

## 105. Chemie von $\alpha$ -Aminonitrilen

22. Mitteilung<sup>1)</sup>)

### Regioselektive Synthese und Kristallstruktur von Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitril

von Christian Lehmann<sup>2)</sup>\*, Bernd Schweizer, Christian Leumann<sup>3)</sup> und Albert Eschenmoser<sup>4)</sup>

Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich

Oskar Jeger zum 80. Geburtstag gewidmet

(11. IV. 97)

---

#### Chemistry of $\alpha$ -Aminonitriles. Regioselective Synthesis and Crystal Structure of Uroporphyrinogen (Type I) Octanitrile

A regioselective synthesis of uroporphyrinogen-octanitrile (type I) based on the strategy of multiple use of (dimethylmethylidene)ammonium iodide for stepwise regioselective functionalization of the pyrrole nucleus is described. This uroporphyrinogen derivative is remarkably stable and beautifully crystallizes in space group  $P\bar{1}$  with one molecule per unit cell. The crystal structure of the compound shows interesting conformational characteristics which are interpreted to be caused by subtle stereoelectronic effects.

The English Footnotes to Schemes 1–3 and Figs. 1–12 provide an extension of this summary.

---

**1. Einleitung.** – Vor rund einem Jahrzehnt haben wir uns eingehend mit der Chemie hydroporphinoider Verbindungen beschäftigt [4–6]. Es waren dies Arbeiten, die wir aus heutiger Sicht als Ansätze zu einer chemischen Aetiologie [7] der Strukturtypen der natürlichen Porphinoide, allen voran des Strukturtyps des Vitamins B<sub>12</sub> [8], beschreiben würden. Eine besondere Rolle spielten dabei die Nitril-Formen der vier isomeren Uroporphyrinogene [1] [9] [10]. Unter anderem interessierte uns die Frage, ob es ausgehend von der Nitril-Form des Uroporphyrinogens (Typ III) nitrilformspezifische Wege eines Zugangs zu den Strukturtypen des Hämins und der Chlorophylle gibt<sup>5)</sup> [3] [11–13]. Die dabei gemachten experimentellen Erfahrungen sprachen schliesslich eher dagegen, jedenfalls haben sie uns nicht zu einer Fortsetzung oder gar Ausweitung der Suche nach

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: [1], 21. Mitteilung: [2].

<sup>2)</sup> Vgl. Promotionsarbeit ETH-Zürich [3]; derzeitige Anschrift: Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne, Dorigny-BCH, CH-1015 Lausanne.

<sup>3)</sup> Derzeitige Anschrift: Departement für Chemie und Biochemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern.

<sup>4)</sup> Die in dieser Arbeit beschriebenen Experimente wurden im Zeitraum 1982–86 im Rahmen der Promotionsarbeit von C. Lehmann [3] durchgeführt. Die im Diskussionsteil erwähnte molekülmechanische Modellrechnung ist von C. Lehmann nachträglich durchgeführt worden (A.E.).

<sup>5)</sup> Unterstellt man der CN-Gruppe die Eigenschaft, als elektrophile Abgangsgruppe in baseninduzierten Eliminationsreaktionen agieren zu können, so liegt Uroporphyrinogen-(Typ III)-octanitril formal auf der gleichen Oxidationsstufe wie Phaeophorbid a, d. h., wie das porphinoide Ligandsystem des Chlorophylls a (vgl. eine Formulierung solcher Zusammenhänge in [3] und [12]).

solchen Wegen veranlasst. Bei diesen Untersuchungen haben wir als Untersuchungsobjekt vor allem die Nitril-Form des Uroporphyrinogens (Typ I) benützt [1] [10]. Diese Verbindung ist auf Grund ihrer konstitutionellen Symmetrie auf dem biomimetischen Wege der säurekatalysierten Tetramerisierung<sup>6)</sup> geeigneter Monopyrrol-Vorläufer unter nicht equilibrierenden Bedingungen unter allen vier Uroporphyrinogen-octanitriden die in einheitlicher Form am leichtesten zugängliche. Wir haben damals zwei präparativ leistungsfähige Synthesen für solche Monopyrrol-Vorläufer ausgearbeitet [3] (vgl. auch [1] [9]); diese stellen durch ihren mehrfachen Einsatz des (Dimethylmethyliden)ammonium-iodids [15] illustrative Beispiele für die Möglichkeit der stufenweisen regioselektiven Funktionalisierung des Pyrrol-Kerns durch das genannte Reagens dar<sup>7)</sup>. Darüberhinaus war es auch gelungen, das Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitrid zu kristallisieren und seine Kristallstruktur mit guter Genauigkeit zu bestimmen. Diese Röntgen-Strukturanalyse ist unseres Wissens bis heute die einzige eines Derivats aus der Familie der vier Uroporphyrinogene geblieben<sup>8)</sup>. Dies und nicht zuletzt auch die Tatsache, dass wir in einer früheren Arbeit [1] explizite die Beschreibung einer verbesserten Variante der Herstellung eines Monopyrrol-Vorläufers für die Synthese des Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitrids für später in Aussicht gestellt hatten, veranlasst uns zur nachträglichen Veröffentlichung dieser Daten.

**2. Synthese von Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitrid.** – Jegliches Synthesekonzept für eine chemische Synthese der Titel-Verbindung folgt sinnvollerweise dem von der Natur in ihrer Biosynthese des Uroporphyrinogens (Typ III) vorgezeichneten Prinzip der Tetramerisierung eines Monopyrrol-Vorläufers (Fig. 1). Dabei ist diese Tetramerisierung unter kinetischer Kontrolle durchzuführen, denn nur dadurch lässt sich die Bildung der isomeren Uroporphyrinogen-Typen II, III und IV *via* eine nachträgliche, durch thermodynamische Kontrolle zustande kommende Isomerisierung vermeiden. Wie wir in unserer früheren Arbeit über die vier Uroporphyrinogene erfahren haben [1] [9], eignen sich die gegenüber solcher Isomerisierung im Vergleich zu den natürlichen Uroporphyrinogen-

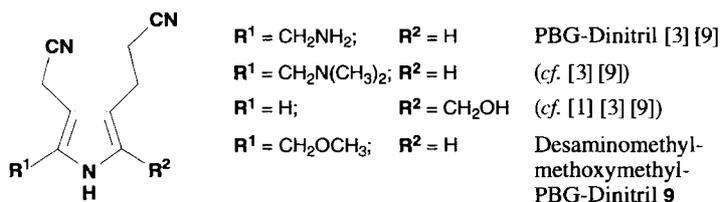
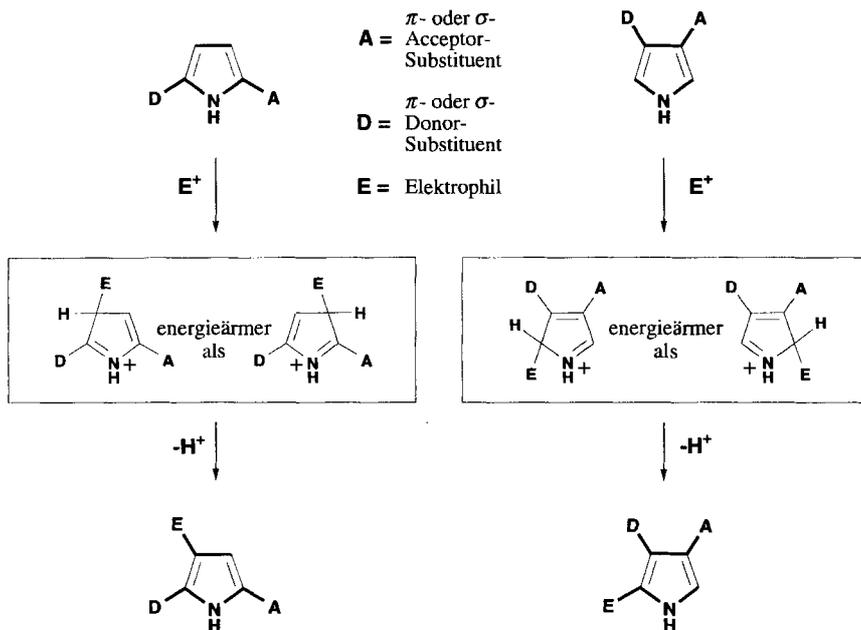


Fig. 1. Monopyrrol-Vorläufer\*)

\*) Monopyrrolic precursors for the synthesis of uroporphyrinogen-octanitride

- <sup>6)</sup> Über die ursprünglichen Beobachtungen zur biomimetischen Bildungsweise von Uroporphyrinogenen vgl. [14] und über die Durchführung der Tetramerisierung in der Reihe der Octanitride vgl. [1].
- <sup>7)</sup> Das aus Arbeiten über mögliche Zusammenhänge zwischen Amin-Inversion [16] und  $S_N2$ -Reaktivität [17] hervorgegangene Reagens (Dimethylmethyliden)ammonium-iodid ist seinerzeit erstmals im Zuge der Arbeiten über die Synthese des Vitamins B<sub>12</sub> zur selektiven Funktionalisierung von Enamin-C-Zentren eingesetzt worden [15].
- <sup>8)</sup> An Röntgen-Strukturanalysen von Porphyrinogen-Derivaten liegen vor: *N,N',N'',N'''*-Tetramethyl-2,3,7,8,12,13,17,18-octakis(methoxycarbonyl)porphyrinogen-dihydrat [23a]; 5,5,10,10,15,15,20,20-Octamethylporphyrinogen [23b].

Schema 1. Regioselektivität der Funktionalisierung des Pyrrol-Kerns aufgrund der ( $\pi$ -Donor/Akzeptor)-Eigenschaften bereits eingeführter Substituenten\*)



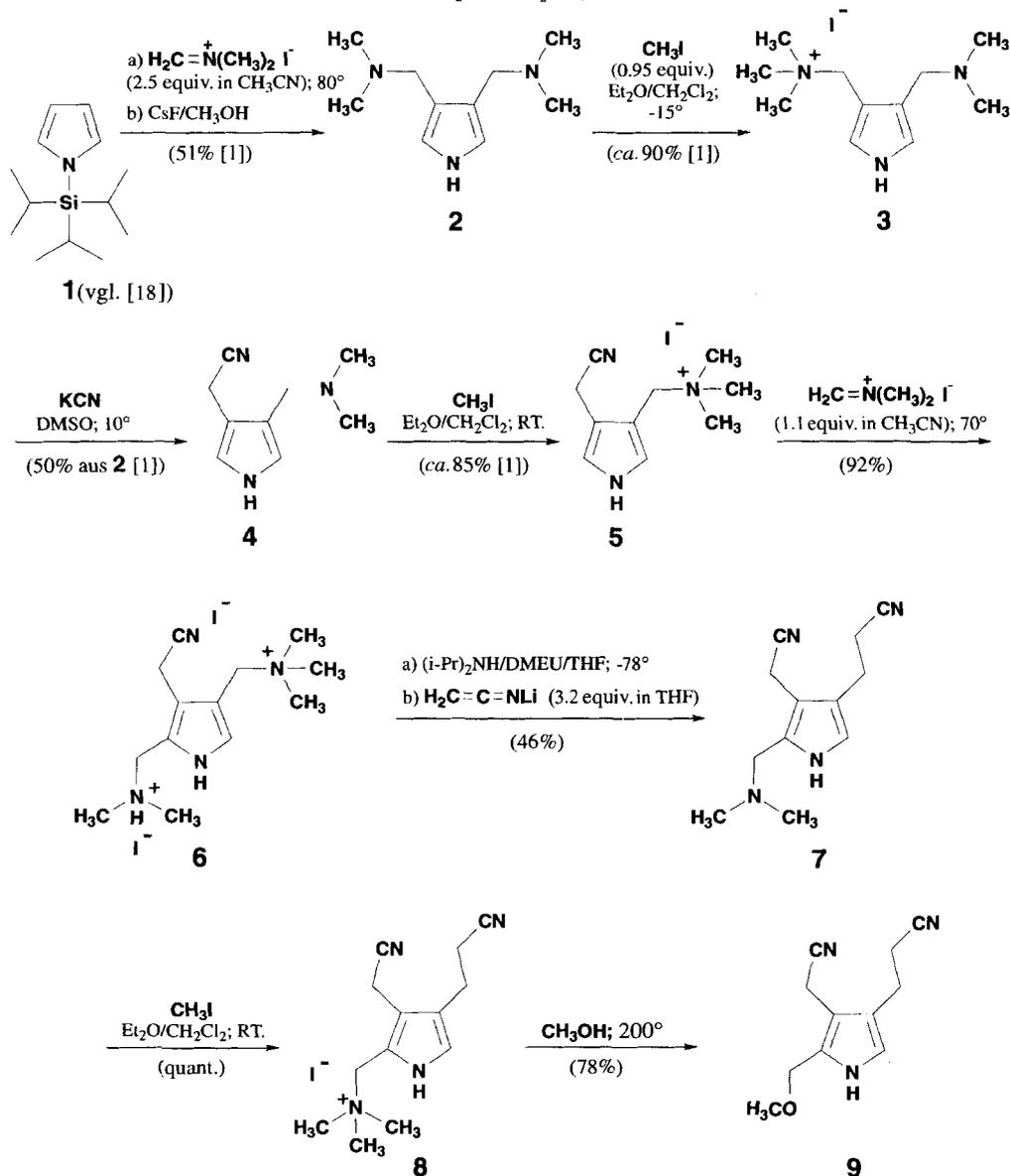
\*) Known trends of regioselectivity in electrophilic substitutions at the pyrrole nucleus containing  $\alpha, \alpha'$ - or  $\beta, \beta'$ -substituents [19]. A = acceptor substituent, D = donor substituent.

octacarbonsäuren merklich stabileren (in ihren Pyrrol-Ringen weniger nucleophilen) Octanitril-Formen ganz besonders gut für die Einhaltung der geforderten kinetischen Kontrolle der Tetramerisierungs-Stufe.

