehreren Ansätzen 85-90 g (80-85%).

2-Imino-3,3,4,4-tetramethyl-5-methyliden-pyrrolidin (11) aus 7 mittels CH_3Li . In einem 100-ml-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 1,15 g (8,5 mmol) Tetramethylbernsteinsäuredinitril

²⁰) Interner Integrationsstandard, *per definitionem* als 12H gesetzt.

²¹) α, α' -Azoisobutyrodinitril (*Fluka, purum*) wurde wie folgt umkristallisiert: 200 g Material wurde in 1,5 l warmem 96proz. Äthanol auf dem Wasserbad gelöst. Aus der heiss filtrierten Lösung kristallisierten beim Stehen über Nacht bei -10 bis -15° 154 g (77%). Aus der eingeeengten Mutterlauge kristallisierten weitere 30 g (15%), total 184 g (92%). Nach 24 Std. Trocknen bei 30°/0,1 Torr betrug der Smp. 99-101°. Nur umkristallisiertes und absolut alkoholfreies Material lässt sich befriedigend umsetzen!

(7) in 50 ml abs. Äther gelöst und unter N_2 mit 16 ml 1,49M Methylolithium in Äther (24 mmol) versetzt. Die klare, leicht gelbliche Lösung wurde unter N_2 8 Std. unter Rückfluss gekocht, auf 200 ml Eiswasser gegossen und in Portionen von je 50 ml mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im RV. eingedampft. Der nahezu farblose Rückstand, 1,15 g (90% berechnet als 11) vom Smp. 108–110°, ist gemäss dem NMR.-Spektrum praktisch reines Monoamidin 11. Seine Lösung in wenig Methylenchlorid wurde mit ca. 10 ml Hexan verdünnt, auf ca. 5 ml eingengt und zum Kristallisieren über Nacht bei 5° stehengelassen, was 0,913 g (71% bezogen auf 7) farbloses Monoamidin 11 vom Smp. 120–121° ergab; Misch-Smp. mit 11, aus den Mutterlaugen eines *Grignard*-Ansatzes und mit 11 aus dem Anhydrid 12 ohne Depression, NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) deckungsgleich mit den Spektren von Material aus diesen beiden Ansätzen. (Ein Versuch, bei welchem unter sonst gleichen Bedingungen nur 2 Std. unter Rückfluss gekocht worden war, ergab ein Rohprodukt, das neben ca. 50% Monoamidin 11 noch ca. 40% nicht umgesetztes Dinitrid 7 enthielt.)

Tetramethylbernsteinsäureanhydrid (12). 10,00 g (73,5 mmol) Tetramethylbernsteinsäuredinitrid wurden in 15 ml Wasser und 35 ml konz. Schwefelsäure 2 Std. auf 130–140° erwärmt. Die erkaltete Lösung auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug wurde mit Hydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand, 9,37 g (82%) vom Smp. 146–148° (147°, [34]) wurde direkt weiter verwendet.

Tetramethylävalulinsäure (13). In eine auf 0° gekühlte Lösung von 33,80 g (217 mmol) Tetramethylbernsteinsäureanhydrid (12) in 150 ml absolutem Äther tropfte man unter heftigem Rühren eine ätherische Lösung von Methylolithium, erhalten aus 2,50 g (360 mmol) Lithium und 12,0 ml (193 mmol) Methyljodid in 200 ml Äther. Dann wurde die weisse Suspension durch 300 g Eis zersetzt. Die abgetrennte, über Natriumsulfat getrocknete Ätherphase hinterliess nach Abdampfen 16,00 g (47%) Anhydrid 12. Die wässrige Phase wurde mit 2N Schwefelsäure angesäuert und 3mal mit Äther extrahiert. Die mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschenen Äthrextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand (16,74 g) wurde in 200 ml heissem Hexan digeriert, die Lösung von der unlöslichen Tetramethylbernsteinsäure (2,82 g; 8,3% des Einsatzes) abfiltriert, eingedampft und der Rückstand bei 80° im Hochvakuum sublimiert, was 9,15 g Tetramethylävalulinsäure (13) (54% bez. umgesetztem Anhydrid 12) vom Smp. 96–98° ergab. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisierte und im Hochvakuum bei 80° sublimierte Probe. Smp. 99–101°. - IR. ($CHCl_3$): Banden u. a. bei 3600 w, 3350 m, 1775 s, 1750 s. - NMR. ($CDCl_3$): 0,97 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 1,41 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 4,39 (s, 1H). - $pK_{MCS}^* = 9,44$.

