

Ansamycine, 1. Mitt.:

Chemie der Metacycloprodigosine,
Synthese des [9](2,4)Pyrrolophans

Von

Heinz Berner, Gerhard Schulz und Hellmuth Reinshagen

Sandoz Forschungsinstitut, Wien, Österreich

(Eingegangen am 19. Juli 1976)

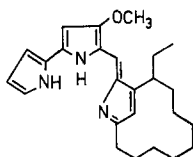
*Ansamycins 1. Comm.: Chemistry of Metacycloprodigosins,
Synthesis of [9](2,4)-Pyrrolophane*

Some syntheses of [9](2,4)pyrrolophane are described.

Die Antibiotikaklasse der Ansamycine wurde 1972 in einem ersten Übersichtsartikel von *Rinehart*¹ vorgestellt. Ihr Name geht auf einen Vorschlag *Prelogs*^{2, 3} zurück, der unter dieser Bezeichnung ganz allgemein jene Substanzen zusammenfaßte, deren gemeinsame Strukturmerkmale in einem flachen aromatischen Teil und einer aliphatischen Brücke (Ansa) liegen. Den schon länger bekannten Vertretern, wie Rifamycin, Tolypomycin, Streptovaricin und Geldanamycin konnten *Kupchan*⁴ und *Wani*⁵ eine Reihe neuer Verbindungen, wie Maytansin, Maytanprin und Colubrinol hinzufügen. Wie *Rinehart* darlegte¹, ist die biologische Aktivität der Ansamycine nicht so eng mit der Struktur korreliert, wie dies bei den Makroliden mit ihrem wirkungsspezifischen Kohlehydratanteil der Fall ist. Diese Eigentümlichkeit der Ansamycine bietet daher die Möglichkeit, etwas freizügiger an strukturelle Variationen des Grundkörpers heranzugehen, ohne dabei gleich den biologischen Wirkungsbereich zu verlassen.

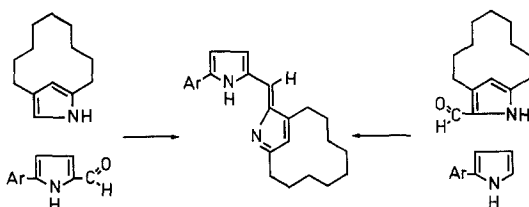
Bei näherer Betrachtung der durchwegs sehr komplizierten Strukturen zeigt sich jedoch, daß man mit den möglichen chemischen Variationen am Naturstoff sehr bald an die Grenzen gelangt, die es nicht mehr zulassen, gezielte Umwandlungen vorzunehmen. Die größten Schwierigkeiten bieten hier vor allem die hochsubstituierten Ansateile mit ihrer subtilen Stereochemie. Das Problem läßt sich sicherlich nur in der Weise bewältigen, daß man mit Hilfe von Partial- oder Vollsynthesen zu den gewünschten Derivaten gelangt. Die Syntheseveruche zu den Maytansinen von *Meyers* et al.⁶ geben hier erste Beispiele.

Derartige Erwägungen veranlaßten uns, nach einfachen Ansamycin-typen zu suchen, deren unzureichende antimikrobielle Aktivität durch gezielte strukturelle Variationen verbessert werden könnte. Weiterhin sollte die Möglichkeit gegeben sein, an einfachen Vertretern ganz allgemein die Chemie der Heterophane zu studieren.



Die Klasse der Metacycloprodiginosine, der wohl einfachsten Vertreter der Ansamycine, schien uns in beiderlei Hinsicht für anfängliche Studien auf diesem Gebiet geeignet zu sein.