In [1] haben wir als Pyrrol-Vorläufer eine Verbindung verwendet, zu deren Herstellung (vgl. [9]) die  $\beta$ -Stellungen eines synergistisch  $\alpha, \alpha'$ -disubstituierten Pyrrol-Derivats ( $\text{D}=\text{Cl}$ ,  $\text{A}=\text{COOMe}$ ; vgl. *Schema 1*) mit (Dimethylmethyliden)ammonium-iodid funktionalisiert und die beiden  $\alpha$ -Substituenten anschliessend entfernt wurden. Die hier zu beschreibende, nachträglich entwickelte und präparativ einfachere Synthese eines Monopyrrol-Vorläufers besteht in der Funktionalisierung eines synergistisch  $\beta, \beta'$ -disubstituierten Pyrrol-Derivats ( $\text{D}=\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{A}=\text{CH}_2\text{N}^+\text{Me}_3$ ), welches seinerseits durch sukzessive Funktionalisierung mit  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$  ausgehend von unsubstituiertem Pyrrol erhalten wird (vgl. [1]). Beide Synthese-Konzepte entsprechen bekannten Grundsätzen der Chemie der Pyrrole [19], und die Rationalisierung der in den beiden Varianten zu erwartenden Regioselektivität der Funktionalisierungsstufe folgt der in der Chemie der Pyrrole üblichen Argumentation. Der Ablauf der nach dem zweiten Konzept durchgeführten Synthese des Monopyrrol-Vorläufers **9** aus Pyrrol ist im *Schema 2* zusammengefasst.

Das im Zuge der früheren Arbeiten [1] auf dem Wege  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5$  hergestellte quaternäre Ammonium-Salz **5** bietet kraft seines Substitutionsmusters an den  $\beta$ -Stellungen des Pyrrol-Kerns die Möglichkeit, regioselektiv an der dem positiv geladenen Substituenten am weitesten entfernten  $\alpha$ -Position elektrophile Substitutionen einzugehen (vgl.

Schema 2. Schrittweiser Aufbau des PBG-analogen Substitutionsmusters unter mehrfacher Anwendung von  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$ \*)



\*) Stepwise functionalization of the pyrrole nucleus by multiple use of  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$  [15] as the electrophile. Key step of the sequence is the highly efficient transformation  $\text{5} \rightarrow \text{6}$  in an anhydrous two-phase system. Homogeneity and isomeric purity of the microcrystalline pyrrole-diammonium iodide  $\text{6}$  are corroborated by  $^1\text{H-NMR}$  NOE spectroscopy (cf. Fig. 12, Exper. Part). Aceto- and propionitrile side chains are introduced after quaternarization of the respective (dimethylamino)methyl groups via  $\text{S}_{\text{N}}2/\text{EA}$  reactions with  $\text{KCN}$  or lithium acetonitrilate at the appropriate stages of the synthesis. Transformation of the quaternary ammonium group of  $\text{7}$  into the  $\alpha$ -(methoxymethyl) functionality of the desired monopyrrole  $\text{9}$  required conditions typical for  $\text{S}_{\text{N}}1/\text{E1}$  reactions.

*Schema 1*). In orientierenden Versuchen, die zur Abklärung dieser Selektivität für den Fall der elektrophilen Substitution mit  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$  angestellt wurden, gelangte man in wenigen Ansätzen zu den im *Schema 2* aufgeführten Bedingungen, unter denen sich mit hoher Ausbeute und Regioselektivität das Substitutionsprodukt **6** bildet. Wurde die Reaktion bei  $120^\circ$  durchgeführt, so konnte man gemäss 300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum anhand des Integrals der Vinyl-Protonen bei 7,20–7,30 ppm bzw. 7,30–7,40 ppm noch 10–15% des isomeren  $\alpha$ -Substitutionsproduktes feststellen, bei optimierten Bedingungen (3 Tage in einer zugeschmolzenen Ampulle bei  $70^\circ$ ) jedoch nur noch ein Isomeres. Die Reaktionsführung war insofern ungewöhnlich, als zu jedem Zeitpunkt eine feste Phase (pyrrolische Ammonium-Salze) nebst der eigentlichen Reaktionslösung (pyrrolische Ammonium-Salze und  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$ , gelöst in wasserfreiem MeCN) vorlag. Die Lösungsmittelmenge (6,0 ml MeCN/500 mg Pyrrol-ammonium-iodid **5**) war so bemessen, dass am Ende der Reaktion über 90% des von allen Reaktanden am schwersten löslichen Doppelsalzes **6** mikrokristallin (und im wesentlichen analysenrein) anfiel.

Der Konstitutionsnachweis für **6** beruht auf  $^1\text{H}$ -NMR-NOE-Differenz-Spektroskopie (vgl. *Fig. 12* im *Exper. Teil*): Einstrahlung auf das Me-Signal der quaternären Ammonium-Gruppe bei 3,04 ppm bewirkt eine Signal-Verstärkung bei 4,46 ppm ( $\text{CH}_2\text{N}^+\text{Me}_3$ ), 4,05 ppm ( $\text{CH}_2\text{CN}$ ) und – entscheidend – beim *Dublett* der Vinyl-Protonen bei 7,32 ppm. Einstrahlung auf das Me-Signal der tertiären Ammonium-Gruppe bei 2,79 ppm hat einen NOE-Effekt auf die beiden NH-Signale (Pyrrol-NH bei 9,40 ppm,  $\text{Me}_2\text{NH}^+\text{CH}_2$  bei 11,52 ppm) sowie auf die mittlere (4,37 ppm) der drei  $\text{CH}_2$ -Resonanzen zwischen 4,0 und 4,5 ppm, die deshalb eindeutig auf die neu eingeführte  $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{NH}^+\text{Me}_2$ -Funktionalität zurückzuführen ist.

So willkommen die direkte Abscheidung des Bis(ammonium-iodids) **6** in der präparativen Durchführung dieser Stufe war, so sehr machte uns die Mikrokristallinität dieses Iodids im nachfolgenden Synthese-Schritt **6**  $\rightarrow$  **7** zur Einführung der Propionitril-Kette zunächst Schwierigkeiten. In orientierenden Vorversuchen ausgehend von nicht-kristallinen (öligen) Proben von **6** war das gewünschte *N,N*-Dimethylporphobilinogen-dinitril (**7**) in zwar ungenügender Ausbeute (10–15%), aber doch  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch eindeutig nachweisbar isoliert worden. Bei Verwendung von später analysenrein erhaltenem Doppelsatz **6** schien dann aber jeder Erfolg auszubleiben, dies trotz des Befunds, dass das in fester Form in eine wie früher [1] [9] erzeugte, gekühlte Lösung von Lithium-acetonitrilat in THF<sup>9)</sup> eingetragene pyrrolische Ammonium-Salz **6** relativ rasch abreagierte und dabei eine homogene Lösung entstand. Erst nachdem wir **6** durch DMEU- und (i-Pr)<sub>2</sub>NH-Zusatz in wasserfreiem THF lösten und anschliessend langsam zur auf  $-78^\circ$  gekühlten Acetonitrilat-Lösung tropften, stellte sich der Erfolg wieder ein: wir isolierten 46% chromatographisch einheitliches *N,N*-Dimethylporphobilinogen-dinitril (**7**), das in allen spektroskopischen Daten mit unabhängig hergestelltem Material (nicht-selektive *Mannich*-Alkylierung in  $\alpha$ -Stellung und chromatographische Trennung der isomeren (Dimethylamino)methyl-pyrrole, vgl. [9]) übereinstimmte. Vermutlich handelte es sich bei dem beobachteten Phänomen um eine lösungskinetische Reaktivitätsmaskierung.

<sup>9)</sup> Zur Verbesserung der Löslichkeit wurden jeweils noch 10–15% *N,N*-Dimethylethylenharnstoff (DMEU) [20] zugesetzt.

Mel fällt bei Raumtemperatur aus einer gesättigten Lösung von **7** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  1:1 quantitativ dessen quaternäres Ammonium-Salz **8** aus. Dieses ist durch Ammonolyse leicht in die Dinitril-Form von Porphobilinogen (PBG) überführbar (vgl. [9]). Dass der Austausch der quaternären Ammonium-Gruppe in **8** unter basischen Bedingungen – wie dies bei der Ammonolyse unumgänglich ist – durch partielle  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Me-Rücksabstitution zum Edukt **7** erheblich konkurrenziert wird, wurde auch bei der Methanolyse festgestellt. Versuchten wir diese mit MeONa in MeOH, wurden nur geringe Mengen 2-(Methoxymethyl)pyrrol **9** nebst rücksabstituiertem (Dimethylamino)methyl-pyrrol **7** nachgewiesen; verwendeten wir jedoch absolutes (neutrales) MeOH bei erhöhter Temperatur im Autoklaven, gelang der Austausch zu **9** in Ausbeuten gegen 80% (vermutlich auf dem Wege einer solvolytisch ausgelösten ( $\text{S}_{\text{N}}1/\text{E}1$ )-Reaktion).

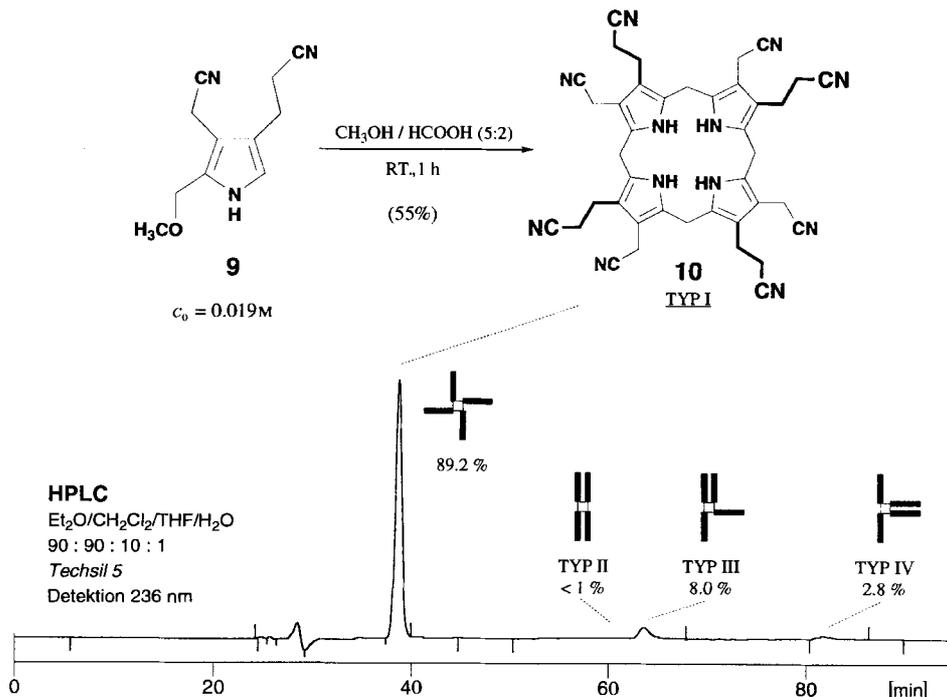
Die abschliessende Tetramerisierung von **9** (vgl. *Schema 3*) verlief ganz analog zu der früher beschriebenen [1], von 3-(2-Cyanoethyl)-4-(cyanomethyl)-2-(hydroxymethyl)pyrrol ausgehenden Reaktion. Wiederum wurden hier neben 55% Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitril (**10**) grössere Mengen (*ca.* 40%) polaren Materials isoliert, wobei es sich mehrheitlich um ein Gemisch linearer oder höherer cyclischer Oligopyrromethane handelte. Die Bildung von Oligomeren scheint massgeblich durch den Konstitutionstyp des verwendeten Substrats bedingt zu sein<sup>10</sup>) und erinnert natürlich an die *via* analoge, aber enzymgebundene Oligomere verlaufende Biosynthese des natürlichen Uroporphyrinogens-(Typ III) [22]. Das auf diesem Wege erhaltene Hauptprodukt Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitril konnte durch Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel unter  $\text{O}_2$ -Ausschluss in einer Reinheit isoliert werden, welche die nachstehend beschriebene röntgenanalytische Charakterisierung als porphyrin-freies Uroporphyrinogen-Derivat erlaubte. Zwar konnten lösungsmittelfreie Kristalle von **10** durch isotherme Diffusion bei Raumtemperatur unter einer Inertatmosphäre relativ leicht erhalten werden (trikline Plättchen, Schmp. 244–245°; vgl. *Fig. 13* im *Exper. Teil*), doch nur die Verwendung des Lösungsmittelsystems THF/ $\text{H}_2\text{O}$  ergab Einkristalle von röntgenstrukturanalytisch geeigneten Dimensionen.