$C_9H_{14}O_3$ Gef. C 62,81 H 9,38% M.-G. 172 Ber. C 62,76 H 9,36% Äqu.-G. (Titrl.) 168

$\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -Tetramethyl- γ -methyliden-butyrrolacton (16). 9,15 g (53 mmol) Tetramethylävalulinsäure (13) wurden mit 5,7 ml Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. auf 60° erwärmt. Nach Absaugen des überschüssigen Thionylchlorids im Wasserstrahlvakuum verblieben 9,05 g farbloser, kristallisierender Rückstand. Eine kleine Probe, bei 60°/0,4 Torr sublimiert, zeigte im IR.-Spektrum ($CHCl_3$) die charakteristischen Banden eines Fünfring-Enollactons 15 [35] bei 1800 s, 1680 s und 850 m. Das Rohmaterial wurde in 20 ml Methanol gelöst, die Lösung ca. 5 Min. auf 50° erwärmt und im Vakuum abgedampft. Der farblose, flüssige Rückstand (9,95 g) zeigte im IR.-Spektrum ($CHCl_3$) eine für γ -Methoxybutyrrolacton charakteristische Bande bei 1770 s [35]; er wurde mit 5 ml Methanol in einem 50-ml-Autoklaven gespült, welcher unter Stickstoff in Trockeneis/Aceton abgekühlt und mit ca. 20 ml flüssigem Ammoniak beschickt war. Nach 50 Std. bei 185° wurde das Ammoniak vertrieben und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der hellbraune, kristalline Rückstand (8,2 g) ergab durch Sublimation bei 80–90°/0,1 Torr 6,85 g (84% bezogen auf 13) farbloses, kristallines Enamid 16 vom Smp. 119–120°. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Äther/Hexan umkristallisierte Probe. Smp. 124–126°. - UV. (Cyclohexan) 233 (3,97). - IR. ($CHCl_3$) Banden u. a. bei 3430 m, 3200 m, 1715 s, 1682 s, 1652 m, 832 s. - NMR. ($CDCl_3$): 1,05 (s, 6 H); 1,13 (s, 6 H); 4,15 (d, J = 1,5, 1 H); 4,36 (d, J = 1,5, 1 H); 8,6 (s, br., 1 H).

2-Imino-3,3,4,4-tetramethyl-5-methyliden-pyrrolidin (11). 622 mg (3,72 mmol) Triäthyl-oxonium-tetrafluoroborat und 364 mg (2,38 mmol) Enamid 16 wurden unter Stickstoff in 3 ml Methylenchlorid (frisch filtriert durch basisches Aluminiumoxid) gelöst. Nach 2 Std. Stehen bei 12–15° wurde die Lösung in 40 ml eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit

40 ml Wasser gewaschen, durch Watte filtriert und im RV. eingedampft. Nach Trocknen bei RT./0,1 Torr verblieben 371 mg (86% bez. auf **16**) Öl. - IR. (liq.): Banden u.a. bei 1720 m, 1675 m, 1600 s, 1775 m, 1460 m, 1445 m, 1400 m, 1375 m und 1365 m. - NMR. (CDCl₃): 1.02-1.11 (4 s, 12H, Integrationsstandard); 1.34 (t, J = 7,4, 3H); 3.54 (q, J = 7,4, 0,4 H); 4.40 (s), überlagert von 4.35 (q, J = 7,4) total 2,8 H; 4.85 (s, 0,8 H). Das Produkt ist ein Gemisch von ca. 80% O-äthylertem und ca. 20% N-äthylertem Enamid, **17** bzw. **18**. (Längere Reaktionsdauer und höhere Temperaturen begünstigen die Bildung von **18**.)