Wasserman et al.^{9, 10, 18} beschreiben eine Partialsynthese des Metacycloprodiginosins, die nur daraufhin gerichtet war, einen chemischen Strukturbeweis für die bis dahin falsche Struktur^{11, 12} des Prodiginosin-

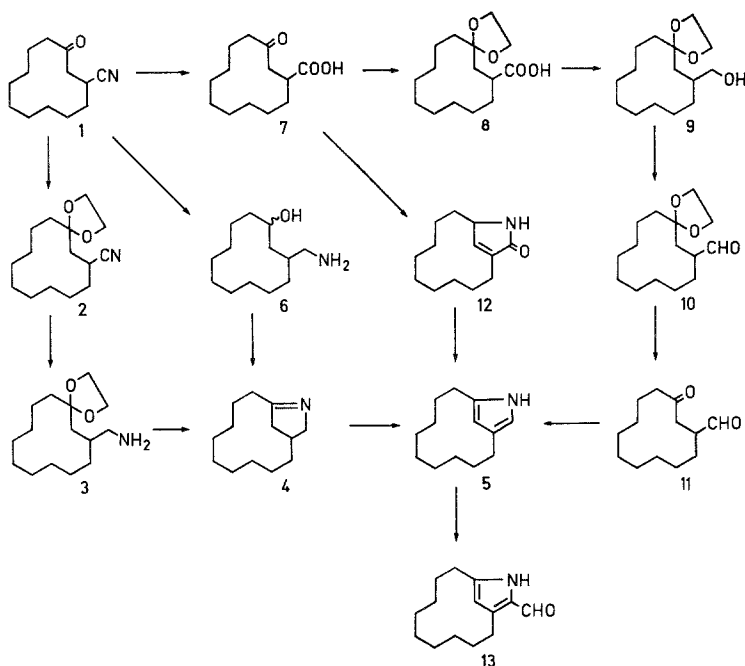


Gerüsts zu erbringen. Wir stellten uns die Aufgabe, eine ergiebige Synthese auszuarbeiten, die in der Folge auch erlauben sollte, bereits an Zwischenstufen die nötigen Derivatisierungen vornehmen zu können. Da Chemie und Biologie der schon seit dem Altertum bekannten Prodiginosine in ausführlichen Übersichtsartikeln von *Williams* und *Hearn*⁷ und in neuerer Zeit auch von *Gerber*⁸ behandelt wurden, wollen wir hier auf eine nähere Einführung verzichten und uns den Synthesen zuwenden.

Die Erfahrungen, die man auf dem Gebiet der Pyromethenchemie^{13, 14} seit den ersten Arbeiten von *H. Fischer* gesammelt hatte, legten es nahe, Metacycloprodiginosine in gleicher Art aufzubauen. Geht man nun in dieser Weise vor, so läßt sich das Syntheseproblem in zwei Unterprobleme aufgliedern, die Synthese des Pyrrolophanteiles und die des Bipyrrroleiteiles oder allgemeiner: Arylpyrroleiteiles. In dieser Arbeit wollen wir uns mit Synthesen des Pyrrolophanteiles beschäftigen.

Synthesen

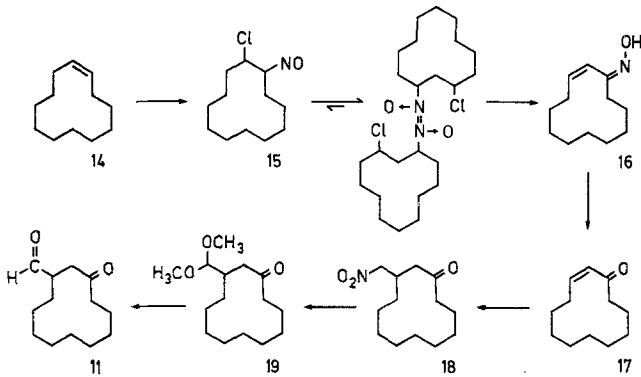
Wird bei einer Heterophansynthese der Alicycclus vorgegeben und nach entsprechender Funktionalisierung der Aromat gleichsam in den Ring eingedrückt, so bieten sich gegenüber der alten Methode, bei der der Aromat vorgegeben wird, breitere Variationsmöglichkeiten sowohl



hinsichtlich des Aromaten als auch des Alicycclus. Wir wählten deshalb Cyanocyclododecanon und weiterhin Cyclododecen als Ausgangsverbindungen für die Darstellung von einfachen Ansapyrrolen.