**3. Kristallstruktur von Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitril.** – Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitril (**10**) kristallisiert in der Raumgruppe  $P\bar{1}$  mit einem Molekül des Nitrils sowie zwei Molekülen THF pro Elementarzelle. Das Ergebnis der Kristallstruktur-Analyse ist als Stereoprojektion in *Fig. 2* zusammengefasst. Mit einem *R*-Faktor von 4,2% (vgl. *Tab. 1* im *Exper. Teil*) für eine Messung bei Raumtemperatur darf die Struktur als gut aufgelöst bezeichnet werden. Der Makrocyclus nimmt eine zentrosymmetrische Doppelsessel-Konformation ein. Die makrocyclische Kernstruktur mit beidseitig bifurcal komplexierten THF-O-Atomen bildet eine abgeschlossene, H-verbrückte Einheit ohne weitere intermolekulare protische Netzkontakte. Dies ist aus der Stereoprojektion in *Fig. 3* ersichtlich, die das Kristallgitter mit je einem Translationsäquivalent in jeder Richtung mit vollständigem H-Brücken-Netzwerk zeigt, wie dies aus einer Energie-Analyse im MAB-Kraftfeld [24] hervorgeht.

Intermolekulare Kontakte an den Nahtstellen, an denen das Kristallgitter verschweisst ist, bestehen ausschliesslich aus aprotischen Wechselwirkungen. Die antiparal-

<sup>10</sup>) So z. B. ist beschrieben [21], dass 4-Ethyl-5-(hydroxymethyl)pyrrol-2-carbonsäure sich in MeOH mit verdünnter HCl unter Decarboxylierung in 92% Ausbeute zu Etioporphyrinogen-(Typ I) tetramerisieren lässt.

Schema 3. Regioselektive Synthese von Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitrid (10)\*)



\*) The cyclotetramerization was carried out similarly to the earlier described version [1] [3] starting from 4-(cyanomethyl)-2-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrole-3-propionitrile (cf. Scheme 22 in [1]). There is concomitant formation of a mixture of linear polypyrromethanes or higher cyclic oligomers. Porphyrinogen **10** was isolated under an inert atmosphere in porphyrin-free form (cf. UV spectrum in Fig. 13, *Exper. Part*) and could be crystallized from a THF/ $\text{H}_2\text{O}$  mixture (cf. Fig. 2, and Tables 1 and 2).

lele Dipolausrichtung der CN-Gruppen dürfte eine wesentliche Komponente des Kristallgitter-Zusammenhalts darstellen. Ungeachtet der relativ hohen Schwingungsamplituden der Atome an diesen Kontaktzonen liegt die Struktur mit einer berechneten Kristallpackungsdichte  $\rho_c = 1,254 \text{ g/cm}^3$  (vgl. Tab. 1 im *Exper. Teil*) wesentlich über den für Kristallstrukturen von einfachen Nitrilen oder Kohlenwasserstoffen gefundenen Werten ( $1,157$  bzw.  $1,198 \text{ g/cm}^3$ , vgl. [25]), so dass eine energetisch besonders günstige Anordnung der Seitenketten im Kristallgitter anzunehmen ist. Das Ineinandergreifen der lokalen und interresidualen dipolaren Einheiten ist als stereographische Projektion in Fig. 4 dargestellt.

Nachstehend sei kurz eine qualitative Interpretation der in der Kristallstruktur zu beobachtenden Konformation des Uroporphyrinogen-octanitrid-Moleküls wiedergegeben. Dabei behandeln wir die CN-Gruppe als elektronegativen Substituenten<sup>11)</sup> und verwenden zur Beurteilung 'allylischer' Konformationen das  $\tau$ -Bindungsmodell (synpla-

<sup>11)</sup> Vgl. hierzu auch die von Darling (vgl. [27]) bestimmten Röntgen-Strukturen der von Xiang [27] dargestellten cyclischen Aminonitrile *cis*-Piperidin-2,6-dicarbonitril und *meso-trans*-2-(Cyanomethyl)hexahydropyrimidin-4,6-dicarbonitril.

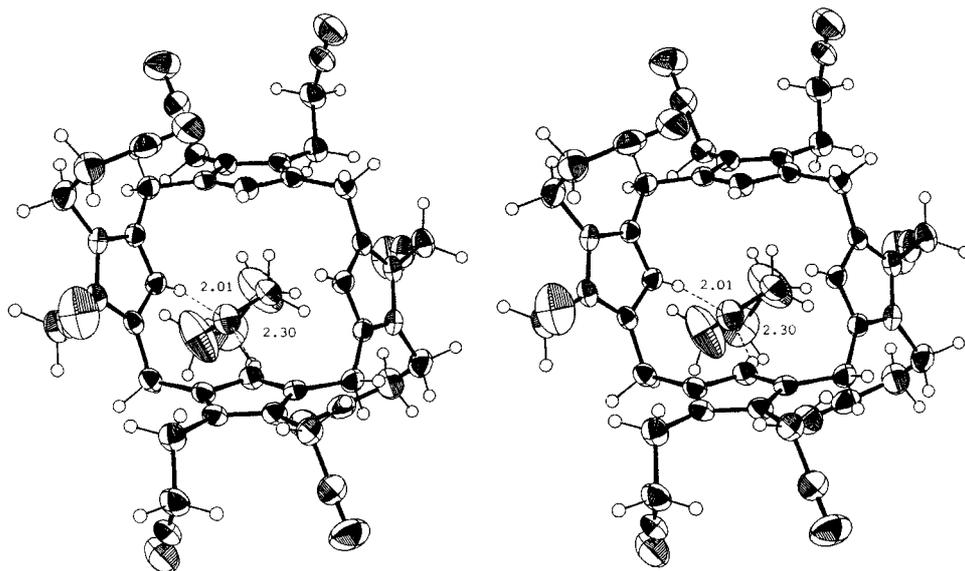


Fig. 2. Kristallstruktur von Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitrid (**10**) in ORTEP-Stereoprojektion. H-Brücken zu einem der beiden THF-Moleküle in der Einheitszelle ( $P\bar{1}$ ) sind eingezeichnet \*)

\*) Stereographic ORTEP projection of the crystal structure of uroporphyrinogen-octanitride (type I) (**10**) including one of the two equivalent THF molecules incorporated in the unit cell ( $P\bar{1}$ ); the crystal structure does not present a continuous network of H-bonds extending over the crystal lattice, but rather forms a closed H-bonded entity within the centrosymmetrical unit cell complex (cf. Figs. 3 and 4).

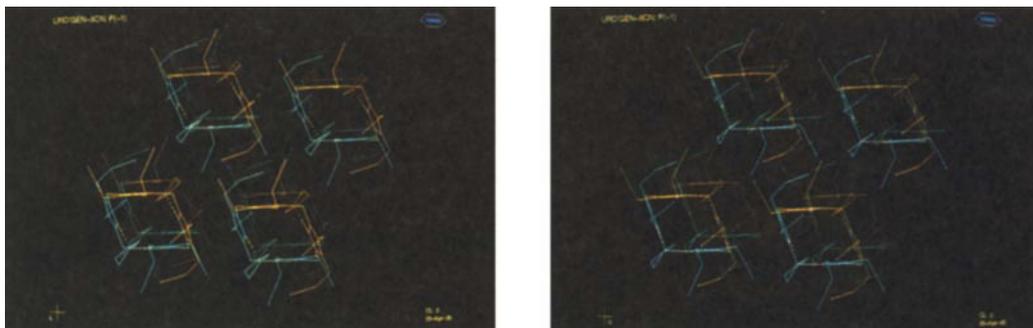


Fig. 3. Stereoprojektion der Kristallpackung von **10** in der zentrosymmetrischen Raumgruppe  $P\bar{1}$  mit Besetzungszahl  $Z = 1$  \*)

\*) Stereoprojection of the crystal lattice of **10** in space group  $P\bar{1}$ : one molecule of tetrapyrrole complexes two molecules of THF in the unit cell (cf. Fig. 2). The crystal lattice extensions including one translation equivalent in each direction are shown with color-coded indication of the two types of H-bonds being present in the crystal lattice (yellow  $> 4$  kcal/mol, red  $< 4$  kcal/mol; cf. [24]). Intermolecular contacts consist only of aprotic dipolar interactions. Considering the strong dipolar character of the CN group, it is apparent that dipole-dipole minimization not only occurs *intramolecularly* but also extends and primarily is effected *intermolecularly* along the aprotic dipolar contact zones.



Fig. 4. Stereoprojektion der Kristallpackung von **10**. Je zwei asymmetrische Dipyrromethan-Einheiten sind am gitteräquivalenten Symmetriezentrum gespiegelt\*)

\*) To illustrate crystal packing and orientation of the side chains, two asymmetrical dipyrromethane units are reflected at the lattice symmetry centre between the side chains. *Van der Waals* surfaces document a nearly ideal side-chain packing ( $\rho_c = 1.254 \text{ g/cm}^3$ ; significantly higher than for average CN-containing ( $1.157 \text{ g/cm}^3$ ) or hydrocarbon ( $1.198 \text{ g/cm}^3$ ) crystal structures [25]. The present example presents an exception to the negatively evident correlation of basis dipole moment and centrosymmetry of space group found in the literature [25] [26]. Although the reason for this may reside in intramolecular dipole-dipole coupling, close interresidual dipole-dipole minimization can be addressed as a major crystal packing determinant (*cf.* residual dipole moments as calculated in Fig. 11).

nare Anordnung eines allylischen Substituenten mit Doppelbindungsachse entspricht Staffelung der allylischen  $\sigma$ -Bindungen mit  $\tau$ -Bindungen [28], vgl. Fig. 5). Diese Betrachtungsweise ist hier trotz des Fehlens isolierter Doppelbindungen deshalb gerechtfertigt, weil aufgrund der beobachteten Bindungslängen den pyrrolischen ( $C(\alpha)-C(\beta)$ )-Bindungen (um  $1,37 \text{ \AA}$ ) bedeutend stärkerer Doppelbindungscharakter zuzuschreiben ist als den ( $C(\beta)-C(\beta')$ )-Bindungen (um  $1,43 \text{ \AA}$ , vgl. Tab. 2 im *Exper. Teil*).

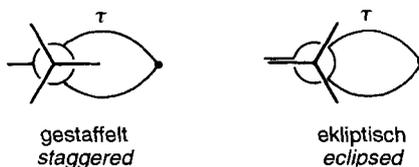


Fig. 5. Allylische Konformationen im  $\tau$ -Bindungsmodell\*)

\*) *Pro memoria*: the terms 'staggered' and 'eclipsed' referring to the ligands at saturated bonds can be applied to allylic systems by using *Pauling's*  $\tau$ -bond model for double bonds (*cf.* [28] and *ref. cit.* therein). Its use in the description of the urogen-octanitrile conformation is based on the observation that the pyrrolic  $C(\alpha)-C(\beta)$  bonds ( $1.37 \text{ \AA}$ ) possess higher double bond character than the  $C(\beta)-C(\beta')$  bonds ( $1.43 \text{ \AA}$ ; *cf.* Tab. 2, *Exper. Part*).

