



Doctoral Thesis

## Untersuchungen über Uroporphyrinogen-Octanitrile

**Author(s):**

Lehmann, Christian

**Publication Date:**

1987

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000409684> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 8215

# **UNTERSUCHUNGEN ÜBER UROPORPHYRINOGEN-OCTANITRILE**

Abhandlung

zur Erlangung des Titels eines  
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von  
CHRISTIAN LEHMANN  
dipl. Chem. ETH  
geboren am 3. August 1957  
von Zofingen/AG

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. A. Eschenmoser, Referent  
Prof. Dr. D. Arigoni, Korreferent

ADAG Administration & Druck AG

Zürich 1987

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Im Rahmen systematischer Untersuchungen in unserer Arbeitsgruppe, die zum Ziel haben, einen retrosynthetischen Zusammenhang zwischen porphinoïden Naturstofftypen und dem Strukturtyp der  $\alpha$ -Aminonitrile experimentell zu dokumentieren, wurde die Chemie von Uroporphyrinogen-octanitril bearbeitet.

Tetrameroidisierung des  $\alpha$ -freien Monopyrrol-Vorläufers Desaminomethyl-porphobilinogen-dinitril (7) mit N-Methylidenglycinnitril-trimer (45) an Montmorillonit-Tonoberfläche lieferte mit hoher Ausbeute ein statistisches Gemisch der vier isomeren Uroporphyrinogen-octanitrile (27/28/29/30), wobei das Hauptprodukt (Typ III, 29) das in porphinoïden Cofaktoren auftretende  $\beta, \beta'$ -Substitutionsmuster der Seitenketten mit niedrigster Symmetrie aufweist. Das statistische Gemisch der vier Uroporphyrinogen-octanitrile (27/28/29/30) wurde ebenfalls aus einem  $\sim 1:1$ -Gemisch von Porphobilinogen-dinitril (20) und  $\text{iso}_\alpha$ -Porphobilinogen-dinitril (21) durch desaminierende Tetramerisierung an Montmorillonit-Tonoberfläche (oder mit p-Toluolsulfonsäure) erhalten, wobei die Reaktion bis zu einer Verdünnung des Monomergemisches 20/21 von  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M nachgewiesen werden konnte.

Das höchstsymmetrische der vier Regioisomeren, Uroporphyrinogen-octanitril Typ I (27), konnte durch Tetramerisierung von 3-(3<sup>2</sup>-Cyanethyl)-4-cyanmethyl-5-hydroxymethyl-pyrrol (12) oder von 3-(3<sup>2</sup>-Cyanethyl)-4-cyanmethyl-2-methoxymethyl-pyrrol (24) in Methanol/Ameisensäure (5:2) mit Ausbeuten um 50 % und Regioselektivitäten um 90 % dargestellt werden. Umfangreiche spektroskopische Charakterisierung von 27 schliesst die erste Röntgenstrukturanalyse eines nicht-blockierten Porphyrinogens mit ein. Für die regioselektiv funktionalisierten Monopyrrol-Vorläufer 12, 20 und 24 wurden neue Synthesen entwickelt, die mehrfach vom vielseitigen Mannich-Salz Dimethyl-methylideniminium-jodid Gebrauch machen.

Bei weiteren Experimenten zur Cyanid-Abspaltung an Uroporphyrinogen-octanitril resp. an Uroporphyrin-octanitril wurde eine neuartige, milde Magnesium(II)-Komplexierungsmethode ("Magnesiumtrisilikat" [ $Mg_2Si_3O_8$ , amorphe Phase] in wasserfreiem Acetonitril) entdeckt. Magnesium(II)-uroporphyrinat-I-octanitril (57) reagiert bei hohen Temperaturen ( $>230$  °C) an Zeolithen der Faujasit-Gruppe (z. B. Zeolith Na-X) durch Disproportionierung zu einer Kaskade von Methylenierungs-Produkten (58, 59/60, 61, 62). Für das Monomethylenierungs-Produkt Magnesium(II)-2<sup>1</sup>-methyliden-uroporphyrinat-I-octanitril (58) konnte ein partialsynthetischer Strukturbeweis erbracht werden.

Ein Anhang enthält eine ergiebige Vorschrift zur Überführung von Uroporphyrin-octanitril in Uroporphyrin-octamethylester sowie die spektroskopischen Daten aller vier isomeren Uroporphyrin-octamethylester (67/68/69/70).

## S U M M A R Y

---

In the context of systematic investigations in our research group with the aim to document experimentally a retrosynthetic relation between porphinoic cofactor structure types and  $\alpha$ -aminonitriles, the chemistry of uroporphyrinogen-octanitrile has been examined.

Tetrameroidisation of the  $\alpha$ -unsubstituted monopyrrolic precursor deaminomethylporphobilinogen dinitrile (7) with N-methylideneglycinonitrile trimer (45) on the surface of montmorillonite clay gave a statistical mixture of the four isomeric uroporphyrinogen octanitriles (27/28/29/30) in high yield. The main product (type III, 29) possesses the same low-symmetry  $\beta, \beta'$ -substitution pattern of the side chains as the biogenic porphinoic cofactors. The statistical mixture of the four isomeric uroporphyrinogen octanitriles (27/28/29/30) has also been obtained by tetramerisation of a  $\nu$ 1:1-mixture of porphobilinogen dinitrile (20) and iso $\alpha$ -porphobilinogen dinitrile (21) either on the surface of montmorillonite clay or on treatment with p-toluenesulfonic acid. Product formation has been detected down to a dilution of  $1.0 \cdot 10^{-6}$  M of the monomer mixture 20/21.

The high-symmetry uroporphyrinogen-I-octanitrile (27) has been prepared by tetramerisation of 3-(3<sup>2</sup>-cyanoethyl)-4-cyanomethyl-2-hydroxymethylpyrrol (12) or of 3-(3<sup>2</sup>-cyanoethyl)-4-cyanomethyl-5-methoxymethylpyrrol (24) in methanol/formic acid (5:2) with isolated yields around 50 % and regioselectivities around 90 %. Extensive physical characterisation of 27 includes the first X-ray analysis of a non-blocked porphyrinogen. New regioselective syntheses have been developed for the monopyrrolic precursors 12, 20 and 24, starting from pyrrol and making multiple use of the versatile Mannich salt dimethylmethylideniminium iodide.

In the course of further experiments on the elimination of cyanide from the macrocycle, a mild magnesium(II) complexation method using "magnesiumtrisilicate" ( $Mg_2Si_3O_8$ , amorphous phase) in anhydrous acetonitrile has been discovered. Magnesium(II)-uroporphyrinate-I-octanitrile (57) reacts at high temperatures ( $>230$  °C) on zeolites belonging to the faujasite group (e. g. zeolite Na-X) by disproportionation to a cascade of methylenation products (58, 59/60, 61, 62). The structure of the monomethylenation product magnesium(II)-2<sup>1</sup>-methylidenuroporphyrinate-I-octanitrile (58) was proved by partial synthesis.

The appendix contains the spectroscopic data of all four isomeric uroporphyrin octamethylesters (67/68/69/70), as well as a procedure to convert uroporphyrin octanitrile into the octamethylester of uroporphyrin in high yield.