360 mg dieses Gemisches wurden mit 2 ml absolutem Äthanol in einen Autoklaven übergeführt und mit 1 g Ammoniumchlorid versetzt. Dann kondensierte man 5 g Ammoniak in den Autoklaven und erhitzte 5 Std. auf 90°. Nach Abblasen des Ammoniaks wurde das Gemisch mit viel Äthanol aus dem Autoklaven gespült und im RV. eingedampft. Der hellbraune Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen und mit kaltem Wasser extrahiert. Die organische Phase lieferte nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen 240 mg hellgelbes Öl, das gemäss NMR.-Spektrum aus Edukt bestand. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid auf pH 12 gestellt und 3mal mit Methylenchlorid ausgezogen. Nach Trocknen der organischen Phase und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 45 mg teilweise kristallines Material, das durch Sublimation bei 80°/0,01 Torr 15 mg (15% bez. umgesetztem Iminoester **17**) Monoamidin **11** in farblosen Kristallen lieferte. Nach einmaliger Kristallisation aus Hexan und Trocknen bei RT./0,1 Torr betrug der Smp. 120-121°; Misch-Smp. mit dem Material, welches durch Sublimation aus dem Bisamidin-Nebenprodukt gewonnen wurde, ohne Depression, die NMR.-Spektren (in CDCl₃ und C₆D₆) sind deckungsgleich. (Ohne Ammoniumchlorid-Zusatz reagiert der Iminoester **17** in der Ammonolyse unter sonst gleichen Bedingungen nicht; bei Temperaturen von etwa 140-150° zersetzt sich das Eduktgemisch.)

Synthese des spezifisch deuterierten Bisamidins 8-d₁₂. Eine Lösung von 173 mg (1,14 mmol) 2-Imino-3,3,4,4-tetramethyl-5-methyliden-pyrrolidin (**11**) in 0,8 ml Toluol wurde mit 1,9 ml 1,2N Grignard-Reagens (wie üblich aus Magnesium und Methyljodid in abs. Äther bereitet) versetzt, wobei ein grauer Niederschlag ausflockte und sich Methan entwickelte. Dazu wurde 169 mg (1,13 mmol) Dodecadeuterio-tetramethylbernstensäuredinitril, gelöst in 0,5 ml Toluol, gegeben. Nach Abdestillieren des Äthers im Ölbad von 120° wurde das Gemisch unter Rückfluss gekocht bis es klar geworden war (2 Std.), dann wurde es heiss auf ein gut gerührtes Gemisch von 10 g Eis, 2 g Ammoniumchlorid und 10 ml Methylenchlorid gegossen und der Kolben mit wenig Methanol nachgespült. Die abgetrennte organische Phase wurde 2mal mit 1N Natronlauge und Eis geschüttelt, durch Watte filtriert und eingedampft. Kristallisieren des Rückstandes aus Heptan ergab 174 mg (54%) **8-d₁₂** in leicht gelblichen Kristallen vom Smp. 190-192°. Zur Charakterisierung gelangte eine aus Heptan umkristallisierte und bei 140°/0,01 Torr sublimierte Probe. Smp. 195-197° (Misch-Smp. mit undentertem Bisamidin **8** ohne Depression). - UV. (Feinsprit): 430 (3,25), 371 (Schulter 4,01), 348 (4,70), 251 (3,82), 224 (4,40). - IR. (CHCl₃): Banden u.a. bei 3300 m, 2250m, 1670 s, 1640 s, 1505 s. - NMR. (CDCl₃): 1,10 (s, 12 H); 5,08 (s, 1H); 7,4-8,4 (br., 3H). - MS.: (Direktinlass 150°): 302 (1,5), 301 (12,0), 300 (55,0), 299 (11), 285 (100), 282 (61), 190 (87), 179 (15), 178 (84), 162 (7,2), 154 (7,1), 109 (8,7), 96 (15), 84 (18), 78 (13), 69 (21).

Hydrolyse des Bisamidins 8 zum Diamid 20. 3,41 g (11,9 mmol) Bisamidin **8** wurden in 50 ml 4N Salzsäure aufgeschlämmt, durch Erhitzen in Lösung gebracht und 2 Std. in einem 250-ml-Kolben kräftig unter Rückfluss gekocht, wobei Kristallisation einsetzte; nach dem Erkalten wurden die Kristalle auf einer Glasfilternutsche abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei RT. während 5 Std. bei 0,01 Torr getrocknet, was 3,40 g (91,0%) **20** ergab. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Methanol/Wasser umkristallisierte und bei 150°/0,005 Torr sublimierte Probe. Smp. 206-208°. - UV. (Feinsprit): 340 (4,39/Schulter), 330 (4,44), 323 (3,97). - IR. (CHCl₃): Banden u.a. bei 2962 w, 1735 s, 1612 s, 1600 s, 1490 s, 1374 m, 1269 m, 1130 s, 1110 s, 1080. - NMR. (CDCl₃): 1,10 (s, 12 H); 1,20 (s, 12 H); 5,42 (s, 1H).

