

Hans Günter Aurich und Jürgen Trösken¹⁾

Nitroxide, IX²⁾

Darstellung cyclischer Imino-nitroxide und isotop-markierter Porphyrexeide. ESR-spektroskopische Untersuchungen zur Struktur des Porphyrexids

Aus dem Fachbereich Chemie der Philipps-Universität, D-3550 Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 17. Dezember 1971)

Als Modellsbstanzten für das Porphyrexid (1) werden die cyclischen Imino-nitroxide **4** und **10** sowie das disubstituierte Porphyrexid **14** dargestellt und ihre ESR-Spektren analysiert. Mit Hilfe der isotop-markierten Porphyrexeide **15–17** gelingt die eindeutige Interpretation des ESR-Spektrums des Porphyrexids.

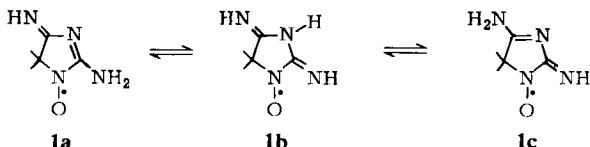
Nitroxides, IX²⁾

Preparation of Cyclic Imino-nitroxides and Isotopically Labeled Porphyrexeides.

E. s. r. Spectroscopic Investigation on the Structure of Porphyrexeide

The cyclic imino-nitroxides **4** and **10** and the disubstituted porphyrexeide **14** are prepared as model compounds for porphyrexeide (1), and their e.s.r. spectra are analysed. The unambiguous interpretation of the e.s.r. spectrum of porphyrexeide is achieved using the isotopically labelled porphyrexeides **15–17**.

Obwohl das Porphyrexid (1) als erstes stabiles organisches Radikal bereits im Jahre 1901 in Substanz isoliert werden konnte³⁾, fehlten bisher gut aufgelöste ESR-Spektren dieser Verbindung, die eine eindeutige Interpretation zugelassen hätten. *Hausser*⁴⁾ nahm an, daß die breiten Linien auf das gleichzeitige Vorliegen mehrerer tautomerer Formen **1a–1c** zurückzuführen seien; *Forrester*⁵⁾ äußerte die Ver-



¹⁾ Teil der geplanten Dissertation *Jürgen Trösken*, Univ. Marburg 1972. Auszugsweise vorgetragen auf der Hauptversammlung der GDCh 1971 in Karlsruhe, siehe *Angew. Chem.* **83**, 892 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* **11**, 819 (1971).

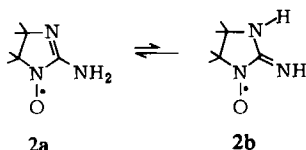
²⁾ Nitroxide, VIII: *H. G. Aurich* und *K. Stork*, *Tetrahedron Letters* [London], im Druck.

³⁾ *O. Piloty* und *B. Graf Schwerin*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **34**, 1870 (1901).

⁴⁾ *K. H. Hausser*, *Z. Naturforsch.* **14a**, 425 (1959).

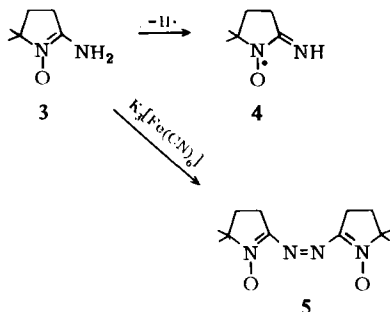
⁵⁾ *A. R. Forrester*, *G. M. Hay* und *R. H. Thomson*, *Organic Chemistry of Stable Free Radicals*, S. 214, Academic Press, London und New York 1968.

mutung, daß in einem solchen Gleichgewicht die Form **1a** überwiegt. Wir konnten nun in einer Reihe von aprotischen Lösungsmitteln (z. B. Dimethylsulfoxid, Chloroform, Acetonitril) besser aufgelöste ESR-Spektren erhalten, deren Interpretation trotz immer noch recht großer Linienbreite mit Hilfe geeigneter Modellspezies möglich schien. Als eine solche Modellspezies käme z. B. das kürzlich von Ullman⁶⁾ dargestellte cyclische Imino-nitroxid **2** in Frage, das praktisch ausschließlich in der Form **2a** mit endocyclischer Doppelbindung vorliegt. Versuche, das ESR-Spektrum des Porphyrinradikals auf der Basis ähnlicher Kopplungskonstanten zu interpretieren, führten nicht zum Erfolg.



