

CCA-1610

YU ISSN 0011-1643

UDC 547.979.733

Original Scientific Paper

Monopyrrolische Vorläufer für die Synthese des Uroporphyrinogen-octanitriils*

Mitsunori Ono⁺, René Lattmann, Katsuhiko Inomata⁺⁺,
Christian Lehmann, Thomas Früh und Albert Eschenmoser

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

Received June 5, 1985

Syntheses of the pre-uroporphinoid monopyrrolic derivatives porphobilinogen dinitrile, deaminomethyl-porphobilinogen dinitrile and 5-deaminomethyl-2-hydroxymethyl-porphobilinogen dinitrile make multiple use of the crystalline *Mannich* salt dimethyl-methylidene-iminiumjodide as a reagent for the introduction of cyanomethyl and β -cyanoethyl side chains at the β -position of the pyrrol nucleus. The paper is the first in a series of reports on the chemistry of uroporphyrinogen octanitriole.

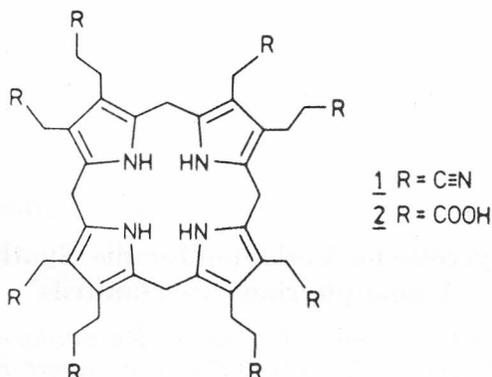
Uroporphyrinogen (Typ III)-octanitрил 1 ist das Nitril-Analogon der Octacarbonsäure Uroporphyrinogen 2, des Biosynthesevorläufers sämtlicher bislang bekannter Porphinoid-Naturstoffe, welche als Cofaktoren grundlegende Funktionen verschiedenster Art im biologischen Geschehen erfüllen¹. Hiezu gehören die Strukturtypen des Hämins, der Chlorophylle, des Vitamins B₁₂, des Sirohydrochlorins sowie des (neulich entdeckten) Faktors F430². Wie in einer später zu publizierenden Arbeit über die Chemie von α -Aminonitrilen dargelegt werden soll³, bestehen für das Uroporphyrinogen-octanitрил Entstehungs- und Umwandlungsmöglichkeiten, die für die Nitrilform des Strukturtyps spezifisch sind und vor allem dadurch Interesse beanspruchen, dass sie für die Beurteilung der Frage nach einem präbiologischen Ursprung des Strukturtyps der Uroporphinoide belangvoll erscheinen.⁴ In diesem Zusammenhang haben wir uns um die Ausarbeitung eines präparativen Zugangs zu 1 bemüht, und wir beschreiben hier einen ersten Teil der Ergebnisse.

Zumindest drei verschiedene Konzepte bieten sich für eine Uroporphyrinogenoctanitрил-Synthese an: erstens, die partialsynthetische Umwandlung aller acht Carboxylgruppen des Uroporphyrinogens 2 (bzw. des entsprechenden Porphyrins mit anschliessender Hydrierung zum Porphyrinogen) in deren Nitrilform; zweitens, nach dem Vorbild der Biosynthese des Uroporphyrino-

* Professor Mihailo Mihailović zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

⁺⁺ Dr. Mitsunori Ono, Fuji Photo Film Co., Ltd., 26—30, Nishiazabu 2-chome, Minato-ku, Tokyo 106, Japan.

⁺⁺⁺ Prof. Katsuhiko Inomata, Department of Chemistry, Faculty of Science, Kanazawa University, Marunouchi 1—1, Kanazawa, Ishikawa 920, Japan.

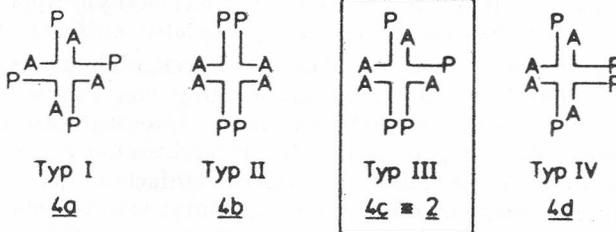
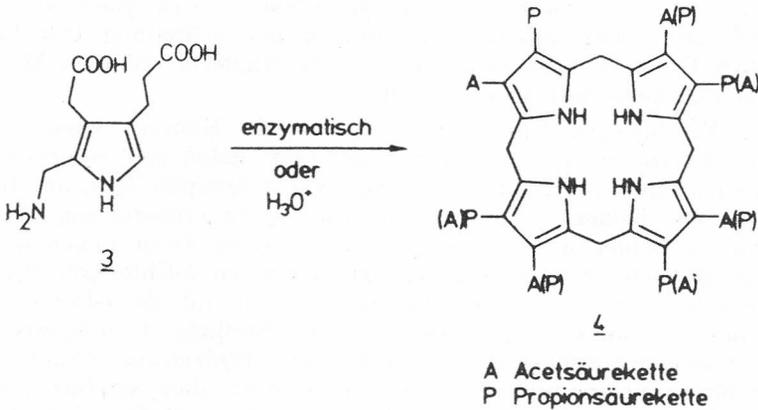


gens^{1,5} die biomimetische Tetrameroidisierung eines monopyrrolischen Vorläufers, dessen Essigsäure- und Propionsäurekette sich bereits in Nitrilform befinden, und drittens, eine abiomimetische de novo Synthese durch stufenweisen, konstitutionsselektierenden Aufbau, wie er in bekannten chemischen Synthesen von Porphyrinen (vgl. z. B. lit. 6) vorgebildet ist.

Im Hinblick auf den eingangs angedeuteten Problemstellungs-Hintergrund haben wir uns vorwiegend mit dem zweitgenannten Konzept, jenem der biomimetischen Tetrameroidisierung eines Monopyrrolvorläufers befasst*. Dabei bedeutete uns im vorliegenden Zusammenhang der mit diesem Synthesetyp verbundene Aspekt der fehlenden Regioselektivität bei der (nicht-enzymatischen) Tetrameroidisierungsstufe (Bildung der vier strukturisomeren Uroporphyrinderivate Typ I—IV) eher eine Quelle zusätzlicher Information denn ein präparativer Nachteil. Der Reaktionstyp der Tetrameroidisierung ist seit Cookson und Rimington's⁷ klassischer Arbeit über die Konstitutionsermittlung des Porphobilinogens (3) (monopyrrolischer Vorläufer der Biosynthese der Porphinoide) bekannt; die Autoren und vor allem auch Mauze-rall⁸ haben gezeigt, dass die Tetrameroidisierung des Porphobilinogens (3) unter Protonenkatalyse auch nicht-enzymatisch mit bemerkenswerter Leichtigkeit vor sich geht und unter verwendeten Bedingungen (z.B. 1 N HCl, 98°, Luftausschluss) zum Gemisch der vier strukturisomeren Uroporphyrinogene (4) (Typen I, II, III und IV) im statistischen Verhältnis von 1:1:4:2 führt. Der Mechanismus der Entstehung der vier Isomeren und die statistische Deutung des Isomerenverhältnisses sind bekannt, der Reaktionsweg zwar nicht im Detail, wohl aber die beteiligten Reaktionstypen der an sich komplexen und nicht notwendigerweise einheitlichen Folge von Strukturänderungen⁸. Von vermutlich grundlegender Bedeutung ist die auffallende Tatsache, dass sämtliche natürlichen uroporphinoiden Cofaktoren dem Konstitutionstyp III angehören (vgl. z. B. lit. 5, 9); dieser ist im Vergleich zum Typ I der bildungsmechanistisch komplexere, jedoch als jener mit geringster Symmetrie unter allen vier Typen der statistisch bevorzugte^{7,8,10}.

* J. Oudenes hat in unserem Laboratorium am Uroporphyrin orientierende Versuche zur partialsynthetischen Umwandlung von 2 in 1 durchgeführt. Diese Untersuchungen stiessen auf unerwartet grosse Löslichkeits- und Reinigungsschwierigkeiten.

Schema 1



Schema 2 orientiert über das Reaktionskonzept, von welchem unsere Versuchsplanung ausging. Das im Zuge der Arbeiten zur Synthese von Vitamin B₁₂ erstmals hergestellte¹¹ und dort in Modelluntersuchungen als Methylenierungs-Reagens enaminischer Substrate verwendete, kristalline Dimethyl-metylid-iminiumjodid soll in dem durch Schema 2 illustrierten Sinne die Einführung von sowohl einer Acetonitril-, als auch einer Propionitril-Seitenkette an den β -Stellungen eines geeigneten Pyrrolderivats vermitteln*. Da elektrophile Substitutionen am Pyrrolkern in der Regel rascher an α - denn an β -Stellungen erfolgen¹², stellte sich vorab das Problem einer zielgerechten Abdeckung der α -Stellungen des Pyrrolkerns im Synthesearbeitsgang. In orientierenden Vorversuchen hatten wir ursprünglich das Prinzip einer sterischen Abschirmung der beiden α -Stellungen des unsubstituierten Pyrrols durch einen raumbeanspruchenden (und nachträglich wieder entfernbaren) Substituenten am Stickstoff verfolgt, kamen jedoch auf diesem Wege (damals) nicht zum Ziel. *N*-Trimethylsilyl-pyrrol reagierte mit dem Methylen-imi-

* Pyrrolische Mannich-Basen aus Pyrrolderivaten, Formaldehyd und Dialkylaminen sind in der Literatur mehrfach beschrieben, ebenso deren Verwendung als Zwischenprodukte der Einführung von Seitenketten; vgl. die in ¹² (Seiten 266—7 und 272) gegebene Literaturübersicht.

niunjodid ausschliesslich in α -Stellung*, während *N*-Triphenylsilyl-pyrrol sich gegenüber dem Reagens als inert verhielt**. Des weiteren beobachteten wir, dass 2-Trichloracetyl-pyrrol mit dem Methylenierungs-Reagens in der α -Stellung C-5 reagiert, wiewohl von diesem Substrat beschrieben ist¹⁷, dass es bevorzugt (und nicht unplausiblerweise) in der β -Stellung C-3 formyliert wird. Auch Pyrrol-2-carbonsäure-methylester reagierte mit dem Methyleniminiumjodid bevorzugt in α -Stellung.