In Fig. 6 sind die *Newman*-Projektionen entlang der vier nicht-äquivalenten ( $C(\text{meso})-C(\alpha)$ )-Bindungen zusammengestellt, aus denen hervorgeht, dass jeweils eines der beiden Methylen-H-Atome zumindest in Richtung auf eine zur ( $C(\alpha)-C(\beta)$ )-Bindung synplanare Stellung hintendiert. Fig. 7 beschreibt die Konformation der beiden nicht-äquivalenten Acetonitril-Ketten anhand von *Newman*-Projektionen entlang der ( $C(\beta_1)-C(\beta)$ )-Bindungsachsen. Während bei der Acetonitril-Kette an C(2) eines der beiden Methylen-H-Atome  $H(2^{12})$  annähernd synplanar zur ( $C(\beta)-C(\alpha)$ )-Bindung orientiert

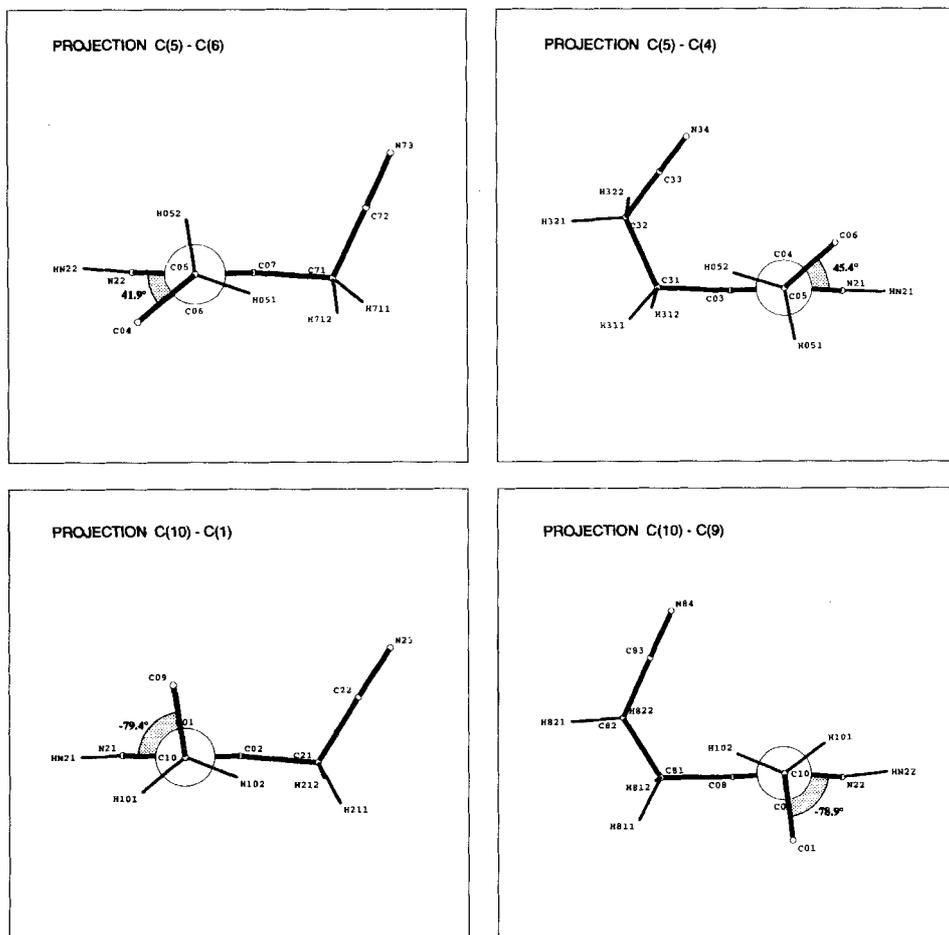
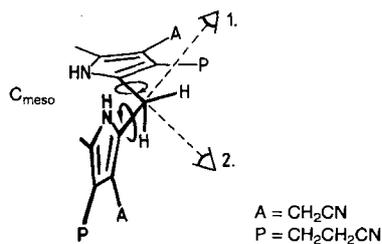


Fig. 6. Konformation des makrocyclischen Gerüstes anhand der Newman-Projektionen entlang der  $(C(\text{meso})-C(\alpha))$ -Bindungen\*)

\*) Newman projections along the four nonequivalent  $C(\text{meso})-C(\alpha)$  bonds illustrate an inclination towards synplanar orientation of one H-atom of each *meso*-methylene position with the adjacent pyrrole double bond.

ist, weicht die Konformation der Acetonitril-Kette an C(7) von der aufgrund des  $\tau$ -Modells erwarteten deutlich ab. Dafür ist an diesem Pyrrol-Ring die Propionitril-Kette (an C(8)) so orientiert, dass eines ihrer H-Atome an C( $\beta_1$ ) (H(8<sup>12</sup>)) synplanar zu C( $\beta'$ )–C( $\alpha'$ ) zu stehen kommt (vgl. Fig. 8). Da umgekehrt die Propionitril-Kette am anderen Pyrrol-Ring (Projektion C(3<sup>1</sup>)–C(3)) nahezu senkrecht zur Pyrrol-Ringebene steht, dürfte eine Kopplung der Seitenketten-Konformation durch *van der Waals*-Wechselwirkungen vorliegen.

Eine hyperkonjugative (C( $\beta$ ))–C $\equiv$ N-Wechselwirkung vom Pyrrol-Ring auf die Acetonitril-Seitenkette sollte als Auslenkung des Nitril-C-Atoms der im ungestörten Fall auf einer Gerade liegenden Atome C( $\beta_1$ )–X $\equiv$ N in Richtung Pyrrol-Kern in Erscheinung treten, ganz gleich, ob man diese als ( $\pi$ (C( $\alpha$ )C( $\beta$ ))  $\rightarrow$   $\pi$ (CN)\*)- oder als ( $\tau$ (C( $\alpha$ )C( $\beta$ ))  $\rightarrow$   $\tau$ (CN)\*)-Hyperkonjugation auffasst. Für eine der beiden Acetonitril-Ketten (an C(2)) scheint eine knapp signifikante Abwinkelung (178,5(4)°) beobachtbar, die gemäss der Seitenansicht von der *meso*-Position C(10) aus (vgl. Fig. 6) auch in die erwartete Richtung weist. Der kürzeste intermolekulare Abstand – abgesehen von den in Fig. 2 eingezeichneten H-Brücken zum Tetrahydrofuran-O-Atom – involviert das Nitril-N-Atom der anderen Acetonitril-Seitenkette (an C(7)) sowie die Propionitril-Kette am C(8) eines benachbarten Moleküls: Mit  $d(\text{CN}(73)\cdots\text{H}-\text{C}(\beta)\text{H}(82; 2-x, y, 2-z)) = 2,48 \text{ \AA}$  kann jedoch lediglich von einer schwachen Wechselwirkung gesprochen werden; ob dadurch eine Störung der ebenfalls nur marginal auftretenden Nitril-Abwinkelung verursacht wird, muss offengelassen werden.

Die Konformation der Propionitril-Ketten um die (C( $\beta_1'$ ))–C( $\beta_2'$ ))-Bindungen (vgl. Fig. 9) nimmt sich wie eine schöne Illustration des *gauche*-Effektes aus: die beiden Bindungen (C( $\beta'$ ))–C( $\beta_1'$ ) und C( $\beta_2'$ ))–CN weichen im einen Fall lediglich um 0,5°, im anderen um nicht mehr als 3° vom Idealwert 60° ab, wobei die CN-Gruppe antiperiplanar zu der durch Pyrrolkern-Induktion elektropositiveren (C( $\beta_1'$ ))–H-Bindung ausgerichtet ist (besonders deutlich sichtbar bei der Propionitril-Kette an C(8)).

Fig. 10 informiert über eine nachträglich durchgeführte Modellrechnung [29] zur Konformation der Modellverbindung 3-(Cyanomethyl)pyrrol. Bereits in 3-21G-Approximation positioniert diese die Seitenkette im lokalen Minimum von 108°, welches mit einem der beiden Kristallstruktur-Torsionswinkel (an C(2), vgl. Fig. 7) nahezu perfekt übereinstimmt. Erweiterung des Basissatzes auf 6-31G\* verschiebt zwar das relative Minimum in Richtung perfekter Synplanarität eines allylischen H-Substituenten an C( $\beta$ ) im Sinne des  $\tau$ -Modells, jedoch dabei den grösseren bestimmten Torsionswinkel (110,1°) noch um einige Grad überschreitend (116°). Die Energiebarriere zwischen relativem Minimum und relativem Maximum, welches letztere durch eine negative Frequenz als Sattelpunkt auf der Potentialfläche eindeutig bestimmt ist, beträgt allerdings lediglich 0,66 kcal/mol (3-21G-Basis; bzw. 0,70 kcal/mol mit 6-31G\*-Basis), und es erstaunt daher nicht, dass die sterischen Gegebenheiten in der aktuellen Kristallstruktur zu leicht abweichenden BETA1-Werten Anlass geben<sup>12)</sup>.

<sup>12)</sup> Sterische Gründe sind anscheinend ebenfalls dafür verantwortlich, dass das aus dieser wie auch der *ab initio* Rechnung an But-3-enitril [30] resultierende absolute Minimum nur bei  $\alpha$ -unsubstituierten Vinyl- oder Aryl-Derivaten beobachtet wird: (*E*)-Hex-3-enitril besitzt im Kristall mit BETA1 = 4,1° eine nahezu ungestörte Idealgeometrie [31].

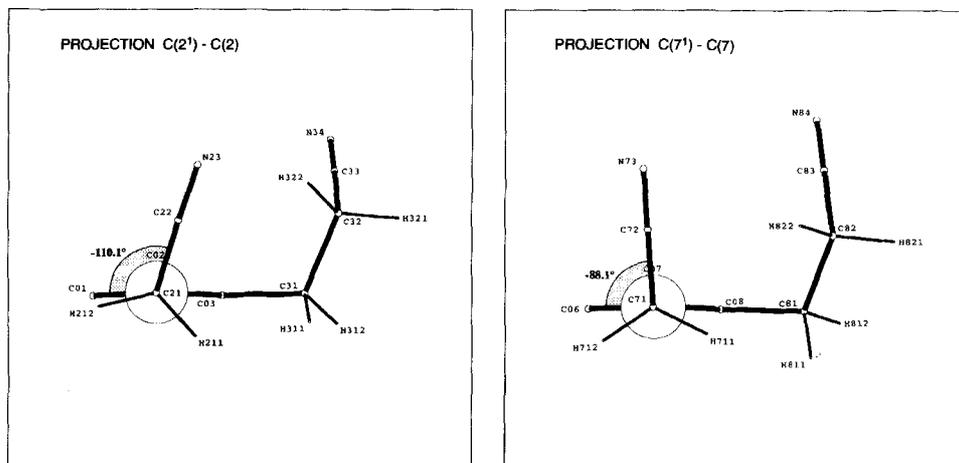
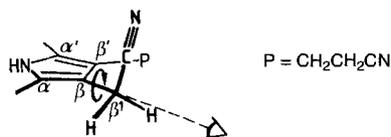


Fig. 7. Konformation der Acetonitril-Seitenketten: Newman-Projektionen entlang der  $(C(\beta_1)-C(\beta))$ -Bindungen<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>) Whereas in the acetonitrile side chain at C(2) one of the methylene H-atoms H(2<sup>1</sup>2) is nearly synplanar with respect to  $C(\beta)=C(\alpha)$ , the conformation of the acetonitrile side chain at C(7) deviates significantly from the one expected according to the  $\tau$ -model.