Darstellung von cyclischen Imino-nitroxiden

Wir versuchten daher, das 2-Imino-5.5-dimethyl-pyrrolidin-1-oxyl (**4**) als Modellspezies mit semicyclischer Iminogruppe durch Oxydation von 2-Amino-5.5-dimethyl- Δ^1 -pyrrolin-1-oxid (**3**)⁷⁾ darzustellen. Forrester⁸⁾ hatte bei der Oxydation von **3** mit wäßrig-alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung nur die Azoverbindung **5** erhalten. Er nahm an, daß **5** durch Dimerisierung von **4** und anschließende weitere Oxydation entsteht und schloß daraus auf extreme Kurzlebigkeit des Radikals **4**.



Wir fanden nun, daß die Oxydation von **3** in benzolischer Lösung mit anderen Oxydationsmitteln (Bleiodioxid, Kaliumpermanganat, Kaliumperjodat) tatsächlich zum Imino-nitroxid **4** führt, das in Lösung über mehrere Stunden beständig ist. Auch mit Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung kann das Radikal erhalten werden, wenn man in Gegenwart von z. B. Ammoniumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumcyanid

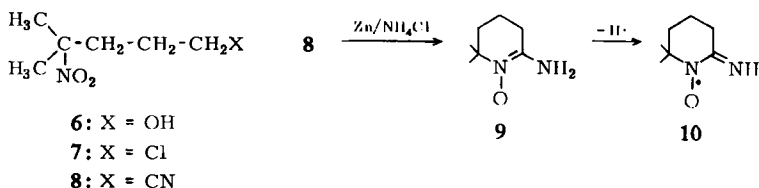
⁶⁾ E. F. Ullman, L. Call und G. H. Osiecki, J. org. Chemistry **35**, 3623 (1970).

⁷⁾ G. D. Buckley und T. J. Elliott, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1508.

⁸⁾ A. R. Forrester und R. H. Thomson, J. chem. Soc. [London] **1965**, 1224.

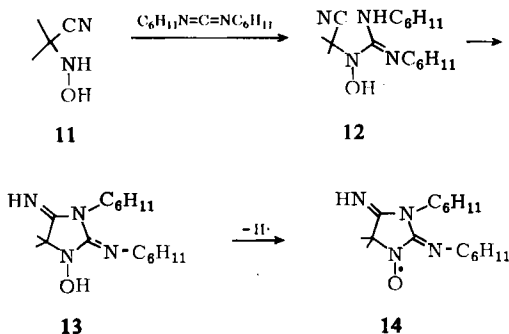
oder Kaliumperchlorat arbeitet; ohne Salzzusatz erkennt man dagegen kein Radikal, sondern lediglich die Azoverbindung **5**. Durch Behandeln der benzolischen Lösung von **4** mit Deuteriumoxid läßt sich der Iminwasserstoff gegen Deuterium austauschen.

2-Imino-6.6-dimethyl-piperidin-1-oxyl (**10**) konnte durch Oxydation des entsprechenden cyclischen Aminonitrons **9** sowohl mit Bleidioxid als auch mit wäßrig-alkalischer Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung erhalten werden. Das Aminonitron **9** wurde wie folgt dargestellt:



4-Nitro-4-methyl-pentanol-(1) (**6**)⁹⁾ wurde mit Thionylchlorid in **7** umgewandelt, Umsetzung mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid lieferte **8**. Die reduktive Cyclisierung **8** → **9** wurde in der üblichen Weise⁷⁾ mit Zink/Ammoniumchlorid vorgenommen.