Diese Erfahrungen führten schliesslich zum Konzept eines α,α' -disubstituierten Pyrrolderivats als Ausgangsprodukt; dabei soll einer der beiden Substituenten ein π -Donor und der andere ein π -Acceptor sein, um die Regioselektivität der beiden Methylenierungsschritte zu ermöglichen. Die zusätzlichen, an die beiden α -Substituenten zu stellenden Forderungen lassen sich am besten an dem als Ausgangsprodukt gewählten 5-Chlor-pyrrol-2-carbonsäure-methylester erläutern: Der Chlorsubstituent soll als π -Donor die erste Methylenierungsreaktion regioselektiv in die Stellung 4 dirigieren und in einer Syntheschlussphase durch katalytische Hydrierung entfernbare sein; von der Methoxycarbonylgruppe war zu erhoffen, dass sie (als π -Acceptor) die zweite Methylenierungsstufe nicht verhindert, im übrigen jedoch generell zur Stabilisierung der pyrrolischen Synthesezwischenprodukte beiträgt und am Schluss entweder reaktiv in eine Hydroxymethylgruppe überführbar sein wird oder (nach Esterspaltung) decarboxylativ entfernt werden kann.

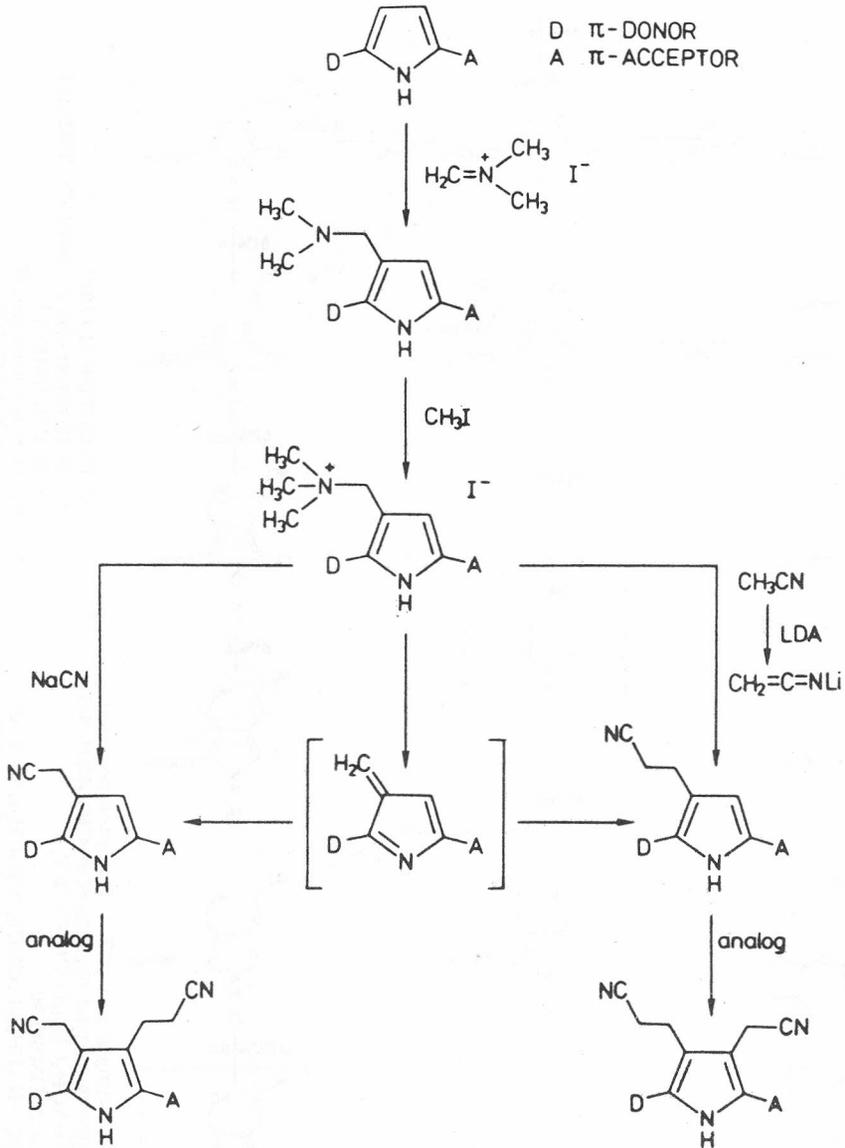
Schema 3 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Synthesestufen. Das Ausgangsprodukt **5** wurde durch Chlorierung von Pyrrol-2-carbonsäure-methylester mit *tert.*-Butylhypochlorit nach Literaturvorschrift¹⁸, jedoch unter Abänderung[†] des Vorgehens bei der Produktisolierung hergestellt. Die Methylenierungsstufe **5** \rightarrow **6** lässt sich durch einfaches Erhitzen von **5** in 1,2-Dichlorethan mit dem (in diesem Lösungsmittel schwerlöslichen) Methyleniminiumjodid erreichen; im optimierten Verfahren wird die Reaktion in Gegenwart von etwas mehr als einem Äquivalent Triäthylamin in Methylenchlorid durchgeführt, wobei das Mannich-Salz gelöst, die Reaktion viel rascher und die Ausbeute an **6** annähernd quantitativ ist. Gemäss den spektroskopischen Daten des kristallisierten Reaktionsprodukts (vgl. exp. Teil) erfolgt die Methylenierung mit hoher Regioselektivität dass dem Produkt tatsächlich die erwartete Konstitution des in Stellung 4 substituierten Derivats zukommt, folgt aus der an einem der Folgeprodukte durchgeführten ¹H-NMR-NOE-Analyse (vgl. unten). Methyljodid bei Raumtemperatur fällt aus einer Lösung von **6** in Äther das entsprechende Trimethylammoniumsalz aus, welches, mit

* Vgl. die bevorzugt in β -Stellung erfolgende, offenbar sterisch kontrollierte Formylierung des *N*-(*tert.*)-Butyl-pyrrols¹³.

** Nach Abschluss der hier beschriebenen Versuche erschien eine Arbeit von Muchowski und Solas¹⁴, in welcher gezeigt wurde, dass das Prinzip der sterischen Abdeckung pyrrolischer α -Stellungen durch *N*-Triisopropyl-Silylierung experimentell realisierbar ist. Diesen Befund verwertend, haben wir kürzlich eine vereinfachte Variante der Synthese des Pyrrolderivats **10** ausgearbeitet; hierüber werden wir zu einem späteren Zeitpunkt berichten¹⁵. Über weitere neue Beispiele der Begünstigung der β -Substitution gegenüber der α -Substitution bei Pyrrolderivaten vgl. z. B. lit.¹⁶.

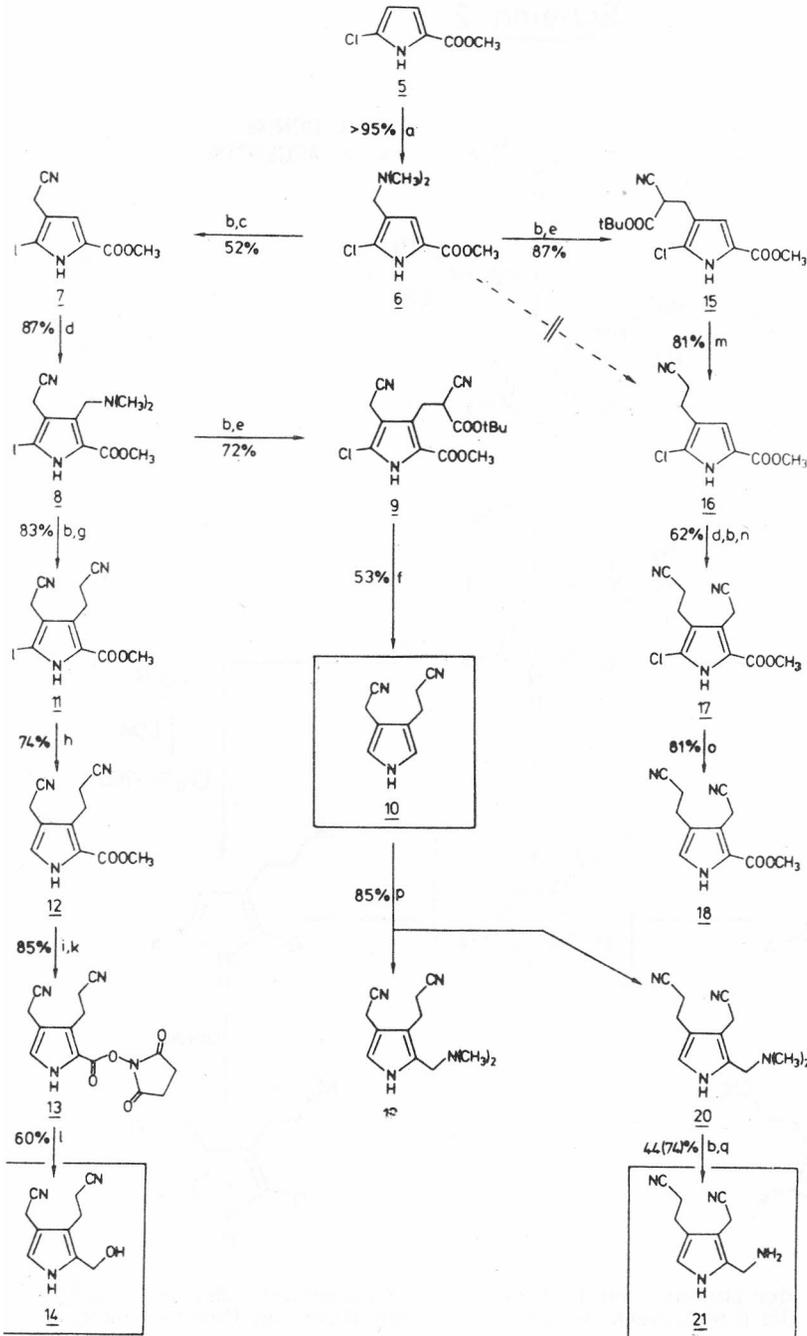
† Höher chlorierte Nebenprodukte lassen sich (auf Grund ihrer höheren NH-Acidität) durch Extraktion ätherischer Lösungen des Reaktionsprodukt-Gemisches mit wässrigem Trinatriumphosphat abtrennen, während das gewünschte Chlorpyrrol **5** mit 2 M Natronlauge extrahiert und damit von unumgesetztem Ausgangsprodukt und einem isomeren Monochlorpyrrol getrennt werden kann (Ausb. 64%).

Schema 2



Synthesekonzept der stufenweisen Einführung von Cyanmethyl- und β -Cyanäthyl-Seitenketten in die β -Stellungen des Pyrrolkerns mit Hilfe von Dimethyl-methylen-iminiumjodid.

Schema 3



Reaktionsbedingungen (RT = Raumtemperatur).