Angesichts der dipolaren Natur der CN-Gruppe ist noch die Frage aufzuwerfen, ob nebst der Konformation der Seitenketten nicht auch die beobachtete zentrosymmetrische Kristallsymmetrie als Resultat stereoelektronischer Effekte aufzufassen ist. In der Geometrie der asymmetrischen Einheit baut sich stufenweise ein beträchtliches Dipolmoment von über 10 Debye<sup>13)</sup> auf (vgl. Fig. 1), um sich dann durch symmetriebedingte Äquivalenz wieder zu annullieren. Die Minimierung der Dipole erfolgt naturgemäss ohne weitere Fixierung der Mikrodipole beispielsweise durch H-Brücken, wie dies aus den Stereoprojektionen des Kristallgitters in Fig. 3 und 4 hervorgeht. Entlang der aprotisch-dipolaren Kontaktzone erfolgt der elektrostatische Ausgleich durch entgegengesetzte Dipolausrichtung der symmetrieverwandten Propio- und Acetonitril-Ketten. Dass eine intermolekulare bindende ( $n(\text{CN}) \rightarrow \pi(\text{CN})^*$ )-Wechselwirkung wohl als höchst marginal zu betrachten ist, ist nicht nur durch die Linearität der CN-Gruppen innerhalb der

<sup>13)</sup> Semiempirische AM1-Dipolmomente werden hier als Vergleichswerte zu Literatur-Referenzen [25] aufgeführt; in unserem Zusammenhang messen wir jedoch den aus der *ab initio* Rechnung gewonnenen Werten mindestens gleiches Gewicht bei.

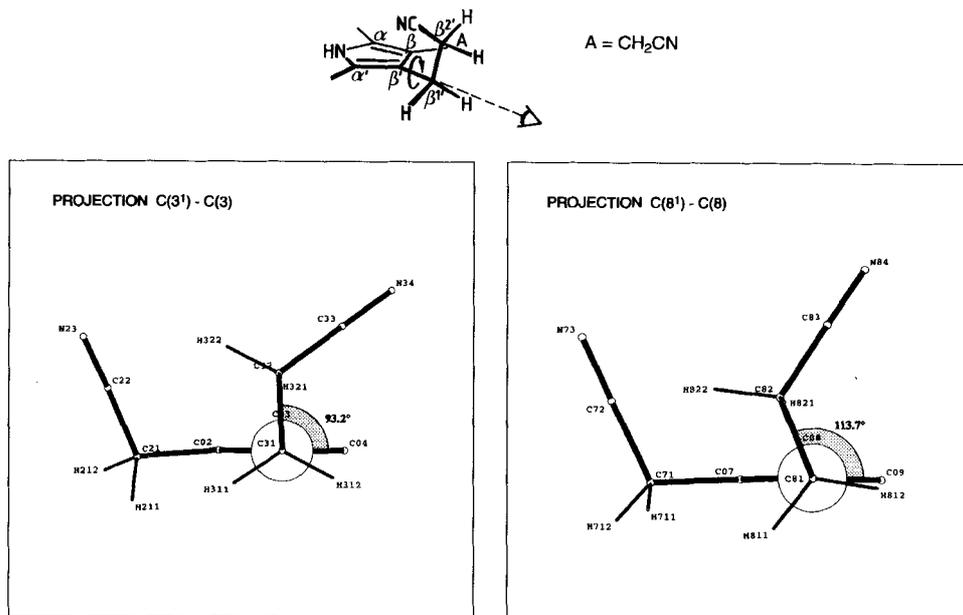


Fig. 8. Konformation der Propionitril-Seitenketten:  
Newman-Projektionen entlang der  $(C(\beta')-C(\beta'))$ -Bindungen\*

\*) The conformation of the propionitrile side chain at C(8) is almost perfectly staggered with respect to  $C(\beta)=C(\alpha)$ , whereas the one at C(3) adopts a nearly eclipsed conformation according to the  $\tau$ -model. Since the acetonitrile side chain at the pyrrole ring carrying the latter propionitrile chain is nearly optimally staggered, a coupling of the side chain conformations through *van der Waals* interactions seems to be effective (cf. also Fig. 4).

Messgenauigkeit angedeutet, sondern auch durch die intermolekularen Abstände  $d(C\equiv N \cdots C\equiv N)$ , welche in keinem Falle 3,4 Å unterschreiten. Eine aus der Literatur negativ evidente Korrelation zwischen Dipolmoment der Basis und Zentrosymmetrie der Raumgruppe [25] [26] könnte hier wohl deshalb ihre Ausnahme von der Regel gefunden haben, weil die asymmetrische Einheit nur aus einer Molekülhälfte besteht und eine annihilierende Kopplung der Dipolmomente intramolekular erfolgen kann. Aufgrund der aus der Kristallpackungsanalyse ersichtlichen intermolekularen Dipolausrichtung in den aprotisch-dipolaren Kontaktzonen, die bemerkenswerterweise über kürzere Distanzen erfolgt als die intramolekulare Kopplung, ist jedoch anzunehmen, dass zumindest im vorliegenden Fall die interresiduale (Dipol-Dipol)-Minimierung eine massgebliche Kristallpackungsdeterminante darstellt.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und dem Stipendienfonds der chemischen Industrie. C. Lehmann dankt Herrn Prof. Dr. K. Müller (F. Hoffmann-La Roche AG) für die Bereitstellung des Roche Molecular Modelling Programmes MOLOC, sowie Herrn Prof. Dr. B. Giese

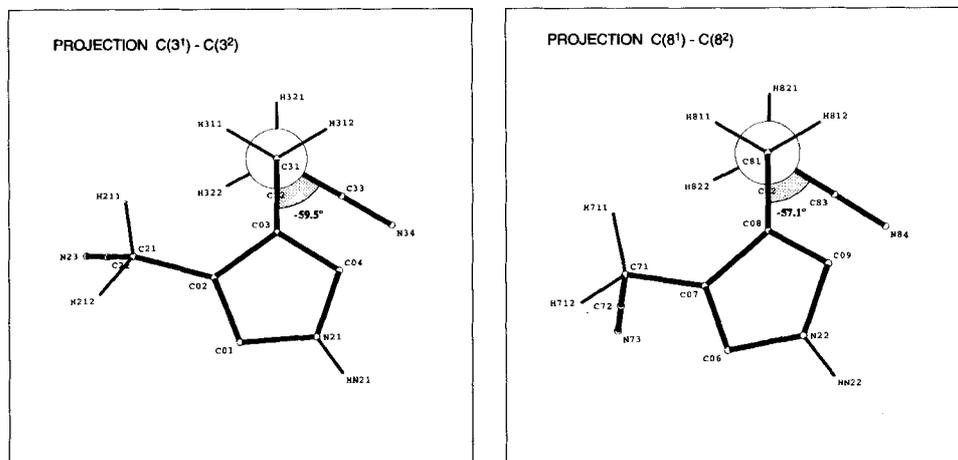
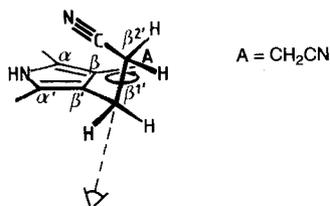


Fig. 9. Konformation der Propionitril-Seitenketten:  
Newman-Projektionen entlang der  $C(\beta_1')-C(\beta_2')$ -Bindungen\*

\*) The conformations of the propionitrile side chains around the  $C(\beta_1')-C(\beta_2')$  bonds seem to present a nice illustration of a (generalized) *gauche* effect: the torsion angle between the two more electronegative substituents ( $C(\beta)$  and CN) at the  $C(\beta_1')-C(\beta_2')$  bond deviate in both cases by less than  $3^\circ$  from  $60^\circ$ , and the CN group is *antiperiplanar* to one of the  $C(\beta_1')-H$  bond.

und R. Bata (Institut für Organische Chemie der Universität Basel) für eine Einführung in die Handhabung elektronischer Methoden zur Strukturberechnung; zusätzliche finanzielle Unterstützungen wurde durch die G. S. Rosenkranz- und T. Reichstein-Stiftungen gewährt. Herr W. Iwanowski (†, Mont Blanc, 9. VII. 1986) hat wesentliche Beiträge zur Ausarbeitung der Synthese der Monopyrrol-Vorläufer geleistet. Herrn Dr. J. Meili verdanken wir die Aufnahme von Massenspektren, Fr. B. Brandenberger von NMR- und Herrn H. Hediger von UV-Spektren, Frau H. Zass die freundliche Hilfe bei der Reinschrift der Endfassung.

### Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* AcOEt über CaH<sub>2</sub> dest.; BuLi in Hexan (Fluka, *pract.*), vor Gebrauch titriert nach [32]; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> über CaH<sub>2</sub> dest.; MeI (Fluka, *puriss.*), über Alox BI filtriert; (*i*-Pr)<sub>2</sub>NH (Fluka, *puriss. p. a.*), dest. über CaH<sub>2</sub>; 1,2-Dimethoxyethan (Fluka, *puriss. p. a.*); *N,N'*-Dimethylethylen-Harnstoff (DMEU) (Fluka, *purum*), dest. über CaH<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>=N<sup>+</sup>Me<sub>2</sub>I<sup>-</sup> hergestellt nach [15]; Et<sub>3</sub>N (Fluka, *puriss.*); Et<sub>2</sub>O über NaH dest.; MeCN (Fluka, *puriss. p. a.*); abs. MeCN (Fluka, *puriss. p. a.*), dest. über CaH<sub>2</sub>; abs. MeOH (Fluka, *puriss. p. a.*), über Mg(OMe)<sub>2</sub> 3 h unter Rückfluss gekocht, dest.; THF (Fluka, *purum*), vor Gebrauch über Na/Benzophenon dest. Handschuh-

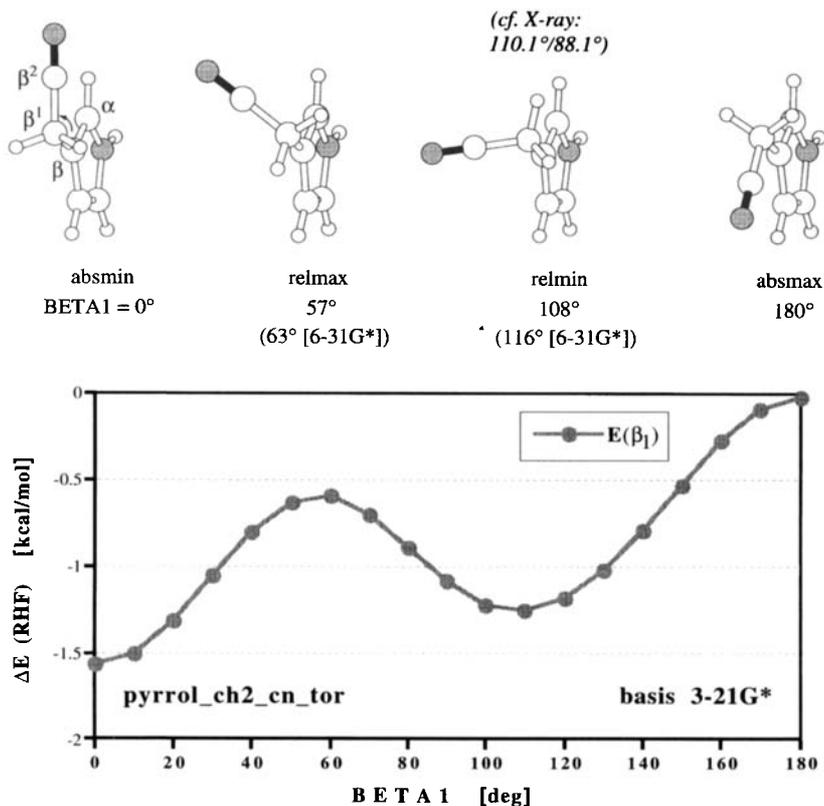


Fig. 10. Torsionsprofil entlang BETA1 ( $\alpha$ - $\beta^1$ - $\beta^2$ ) aus einer *ab initio* Rechnung an 3-(Cyanomethyl)pyrrol\*

\*) Torsional profile obtained from a series of geometry optimized *ab initio* calculations [29] of 3-(cyano-methyl)pyrrole with the angle BETA1 kept constrained. The relative minima and maxima were found by full optimization of the structure, whereas the latter were characterized as saddle points on the energy hypersurface by one negative frequency. The X-ray structure data are reproduced reasonably well by this profile, even by application of the smaller basis set 3-21G.

kasten: Dri-Lab DLX 001-S-P/Dry-Train HE-493, Vacuum Atmospheres Corp., Sauerstoffgehalt  $\leq 5$  ppm. Säulen-chromatographie im 'flash'-Verfahren [33] 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 der Pyrrol-Derivate mit Ehrlich-Reagenz (1% 4-(Dimethylamino)benzaldehyd in EtOH/konz. HCl 1:1) HPLC: Eigenbau-System von Dr. J. Schreiber (ETH-Zürich), Säulen nach 'slurry'-Methode gepackt [34]; Det. = Detektion,  $t_R$  in min. IR: in  $\text{CHCl}_3$  oder KBr; nur wichtige Banden. NMR ( $\delta$ -Werte in ppm bezogen auf TMS): in  $\text{CDCl}_3$ , wo nichts anderes erwähnt.