C₁₇H₂₆N₂O₂ (290,41) Ber. C 70,31 H 9,02 N 9,65% Gef. C 70,13 H 8,96 N 9,45%

Partielle Hydrolyse des Bisamidins 8 zum Amidamidin 19. 9,41 g (22,3 mmol) Bisamidin **8** wurden in 50 ml 2N Salzsäure durch Erwärmen gelöst. Nach 5 Min. heftigem Kochen liess man erkalten. Die auskristallisierten weissen, feinen Nadeln wurden auf einer Glasfilternutsche abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,263 g (19,5%) Kristalle vom Smp. 206-207°.

Smp., Misch-Smp. sowie NMR.-Spektrum stimmten mit den entsprechenden Daten des Diamids **20** überein. Das Filtrat wurde mit 2N Natronlauge unter Eiskühlung auf pH 10 gestellt und die milchig-trübe Lösung mit 200 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Extraktes über Natriumsulfat und Eindampfen fielen 4,33 g (67,4%) Amidamidin **19** als voluminöse Masse an. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Methanol/Wasser umkristallisierte und bei 110°/0,005 Torr sublimierte Probe. Smp. 154–155°. – UV. (Feinsprit): 350 (4,06/Schulter), 325 (4,46), 225 (3,85). – IR. (CHCl_3): Banden u. a. bei 3200 m (breites Signal), 2950 m, 1720 s, 1650 s, 1615 s, 1490 s, 1370 s, 1322 s, 1282 s, 1141 s. – NMR. (CDCl_3): 1,06/1,08/1,09/1,20 (4s, 24 H); 5,30 (s, 1H); 9,0 (br., 1H). – $\text{p}K_{\text{MCS}} = 7,48$.

| | | | | | |
|--|--------------|--------|----------|----------------|--------|
| $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ | Ber. C 70,55 | H 9,40 | N 14,52% | M.-G. | 289,42 |
| | Gef. „ 70,39 | „ 9,48 | „ 14,35% | Äqu.-G. (Tit.) | 300 |

Hydrolyse des Amidamidins 19 zum Diamid 20. Eine Lösung von 263 mg (0,91 mmol) Amidamidin **19** in 2 ml konz. Salzsäure wurde mit 2 ml Wasser versetzt, 2 Std. unter Rückfluss gekocht und noch heiss mit 10 ml Wasser verdünnt, worauf Kristallisation einsetzte. Die abgetrennten Kristalle wurden bei 150°/0,001 Torr sublimiert. Smp., Misch-Smp. und NMR.-Spektrum stimmen mit den entsprechenden Daten von Diamid **20** überein.

Anhang: Zur systematischen und abgekürzten Nomenklatur porphinoide Metallkomplexe.

Die Metallkomplexe, die in dieser und in folgenden Arbeiten beschrieben werden, sind strukturell den Porphinen sehr ähnlich. Wir haben deshalb die für Porphine bzw. Corrine allgemein gebräuchliche Nomenklatur und Numerierung [36] übernommen und entsprechend den Bedürfnissen ausgebaut. Weiter scheint es uns vorteilhaft, für unsere Arbeiten eine Kurzfassung der Namen der Hexadecamethyl-derivate einzuführen, die am Beispiel von drei Nickel(II)-Komplexen erläutert sein soll. Der Grundkörper **1** ist ein Porphin auf der Hydrierungsstufe eines Hexahydroporphins. Der systematische Name des Kations **3** ($\text{M} = \text{Ni}^{\text{II}}$) lautet demgemäss: 2,2,3,3,7,7,8,8,12,12,13,13,17,17,18,18-Hexadecamethyl-10,20-diaza-hexahydro-porphin-nickel(II)-di-Kation; Kurzfassung: 6H-HDP-nickel(II)-di-Kation. (In der Kurzfassung ist die Hydrierungsstufe des Porphins vorangestellt mit der Bezeichnung 6H für Hexahydro; die Buchstaben HDP, die oben im systematischen Namen durch Fettdruck hervorgehoben sind, stehen für den gleichbleibenden Stamm.)