3-Cyano-cyclododecanon (1) wird nach Ketalisierung (zu 2) mit *LAH* zur Aminomethylverbindung (3) reduziert. Nach Entketalisierung von 3 wird das Reaktionsgemisch auf pH 7,5 gebracht, wobei in sehr guten Ausbeuten spontane Cyclisierung zu 4 erfolgt. Reduziert man hingegen 1 mit *LAH*, erhält man das Diastereomerengemisch des Aminoalkohols 6, das sich in der Folge während der Oxidation mit CrO_3 ebenso spontan zum Ansapyrrolin 4 cyclisiert. Unter sehr schonenden Bedingungen läßt sich nun 4 mit Pd/Aktivkohle zum gewünschten 2,4-Pyrrolophan (5) dehydrieren.

Ein weiterer Syntheseweg führt über die Ketocarbonsäure 7 durch Ammonacetat-Schmelze in guten Ausbeuten zum Ansapyrrolon 12. Behandelt man 12 mit P_2S_5 in *THF*, so erhält man unerwarteterweise das Pyrrolophan 5 und nicht das erwartete Thiopyrrolon. Der genaue Verlauf der Reaktion ist noch unklar, doch scheint es sich um eine reduktive H_2S -Eliminierung nach Durchlaufen der Thiopyrrolonstufe zu handeln.



Das 3-Formylketon (11) bietet die Möglichkeit, auf klassischem Weg (nach *Knorr*) zum Pyrrolophan 5 zu gelangen. Dazu war es nötig, nach Ketalisieren der Ketocarbonsäure 7 die Carboxylgruppe mit *LAH* zu Hydroxymethyl zu reduzieren und 9 mit MnO_2 in Petroläther zum Aldehyd 10 zu oxidieren. Bei unvorsichtigem Entketalisieren von 10 werden allerdings bisweilen Ansafurane isoliert.

Der Syntheseweg zum Ketoaldehyd 11 läßt sich allerdings weitgehend verkürzen, wenn man von Cyclododecen (14) ausgeht. Die in großen Mengen zugängliche Verbindung wird mit einem Äquivalent Nitrosylchlorid in die β -Chlor-nitrosoverbindung (15) übergeführt, die — in ihrer dimeren Form — sehr gut isoliert werden kann. Nach Dehydrohalogenierung in Pyridin gelangt man zum Oxim 16, das unter milden Bedingungen mit MnO_2 in Petroläther zum Cyclododecanon (17) umgesetzt wird. Die Addition von Nitromethan zu 18, gefolgt von einer modifizierten *Nef*-Reaktion, führt zum Ketoacetal 19, das entweder direkt oder über die Stufe des Ketoaldehyds 11 glatt zum Pyrrolophan (5) cyclisiert werden kann. Die für den direkten Weg nötige *in situ*-Spaltung des Acetals 19 läßt sich auf sehr einfache Weise durchführen. Man wählt als Ammoniakquelle eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung, die mit einer Lösung des Substrats (19) in Benzol überschiebtet wird. Die durch Hydrolyse frei werdenden Protonen leiten nun an der Grenzfläche die

Spaltung zum Ketoaldehyd **11** ein, der sich, selbst unter so milden Bedingungen, zum Pyrrolophan **5** cyclisiert.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Wie wir zeigen konnten, läßt sich der unsubstituierte Pyrrolophan-teil des Metacycloprodigosins auf verschiedene Weisen synthetisieren. Der rationellste Weg führt über die Stufe des Cyclododecens (**14**) zum Ketoaldehyd (**11**) und schließlich nach einer modifizierten *Knorr*-Synthese zum Pyrrolophan (**5**). Die verschiedenen Zwischenstufen bieten dabei die Möglichkeit, zu gegebenem Zeitpunkt die gewünschten Derivatisierungen vornehmen zu können.