2. Experimente zu Schema 2. – 2.1. Regioselektive Alkylierung des quaternären Methyl-Iodids **5** von 3-(Cyanomethyl)-4-[(dimethylamino)methyl]pyrrol (**4**) mit  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$ . Unter  $\text{N}_2$  füllte man 500 mg (1,640 mmol) **5**<sup>14</sup>, 334 mg (1,80 mmol)  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$  and 6,0 ml abs. MeCN in eine Ampulle mit Magnetührer. Die mit Vakuumschlauch und Hahn gasdicht verschlossene Ampulle wurde nach Ausfrieren in fl.  $\text{N}_2$  i. HV. zugeschmolzen. Man stellte die Ampulle in ein auf  $70 \pm 2^\circ$  vorgeheiztes Ölbad und liess während 3 Tagen bei dieser Temp.

<sup>14</sup>) Hergestellt nach [1] [11].

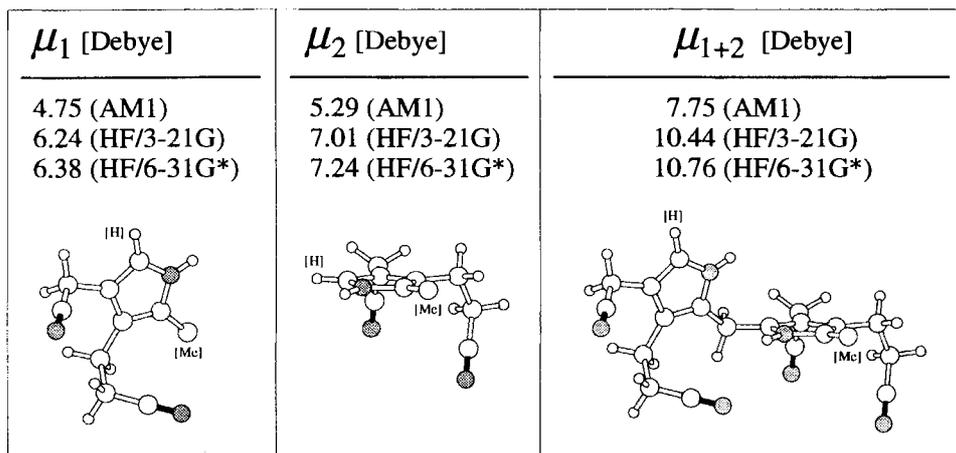


Fig. 11. Kumulation der Dipolmomente in der asymmetrischen Einheit der zentrosymmetrischen Kristallstruktur von **10\***

\*) The build-up of a high dipole moment within the unit cell is verified by calculations at various *ab initio* and semiempirical levels. A negative correlation of basis dipole moment and centrosymmetry of space group evidenced in the literature [25] [26] may have found its exception from the rule in the present case, because the asymmetric unit consists here only of one half of the molecule. A distant intramolecular dipole-dipole coupling, however, is by no means more probable than its close intermolecular compensation. Therefore, the present X-ray structure may be considered as an example to illustrate the impact of interresidual dipole-dipole minimization on crystal packing.

reagieren, wobei für gute mechanische Durchmischung der Suspension gesorgt wurde. Darauf öffnete man die Ampulle wiederum unter  $N_2$  und sammelte das weisse, mikrokristalline Präzipitat auf einer tarierten 1-cm-Glasfilternutsche D3, wusch mit 2 1-ml-Portionen abs. MeCN nach und trocknete die Nutsche samt Inhalt während 16 h i. HV: 736 mg (1,50 mmol, 92%) analysenreines 3-(Cyanomethyl)-2-[(dimethylammonio)methyl]-4-[(trimethylammonio)methyl]pyrrol-diiodid (**6**). Schmp. 190° (Zers. im zugeschmolzenen Röhrchen). IR (KBr; Abb. in [3], S. 127): 3210s, 3040w, 3010m, 2950 (sh), 2920s, 2820w, 2800w, 2775w, 2700s, 2585w, 2560w, 2440w, 2255w, 1523w, 1470s, 1455 (sh), 1440 (sh), 1422m, 1413m, 1404m, 1400m, 1390m, 1370m, 1295w, 1252s, 1240w, 1215w, 1183w, 1160w, 1140w, 1124w, 1110w, 1100w, 1048w, 1008m, 990m, 970m, 926m, 922s, 870s, 830w, 812w, 732w, 720w, 653w, 620w.  $^1H$ -NMR (( $D_6$ )DMSO, 300 MHz; Abb. in [3], S. 127): 2,79 (s,  $Me_2NH^+CH_2$ ); 3,04 (s,  $Me_3N^+CH_2$ ); 4,05 (s,  $CH_2CN$ ); 4,37 (s,  $Me_2NH^+CH_2$ ); 4,46 (s,  $Me_3N^+CH_2$ ); 7,32 (d,  $J = 3$ ,  $H-C(5)$ ); 9,40 (br., NH); 11,52 (br.,  $Me_2NH^+CH_2$ ). Differenz-NOE-Experimente: a) Einstrahlung bei 3,04 ppm ( $Me_3N^+CH_2$ ) bewirkt Signalverstärkungen bei 4,46 ppm ( $Me_3N^+CH_2$ ); 4,05 ppm ( $CH_2CN$ ) und bei 7,32 ppm ( $H-C(5)$ ); vgl. Fig. 12). b) Einstrahlung auf das d bei 7,32 ppm ( $H-C(5)$ ) bewirkt Signalverstärkungen bei 3,04 und 4,46 ppm ( $Me_3N^+CH_2$ ) sowie bei 11,52 ppm ( $Me_2NH^+CH_2$ ). c) Einstrahlung bei 2,79 ppm ( $Me_2NH^+CH_2$ ) hat Signalverstärkungen bei 4,37 ppm ( $Me_2NH^+CH_2$ ) und den beiden NH-Resonanzen (9,40 und 11,52 ppm) zur Folge.  $^{13}C$ -NMR (( $D_6$ )DMSO, 75 MHz, DEPT-Technik; Abb. in [3], S. 128): 12,1 ( $CH_2CN$ ); 41,2 ( $CH_2N^+Me_3$ ); 49,7 ( $CH_2N^+Me_3$ ); 50,5 ( $CH_2NH^+Me_2$ ); 59,0 ( $CH_2NH^+Me_2$ ); 108,7, 114,7, 118,4, 118,8 (C(2), C(3), C(4), CN); 124,5 (C(5)). Anal. ber. für  $C_{13}H_{24}I_2N_4$ : C 31,86, H 4,94, I 51,78, N 11,43; gef.: C 31,76, H 4,89, I 52,02, N 11,34.

2.2. 4-(2-Cyanoethyl)-3-(cyanomethyl)-2-[(dimethylamino)methyl]pyrrol (**7**). Eine auf  $-30^\circ$  gekühlte Lsg. von 9,30 ml (65,3 mmol) (i-Pr) $_2$ NH in 1,45 l  $H_2O$ -freiem THF versetzte man mit 29,8 ml einer 2,19M Lsg. von BuLi in Hexan (65,3 mmol). Nach 30 min Rühren bei dieser Temp. wurde auf  $-78^\circ$  gekühlt, 3,76 ml (71,4 mmol) abs. MeCN zugespritzt und 1 h bei  $-78^\circ$  gerührt. Während 15 min tropfte man anschliessend mittels einer gasdichten Spritze eine Lsg. von 10,00 g (20,40 mmol) **6** in 145 ml  $H_2O$ -freiem THF, 100 ml DMEU und 12 ml (i-Pr) $_2$ NH zu.

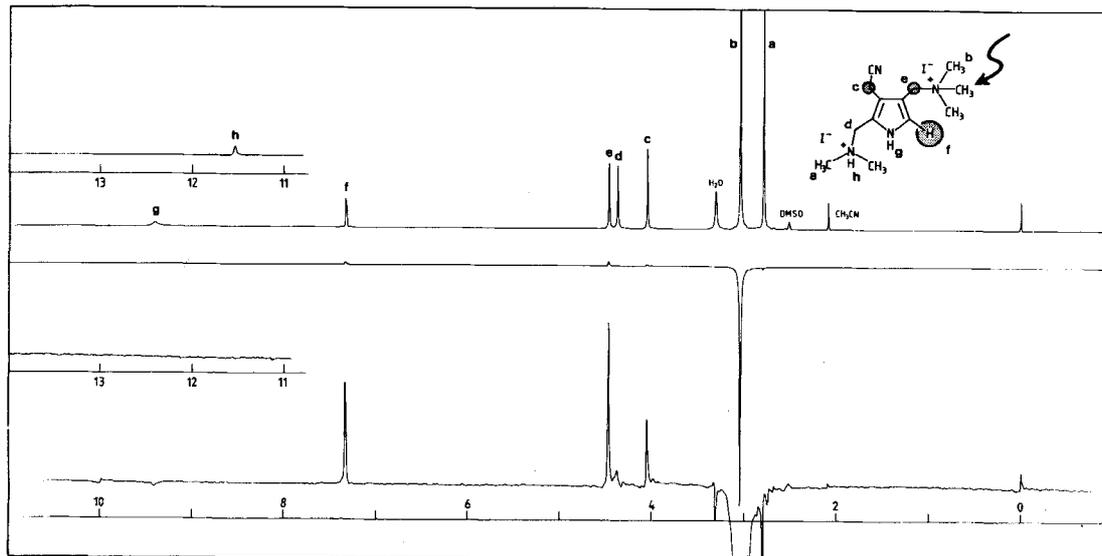


Fig. 12. Konstitutionsnachweis für das Pyrroldiammonium-iodid **6** mittels  $^1\text{H-NMR-NOE-Differenzspektroskopie}^*$ )

\*) Evidence for regioselective alkylation of the pyrrole nucleus according to Scheme 2 obtained by  $^1\text{H-NMR NOE}$  difference spectroscopy: irradiation with the frequency of the quaternary ammonium Me group (*b* at 3.04 ppm) enhances signal intensities at 4.46 ppm (*e*), 4.05 ppm (*c*), and of the vinylic doublet resonance at 7.32 ppm (*f*). The  $\text{CH}_2$  resonance at 4.37 ppm (*d*) is thereby only marginally affected, yet strongly enhanced upon irradiation with the tertiary ammonium Me frequency at 2.79 ppm (*a*; experiment not shown).

Nach 6 h Rühren bei  $-78^\circ$  quenchte man mit 50 ml 2M  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg., rührte noch 5 min bei dieser Temp. und stellte das Gemisch über Nacht in den Tiefkühler. Man filtrierte durch Watte, engte ein und nahm den Rückstand in 0,5 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf, worauf man mit 6 0,5-l-Portionen 1M Phosphat-Puffer pH 7 extrahierte und die wässr. Phasen je mit 5 0,5-l-Portionen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wusch. Die org. Phase enthielt fast die gesamte Menge DMEU, welches daraus destillativ zurückgewonnen werden konnte. Die vereinigten wässr. Phasen wurden im Eisbad mit 4N NaOH (ca. 1 l) auf pH 14 gebracht und anschliessend 4 mal mit je 1 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Einengen i. RV. und Trocknen am Hausvakuum erfolgte eine 'flash'-Chromatographie an  $5 \times 20$  cm (200 g) Kieselgel 60 mit 1,2 l 1,2-Dimethoxyethan/ $\text{Et}_3\text{N}$  100:1. Die Mischfraktionen wurden rechromatographiert, die Produktfraktionen aus beiden Chromatographien eingengt und 4 h i. HV. getrocknet: 2,01 g (9,29 mmol, 46%) chromatographisch einheitliches Produkt **7** als leicht bräunlicher Festkörper. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan umkristallisiert. Die spektroskopischen Daten stimmten mit früher [3] [9] aus unabhängiger Synthese gewonnenem Material überein. Schmp.  $114-115^\circ$ . DC ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  ( $\text{NH}_3$  ges.) 9:1):  $R_f$  0,38. DC (1,2-Dimethoxyethan/ $\text{Et}_3\text{N}$  100:1):  $R_f$  0,23. IR ( $\text{CHCl}_3$ ; Abb. in [3], S. 131): 3460s, 3350w, 3135w, 2950s, 2865m, 2825s, 2780s, 2255m, 1527w, 1470 (sh), 1458s, 1417m, 1362m, 1350 (sh), 1323w, 1297w, 1174m, 1147w, 1097m, 1083w, 1042m, 1015 (sh), 1005m, 960w, 917w.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz; Abb. in [3], S. 131): 2,22 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 2,61 (t,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 2,85 (t,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 3,38 (s,  $\text{CH}_2-\text{C}(5)$ ); 3,53 (s,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ); 6,64 (d,  $J = 2,6$ ,  $\text{H}-\text{C}(2)$ ); 8,5–8,8 (br., HN).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz): 12,7, 18,8, 21,4 (3t,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ); 45,0 (q,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 54,3 (t,  $\text{CH}_2-(5)$ ); 107,8, 118,4, 119,7, 126,9 (4 der erwarteten 5s aufgelöst, C(3), C(4), C(5), 2 CN); 115,9 (d, C(2)). MS: 217 (4), 216 (21,  $M^+$ ), 215 (6), 173 (14), 172 (97,7,  $[\text{M}-\text{NMe}_2]^+$ ), 171 (14), 133 (12), 132 (38), 131 (100,  $[\text{M}-\text{HNMe}_2-\text{CH}_2\text{CN}]^+$ ), 106 (11), 105 (10), 104 (16), 77 (15), 58 (11), 57 (11), 46 (29), 45 (25), 44 (42), 43 (13), 42 (16), 41 (12), 28 (10). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4$ : C 66,64, H 7,46, N 25,90; gef.: C 66,70, H 7,44, N 26,04.