Ein durch Alkylsubstitution in einer tautomeren Form fixiertes Porphyrexid ließ sich wie folgt darstellen: Wir setzten α -Hydroxyamino-isobutyronitril¹⁰⁾ (**11**) mit Dicyclohexylcarbodiimid in Äther um und erhielten durch Cyclisierung des intermediär gebildeten *N*-Hydroxy-guanidins **12** (oder des tautomeren Nitrons) mit Triäthylamin direkt das „Dicyclohexylporphyrin“ **13**, das glatt zum disubstituierten Porphyrexid **14** oxydiert werden kann. Mit Di-tert.-butyl-carbodiimid läßt sich die Reaktionsfolge nicht verwirklichen, was wahrscheinlich auf die geringere Reaktivität dieses Carbodiimids zurückzuführen ist.



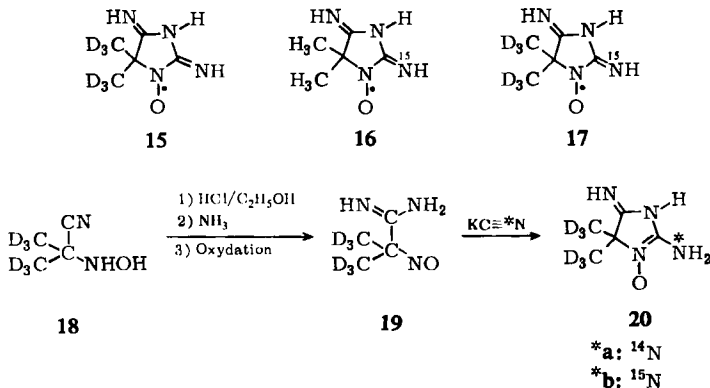
Darstellung isotop-markierter Porphyrexide

Schließlich haben wir die hexadeuterierten bzw. ¹⁵N-markierten Nitroxide **15**–**17** dargestellt.

⁹⁾ H. Shechter, D. E. Ley und L. Zeldin, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3664 (1952).

¹⁰⁾ C. C. Porter und L. Hellerman, J. Amer. chem. Soc. **61**, 754 (1939).

Bei der Synthese von **15** und **17** gingen wir von Hexadeuteroaceton aus, das mit Hydroxylamin in schwach alkalischer Lösung ohne Deuteriumaustausch in das Oxim überführbar war. Cyanwasserstoff-Anlagerung ergab Hexadeutero- α -hydroxyaminoisobutyronitril (**18**). Über das Imidsäureester-hydrochlorid wurde die Nitrilfunktion in eine Amidgruppe umgewandelt, anschließende Oxydation mit Chlor lieferte die Nitrosoverbindung **19**, die mit Kaliumcyanid bzw. [^{15}N]Kaliumcyanid zu den markierten Porphyraxinen **20 a** bzw. **b** umgesetzt wurde. Deren Oxydation führte zu den Porphyraxiden **15** bzw. **17**. **16** wurde analog aus dem nicht deuterierten α -Nitrosoisobutyramidin gewonnen.