Befinden sich Addenden im porphinoide System, die zweckmässig als Substituenten bezeichnet werden sollten, geht die Bezeichnung von den entsprechend höher hydrierten Porphinen aus. Kation **4** ($\text{M} = \text{Ni}^{\text{II}}$, $\Lambda = \text{OCH}_3$) heisst 1-Methoxy-2,2,3,3,7,7,8,8,12,12,13,13,17,17,18,18-hexadecamethyl-10,20-diaza-octahydro-porphinato-nickel(II)-Kation; Kurzfassung: 1-Methoxy-8II-HDP-nickel(II)-Kation. Verbindung **5** ($\text{M} = \text{Ni}^{\text{II}}$, $\Lambda = \Lambda' = \text{OCH}_3$) heisst: *cis*-1,11-Dimethoxy-2,2,3,3,7,7,8,8,12,12,13,13,17,17,18,18-hexadecamethyl-10,20-diaza-decahydro-porphinato-nickel(II); Kurzfassung: *cis*-1,11-Dimethoxy-10II-HDP-nickel(II).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Scheffold, *Chimia* **24**, 148 (1970).
- [2] J. Löliger, Dissertation Universität Fribourg 1971.
- [3] H. Fischer & K. Zeile, *Liebigs Ann. Chem.* **468**, 98 (1929).
- [4] R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonneti, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Düller, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itó, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta & H. Volz, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3802 (1960).
- [5] W. Fuhrer, P. Schneider, W. Schilling, H. Wild, J. Schreiber & A. Eschenmoser, *Chimia* **26**, 320 (1972); H. Maug, N. Obata, A. Holmes, P. Schneider, W. Schilling, J. Schreiber & A. Eschenmoser, *ibid.* **26**, 320 (1972); W. Fuhrer, Dissertation ETH Zürich Nr. 5158, «Totalsynthese von Vitamin B₁₂: Der photochemische Weg», Juris Verlag, Zürich 1973; H. Maug, Dissertation ETH Zürich Nr. 5173, «Totalsynthese von Vitamin B₁₂: Dicyano-Co(III)-Cobyrinsäure-11examethylester-f-Amid», Juris Verlag, Zürich 1973.
- [6] R. B. Woodward, *Pure appl. Chemistry* **33**, 145 (1973).
- [7] D. H. Busch, *Helv.* **50**, Fasc. extra. A. Werner, 174 (1967); D. H. Busch, K. Farmery, V. Goedken, V. Katovic, A. C. Melnyk, C. R. Sperati & N. Tokel, *Adv. Chemistry Ser. Nr. 100*, 44 (1971); L. F. Lindoy & D. H. Busch, *Prep. inorg. React.* **6**, 1 (1971).