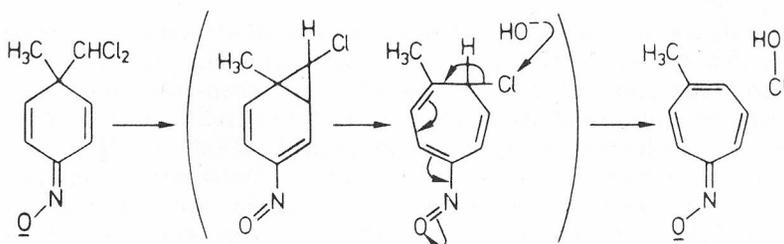
- a) $\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-/\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}/\text{N}_2/\text{RT}$
 b) $\text{MeJ}/(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{RT}$
 c) $\text{NaCN}/\text{DMSO}/90^\circ$
 d) $\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-/\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}/\text{ca. } 60^\circ$
 e) $\text{NaH}/\text{Cyanessigsäure-tert.-butylester}/\text{DMSO}/50^\circ$
 f) $\text{LiH}/\text{pTSAH}/\text{Chinolin}/190^\circ$
 g) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{LDA}/\text{THF}/-100^\circ \rightarrow -78^\circ$
 h) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{C})/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NaOAc}/\text{RT}$

- i) $\text{KOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}/\text{RT}$
 k) $\text{N-Hydroxysuccinimid}/\text{DCC}/\text{THF}/\text{RT}$
 l) $\text{NaBH}_4/\text{THF}/\text{RT}$
 m) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Chinolin}/160^\circ$
 n) $\text{NaCN}/\text{DMF}/\text{RT}$
 o) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{C})/\text{Diisopropyläthylamin}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{RT}$
 p) $\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-/\text{CH}_2\text{NO}_2/\text{RT}$
 q) $\text{NH}_3(\text{fl.})/-65^\circ \rightarrow -33^\circ$

Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid* bei 90° umgesetzt, das 4-Cyanmethylpyrrol-Derivat **7** ergibt. Die Stufen **5** → **7** sind zu Nachschubzwecken ohne Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt worden; dabei lagen die Gesamtausbeuten zwischen 50 und 70%.

Die zweite Methylenierung, d. h. jene in Stellung 3, benötigte deutlich energiereichere Reaktionsbedingungen als die erste, was im Hinblick auf die hier nun stärker zum Zuge kommende Desaktivierung des Pyrrolkerns durch die Methoxycarbonylgruppe nicht überrascht (vgl. Reaktionsbedingungen a) versus d)). In orientierenden Versuchen liess sich zwar nach Quaternisierung von **8** die Propionitrilseitenkette auf dem ursprünglich erhofften direkten Wege, d. h. durch Umsetzung des Trimethylammonium-Salzes mit dem Lithium-Salz des Acetonitrils einführen (vgl. unten), als experimentell weniger heikel erwies sich indessen die Substitution der Trimethylammoniumgruppe mit dem Enolat des Cyanessigsäure-*tert.*-butylesters in Dimethylsulfoxid **8** → **9**. Die daraufhin angestellten Versuche zur selektiven Entfernung der *tert.*-Butyloxycarbonylgruppe via azidolytische Esterspaltung und Decarboxylierung mündeten dann vorab einmal in eine ergiebige einschrittige Herstellung des β -Cyanmethyl- β' -cyanäthyl-pyrrols **10** ein. Erhitzte man nämlich **9** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Chinolin, so wurde trotz scharfem Ausschluss von Wasser nicht nur die *tert.*-Butoxycarbonylgruppe, sondern zum Teil immer auch die Methoxycarbonylgruppe entfernt. Zugabe von Lithiumjodid in der Absicht, die Abspaltung der Methoxycarbonylgruppe vollständig zu gestalten (halolytische Spaltung von Methylestern¹⁹), lieferte ein Produktgemisch, das unerwarteterweise auch das dechlorierte Pyrrol **10** enthielt. Diese Dechlorierung erschien nachträglich im Sinne des Schemas 4 plausibel** und deshalb wurde die Umsetzung auf folgendes Ergebnis hin optimiert: Erhitzen des Diesters **9** in Chinolin (190°) in Gegenwart von zwei Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäure und drei Äquivalenten Lithiumjodid (Trihydrat) ergibt unter zweifacher Esterspaltung, zweifacher Decarboxylierung und reduktiver Dechlorierung das Pyrrolderivat **10** in rund 50% Ausbeute. Mit diesem zweifach α, α' -defunktionalisierten Pyrrolderivat war ein Produkt gewonnen, das zwar konstitutionell von der ursprünglich angestrebten Zielverbindung **14** abwich, das sich jedoch in der Folge als hervorragende Ausgangs-

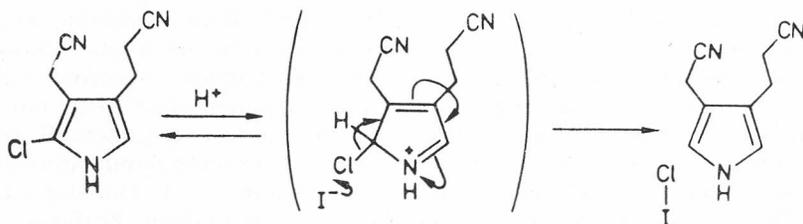
* In protischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser waren die Ausbeuten an **7** gering.



** Eine verwandte und damals ebenfalls unerwartete Dechlorierung war uns vor rund drei Jahrzehnten schon einmal begegnet²⁰ (vgl. nachstehendes Formelschema).

verbindung für die präparative Gewinnung des Uroporphyrinogen(Typ III)-octanitrils *via* das statistische Gemisch der vier Octanitril-Isomeren (vgl. **4a—d**) erwies (vgl. unten und lit. 21).

Schema 4



Einen präparativen Weg zum ursprünglichen Zielprodukt **14** zeigt die Reaktionsfolge **8** → **11** → **12** → **13** → **14** (Schema 3). Das Problem, welches den direkten Aufbau der Propionitrilseitenkette durch Umsetzung des Trimethylammoniumsalzes von **8** mit dem Lithiumsalz von Acetonitril ursprünglich zu einer präparativ heiklen Operation machte, rührte von der begrenzten Stabilität des Lithium-acetonitrilats bei Reaktionstemperature über ca. -70° her. In der optimierten Ausführungsform, d. h. Herstellung des Lithium-acetonitrilats aus Acetonitril und LDA in viel THF bei -78° , Abkühlung auf ca. -100° , Zugabe eines ca. 5-fachen Unterschusses an (festem) Ammoniumsalz und Reaktionsbeendigung bei ca. -80° , wurden schliesslich reproduzierbare Ausbeuten um 80% erzielt.

Der durch hydrogenolytische Dechlorierung von **11** (H_2 , Pd—C, Natriumacetat) problemlos gewonnene Methylester **12** bot die günstige Gelegenheit einer Konstitutionsbestätigung: 1H -NMR-NOE-differenzspektroskopisch beobachtet man bei Einstrahlung auf das Dublett des pyrrolischen Vinylprotons (6,95 ppm) starke NOE's auf sowohl das (NH)-Protonensignal bei 9,15 ppm, als auch auf das (CH_2)-Singlett der Acetonitril-Seitenkette bei 3,64 ppm, jedoch keinen Effekt auf die beiden (CH_2)-Triplett-Signale der Propionitril-Seitenkette. Vorgreifend sei hier erwähnt, dass die entsprechenden Beobachtungen im Falle des isomeren Methylesters **18** (Schema 3) gerade umgekehrt sind, so dass über die Korrektheit der Konstitutionszuordnung des regioselektiven Methylierungsschritts **5** → **6** und damit der gesamten Reaktionssequenz kein Zweifel besteht.

Die Aufgabe der selektiven Reduktion der Methoxycarbonylgruppe von **12** neben den beiden Nitrilgruppen war insofern nicht trivial, als einerseits die Elektrophilie einer Pyrrolkern-gebundenen Carbonsäureestergruppe durch konjugative Stabilisierung merklich reduziert sein sollte, und andererseits für das angezielte Reduktionsprodukt **14** eine hohe Labilität der Hydroxymethylgruppierung gegenüber elektrophil induzierter Dissoziation der Hydroxylgruppe vorauszusehen war. Orientierende Versuche mit Lithiumborhydrid²² blieben erfolglos. Als Lösung des Problems erwies sich die Umwandlung der aus **12** durch alkalische Hydrolyse erhältlichen Carbonsäure in ihren *N*-Hydroxy-succinimidylester und anschliessende Reduktion der aktivierten Estergruppe mit Natriumborhydrid gemäss einem von Nikawa und Shiba²³

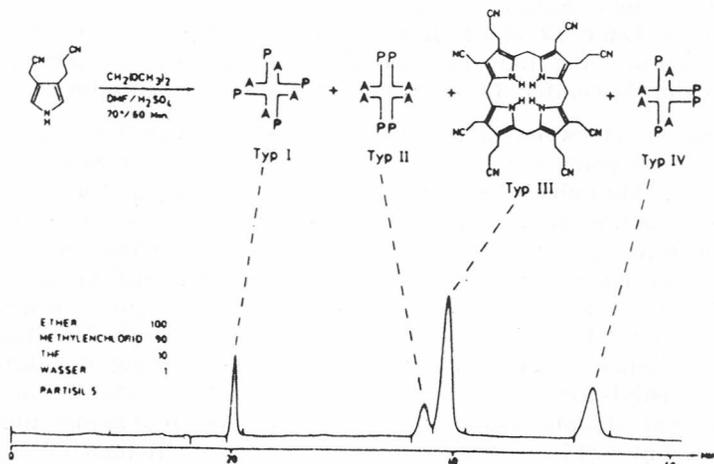
empfohlenen Vorgehen. Die Zielverbindung **14** ist, obwohl kristallin, in der Tat eine sehr labile Substanz, die sich beim Aufbewahren leicht verändert. Der aktivierte Ester **13** stellt demgegenüber eine relativ stabile (ebenfalls kristalline) Verbindung dar; bei der Herstellung grösserer Mengen von **14** ist deshalb der Vorläufer **13** die geeignete Aufbewahrungsform.

Bemerkenswerterweise gelang es nicht, den Direktaufbau einer Propionitrilkette via Umsetzung mit Lithiumacetonitrilat auf das Trimethylammoniumsalz des ersten Methylierungsprodukts **6** zu übertragen. Unter den für die Stufe **8** → **11** optimierten Reaktionsbedingungen gab das *N*-Methylierungsprodukt von **6** mit Lithium-acetonitrilat ein komplexes Gemisch, aus welchem einzig das aus einer Addition von Diisopropylamin (LDA) an das intermediäre Azafulvenderivat sich ableitende Produkt isoliert wurde. Weder der Zusatz von HMPA, Lithiumjodid oder Cu(I)jodid, noch die Stabilisierung des carbanionischen Reaktionspartners durch Verwendung der Lithiumsalze von Trimethylsilyl-acetonitril²⁴ führten zum Erfolg; im letztgenannten Experiment war das Hauptprodukt wiederum das Diisopropylamin-Addukt. Eine Deutung des unterschiedlichen Verhaltens der beiden Reihen dürfte sich auf eine entsprechend unterschiedliche Reaktivität der beiden entsprechenden Azafulven-Zwischenprodukte zu beziehen haben; doch scheinen uns die vorliegenden experimentellen Beobachtungen zu sporadisch und die Frage zu komplex, als dass wir uns auf eine Interpretation festlegen könnten*. Präparativ wurde das Problem durch Umsetzung von **6** (nach Quaternisierung) mit dem Natrium-enolat von Cyanessigsäure-*tert.*-butylester in DMSO bei 50° gelöst. Bei nunmehr höherer Reaktionstemperatur (50°) gelang die Substitution **6** → **15** in 87% Ausbeute. Am Substrat **15** wurden nun auch Bedingungen aufgefunden, welche eine selektive Spaltung und Decarboxylierung der *tert.*-Butylestergruppe neben der Methoxycarbonylgruppe herbeiführen, nämlich einstündiges Erhitzen von **15** auf 160° in Chinolin unter langsamen Eintropfen katalytischer Mengen konz. Schwefelsäure. In den (früheren) Experimenten zur Esterspaltung des *tert.*-Butylester-Derivats **9** war seinerzeit dieses Vorgehen nicht getestet worden; nachträglich ist anzunehmen, dass damit der direkte Übergang **9** → **11** wohl auch zu erreichen wäre.