Die ESR-Spektren

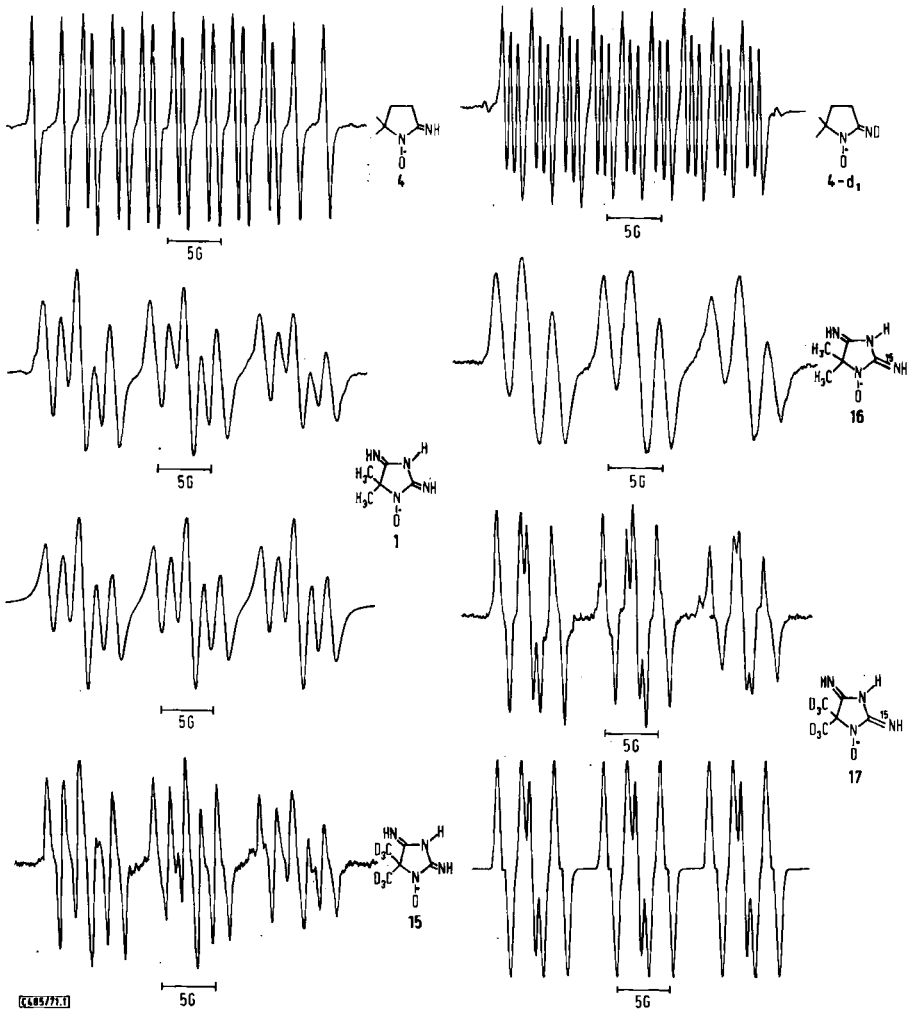
Das ESR-Spektrum des Iminopyrrolidin-1-oxyls **4** (Abbild.) besteht aus 18 Linien etwa gleicher Intensität; es läßt deutlich zwei Triplettaufspaltungen durch die beiden Stickstoffkerne und die Dublettaufspaltung durch ein Proton erkennen (Kopplungskonstanten s. Tab.). Im ESR-Spektrum der an der Iminogruppe deuterierten Form **4-d₁** (Abbild.) findet sich statt der Dublettaufspaltung des Protons eine durch das Deuteron verursachte Triplettaufspaltung ($a_{\text{H}}/a_{\text{D}} = 6.53$, theoretischer Wert 6.514)¹¹⁾.

Das ESR-Spektrum des Imino-piperidin-1-oxyls **10** unterscheidet sich insofern etwas von dem von **4**, als einmal die Kopplungskonstanten leicht abweichen, zum anderen aber eine zusätzliche Aufspaltung durch zwei Protonen sichtbar wird, die offenbar den beiden Wasserstoffatomen am C-Atom 3 des Rings zuzuschreiben ist.

Typisch für die Radikale **4** und **10** ist ein relativ hohes Verhältnis $a_{\text{H}}/a_{\text{N}}$ für die Iminogruppe.

Das ESR-Spektrum des disubstituierten Porphyraxids **14** zeigt eine Kopplung des ungepaarten Elektrons mit dem Nitroxidstickstoff, dem Iminostickstoff und einem Proton. Die Protonenaufspaltung dürfte durch das α -Wasserstoffatom des Cyclohexylrestes an der Iminogruppe verursacht werden. Vergleicht man die a_{N} -Werte von **4** und **14**, so läßt sich daraus für **14** eine Erhöhung der Spindichte am Nitroxidstickstoff und eine Erniedrigung am Iminostickstoff ableiten.