2.3. 4-(2-Cyanoethyl)-3-(cyanomethyl)-2-(methoxymethyl)pyrrol (**9**). Eine Lsg. von 28 mg (0,13 mmol) **7** in 7 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 8 ml trockenem  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde unter  $\text{N}_2$  mit 180  $\mu\text{l}$  (2,89 mmol) MeI versetzt. Nach wenigen min begann sich ein Niederschlag abzuscheiden, und nach 27 h Rühren bei RT. konnte gemäss DC in der überstehenden Lsg. kein **7** mehr festgestellt werden. Abpipettieren der überstehenden Lsg., Waschen des Nieder-

schlages mit Et<sub>2</sub>O und 16 h Trocknen i. HV. ergab 46,8 mg quaternäres Ammonium-Salz **8** als hellgelben Festkörper (vgl. [3] [9]). Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 500 mg (1,40 mmol) **8** in einem Autoklaven mit 50 ml abs. MeOH versetzt. Man verschloss diesen gasdicht und heizte 10 min im Metallbad bei 200°, worauf man sofort im Eisbad kühlte. Die Lsg., in welcher gemäss DC (Kieselgel, 1,2-Dimethoxyethan/Et<sub>3</sub>N 100:1) kein tertiäres Amin **7** (*R<sub>f</sub>* 0,23, violettrote Färbung mit Ehrlich-Reagenz) mehr sichtbar war, sondern ausschliesslich das im Ehrlich-Test braun verfärbende **9** (*R<sub>f</sub>* 0,82), wurde auf ca. 1 ml eingeeengt. Der Rückstand wurde auf eine mit AcOEt/Hexan 3:2 aufgezogene 2 × 16 cm Kieselgel-G60-Säule aufgetragen unter Verwendung von 3 zusätzlichen 1-ml-Portionen AcOEt, wonach mit 500 ml AcOEt/Hexan 3:2 **9** eluiert wurde: nach Einengen und Trocknen i. HV. während 15 h 220 mg (1,08 mmol, 78 %) <sup>1</sup>H-NMR-einheitliches **9**. Dieses konnte durch Kristallisation aus MeCN/Et<sub>2</sub>O (isotherme Diffusion bei RT.) als zentimeterlange, farblose Nadeln erhalten werden. Schmp. 87–88°. DC (Kieselgel, 1,2-Dimethoxyethan/Et<sub>3</sub>N 100:1): *R<sub>f</sub>* 0,82. DC (Kieselgel, AcOEt): *R<sub>f</sub>* 0,50. DC (Fertigplatten Alox Typ E, Merck, Schichtdicke 0,25 mm, AcOEt/Hexan 3:2): *R<sub>f</sub>* 0,29. IR (CHCl<sub>3</sub>; Abb. in [3], S. 136): 3470s, 3350m, 2935m, 2900m, 2880m, 2860 (sh), 2825m, 2255m, 1528w, 1465 (sh), 1452m, 1425 (sh), 1417m, 1377m, 1365 (sh), 1323w, 1300w, 1157w, 1090s, 1047w, 946m, 903m. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz, Abb. in [3], S. 136): 2,61 (*t*, *J* = 7, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2,79 (*t*, *J* = 7, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 3,26 (*s*, CH<sub>2</sub>OMe); 3,58 (*s*, CH<sub>2</sub>CN); 4,35 (*s*, CH<sub>2</sub>OMe); 6,65 (*d*, *J* = 2, H–C(2)); 9,0–9,3 (br., HN). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 75 MHz): 13,2, 19,2, 22,1 (3*t*, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 58,0 (*q*, CH<sub>2</sub>OMe); 65,6 (*t*, CH<sub>2</sub>OMe); 110,2, 120,0, 120,3, 121,2, 127,9 (5*s*, C(3), C(4), C(5), 2 CN); 117,3 (*d*, C(2)). MS: 204 (10), 203 (71, *M*<sup>+</sup>), 202 (7), 176 (6, [M–HCN]<sup>+</sup>), 173 (15), 172 (100, [M–OMe]<sup>+</sup>), 171 (7), 163 (48, [M–CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup>), 147 (6), 145 (4), 143 (4), 132 (43), 131 (99, [M–MeOH–CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup>), 118 (5), 104 (29), 77 (14). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: C 65,01, H 6,45, N 20,67; gef.: C 65,11, H 6,38, N 20,45.

3. Experimente zu Schema 3. Tetramerisierung von **9** zu Uroporphyrinogen-(Typ I)-octanitril (**10**). Im Handschuhkasten versetzte man eine Lsg. von 135,0 mg (0,664 mmol) kristallinem **9** in 25,0 ml MeOH tropfenweise unter Rühren mit 10,0 ml HCOOH (resultierende Anfangs-Monomer-Konzentration *c*<sub>0</sub>[**9**] = 1,9 · 10<sup>-2</sup> M). Ein weisser Niederschlag begann sich nach wenigen min abzuschneiden, und nach 1 h Rühren wurde das Gemisch bei RT. i. HV. eingeeengt. Der i. HV. getrocknete Rückstand wurde in 30,0 ml MeCN gelöst, und nach Abzweigen von 750 µl (2,5%) für HPLC (vgl. Schema 3) aus dieser Lsg. an 3 g Kieselgel G60 adsorbiert. Das i. HV. getrocknete Adsorbat applizierte man auf eine vorgängig mit H<sub>2</sub>O-ges. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konditionierte 3 × 10 cm Kieselgel-G60-Säule. Nach Elution eines Säulenvolumens H<sub>2</sub>O-ges. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wechselte man auf das Lsgm.-System CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF/H<sub>2</sub>O 230:20:1 und eluierte die folgenden, langsam laufenden Produktzonen (Fraktionsgrösse ca. 30 ml): Die Fraktionen 4–9 enthielten nach Eindampfen und Trocknen i. HV. bis zur Gewichtskonstanz 61,4 mg (0,090 mmol, 55%) **10** als schneeweissen, bei 245° schmelzenden Festkörper, dessen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz) nicht von früher [1] synthetisiertem Material zu unterscheiden war. Die Fraktionen 12–15 enthielten nach Eindampfen und Trocknen i. HV. 5,8 mg (0,008 mmol, 5%) Isomerenmisch II/III (zur Charakterisierung vgl. [1]), wonach eine auf DC nicht mehr sichtbare Menge des Isomers IV (vgl. [1]) zusammen mit polaren Oligomeren mit MeCN/THF 1:1 vollständig eluiert wurden: nach Eindampfen und Trocknen i. HV. 45,8 mg (41%) ockerfarbener Festkörper. Polares Material aus einem Analogansatz ausgehend von 2-(Hydroxymethyl)-4-(cyanomethyl)-1H-pyrrol-3-propionitril wurde als Gemisch linearer Oligopyrromethane (*n* > 10) identifiziert (vgl. Abschnitt 12.2 in [1] sowie [3]).

Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde eine Probe von **10** quantitativ aus MeCN/Et<sub>2</sub>O durch isotherme Diffusion bei RT. kristallisiert (vgl. Fig. 13, a). Schmp. 244–245°. DC (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (H<sub>2</sub>O-ges.) 4:1): *R<sub>f</sub>* 0,73 (Entwicklung durch Luftoxidation, Iod oder Ehrlich-Reagenz (lachsrote Färbung)). UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN, vgl. Fig. 13, b): λ<sub>max</sub> = 228 nm (ε = 25600). IR (KBr, vgl. Abb. in [3], S. 139): 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 (300 MHz; Abb. in [3], S. 140): 2,55 (*t*, *J* = 7, 4 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 2,80 (*t*, *J* = 7, 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 HN). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 75 MHz, vgl. Abb. in [3], S. 140; die Zuordnung erfolgte durch Vergleichen mit 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis(cyanomethyl)- resp. Oktakis(2'-cyanoethyl)porphyrinogenen, vgl. [1] [11]): 12,1 (*t*, CH<sub>2</sub>CN); 18,4, 19,7 (2*t*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN); 20,9 (*t*, meso-CH<sub>2</sub>(5,10,15,20)); 105,9 (*s*, C(2), C(7), C(12), C(17)); 113,9 (*s*, C(3), C(8), C(13), C(18)); 119,7, 120,5 (2*s*, C(1), C(6), C(11), C(16), C(4), C(9), C(14), C(19)); 125,4 (2*s*, 8 CN). EI-MS: 685 (0,3), 684 (0,6, *M*<sup>+</sup>), 661 (0,3), 660 (1,2), 659 (2,6, [MH–CN]<sup>+</sup>), 658 (0,3), 645 (0,3), 644 (0,5, [M–CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup>), 636 (0,4), 635 (1,1), 634 (2,6, [MH<sub>2</sub>–2CN]<sup>+</sup>), 633 (0,4), 621 (0,3), 620 (0,8), 619 (0,9, [MH–CN–CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup>), 609 (0,6, [MH<sub>3</sub>–3CN]<sup>+</sup>), 605 (0,4, [MH–2CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup>), 595 (0,4), 594 (0,5, [MH<sub>2</sub>–2CN–CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup>), 580 (0,3, [MH<sub>2</sub>–CN–2CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup>), 577 (0,2), 368 (2), 358 (1), 344 (2), 296 (3), 41 (61, MeCN<sup>+</sup>), 40 (6, MeCN<sup>+</sup>), 28 (60, HCNH<sup>+</sup>), 27 (56, HCN<sup>+</sup>), 26 (10, CN<sup>+</sup>), 18 (100).