Die Fortsetzung der Reaktionsfolge **15** → **16** über **17** zum Cyanmethylcyanäthyl-carbonsäure-methylester **18** mit der in Vergleich zu **12** isomeren Anordnung der beiden cyantragenden Seitenketten verlief analog zu bereits erörterten Syntheseschritten, wobei lediglich die Bedingungen der hydrogenolytischen Dechlorierung eine Änderung erforderten. Die Lage der Methoxycarbonylgruppe in **18** entspricht der Lage der Aminomethylgruppe im Porphobilinogen-dinitril **21**. Die Überführbarkeit von **18** in **21** (Reduktion des Succinimidylesters, Ammonolyse des *N,O*-Diacetats der Hydroxymethylverbindung) ist in orientierenden Versuchen zwar nachgewiesen, die Reaktionsfolge jedoch nicht optimiert worden; Grund hierfür war die Priorität, die man der Bearbeitung der Verbindung **10** gab, da inzwischen dieses Pyrrolderivat sich von den drei prä-uroporphinoiden Monopyrrolvorläufern **10**, **14** und **21**

* Eine Deutung hätte auch die in einer späteren Publikation zu beschreibende Tatsache zu berücksichtigen, dass das Trimethylammoniumsalz des 3-Dimethylamino-methyl-4-cyanmethyl-pyrrols mit Lithium-acetonitrilat normal reagiert.

Schema 5



Tetrameroidisierung von Desaminomethyl-porphobilinogen-dinitril; HPL-Chromatogramm des Reaktionsrohprodukts (vgl. Literaturzitat 15).

als das präparativ offensichtlich am leichtesten zugängliche und für die Synthese des Uroporphyrinogen-octanitrils **1** geeignetste Ausgangsprodukt erwiesen hatte. Kristallines Porphobilinogen-dinitril **21*** wurde übrigens auf einfache Weise auch ausgehend von **10** erhalten, nämlich durch Umsetzung mit Methyliden-iminiumjodid zu einem Gemisch der isomeren Methylierungsprodukte **19** und **20** (Verhältnis um $\geq 1 : \leq 1$), chromatographische Trennung der beiden Isomeren, *N*-Methylierung von **20** mit Methyljodid und anschließende Ammonolyse. Die Konstitutionszuordnung der beiden isomeren Dimethylamino-Derivate **19** und **20** ergab sich aus einfachen $^1\text{H-NMR}$ -Entkopplungsexperimenten (vgl. exp. Teil).

Von den Ergebnissen der Untersuchungen zur Tetrameroidisierung der hier beschriebenen prä-uroporphinoiden Monopyrrolvorläufer wird zusammen mit einer vereinfachten Herstellung des Vorläufers **10** aus unsubstituiertem Pyrrol (vgl. Fussnote ** s. 630) in einer später erscheinenden Arbeit¹⁵ berichtet werden. Das Schema 5 mit seinem HPL-Chromatogramm eines Tetrameroidisierungs-Rohprodukts gibt eine Vorausschau auf den Kern der in jener Arbeit zu beschreibenden Ergebnisse: dadurch, dass man in der Octanitril-Reihe arbeitet, wird die direkte chromatographische Trennung der vier strukturisomeren Uroporphyrinogen-Typen I—IV erstmals möglich. Damit wird der Weg über das leicht zugängliche statistische Gemisch der vier Uroporphyrinogen-octanitrile nicht nur ein präparativer Zugang zum Uroporphyrinogen(Typ III)-octanitril **1**, sondern auch zu Vertretern aus allen vier Reihen uroporphinoider Verbindungen.

* Über neuere nicht-enzymatische Synthesen des Porphobilinogens vgl. lit. 25.

EXPERIMENTELLER TEIL

Vorbemerkungen

Abkürzungen: RT: Raumtemperatur; HV: Hochvakuum; RV: Rotationsverdampfer. — THF: destilliert über Na/Benzophenon; BuLi: 1.6M Lösungen in Hexan (Fluka) titriert nach lit. 26; Acetonitril: destilliert über Calciumhydrid; Dimethyl-methyliden-iminiumjodid hergestellt nach lit. 11. — UV/VIS λ_{\max} [nm] (ϵ), sh = Schulter. IR: s = stark, m = mittel, w = schwach, sh = Schulter. NMR: chemische Verschiebung in ppm bezogen auf TMS ($\delta = 0$) als internen Standard, Kopplungskonstanten J [Hz]; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breites Signal. Massenspektren: Ionisationsenergie 70 eV. — Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) und DC-Fertigplatten, Aluminiumoxid F₂₅₄ Typ E (Merck), Schichtdicke 0,25 mm. Säulenchromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 0,063–0,200 mm (Merck); Alox III = Aluminiumoxid basisch Aktivität III (Woelm). Schmelzpunkte: im offenen Röhrchen, Werte nicht korrigiert.

5-Chlor-4-(dimethylamino)methyl-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (6)

Chlorpyrrol 5 (6,00 g, 37,6 mmol) und Dimethyl-methylideniminiumjodid (7,38 g, 39,9 mmol) wurden in einem trockenen 100-ml-Zweihalskolben unter Stickstoff in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Man gab 7 ml (50 mmol) Triäthylamin zu, wobei sich das Mannich-Salz löste und die Lösung sich schwach erwärmte. Nach 3 Std. Rühren wurde dreimal mit je 50 ml 1M Natriumcarbonatlösung geschüttelt, die wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und am RV eingengt. Reste von Triäthylamin entfernte man durch mehrmaliges Einengen aus Methylenchlorid/Hexan. Nach Trocknen des gelbbraunen Rückstandes (HV/18 Std.) erhielt man 8,1 g (> 95%) Pyrrol 6 vom Smp. 99–105°, welches ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. — Die analytischen Daten stammen von einer Probe, die aus Äthylacetat/Hexan kristallisiert und bei 0,07 Torr/120° sublimiert worden war. — Smp. 102–104°. — IR (CHCl₃): u. a. 3440 m, 3255 w, 2980 m, 2955 m, 2860 m, 2823 m, 2780 m, 1702 sh, 1693 s, 1573 w, 1475 sh, 1469 m, 1441 s, 1404 m, 1360 sh, 1344 m, 1308 w, 1272 w, 1173 w, 1097 w, 1067 w, 1040 w, 1008 m, 940 w cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): 2,24 (s, 6H, (H₃C)₂-N), 3,38 (s, 2H, H₂C-C(4)), 3,81 (s, 3H, H₃C-O), 6,82 (s, 1H, HC(3)), 8,2–9,8 (1H, NH). — ¹³C-NMR (CDCl₃): 44,6 (q, 2CH₃-N), 51,6 (q, CH₃-O), 53,5 (t, CH₂-C(4)), 117,3 (d, C-3), 117,9 (s, C-4), 120,1/120,9 (2s, C-2, C-5), 161,1 (s, CO). — MS: 218 (31), 217 (10), 216 (63, M⁺), 215 (10), 185 (14), 183 (30), 174 (25), 173 (13), 172 (66), 149 (23), 142 (37), 141 (11), 140 (100, M⁺-CH₃OH-(CH₃)₂N) etc. — R_f (Alox, CH₂Cl₂) = 0,10, R_f (Alox, Hexan/EtOAc 1 : 1) = 0,28.

C₉H₁₃ClN₂O₂ ber.: C 49,89; H 6,05; N 12,93%

gef.: C 49,80; H 6,02; N 12,76%

5-Chlor-4-cyanmethyl-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (7)

Pyrrol 6 (8,1 g, 37,3 mmol) wurde unter Stickstoff in 30 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 30 ml Äther auf 0° gekühlt. Man gab 7 ml (113 mmol) Methyljodid in 30 ml Äther zu und entfernte das Kühlbad. Nach 2 Std. Rühren wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und zweimal mit 50 ml Äther gewaschen. Nach Trocknen am HV (18 Std.) erhielt man 13,45 g eines beinahe weissen Pulvers, das man im Stickstoffgegenstrom portionenweise zu einer Lösung von 2,1 g (43 mmol) Natriumcyanid in 20 ml DMSO bei 90° gab. Die Reaktion lief dabei unter starker Gasentwicklung (Trimethylamin) ab. Man rührte weitere 2 Std. bei 90°, wobei sich die Lösung dunkel färbte, verdünnte mit 100 ml Äthylacetat und schüttelte nacheinander mit 3 × 50 ml Wasser, 3 × 50 ml 2M Salzsäure und 3 × 50 ml ges. Kochsalzlösung. Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit 100 ml Äthylacetat gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat, Einengen am RV und Trocknen am HV sublimierte man das Rohprodukt (5,66 g) bei 0,01 Torr/110°: 3,38 g (52%) nach DC und ¹H-NMR-Spektrum einheitliches Cyanmethylpyrrol 7 vom Smp. 155–156°. — Die analytischen Daten stammen von einer Probe, die durch zweifache Kristallisation aus Äthylacetat/Hexan gereinigt und 24 Std. am HV getrocknet wurde. — IR (CHCl₃): u. a. 3440 m, 3245 m, 2960 w,

2260 w, 1710 s, 1692 s, 1580 w, 1480 m, 1450 sh, 1443 s, 1410 m, 1350 m, 1332 w, 1304 m, 1103 w, 1060 w, 1005 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,50 (s, 2H, $\text{H}_2\text{C-CN}$), 3,84 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-O}$), 6,88 (d, $J = 2$, 1H, HC(3)), 9,6–10,6 (1H, NH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14,6 (t, $\text{CH}_2\text{-CN}$), 52,0 (q, $\text{CH}_3\text{-O}$), 110,6/117,0/119,1/121,4 (4s, C-2,4,5, CN), 115,6 (d, C-3), 160,9 (s, CO). — MS: 200 (26), 199 (9), 198 (83, M^+), 169 (24), 168 (28), 167 (63), 166 (100, $\text{M}^+\text{-CH}_3\text{OH}$) etc. — R_f (Alox, CH_2Cl_2) = 0,30, R_f (Alox, Hexan/EtOAc 1 : 1) = 0,34.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ ber.: C 48,38; H 3,55; N 14,10; Cl 17,85%
gef.: C 47,94; H 3,55; N 13,74; Cl 17,41%