¹¹⁾ J. A. Pople, W. G. Schneider und H. J. Bernstein, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance, S. 480, Mc Graw-Hill, New York 1959.



[CC69/71.1]

Abbild. ESR-Spektren von 4, 4-d₁, 15 und 16; ESR-Spektren mit Rekonstruktionen von 1 und 17

Das ESR-Spektrum des Porphyrinids (1) (Abbild.) läßt sich mit den in der Tabelle angegebenen Kopplungskonstanten interpretieren und befriedigend rekonstruieren. Nach Deuterierung von 1 an den drei Stickstoffatomen (mittels Deuteriumoxid) verschwindet die Dublettaufspaltung von 3.1 G. Substitution der beiden Methylgruppen durch Trideuteromethylgruppen in 15 ergibt infolge Linienverschärfung¹²⁾ eine etwas verbesserte Auflösung des Spektrums (Abbild.), wobei eine zusätzliche Dublettaufspaltung von ca. 0.6 G sichtbar wird. Ersatz des Stickstoffs an der Position 2 des Porphyrinid-Rings durch das Isotop ¹⁵N (16 und 17) (Abbild.) verändert das

¹²⁾ R. J. Holman und M. J. Perkins, J. chem. Soc. [London] C 1971, 2324.

Spektrum drastisch. Eine befriedigende Rekonstruktion erhält man in diesem Falle, wenn anstelle der Triplettaufspaltung von 1.7 G eine Dublettaufspaltung von 2.35 G durch das Isotop ^{15}N angenommen wird ($a^{15}\text{N}/a^{14}\text{N} = 1.38$, theor. 1.40)¹¹⁾. In **17** findet sich wieder die zusätzliche Dublettaufspaltung von 0.6 G.

Tab. Kopplungskonstanten der Imino-nitroxide, des Porphyreoxids und isotop substituierter Porphyreoxide

Radikal	$a_{\text{NO}}^{\text{N}}(\text{G})$	$a_{\text{Imino}}^{\text{N}}(\text{G})$	$a_{\text{=NH}}^{\text{H}}(\text{G})$	$a_{\text{H}}/a_{\text{N}}$	$a_{\text{Sonstige}}(\text{G})$
4a)	9.06	2.95	5.09	1.75	—
4-d₁a)	8.97	2.95	—	—	0.78 (1 D)
10a)	10.2	2.6	4.8	1.80	1.09 (2 H)
14a)	9.73	2.4	—	—	2.4 (1 H)
1b)	10.4	1.7	3.2	1.94	—
15b)	10.15	1.7	3.2	1.94	0.6 (1 H)
16b)	10.4	—	3.2	—	2.35 (^{15}N)
17b)	10.3	—	3.2	—	2.33 (^{15}N) 0.6 (1 H)

a) In Benzol. b) In Dimethylsulfoxid.

Die Veränderung des Spektrums nach Markierung des Stickstoffs und die Kopplung eines Protons mit dem für Iminogruppen charakteristischen Verhältnis $a_{\text{H}}/a_{\text{N}}$ beweisen eindeutig die Delokalisierung des ungepaarten Elektrons in eine *semicyclische Imino-gruppe* in 2-Position. Damit wird gezeigt, daß das Porphyreoxid in der Struktur **1b** und/oder **1c** vorliegt; die Dublettaufspaltung von 0.6 G in **15** und **17** läßt sich allerdings nur mit **1b** in Einklang bringen.