- [8] S. C. Tang, S. Koch, G. N. Weinstein, R. W. Lane & R. H. Holm, *Inorg. Chemistry* 12, 2589 (1973); T. J. Truex & R. H. Holm, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 4529 (1972); S. C. Tang, G. N. Weinstein & R. H. Holm, *ibid.* 95, 613 (1973).
- [9] C. K. Chang & T. G. Traylor, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 70, 2647 (1973); C. K. Chang & T. G. Traylor, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 5810 (1973); J. E. Baldwin & J. Huff, *ibid.* 95, 5757 (1973); J. P. Collman, R. R. Gagne, T. R. Halbert, J.-C. Marchon & C. A. Reed, *ibid.* 95, 7868 (1973); W. S. Brinigar & C. K. Chang, *ibid.* 96, 5595 (1974); W. S. Brinigar, C. K. Chang, J. Geibel & T. G. Traylor, *ibid.* 96, 5597 (1974); D. L. Anderson, C. J. Weschler & F. Basolo, *ibid.* 96, 5599 (1974); J. Almog, J. E. Baldwin, R. L. Dyer, J. Huff & C. J. Wilkerson, *ibid.* 96, 5600 (1974).
- [10] G. N. Schrauzer, *Accounts chem. Res.* 1, 97 (1968), *lit. cit.*; G. N. Schrauzer, W. J. Michaely & R. J. Holland, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 2026 (1973); W. J. Michaely & G. N. Schrauzer, *ibid.* 95, 5772 (1973); R. R. Silvermann & D. Dolphin, *ibid.* 95, 1686 (1973), *lit. cit.*
- [11] J. Rétey, *Helv.* 54, 2747 (1971).
- [12] M. F. Perutz, *Nature* 228, 726 (1970).
- [13] J. C. Kendrew, *Science* 139, 1259 (1963).
- [14] D. C. Hodkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. MacKay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. Brink-Shoemaker, J. G. White, R. J. Prosen & K. N. Truebold, *Proc. Roy. Soc.* 242A, 228 (1957).
- [15] V. Katovic, L. T. Taylor & D. H. Busch, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 2122 (1969).
- [16] V. Katovic, L. T. Taylor & D. H. Busch, *Inorg. Chemistry* 10, 458 (1971).
- [17] J. P. Collman, H. Takaya, B. Winkler, J. Libit, Seah Sen Koon, A. Rodley & W. T. Robinson, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 1656 (1973); W. M. Coleman & L. T. Taylor, *ibid.* 93, 5446 (1971); C. K. Chang & T. G. Traylor, *ibid.* 95, 8475, 8477 (1973); K. B. Sharpless & H. P. Jensen, *Inorg. Chemistry* 13, 2617 (1974).
- [18] J. F. M. Oth, & J.-M. Gilles, *Tetrahedron Letters* 1968, 6259; G. Schroeder, *Chimia* 24, 80 (1970).
- [19] J. A. Elwidge & R. P. Linstead, *J. chem. Soc.* 1955, 3536; G. F. Ficken, R. P. Linstead, E. Stephen & M. Whally, *ibid.* 1958, 3879.
- [20] P. Wehrli, *Diss. ETH Zürich* Nr. 4043 (1967).
- [21] A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Flechter & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 80, 622 (1968).
- [22] C. G. Overberger, M. T. O'Shaughnessy & H. Shalit, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2661 (1949); C. G. Overberger & M. B. Berenbaum, *Org. Syntheses* 32, 48 (1952); C. G. Overberger, Pao-Tung Huang & M. B. Berenbaum, *ibid.* 32, 16 (1952); 32, 50 (1952).
- [23] G. A. Melson & D. H. Busch, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 1706 (1965).
- [24] L. T. Taylor, F. L. Urbach & D. H. Busch, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 1072 (1969).
- [25] V. Katovic, L. Y. Taylor, F. L. Urbach, W. H. White & D. H. Busch, *Inorg. Chemistry* 11, 479 (1972).
- [26] N. Takvoryan, K. Farmery, V. Katovic, F. V. Lovecchio, E. S. Gore, L. B. Anderson & D. H. Busch, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 731 (1974).
- [27] J. M. Pratt, 'Inorganic Chemistry of Vitamin B₁₂', p. 183, Academic Press, London 1972.
- [28] A. A. Scala, N. M. Bikales & E. I. Becker, *J. org. Chemistry* 30, 303 (1965).
- [29] E. C. Ashby, Li-Chung Chao & H. M. Neumann, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 4896, 5186 (1973).
- [30] W. Simon, E. Kovats, L. H. Chopart-dit-Jean & E. Heilbronner, *Helv.* 37, 1872 (1954).
- [31] E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Geschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro & R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964).
- [32] C. Pascual, D. Wegmann, U. Graf, R. Scheffold, P. F. Sommer & W. Simon, *Helv.* 47, 213 (1964).
- [33] U. P. Schlunegger, S. Leutwyler, F. Friedli, R. Scheffold, *Helv.* 58, 65 (1974).
- [34] K. Auwers & V. Meyer, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 23, 304 (1890).
- [35] R. Scheffold, *Diss. ETH Zürich* Nr. 3356 (1963).
- [36] A. M. Patterson, L. T. Capell & D. F. Walker, 'The Ring Index' 2nd ed., Amer. chem. Soc., Washington D.C. 1960.