5-Chlor-4-cyanmethyl-3-(dimethylamino)methyl-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (8)

Pyrrol **7** (8,00 g, 40,3 mmol) und Dimethyl-methyliden-iminiumjodid (8,98 g, 48,5 mmol) wurden unter Stickstoff mit 150 ml Chloroform versetzt, wobei das Pyrrol in Lösung ging. Man gab 10 ml (72 mmol) Triäthylamin zu, wobei sich das Mannich-Salz löste, und kochte 24 Std. unter Rückfluss. Die Reaktionslösung wurde mit 3×300 ml ges. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, die wässrigen Phasen wurden mit 2×150 ml Methylchlorid gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat getrocknet und am RV eingengt. Reste von Triäthylamin entfernte man durch wiederholtes Einengen aus Methylchlorid/Hexan. Danach filtrierte man mit Äthylacetat über 50 g Alox III und erhielt nach Einengen am HV 9,0 g (87 %) eines schwach braunen Festkörpers vom Smp. 114–115°, welcher ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde. — Die analytischen Daten stammen von einer Probe, die nach Kristallisation aus Äthylacetat/Hexan für 14 Std. am HV getrocknet worden war. — Smp. 120–121°. — IR (CHCl_3): u. a. 3440 m, 3380–3200 w, 2980 w, 2955 w, 2865 w, 2825 w, 2775 m, 2255 w, 1720 m, 1690 s, 1580 w, 1500w, 1447 s, 1416 s, 1360 m, 1334 w, 1308 w, 1178 w, 1160 w, 1128 m, 1098 w, 1058 m, 1043 w, 1042 m, 970 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,19 (s, 6H, $2\text{H}_3\text{C-N}$), 3,68 (s, 4H, $\text{H}_2\text{C-C}(3)$, (4)), 3,84 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-O}$), kein NH beobachtet. — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13,2 (t, $\text{CH}_2\text{-CN}$), 45,2 (q, $2\text{CH}_3\text{-N}$), 51,7 (q, $\text{CH}_3\text{-O}$), 53,4 (t, $\text{CH}_2\text{-N}$), 111,2/117,2/119,2/119,6/128,1 (5s, Ring-C, CN), 161,4 (s, CO). — MS: 257 (8), 256 (4), 255 (22, M^+), 242 (13), 241 (11), 240 (100, $\text{M}^+\text{-CH}_3$) etc. — R_f (Alox, CH_2Cl_2) = 0,13, R_f (Alox, Hexan/EtOAc 1 : 1) = 0,27, R_f (Alox, Äther) = 0,36.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ber.: C 51,67; H 5,52; N 16,43; Cl 13,86%
gef.: C 51,32; H 5,44; N 16,00; Cl 14,19%

3-(3^t-Butoxycarbonyl-3^c-cyanäthyl)-5-chlor-4-cyanmethyl-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (9)

Eine unter Stickstoff hergestellte Lösung von 9,0 g (35,2 mmol) Pyrrol **8** in 100 ml Methylchlorid wurde mit 100 ml Äther verdünnt, auf 0° abgekühlt, mit 11 ml (177 mmol) Methyljodid in 100 ml Äther versetzt und 24 Std. bei RT gerührt. Der ausgefallene Festkörper wurde abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und am HV für 5 Std. getrocknet; 13,0 g schwach gelbes Pulver. Eine Suspension von 3,2 g (134 mmol) Natriumhydrid in 100 ml DMSO wurde unter Eiskühlung im Stickstoffgegenstrom mit 23 ml (163 mmol) Cyanessigsäure-tert.-butylester versetzt. Nach 1 Std. Rühren bei RT wurde im Stickstoffgegenstrom das oben beschriebene Rohprodukt zugegeben und 2 Std. unter Stickstoff auf 50° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml Äthylacetat verdünnt, mit 3×300 ml 2M Salzsäure und 3×300 ml ges. Kochsalzlösung ausgeschüttelt, und die wässrigen Phasen wurden mit 2×200 ml Äthylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden am RV eingengt und bei 0,01 Torr/100° im Kugelrohr destilliert. Der Rückstand (11,9 g) wurde aus Hexan/Äthylacetat (100 ml : 40 ml) kristallisiert; 9,5 g Pyrrol **9**. Aus der Mutterlauge konnte durch Einengen bei 100°/0,01 Torr, Filtration an Alox III mit Methylacetat/Hexan 1 : 1 und Kristallisation aus Äthylacetat/Hexan weiteres Produkt gewonnen werden: total 10,3 g (72%) Produkt **9** vom Smp. 80–90° (Zersetzung). — Zur Analyse gelangte eine zweimal umkristallisierte, für 48 Std. am HV getrocknete Probe, die 0,18 Äquiv. Hexan enthält. — IR (CHCl_3): u. a. 3435 m, 3360–3140 w, 2980 m, 2960 m, 2930 w, 2255 w, 1740 s, 1574 w, 1500 w, 1444 s, 1418 m, 1396 w, 1372 m, 1345 m, 1280 m, 1150 s, 1125 m, 1048 m, 970 w, 900 cm^{-1} .

— $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,46 (s, 9H, *t*-Butyl), 3,22/3,44 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 14$, $J_{\text{AX}} = 19$, $J_{\text{BX}} = 12$, 2H, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(3)$), 3,62 (s, 2H, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(4)$), 3,80 (X-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AX}} = 19$, $J_{\text{BX}} = 12$, 1H, $\text{HC}-\text{CN}$), 3,87 (s, $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$), 9,1–9,5 (1H, NH). Dazu Signale bei 0,87 und 1,25 (0,18 eq. Hexan). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 12,8 (t, $\text{CH}_2-\text{C}(4)$), 25,5 (t, $\text{CH}_2-\text{C}(3)$), 27,8 (q, *t*-Butyl), 39,1 (d, $\text{CH}-\text{CN}$), 52,1 (q, CH_3-O), 84,6 (s, *t*-Butyl), 111,1/116,8/119,3/119,8/125,2 (5s, Ring-C, 2CN, 1 Signal nicht sichtbar), 160,4/164,5 (2s/CO). Dazu Signale bei 14,1/22,7/31,6 (n-Hexan). — MS: 352 (0,2), 351 (2, M⁺), 295 (16), 278 (11), 219 (11), 213 (18), 211 (55), 179 (23), 57 (100, C_4H_9) etc. — R_f (Alox, CH_2Cl_2) = 0,30, R_f (Alox, Hexan/EtOAc 1 : 1) = 0,33, R_f (Alox, Äther) = 0,39.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$ ber.: C 54,63; H 5,16; N 11,94; Cl 10,08%
 gef.: C 55,69; H 5,66; N 11,24; Cl 9,68%
 ber.*: C 55,87; H 5,63; N 11,43; Cl 9,64%

3-(3²-Cyanäthyl)-4-cyanmethyl-pyrrol (Desaminomethyl-porphobilinogen-dinitril) (10)

Diester **9** (4,00 g, 11,4 mmol), Lithiumjodid (6,41 g, 34,1 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (4,33 g, 22,8 mmol) wurden in 85 g Chinolin für 45 Min. auf 190° erhitzt, wobei ein langsamer Stickstoffstrom durch die Lösung geblasen wurde. Die Lösung färbte sich unter Gasentwicklung tiefschwarz. Nach dem Abkühlen wurde mit 300 ml Äthylacetat verdünnt und mit 3 × 200 ml 2M Salzsäure und 3 × 200 ml ges. Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen wusch man mit 2 × 300 ml Äthylacetat. Nach Einengen der organischen Phasen und Kugelrohrdestillation (0,01 Torr/160°) erhielt man 0,951 g (53%) Pyrrol **10**. Zur Analyse gelangte eine Probe, die einmal aus Äther/Hexan kristallisiert und für 18 Std. am HV getrocknet worden war. — Smp. 56–57°. — IR (CHCl_3): u. a. 3480 s, 3440 m, 3200 m, 2935 w, 2865 w, 2252 m, 1528 w, 1450 w, 1440 w, 1423 m, 1416 m, 1340 w, 1322 w, 1077 m, 912 cm^{-1} . — UV (EtOH): 214 sh (5600). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,60/2,84 (2t, $J = 7$, je 2H, CH_2 CH_2CN), 3,55 (d, $J = 1$, 2H, CH_2CN), 6,72 (m, 1H, $\text{HC}(2)$), 6,76 (m, 1H, $\text{HC}(5)$), 8,0–8,5 (1H, NH). Einstrahlen bei 2,84 ppm vereinfachte das Multiplett bei 6,72 ppm; Einstrahlen bei 3,55 ppm vereinfachte das Multiplett bei 6,76 ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14,2/18,7/21,1 (3t, 3 CH_2), 110,2/120,1 (2s, C–3,4), 117,1/117,4 (2d, C–2,5), 118,2/119,1 (2s, 2CN). — MS: 160 (3), 159 (26, M⁺), 120 (10), 119 (100, M⁺– CH_2CN) etc. — R_f (Alox, CH_2Cl_2) = 0,25, R_f (Alox, Hexan/EtOAc 1 : 1) = 0,21, R_f (Alox, Äther) = 0,26.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$ ber.: C 67,91; H 5,70; N 26,40%
 gef.: C 67,83; H 5,74; N 26,33%

5-Chlor-3-(3²-cyanäthyl)-4-cyanmethyl-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (11)

Einen heiss getrockneten 3-1-3-Halskolben versah man im Stickstoffstrom mit einem Kältethermometer sowie über den mittleren Hals mit einem PVC-Verbindungsstück, das in ein 25-ml-Kölbchen mit 7,00 g (17,60 mmol) quaternärem Salz von **8** (HV-getrocknet) führte. Man destillierte über Na/Benzophenon durch den dritten Hals 1,6 l THF ein, verschloss diesen mit einer Serumkappe und fügte mit einer Spritze 13,60 ml (96,8 mmol) Diisopropylamin (dest. NaH) zu. Diese Lösung wurde bei –25° mit 60,0 ml einer 1,62 M Lösung von BuLi in Hexan (96,8 mmol) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei dieser Temperatur kühlte man auf –78°, spritzte 7,0 ml (130 mmol) Acetonitril (vgl. Vorbemerkungen) zu und rührte 1 Std. bei –78°. Die farblose Lösung wurde auf –95° gekühlt, indem man flüssigen Stickstoff ins Kühlbad goss, worauf durch das Verbindungsstück das quaternäre Salz während 20 Min. portionenweise direkt in den Rührwirbel eingetragen wurde. Nach 4,5 Std. Rühren bei –78° wurde die nun klare Lösung mit 40 ml 2N wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequench und langsam auf RT gebracht. Natriumsulfat wurde zugefügt, die organische Phase eingengt, der Rückstand über Alox III ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 3 : 2) filtriert und nach Einengen am HV getrocknet: 4,02 g (ca. 16 mmol) Produkt **11** (91% Rohausbeute) als hellgelben Festkörper, das für die nachfolgende Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt werden konnte. Analoges Ansatz: Produkt gereinigt durch Kristallisation und Chromatographie der Mutter-