In Dioxan, Diäthylenglykol-diäthyläther und einigen anderen Äthern erhielten wir noch erheblich besser aufgelöste ESR-Spektren, in denen das Auftreten einer weiteren Spezies in geringerer Menge sichtbar wird. Mit der Analyse dieser sehr komplizierten Spektren sind wir z. Zt. beschäftigt.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Zur Herstellung der Radikale wurden verdünnte (ca. $10^{-3} m$) Lösungen der Ausgangsverbindungen in dem betreffenden organischen Lösungsmittel mit dem Oxydationsmittel 2 Min. geschüttelt, die organische Phase abgetrennt, gegebenenfalls über Natriumsulfat getrocknet und im Proberöhrchen durch mehrfaches Einfrieren mit flüssigem Stickstoff, Evakuieren (0.1 Torr) und Auftauen entgast. Als Oxydationsmittel wurden verwendet: gesätt. Kaliumhexacyanoferrat(III) in 2n NaOH für **10** und **14**, Bleidioxid für **1**, **15**, **16** und **17**. Für die Oxydation von **3** zu **4** benutzten wir: Bleidioxid, Bleidioxid in Wasser, in Gegenwart von 2n NaOH, in Gegenwart von 10% Triäthylamin, 10% Kaliumpermanganat in Wasser sowie 2n NaOH, 10% Kaliumperjodat in Wasser, weiterhin gesättigte Lösungen von Kaliumhexacyanoferrat(III) in 2n NaOH, zu denen jeweils 5% von Ammoniumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumcyanid bzw. Kaliumperchlorat gegeben wurden.

Zur Deuterierung wurden die Lösungen der Radikale 30 Sek. mit Deuteriumoxid geschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und wie oben im mit Deuteriumoxid gewaschenen Proberöhrchen weiterverarbeitet.

1-Chlor-4-nitro-4-methyl-pentan (7): 31.0 g (0.210 Mol) *4-Nitro-4-methyl-pentanol-(1)* (6) (hergestellt nach l. c.⁹⁾) werden unter Eiskühlung mit 59.5 g (0.50 Mol) frisch dest. *Thionylchlorid* und einem Tropfen *Dimethylformamid* versetzt. Anschließend wird 3 Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt, überschüssiges *Thionylchlorid* abdestilliert, der Rückstand mit Wasser, 2n Na_2CO_3 und wieder mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über *Natriumsulfat* erhält man durch Fraktionieren 27.0 g (78%) 7 als farbloses Öl, Sdp._{0,2} 55–56°, n_D^{20} 1.4532.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (165.6) Ber. C 43.51 H 7.30 N 8.46 Gef. C 43.54 H 7.39 N 8.21

5-Nitro-5-methyl-capronitril (8): In eine auf 80° erwärmte Lösung aus 8.65 g (0.176 Mol) trockenem *Natriumcyanid* und 50 ccm trockenem *Dimethylsulfoxid* werden 27.0 g (0.163 Mol) 7 unter Rühren eingetropf, wobei die Temperatur auf ca. 120° ansteigt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit 90 ccm Wasser verdünnt, ausgeäthert und mit *Natriumsulfat* getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels und Fraktionieren des Rückstandes über einer Spatelspitze *Phosphorpentoxid* ergibt 15.0 g (59%) 8 als farbloses Öl, Sdp._{0,35} 100°, n_D^{20} 1.4500.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (158.2) Ber. C 53.83 H 7.74 N 17.94 Gef. C 53.99 H 7.73 N 17.88

2-Amino-6.6-dimethyl-3.4.5.6-tetrahydro-pyridin-1-oxid (9): In eine Lösung von 2.20 g (13.9 mMol) 8 und 0.600 g (11.2 mMol) *Ammoniumchlorid* in 50 ccm *Methanol/Wasser* (1:1) werden bei ca. 10° 2.50 g (38.0 mMol) *Zinkstaub* unter starkem Rühren in 3 Stdn. portionsweise eingetragen. Es wird noch 10 Stdn. weitergerührt, filtriert, gründlich mit Wasser nachgewaschen, mit konz. *Salzsäure* auf pH 2 angesäuert und i. Vak. bis zur Trockne eingedampft. Aufnehmen des Rückstandes in wenig absol. Äthanol, Filtrieren und Fällen mit Äther liefert 2.22 g (89%) des *Hydrochlorids von 9* als farblose Prismen vom Schmp. 181° (Äthanol/Äther).

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}[\text{Cl}]$ (178.7) Ber. C 47.07 H 8.48 N 15.68 Gef. C 47.08 H 8.47 N 15.59

IR: keine Absorption im Bereich der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung.