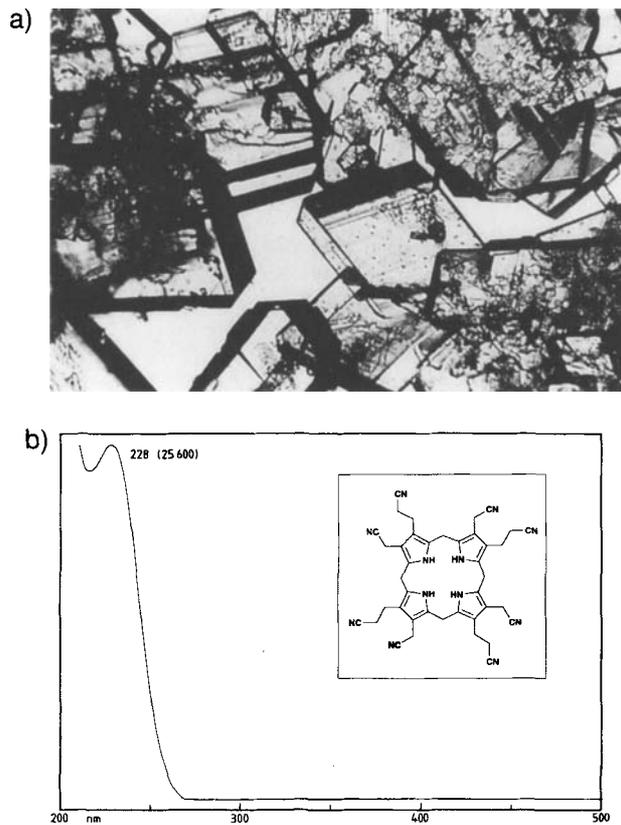


Fig. 13. a) Kristalle von **10** durch isotherme Diffusion aus MeCN/Et<sub>2</sub>O; b) UV-Spektrum der unter Inertatmosphäre in MeCN gelösten Substanz

Kristalle für die Röntgen-Strukturanalyse wurden nach der Methode isothermer Diffusion bei RT. aus THF/H<sub>2</sub>O gezüchtet. Für die Messung wurde ein ca. 0,6 × 0,5 × 0,2 mm grosser Kristall in eine Kapillare eingeschlossen. Die Kristalldaten und die Resultate der Analyse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Zelldimensionen und Intensitäten wurden auf einem Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer mit Graphit-Monochromator (MoK<sub>α</sub>, λ = 0,71068 Å) gemessen. Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SHELXS 86, vgl. [35]). Die Verfeinerung erfolgte mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate mit SHELX76 (vgl. [36]). Die Nicht-H-Atome wurden anisotrop, die H-Atome an pyrrolischen N-Atomen isotrop verfeinert; die restlichen H-Atome sind jeweils nach stereochemischen Annahmen berechnet und nur deren Temp.-Faktoren verfeinert worden. Bindungslängen und Valenzwinkel sind der Tab. 2, ausgewählte Torsionswinkel den Fig. 6–9 zu entnehmen, wobei die Atome der asymmetrischen Dipyrrromethan-Einheit nach den Empfehlungen der IUPAC-IUB [37] (vgl. Fig. 14) nummeriert wurden. Die Koordinaten und Temp.-Faktoren wurden beim Cambridge Crystallographic Database Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, England, abgelegt.

Tab. 1. Kristalldaten und Resultate der Röntgen-Strukturanalyse von 10

Summenformel	$C_{40}H_{36}N_{12} \cdot 2 C_4H_8O$
Molekulargewicht	684,81 + 2 · 72,12
Raumgruppe	$P\bar{1}$
$a[\text{Å}]$	9,474
$b[\text{Å}]$	10,088
$c[\text{Å}]$	12,964
$\alpha[^\circ]$	74,18
$\beta[^\circ]$	77,58
$\gamma[^\circ]$	68,19
$V[\text{Å}^3]$	1097,8
$Z$	1
$D_s[\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}]$	1,25
$F_{000}$	484
$\mu[\text{cm}^{-1}]$	1,37
$\theta_{\text{max}}[^\circ]$	25
Anzahl unabhängiger Reflexe	3825
Verwendete Reflexe $I > 3\sigma(I)$	1713
Anzahl Parameter	312
Gewichtssystem $\omega$	$\sigma(F)^{-2}$
Max. $\Delta/\sigma$	0,07
Max. $\Delta\rho$ [ $e\text{Å}^{-3}$ ]	0,19
$R$	0,042
$R_w$	0,038

Tab. 2. Bindungslängen und Valenzwinkel in der Röntgen-Struktur von 10

Bindungslängen [Å] (Standardabweichungen in Klammern)							
C(01)–C(02)	1,376(4)	C(01)–N(2 <sup>1</sup> )	1,376(4)	C(02)–C(03)	1,431(4)	C(02)–C(2 <sup>1</sup> )	1,505(4)
C(03)–C(04)	1,372(4)	C(03)–C(3 <sup>1</sup> )	1,501(4)	C(04)–C(05)	1,504(4)	C(04)–N(2 <sup>1</sup> )	1,371(4)
C(05)–C(06)	1,495(4)	C(06)–C(07)	1,370(4)	C(06)–N(2 <sup>2</sup> )	1,381(4)	C(07)–C(08)	1,431(4)
C(07)–C(7 <sup>1</sup> )	1,502(4)	C(08)–C(09)	1,374(4)	C(08)–C(8 <sup>1</sup> )	1,501(4)	C(09)–C(10)	1,507(4)
C(09)–N(2 <sup>2</sup> )	1,378(4)	C(2 <sup>1</sup> )–C(2 <sup>2</sup> )	1,463(5)	C(2 <sup>2</sup> )–N(2 <sup>3</sup> )	1,132(4)	C(3 <sup>1</sup> )–C(3 <sup>2</sup> )	1,547(4)
C(3 <sup>2</sup> )–C(3 <sup>3</sup> )	1,465(5)	C(3 <sup>3</sup> )–N(3 <sup>4</sup> )	1,132(4)	C(7 <sup>1</sup> )–C(7 <sup>2</sup> )	1,464(5)	C(7 <sup>2</sup> )–N(7 <sup>3</sup> )	1,137(4)
C(8 <sup>1</sup> )–C(8 <sup>2</sup> )	1,543(4)	C(8 <sup>2</sup> )–C(8 <sup>3</sup> )	1,459(5)	C(8 <sup>3</sup> )–N(8 <sup>4</sup> )	1,141(5)	C(9 <sup>1</sup> )–C(9 <sup>2</sup> )	1,491(5)
C(9 <sup>1</sup> )–C(9 <sup>1</sup> )	1,427(4)	C(9 <sup>2</sup> )–C(9 <sup>3</sup> )	1,454(6)	C(9 <sup>3</sup> )–C(9 <sup>4</sup> )	1,489(6)	C(9 <sup>4</sup> )–O(9 <sup>1</sup> )	1,404(5)
Valenzwinkel [°]							
C(02)–C(01)–N(2 <sup>1</sup> )	106,4(3)	C(01)–C(02)–C(03)	108,3(3)	C(01)–C(02)–C(2 <sup>1</sup> )	125,2(3)		
C(03)–C(02)–C(2 <sup>1</sup> )	126,3(3)	C(02)–C(03)–C(04)	106,8(3)	C(02)–C(03)–C(3 <sup>1</sup> )	127,6(3)		
C(04)–C(03)–C(3 <sup>1</sup> )	125,5(3)	C(03)–C(04)–C(05)	129,8(3)	C(03)–C(04)–N(2 <sup>1</sup> )	107,7(3)		
C(05)–C(04)–N(2 <sup>1</sup> )	122,3(3)	C(04)–C(05)–C(06)	116,0(3)	C(05)–C(06)–C(07)	129,6(3)		
C(05)–C(06)–N(2 <sup>2</sup> )	123,4(3)	C(07)–C(06)–N(2 <sup>2</sup> )	107,0(3)	C(06)–C(07)–C(08)	108,4(3)		
C(06)–C(07)–C(7 <sup>1</sup> )	125,3(3)	C(08)–C(07)–C(7 <sup>1</sup> )	126,2(3)	C(07)–C(08)–C(09)	106,8(3)		
C(07)–C(08)–C(8 <sup>1</sup> )	126,7(3)	C(09)–C(08)–C(8 <sup>1</sup> )	126,5(3)	C(08)–C(09)–C(10)	130,8(3)		
C(08)–C(09)–N(2 <sup>2</sup> )	107,9(3)	C(10)–C(09)–N(2 <sup>2</sup> )	120,8(3)	C(02)–C(2 <sup>1</sup> )–C(2 <sup>2</sup> )	113,3(3)		
C(2 <sup>1</sup> )–C(2 <sup>2</sup> )–N(2 <sup>3</sup> )	178,5(4)	C(03)–C(3 <sup>1</sup> )–C(3 <sup>2</sup> )	115,2(3)	C(3 <sup>1</sup> )–C(3 <sup>2</sup> )–C(3 <sup>3</sup> )	112,1(3)		
C(3 <sup>2</sup> )–C(3 <sup>3</sup> )–N(3 <sup>4</sup> )	179,3(4)	C(07)–C(7 <sup>1</sup> )–C(7 <sup>2</sup> )	113,0(3)	C(7 <sup>1</sup> )–C(7 <sup>2</sup> )–N(7 <sup>3</sup> )	178,8(4)		
C(08)–C(8 <sup>1</sup> )–C(8 <sup>2</sup> )	114,1(3)	C(8 <sup>1</sup> )–C(8 <sup>2</sup> )–C(8 <sup>3</sup> )	112,6(3)	C(8 <sup>2</sup> )–C(8 <sup>3</sup> )–N(8 <sup>4</sup> )	179,6(4)		
C(9 <sup>2</sup> )–C(9 <sup>1</sup> )–O(9 <sup>1</sup> )	105,5(3)	C(9 <sup>1</sup> )–C(9 <sup>2</sup> )–C(9 <sup>3</sup> )	104,9(4)	C(9 <sup>2</sup> )–C(9 <sup>3</sup> )–C(9 <sup>4</sup> )	103,0(4)		
C(9 <sup>3</sup> )–C(9 <sup>4</sup> )–O(9 <sup>1</sup> )	106,6(4)	C(01)–N(2 <sup>1</sup> )–C(04)	110,8(3)	C(06)–N(2 <sup>3</sup> )–C(09)	109,0(3)		
C(9 <sup>1</sup> )–O(9 <sup>1</sup> )–C(9 <sup>4</sup> )	109,6(3)						



- [14] G. H. Cookson, C. Rimington, *Biochem. J.* **1954**, *57*, 476; D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2601.
- [15] J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 355; *ibid. Int. Ed.* **1971**, *10*, 330.
- [16] K. Müller, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1823.
- [17] L. Tenud, S. Farooq, J. Seibel, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2059–2069.
- [18] J. M. Muchowski, D. R. Solas, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3455.
- [19] A. Gossauer, 'Die Chemie der Pyrrole', Springer-Verlag, Berlin, 1974.
- [20] *Chimia* **1985**, *39*, 147, und dort zit. Lit.
- [21] G. V. Ponomarev, R. P. Evstigneeva, N. A. Preobrazhenskii, *J. Org. Chem. USSR* **1971**, *7*, 167.
- [22] G. V. Louie, P. D. Brownlie, R. Lambert, J. B. Cooper, T. L. Blundell, S. P. Wood, M. J. Warren, S. C. Woodcock, P. M. Jordan, *Nature (London)* **1992**, *359*, 33.
- [23] a) G. Sawitzki, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 616; b) B. von Maltzan, *ibid.* **1982**, *94*, 801.
- [24] P. R. Gerber, K. Müller, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1995**, *9*, 251–268.
- [25] A. Gavezzotti, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4319.
- [26] J. K. Whitesell, R. E. Davis, L. L. Saunders, R. J. Wilson, J. P. Feagins, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3267.
- [27] Y.-B. Xiang, 'Beiträge zur Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile', Diss. Nr. 7993, ETH-Zürich, ADAG Druck AG, Zürich, 1986.
- [28] E. Vogel, G. Caravatti, P. Franck, P. Aristoff, C. Moody, A.-M. Becker, D. Felix, A. Eschenmoser, *Chem. Lett. (Tokyo)* **1987**, 219 und dort zit. Lit., insbesondere: L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1367–1400; G. G. Hall, J. Lennard-Jones, *Proc. R. Soc. London [Ser.]A* **1951**, *205*, 357–374; J. Lennard-Jones, J. A. Pople, *ibid.* **1950**, *202*, 166–180; L. Pauling, 'Nature of the Chemical Bond', 3rd edn., Cornell University Press, New York, 1960, Chapt. 5.
- [29] J. B. Foresman, A. Frisch, 'Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods', Gaussian Inc., Pittsburgh, USA; Program GAUSSIAN 92/DFT, Revision F.2, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. W. Wong, J. B. Foresman, M. A. Robb, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, R. Gomperts, J. L. Andres, K. Raghavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, R. L. Martin, D. J. Fox, D. J. Defrees, J. Baker, J. J. P. Stewart, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh PA, 1993.
- [30] M. H. Lien, A. C. Hopkinson, *Int. J. Quantum Chem.* **1985**, *27*, 1.
- [31] W. B. Gleason, D. Britton, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1983**, *39*, 1253.
- [32] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
- [33] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [34] E. Walter, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 899–920.
- [35] G. M. Sheldrick, C. Krüger, R. Goddard, in 'Crystallographic Computing', Ed. G. M. Sheldrick, Oxford University Press, Oxford, 1985, Vol. 3, p. 175–189.
- [36] G. M. Sheldrick, 'SHELX 76, A Program for Crystal Structure Determination', University of Cambridge, England, 1976.
- [37] J. E. Merritt, K. L. Loening, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 2251–2304.