* Gehalt an 0,18 Äquiv. Hexan berücksichtigt

lauge in 83% Ausbeute. — Die analytischen Daten stammen von einer aus Äthylacetat/Hexan umkristallisierten Probe vom Smp. 160–162°. — UV (EtOH): 270 (12'000). — IR (CHCl₃): 3440 m, 3250 w, 2960 w, 2250 w, 1720 s, 1700 sh, 1575 w, 1445 s, 1415 s, 1300 s, 1130 m, 1060 m cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): 2,66 (t, *J* = 7, 2H, —CH₂CH₂CN), 3,15 (t, *J* = 7, 2H, —CH₂CH₂CN), 3,58 (s, 2H, —CH₂CN), 3,86 (s, 3H, —CO₂CH₃), 9,42 (br, 1H, NH). — ¹³C-NMR (CDCl₃): 12,8/18,2/21,4 (3t, —CH₂CN, —CH₂CH₂CN), 51,9 (q —CO₂CH₃), 110,9/116,6/119,0/119,1/117,5 (Ring-C, 2CN), 159,9 (s, —CO₂CH₃). — MS: 253 (12, M⁺ + 2), 252 (6, M⁺ + 1), 251 (41, M⁺), 219 (49), 211 (100, M⁺ —CH₂CN) etc. — R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 4 : 1) = 0,45.

C₁₁H₁₀N₃O₂Cl ber.: C 52,50; H 4,01; N 16,70; Cl 14,09%

gef.: C 52,42; H 3,98; N 16,60; Cl 14,26%

3-(3²-Cyanäthyl)-4-cyanmethyl-pyrrol-2-carbonsäure-methyl-ester (12)

In einem 1-1-Kolben wurde eine Lösung von 2,13 g (8,46 mmol) Pyrrol **11** und 1,39 g (16,92 mmol) Natriumacetat (Merck, p. a.) in 150 ml Methanol (Fluka, p. a.) mit 1,0 g Hydrierkatalysator (10% Pd/C) hydriert. Nach einer Stunde (DC: noch wenig Edukt) wurde mit einer zusätzlichen Portion (0,5 g) Katalysator während einer weiteren Stunde fertighydriert. Abfiltrieren und Auskochen des Katalysators unter Stickstoff mit Methanol, Eindampfen der Filtrate und Alox-III-Filtration (EtOAc) des Rückstandes ergab nach Einengen und Trocknen am HV 1,36 g (6,24 mmol, 74%) chlorfreies Pyrrol **12** als weissen Festkörper. Die analytischen Daten stammen von einer aus Äthylacetat/Hexan umkristallisierten Probe vom Smp. 145–146°. — IR (CHCl₃): u. a. 3440 m, 2950 w, 2850 w, 2245 w, 1720 sh 1700 s, 1570 w, 1520 w, 1440 m, 1410 w, 1340 w, 1270 s, 1135 m, 1090 w, 1045 w, 965 w cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): 2,67 (t, *J* = 7, —CH₂CH₂CN), 3,10 (t, *J* = 7, —CH₂CH₂CN), 3,64 (s, 2H, —CH₂CN), 3,88 (s, 3H, —CO₂CH₃), 6,95 (d, 1H, *J* = 3, CH (5)) 9,15 (br. 1H, NH). — NOE-Experiment: Einstrahlung auf das Vinylprotonsignal bei 6,95 ppm (HC (5)) bewirkt Signalverstärkung bei 3,64 (—CH₂CN) sowie bei 9,15 ppm (HN), jedoch keine Signalverstärkung bei 2,67 und 3,10 ppm (—CH₂CH₂CN). — ¹³C-NMR (CDCl₃): 14,3/18,3/21,0 (3t, —CH₂CN —CH₂CH₂CN), 51,6 (q, —CO₂CH₃), 114,3/117,7/119,5/120,6/126,2 (5s, C-2, 3, 4, 2CN), 121,0 (d, C-5), 160,6 (s, —CO₂CH₃). — MS: 217 (39, M⁺), 202 (49), 190 (10), 186 (20), 177 (100, M⁺—CH₂CN) etc. — R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 4 : 1) = 0,38.

C₁₁H₁₁N₃O₂ ber.: C 60,82; H 5,10; N 19,34%

gef.: C 60,58; H 5,20; N 19,14%

3-(3²-Cyanäthyl)-4-cyanmethyl-pyrrol-2-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidylester (13)

Eine Lösung von 800 mg (3,68 mmol) Pyrrol **12** in 22 ml THF wurde im Eisbad gekühlt, mit 22 ml 0,5 N wässriger KOH-Lösung versetzt und die Reaktionsmischung vier Tage unter Stickstoff bei RT gerührt (DC: kein Edukt mehr). Die hellgelbe Lösung brachte man unter Eiskühlung mit konzentrierter HCl auf pH < 1, sättigte mit Kochsalz und extrahierte dreimal mit Äthylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand am HV getrocknet: 790 mg rohe Pyrrolcarbonsäure als hellgrauen Festkörper. — Diese wurde zusammen mit 466 mg (4,05 mmol) N-Hydroxysuccinimid (Fluka, 97%) und 835 mg (4,05 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (Fluka, 99%) in 45 ml THF während 2 Tagen (DC-Kontrolle) bei RT unter Stickstoff gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexyl-harnstoff wurde abfiltriert, das Filtrat mit 4 g Kieselgel versetzt, eingedampft und am HV getrocknet. Der auf Kieselgel adsorbierte N-Hydroxysuccinimid-Ester **13** wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOAc 2 : 1) isoliert: 935 mg (85%) **13** als weisser Festkörper. — Zur Charakterisierung gelangte eine zweimal aus 2-Propanol umkristallisierte Probe vom Smp. 181–182,5°. — IR (KBr): u. a. 2245 w, 1760 s, 1735 s, 1725 sh, 1640 bw, 1570 w, 1517 w, 1450 w, 1408 m, 1273 m, 1215 s, 1083 s, 1050 w, 993 w, 978 w, 910 m, 748 w cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃CN): 2,62 (t, *J* = 8, 2H, —CH₂CH₂CN), 2,78 (s, 4H, Succinyl—CH₂CH₂—), 3,08 (t, *J* = 8, 2H, —CH₂CH₂CN), 3,68 (s, 2H, —CH₂CN), 7,15 (s br, 1H, H—C (5)). — ¹³C-NMR (Dioxan-d₈): 13,8/18,1/21,7 (3t, —CH₂CN, —CH₂CH₂CN), 25,9 (t, Succinyl —CH₂CH₂—), 116,0/116,8/118,6/120,2/131,4

(5s, C-2 3, 4, 2CN), 125,3 (d, C-5), 170,3 (s, —CO₂-Succinimidyl), 205,7/222,2 (2s, Imid-C). — MS: 300 (2, M⁺), 187 (12), 186 (100, M⁺-O-Succinimid) etc. — R_f (SiO₂, EtOAc) = 0,46.

C₁₄H₁₂N₄O₄ ber.: C 56,00; H 4,03; N 18,66%
gef.: C 55,70; H 4,15; N 18,49%

3-(3²-Cyanäthyl)-4-cyanmethyl-2-hydroxymethyl-pyrrol (14)

Im Stickstoffgegenstrom wurden bei 0° 720 mg (19,0 mmol) frisches Natriumborhydrid zu einer Lösung von 1140 mg (3,80 mmol) aktiviertem Ester **13** in 160 ml trockenem THF gegeben. Nach 7 Std. Rühren bei RT unter Stickstoff (DC: kein Edukt) versetzte man die nun milchig trübe Lösung mit 80 ml Methanol und 4 g Alox III und engte am RV zunächst während 30 Min. bei RT, dann bei ca. 40–45° Badtemperatur ein. Das zur Trockene eingedampfte Adsorbat wurde auf eine mit EtOAc/MeOH 15 : 1 präparierte 4 × 10 cm Alox-III-Säule aufgetragen und mit demselben Lösungsmittelgemisch eluiert. Nach Trocknen am HV erhielt man 432 mg (2,28 mmol, 60%) Hydroxymethyl-pyrrol **14**. — Die analytischen Daten stammen von einer aus Acetonitril/Äther kristallisierten Probe vom Smp. 103–104°. — IR (KBr): u. a. 2255 s, 1475 w, 1462 m, 1447 w, 1417 s, 1378 m, 1337 m, 1270 m, 1263 m, 1217 m, 1210 m, 1173 m, 1103 m, 1063 w, 990 s, 957 m, 927 m, 780 m, 767 m, 746 m, 718 m, 643 w, 620 m cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃OD): 2,62 (t, J = 7,2 H, —CH₂CH₂CN), 2,87 (t, J = 7,2 H, —CH₂CH₂CN), 3,67 (s, 2H, —CH₂CN), 4,54 (s, 2H, —CH₂OH), 6,69 (s, 1H, H—C (5)). — ¹³C-NMR (CD₃OD): 14,6/20,1/21,1 (3t, —CH₂CN, —CH₂CH₂CN), 56,1 (t, —CH₂OH), 112,2/117,2/120,8/121,6 (4s, C-3, 4, 2CN), 117,5 (d, C-5), 131,1 (s, C-2). — MS: 190 (5, M⁺ + 1), 189 (43, M⁺), 173 (3), 172 (22), 171 (4), 161 (4), 150 (9), 149 (100, M⁺-CH₂CN) etc. — R_f (SiO₂, EtOAc) = 0,39.