1-Hydroxy-4-imino-2-cyclohexylimino-5.5-dimethyl-3-cyclohexyl-imidazolidin („*Dicyclohexylporphyrexin*“) (13): 1.00 g (10.0 mMol) α -*Hydroxyamino-isobutyronitril* (11) (hergestellt nach l. c.¹⁰⁾) werden bei Raumtemp. mit einer Lösung von 2.06 g (10.0 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 50 ccm Äther 36 Stdn. gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird weitere 20 Stdn. mit 10 ccm *Triäthylamin* behandelt. Nach Abziehen des Amins wird aus *Benzol* umkristallisiert. Man erhält 1.00 g (33%) 13 als farblose Kristalle vom Zers.-P. 178–181°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ (306.4) Ber. C 66.63 H 9.87 N 18.28 Gef. C 65.92 H 9.55 N 17.13

IR: keine Absorption im Bereich der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung.

Acetonoxim-d₆: 14.5 g (0.137 Mol) *Natriumcarbonat* und 9.55 g (0.137 Mol) *Hydroxylammoniumchlorid* werden in 130 ccm Wasser gelöst, 10 ccm (8.80 g 0.137 Mol) *Hexadeuteroacetone* (99% D „Merck“) eingetropf und noch 6 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann wird gründlich ausgeäthert. Vorsichtiges Abdampfen des Äthers liefert 9.54 g (88%) *Oxim* als farblose Kristalle vom Schmp. 61.5°. Deuterierungsgrad 99% (massenspektrometrisch¹³⁾).

Die folgenden Synthesen wurden nach l. c.¹⁴⁾ durchgeführt.

α -*Hydroxyamino-isobutyronitril- β . β . β . β' . β' -d₆* (18): 9.75 g *Acetonoxim-d₆* lieferten 4.60 g (34%) 18 mit Schmp. 107–109°.

¹³⁾ Berechnung nach A. Biemann, *Mass Spectrometry, Organic Chemical Applications*, S. 204 ff., Mc Graw Hill Book Company, Inc., New York, San Francisco, Toronto, London 1962.

¹⁴⁾ H. A. Lillevik, R. L. Hossfeld, H. V. Lindstrom, R. T. Arnold und R. A. Gortner, *J. org. Chemistry* 7, 164 (1942).

α -Hydroxyamino-isobutyrimidsäure-äthylester-dihydrochlorid- β . β . β . β' . β' . β' - d_6 : 4.50 g **18** ergaben 6.36 g (70%) Imidsäureester-hydrochlorid.

α -Hydroxyamino-isobutyramidiniumchlorid- β . β . β . β' . β' . β' - d_6 : 6.10 g des Imidsäureester-hydrochlorids wurden zu 4.62 g (99%) des Amidiniumchlorids umgewandelt.

α -Nitroso-isobutyramidiniumchlorid- β . β . β . β' . β' . β' - d_6 (**19**): Aus 4.50 g des Hydroxyamino-amidiniumchlorids wurden 2.72 g (55%) **19** erhalten.

Porphyrexin- α' . α' . α' . α' . α' . α' - d_6 (**20a**): 200 mg **19** ergaben 155 mg (82%) **20a**. Mol.-Gew. 148 (massenspektrometr.), Deuterierungsgrad 99%.

[α - ^{15}N]Porphyrexin- α' . α' . α' . α' . α' . α' - d_6 (**20b**): 207 mg **19** und 112 mg $KC^{15}N$ lieferten 160 mg (83%) **20b**. Mol.-Gew. 149 (massenspektrometr.), Deuterierungsgrad 99%, [α - ^{15}N]-Gehalt 95%.

[α - ^{15}N]Porphyrexin: 200 mg α -Nitroso-isobutyramidiniumchlorid wurden mit 112 mg $KC^{15}N$ zu 145 mg (77%) [α - ^{15}N]Porphyrexin umgesetzt. Mol.-Gew. 143 (massenspektrometr.), [α - ^{15}N]-Gehalt: 95%.

[485/71]