C₁₀H₁₁N₃O ber.: C 63,48; H 5,86; N 22,21%
gef.: C 63,26; H 5,86; N 22,18%

4-(4²-t-Butoxycarbonyl-4²-cyanäthyl)-5-chlor-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (15)

Eine Suspension von 1,73 g (72 mmol) Natriumhydrid in 162 ml trockenem DMSO wurde im Stickstoffgegenstrom mit 13,1 ml (90 mmol) Cyanessigsäure-tert.-butylester versetzt und auf 50° erwärmt, bis die Wasserstoffbildung nachliess. Dann wurden 6,477 g (18,06 mmol) quaternäres Salz von **6** (vgl. oben) unter Stickstoff zugegeben und die resultierende klare, hellgelbe Lösung während 3 Std. bei 50° gerührt. Das Reaktionsgemisch neutralisierte man anschliessend mit ca. 60 ml 1N HCl bei 0°, verdünnte mit 300 ml Wasser und extrahierte mit 4 × 135 ml Äthylacetat. Die organischen Phasen wurden nacheinander mit 50 ml Salzsäure und 50 ml ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Überschüssiger Cyanessigsäure-tert.-butylester wurde am HV bei 80° abdestilliert, das erhaltene viskose Öl in minimaler Menge Äthylacetat heiss gelöst und durch Zusatz von Hexan zur Kristallisation gebracht: 4,294 g (76%) Pyrrol **15**. Durch Konzentration der Mutterlauge und Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOAc 20 : 1) wurden weitere 0,644 g Produkt erhalten. Totale Ausbeute: 4,938 g (87%) Produkt **15**. — Die analytischen Daten stammen von einer aus Chloroform/Hexan kristallisierten Probe vom Smp. 119–120°. — IR (CHCl₃): 3440 m, 3250 m, 2980 m, 2955 m, 2940 sh, 2250 w, 1740 s, 1695 s, 1575 w, 1480 m, 1442 s, 1408 m, 1372 m, 1330 m, 1281 m, 1150 s, 1105 w, 1072 w, 1005 m cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): 1,48 (s, 9H, —C(CH₃)₃), 3,06 (m, 2H, —CH₂-), 3,59 (dxd, 1H, J = 6 und 8, —CH=), 3,85 (s, 3H, —CO₂CH₃), 6,87 (d, 1H, J = 3, HC (3)), 9,31 (br, 1H, NH). — MS: 314 (3, M⁺ + 2), 313 (1, M⁺ + 1), 312 (7, M⁺), 281 (1), 258 (3), 256 (7), 241 (2), 239 (6), 231 (2), 229 (6), 174 (32), 172 (99,6), 142 (15), 140 (44), 57 (100, C₄H₉).

C₁₄H₁₇N₂O₄Cl ber.: C 53,77; H 5,48; N 8,96; Cl 11,34%
gef.: C 53,56; H 5,49; N 8,81; Cl 11,77%

5-Chlor-4-(4²-cyanäthyl)-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (16)

Bei 160° wurden zu einer Lösung von **15** (4,938 g, 15,79 mmol) in Chinolin (48,2 ml, 408 mmol) 2 ml konz. H₂SO₄ getropft und 1 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Die erkaltete Lösung wurde mit 523 ml Äthylacetat verdünnt und

nacheinander mit 3 M Salzsäure (136 ml), 2N Salzsäure (2×50 ml) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der resultierende Rückstand einer Flash-Chromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10 : 1) unterworfen: 2,727 g (81%) decarboxyliertes Pyrrol **16**. — Die analytischen Daten stammen von einer aus Chloroform/Hexan umkristallisierten Probe vom Smp. 136–140°. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,56 (t, $J = 7$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2,80 (t, $J = 7$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 3,85 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6,82 (d, $J = 3$, 1H, HC (3)), 9,22 (br. 1H, NH). — MS: 214 (9, $\text{M}^+ + 2$), 213 (3, $\text{M}^+ + 1$), 212 (27, M^+), 183 (3), 181 (9), 174 (22), 172 (66), 142 (33), 140 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CN} - \text{CH}_3\text{OH}$).

5-Chlor-4-(4²-cyanäthyl)-3-cyanmethyl-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**17**)

Zu einer Mischung von **16** (684 mg, 3,22 mmol) und Mannich-Salz (1,211 g, 6,55 mmol) in 13 ml Chloroform wurden bei RT unter Stickstoff 1,1 ml (7,91 mmol) Triäthylamin gegeben. Die resultierende klare, orange Lösung wurde während 5 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 1N Salzsäure (ca. 17 ml) aufgenommen und mit Methylenchlorid (8 ml) gewaschen. Die Wasserphase wurde darauf mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung (ca 9 ml) basisch gemacht und viermal mit je 17 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. — Zu einer Lösung des Rohprodukts in 8 ml Äther und 4 ml Methylenchlorid wurden bei RT 1,0 ml (16,1 mmol) Methyljodid gegeben. Nach Rühren über Nacht (DC [Alox, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 3 : 2]: kein Edukt) entfernte man das Lösungsmittel sowie überschüssiges Methyljodid am RV. Der am HV getrocknete Rückstand wurde in DMF gelöst und mit Natriumcyanid (358 mg, 7,3 mmol) versetzt. Nach Rühren bei RT über Nacht gab man zu der nun klaren Lösung 240 ml Wasser, extrahierte mit 4×80 ml Äthylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 2×35 ml Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 8 : 1) unterworfen: 504 mg **17** (62% bezogen auf **16**). — Die analytischen Daten stammen von einer aus Chloroform/Hexan umkristallisierten Probe vom Smp. 137–138°. — IR (KBr): u. a. 2255 m, 2240 m, 1700 sh, 1685 s, 1567 w, 1500 w, 1447 s, 1413 s, 1350 w, 1260 s, 1233 m, 1200 m, 1140 m, 1060 w, 1017 w, 960 m, 920 w, 825 w, 767 m, 755 m, 727 m, 630 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,61 (t, 2H, $J = 7$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2,92 (t, 2H, $J = 7$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 3,92 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,01 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CN}$), 9,33 (br. 1H, NH). — MS: 253 (11, $\text{M}^+ + 2$), 252 (5, $\text{M}^+ + 1$), 251 (31, M^+), 222 (4), 221 (7), 220 (11), 219 (19), 213 (27), 211 (81), 181 (33), 179 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CN} - \text{CH}_3\text{OH}$) etc. — R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4 : 1) = 0,44.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ ber.: C 52,50; H 4,01; N 16,70; Cl 14,09%
gef.: C 52,46; H 4,05; N 16,56; Cl 14,36%

4-(4²-Cyanäthyl)-3-cyanmethyl-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**18**)

In einem 250-ml-Rundkolben wurde eine Lösung von 1,007 g (4,0 mmol) Chlorpyrrol **17** in einem Gemisch von Acetonitril (20 ml) und Methanol (20 ml) in Gegenwart von 1,008 g 10% Palladium auf Aktivkohle und *N*-Äthyldiisopropylamin (1,4 ml, ca. 2 mmol) 1 Std. bei RT hydriert. Man fügte 100 ml Acetonitril zu, um das Produkt vollständig zu lösen, filtrierte den Katalysator über Celite unter Stickstoff ab und wusch mit 2×20 ml heissem Methanol nach. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand einer Flash-Chromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4 : 1) unterworfen: 707 mg (81%) chlorfreies Pyrrol **18**. — Die analytischen Daten stammen von einer aus Chloroform/Hexan umkristallisierten Probe vom Smp. 129–130°. — IR (KBr): u. a. 2250 m, 2240 m, 1690 sh, 1670 s, 1577 s, 1513 s, 1457 s, 1447 sh, 1435 s, 1413 s, 1405 sh, 1360 m, 1330 s, 1320 s, 1300 m, 1278 s, 1240 s, 1207 m, 1192 s, 1147 s, 1097 s, 1030 s, 968 w, 942 w, 923 w, 910 m, 888 m, 814 m, 808 w, 782 m, 755 s, 725 m, 690 m, 630 w, 612 s, 532 m, 490 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,65 (t, $J = 7$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2,91 (t, $J = 7$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 3,91 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,98 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CN}$), 6,93 (d, $J = 3$, HC (5)), 9,13 (br s, HN). — NOE-Experiment: Einstrahlung beim Vinylprotonsignal bei 6,93 ppm (HC(5)) hat Signalverstärkung bei 2,65 und 2,91 ppm ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$) sowie bei 9,13 ppm (HN), nicht aber bei 3,98 ppm

(CH₂CN) zur Folge. — MS: 218 (3, M⁺ + 1), 217 (22, M⁺), 186 (13), 185 (20), 178 (7), 177 (69), 159 (3), 158 (2), 157 (4), 146 (10), 145 (100, M⁺ — CH₂CN — CH₃OH) etc. — R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 4 : 1) = 0,36.

C₁₁H₁₁N₃O ber.: C 60,82; H 5,10; N 19,34%
gef.: C 60,67; H 5,01; N 19,36%

*Umsetzung von Desaminomethyl-porphobilinogen-dinitril (10)
mit Dimethyl-methyliden-iminiumjodid*

Zu einer Lösung von 400 mg (2,16 mmol) Iminiumjodid in 20 ml Nitromethan gab man 268,5 mg (1,69 mmol) **10**, rührte während 3 Std. bei RT, verdünnte mit 150 ml Methylenchlorid und schüttelte dreimal mit gesättigter Natriumcarbonatlösung aus. Waschen der Wasserphasen mit 2 × 150 ml Methylenchlorid und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, Einengen am RV und Trocknen (12 Std./HV) ergab 401 mg des rohen Gemisches **19/20** (Isomerenverhältnis ca. 1 : 1, analytische Ausbeute ca. 86%), das gemäss ¹H-NMR-Spektrum nebst dem Produktgemisch nur noch ca 1 Äquiv. Nitromethan enthält. Trennung der Isomeren mittels Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Methanol (49 : 1, ammoniakgesättigt) und wiederholte Rechromatographie der Mischfraktionen ergab insgesamt 78,5 mg (22%) Pyrrol **19** und 69 mg (19%) langsamer eluierendes Pyrrol **20** mit den nachstehenden Daten.

3-(3²-Cyanäthyl)-4-cyanmethyl-2-(dimethylamino)methyl-pyrrol (19)

Probe zweimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert und 20 Std. am HV getrocknet, Smp. 72—73°. — IR (CHCl₃): u. a. 3460 s, 3360 w, 3200 w, 3130 w, 2980 m, 2950 s, 2885 s, 2825 s, 2780 s, 2250 m, 1525 w, 1468 m, 1457 s, 1421 m, 1360 m, 1172 m, 1143 w, 1097 w, 1080 w, 1040 w, 1020 m, 1008 m, 942 w, 914 w cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): 2,22 (s/6H, (H₃C)₂—N), 2,54 (t, J = 7, 2H, —CH₂CH₂CN), 2,82 (t, J = 7, 2H, —CH₂CH₂CN), 3,39 (s, 2H, H₂C—C(2)), 3,55 (d, J = 1, 2H, H₂C—C(4)), 6,70 (d, J = 2,5, 1H, HC (5)), 8,4—8,7 (1H, NH). — ¹³C-NMR (CDCl₃): 14,6/19,3/20,2 (3t, —CH₂CH₂CN, —CH₂CN), 45,2 (q, 2CH₃), 54,6 (t, CH₂—N), 110,5/115,6/118,8/119,7/127,9 (5s, C—2, 3, 4, 2CN), 116,4 (d, C—5). — MS: 217 (3), 216 (14, M⁺), 173 (14), 172 (100, M⁺ — (CH₃)₂N). — R_f (SiO₂, Äther/Methanol (NH₃) 9 : 1) = 0,44.

C₁₂H₁₆N₄ ber.: C 66,64; H 7,46; N 25,90%
gef.: C 66,66; H 7,47; N 25,74%

3-(3²-Cyanäthyl)-4-cyanmethyl-5-(dimethylamino)methyl-pyrrol (20)

Probe aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert und 20 Std. am HV getrocknet, Smp. 113—114°. — IR (CHCl₃): u. a. 3460 s, 3350 w, 3130 w, 3005 m, 2980 m, 2945 s, 2860 m, 2820 s, 2780 m, 2250 m, 1520 w, 1468 m, 1454 m, 1424 m, 1360 m, 1346 w, 1320 w, 1295 w, 1270 w, 1172 w, 1143 w, 1096 w, 1080 w, 1040 w, 1010 m, 916 w cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): 2,23 (s, 6H, (H₃C)₂—N), 2,61 (t, J = 7, 2H, —CH₂CH₂CN), 2,85 (t, J = 7, 2H, CH₂CH₂CN), 3,39 (s, 2H, H₂C—C(5)), 3,53 (s, 2H, H₂C—C(4)), 6,65 (d, J = 2,5, HC (2)), 8,4—8,6 (1H, NH). — ¹³C-NMR (CDCl₃): 12,7/18,8/21,4 (3t, —CH₂CH₂CN, —CH₂CN), 45,1 (q, 2CH₃), 54,4 (t, CH₂—N), 107,8/118,4/118,7/119,7/127,2 (5s, C—3, 4, 5, 2CN), 115,9 (d, C—2). — MS: 217 (2), 216 (10 M⁺), 173 (10), 172 (70), 171 (11), 133 (10), 132 (31), 131 (100, M⁺ — C₄H₉N₂) etc. — R_f (SiO₂, Äther/Methanol (NH₃) 9 : 1) = 0,38.

C₁₂H₁₆N₄ ber.: C 66,64; H 7,46; N 25,90%
gef.: C 66,66; H 7,42; N 25,74%

Entkopplungsexperiment an einem 1 : 2-Gemisch der Isomeren **19** und **20**: Einstrahlen bei 3,55 ppm (—CH₂CN Isomer **19**) bewirkt Veränderung des verbreiterten Dubletts bei 6,70 ppm (Vinylproton Isomer **19**) in ein schärferes Dublett; Einstrahlen bei 2,85 ppm (—CH₂CH₂CN Isomer **20**) bewirkt eine analoge Veränderung des Dubletts bei 6,65 ppm (Vinylproton Isomer **20**).

Porphobilinogen-dinitril 21

Eine Lösung von 28 mg (0,13 mmol) einheitlichem N,N-Dimethylaminomethylpyrrol **20** in 7 ml trockenem Methylenchlorid und 8 ml trockenem Äther wurde unter Stickstoff mit 180 µl (2,89 mmol) Methyljodid versetzt. Nach wenigen Minuten

begann sich ein Niederschlag abzuscheiden, und nach 27 Std. Rühren bei RT konnte gemäss DC in der überstehenden Lösung kein Edukt mehr festgestellt werden. Abpipettieren der überstehenden Lösung, Waschen des Niederschlags mit trockenem Äther und Trocknen am HV über Nacht ergab 46,8 mg quaternäres Ammoniumsalz von **20**. Bei ca. -65° wurden nun unter Stickstoff 10 ml über KOH-Plätzchen getrocknetes Ammoniak einkondensiert, das Reaktionsgemisch 4 Std. bei ca. -70° gerührt und anschliessend das Ammoniak mit einem sanften Stickstoffstrom bei -33° abgedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Methanol auf eine zuvor mit Methylenechlorid/Methanol (ges. mit $\text{NH}_3(\text{g})$) 30:1 konditionierte Kieselgel-Säule (2×10 cm) aufgetragen. Das gesamte Lösungsmittelgemisch eluierte zuerst zurückgebildetes *N,N*-Dimethylaminopyrrol **20** (12,5 mg, 45% Edukt) und anschliessend Porphobilinogen-dinitril (**21**). Vollständige Elution von **21** wurde mit Methylenechlorid/Methanol (ges. mit $\text{NH}_3(\text{g})$) 15:1 erreicht. Das nach Eindampfen und Trocknen am HV isolierte Porphobilinogen-dinitril (11 mg, 44%) wurde aus wasserfreiem Acetonitril und Äther durch isotherme Destillation bei RT kristallisiert: 10,0 mg (0,053 mmol, 41% bzw. 74% bzgl. umgesetztem Edukt), Smp. $99,5-100^{\circ}$. — IR (KBr): u. a. 2240 s, 1595 sh, 1587 br s, 1525 w, 1480 sh, 1463 m, 1440 m, 1417 s, 1382 m, 1352 m, 1330 m, 1300 w, 1267 w, 1250 w, 1220 w, 1173 w, 1090 w, 1050 w, 1032 w, 1007 w, 970 m, 913 m, 890 m, 780 m, 770 m, 625 sh, 610 w cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): 2,02 (br s, ca. 10H, H_2NCH_2 — und H_2O), 2,61 (t, $J = 7$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2,76 (t, $J = 7$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 3,56 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CN}$), 3,74 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), 6,58 (d, $J = 3$, HC(5)), 9,12 (br s, 1H, HN(Pyrrrol)). — NOE — Experiment: Einstrahlung beim Vinylprotonensignal bei 6,58 ppm (HC(5)) bewirkt Signalverstärkung bei 2,61 und 2,76 ppm ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), nicht aber bei 3,56 ppm ($-\text{CH}_2\text{CN}$). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 12,8/19,0/21,4 (3t, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 37,1 (t, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), 105,7/118,5/119,1/119,7/130,5 (5s C—2, 3, 4, 2CN), 115,0 (d, C—5). — MS: 190 (2, $\text{M}^+ + 2$), 189 (11, $\text{M}^+ + 1$), 188 (22, M^+), 187 (7), 173 (16), 172 (42), 171 (36), 161 (3), 149 (6), 148 (18), 147 (8), 146 (10), 133 (15), 132 (42), 131 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CN} - \text{NH}_3$) etc. — R_f (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (ges. NH_3) 9:1) = 0,18.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$ ber.: C 63,81; H 6,43; N 29,76%
gef.: C 63,64; H 6,27; N 29,59%

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Frau H. Zass-Gächter und Herrn Dr. E. Zass danken wir für ihre Mithilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts. Herrn W. Iwanowski verdanken wir die Herstellung von Ausgangsmaterial.

LITERATUR

1. *Biosynthesis of Porphyrins, Chlorins and Corrins*, in: K. M. Smith (Ed.), *Porphyrins and Metalloporphyrins*, A. R. Battersby und E. McDonald, Amsterdam, Elsevier, 1975, S. 61.
2. R. P. Gunsalus und R. S. Wolfe, *FEMS Microbiol. Lett.* **3** (1978) 191; G. Diekert, B. Klee und R. K. Thauer, *Arch. Microbiol.* **124** (1980) 103; A. Pfaltz, B. Jaun, A. Fässler, A. Eschenmoser, R. Jaenchen, H. H. Gilles, G. Diekert und R. K. Thauer, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 828.
3. u. a. G. Ksander, G. Bold, Xiang Yi Bin, C. Lehmann, T. Früh, E. Zass und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
4. A. Eschenmoser, *Über organische Naturstoffsynthese: von der Synthese des Vitamins B₁₂ zur Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur*, *Nova Acta Leopold.* **55** (1982) 247.
5. *The Porphyrinogens*, in: D. Dolphin, (Ed.), *The Porphyrins*, Vol. II, D. Mauzerall, New York, Academic Press, 1978, S. 91.
6. Übersichtsartikel von J. B. Paine III (S. 101), A. W. Johnson (S. 235), P. S. Clezy und A. H. Jackson (S. 265), in: D. Dolphin (Ed.), *The Porphyrins*, New York, Vol. I, New York, Academic Press, 1978, sowie von K. M. Smith, in: *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Amsterdam, Elsevier, 1975, S. 29.
7. G. H. Cookson und C. Rimington, *Biochem. J.* **57** (1954) 476.
8. D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 2601, 2605.

9. R. B. Woodward, Diskussionsbeitrag, in: *Further Perspectives in Organic Chemistry, Ciba Found. Symp.* **53** (1978) 43.
10. H. von Döbeneck, B. Hansen und E. Vollmann, *Z. Naturforsch.* **27b** (1972) 922.
11. J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto und A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **83** (1971) 355; vgl. auch T. A. Bryson, G. H. Bonitz, C. J. Reichel und R. E. Dardis, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 524.
12. Vgl. z.B. *Die Chemie der Pyrrole*, A. Gossauer, Berlin, Springer, 1974.
13. C. F. Candy, R. A. Jones und P. H. Wright, *J. Chem. Soc. (C)* (1970) 2563.
14. J. M. Muchowski und D. R. Solas, *Tetrahedron Lett.* (1983) 3455.
15. R. Lattmann, T. Früh, C. Lehmann, J. Schreiber und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
16. D. J. Chadwick und S. T. Hodgson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1983) 93; M. Kakushima, P. Hamel, R. Frenette und J. Rokach, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 3214.
17. P. Bélanger, *Tetrahedron Lett.* (1979) 2505.
18. P. Hodge und R. W. Rickards, *J. Chem. Soc.* (1965) 459.
19. F. Elsinger, J. Schreiber und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **43** (1960) 113.
20. J. Schreiber, M. Pesaro, W. Leimgruber und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **41** (1958) 2103.
21. R. Lattmann, *Synthetische Studien in der Hydroporphyrinreihe*, Diss. ETH Zürich Nr. 7383 (1983).
22. H. C. Brown und S. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **35** (1979) 567; R. F. Nystrom, S. W. Chaikin und W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 3245.
23. J. Nikawa und T. Shiba, *Chem. Lett. (Tokyo)* (1979) 981.
24. I. Matsuda, S. Murata und Y. Ishii, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1979) 26.
25. G. W. Kenner, J. Rimmer, K. M. Smith und J. F. Unsworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1977) 332 (dasselbst auch Zusammenstellung der früheren Literatur); A. R. Battersby, E. McDonald, H. K. W. Wurzi-ger und K. J. James, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1975) 493; M. I. Jones, C. Froussios und D. A. Evans, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1976) 472; B. Demopoulos, H. J. Anderson, C. E. Loader und K. Faber, *Can. J. Chem.* **61** (1983) 2415.
26. S. C. Watson und J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **9** (1967) 165.

IZVOD

Monopirolski prekursori za sintezu uroporfirinogen-oktanitrila

Mitsunori Ono, René Lattmann, Katsuhiko Inomata, Christian Lehmann,
Thomas Früh i Albert Eschenmoser

Pri sintezama pre-uroporfinoidnih monopirolskih derivata, porfobilinogen-dinitrila, dezaminometil-porfobilinogen-dinitrila i 5-dezaminometil-2-hidroksimetil-porfobilinogen-dinitrila, kao reagens za uvođenje cijanometilnih i β -cijanoetilnih bočnih nizova u β -položaj pirolovog jezgra mnogostruko se koristi Mannich-ova sô dimetilmetilideniminijum-jodida. Ovaj rad predstavlja prvi u seriji radova o hemiji uroporfirinogenih oktanitrila.