Den Herren *H. Schneider*, *P. Stuchlik* und *G. Fischer* danken wir für ihren unermüdlichen Einsatz und ihre geschickte und sorgfältige Arbeitsweise, die diese Arbeit erst möglich machte.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte (°C) wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurde Kieselgel G, zur Säulenchromatographie Kieselgel (0,05—0,2 mm, Merck) verwendet. Die Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer 421 (Perkin-Elmer), dem UV-Spektrometer DK-2 (Beckman), dem NMR-Spektrometer HA 100 (Varian) und dem Massenspektrometer CH 7 (Varian-MAT) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten angegeben. Sämtliche Analysen entsprechen den geforderten Werten und werden nicht eigens angeführt.

1,4-Dioxaspiro[4.11]hexadecan-7-carbonitril (2, C₁₅H₂₅NO₂)

2,51 g (0,01 Mol) 3-Cyanocyclododecanon¹⁵ (**1**), 10 ml Äthylenglykol und 50 mg p-Toluolsulfonsäure werden in 50 ml Benzol gelöst und 16 Std. unter Rückfluß am Wasserabscheider gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft; Ausb. 2,1 g (85%), Schmp. 104—106° (Äthanol).

IR (KBr): 2200 (C≡N), 1060 cm⁻¹ (C—O).

NMR (CCl₄): 3,91 (m, 4 H, Ketal), 2,5 (m, 1 H, CH—CN).

1,4-Dioxaspiro[4.11]hexadecan-7-methanamin (3, C₁₅H₂₉NO₂)

6 g (**2**) (0,02 Mol) werden in 50 ml Äther gelöst, mit 1,3 g LiAlH₄ (0,035 Mol) versetzt und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Titration mit 10proz. NH₄Cl-Lösung bis zum Klarpunkt wird die org. Phase abgetrennt, mit MgSO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Ausb. 5 g (82%), farbloses Öl.

IR (liqu): 3200—3500 (NH), 1070 cm⁻¹ (C—O).

NMR (CDCl₃): 4 (s, 4 H, Ketal), (*AB*-Teil eines *ABX*-Systems, $\nu_A = 2,9$; $\nu_B = 2,54$; $J_{AB} = 12,5$ Hz; $J_{BX} = 6$ Hz, $J_{AX} = 4$ Hz).

12-Azabicyclo[9.2.1]tetradeca-11-en (4, C₁₃H₂₂N)

a) 9 g **3** (0,03 Mol) werden in einem Gemisch aus 40 ml 3*N*-H₂SO₄ und 20 ml Äthanol gelöst und 30 Min. bei 30° gehalten. Hierauf wird mit NH₃ neutral gestellt, mit CHCl₃ ausgeschüttelt und nach Trocknen über Na₂SO₄ im Vak. eingedampft. Das hellgelbe Öl erstarrt nach Destillation bei 70° (0,001 Torr) in der Vorlage. Ausb. 5,1 g (85%), Schmp. 40—41°.

IR (KBr): 1635 cm⁻¹ (C=N).

NMR (CDCl₃): 3,6 (m, 2 H, CH₂—N), 2,7 (d, 1 H, CH₂—C=N, *A*-Teil eines *ABM*-Systems, *J*_{AB} = 15 Hz).

MS: *m/e* (%) = (70 eV, 20°), 193 (36), *M*, 150 (16), 136 (16), 122 (15), 108 (16), 94 (58), 82 (100).

b) Zu einer Lösung von 700 mg (0,0034 Mol) **6** in 15 ml Aceton wird bei 0° 1 ml *Jones*' Reagens langsam zugestropft. Nach 5 Min. wird überschüss. Reagens mit Isopropylalkohol zerstört, das Reaktionsgemisch mit 1proz. Na₂CO₃-Lösung verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Sublimation des Rohproduktes (120°/0,005 Torr) erhält man 400 mg **4** (62,5%).

[9](2,4)Pyrrolophan (5, C₁₃H₂₁N)

a) 750 mg (0,004 Mol) **4** werden in 50 ml Xylol gelöst, mit 1 g Pd/Aktivkohle (10%) versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration und Eindampfen im Vak. erhält man 700 mg Rohprodukt, das bei 100° (0,005 Torr) sublimiert wird. Ausb. 600 mg (80%), Schmp. 55°.

b) 1 g des Acetalaldehydgemisches (**19** + **11**) wird in 10 ml Benzol aufgenommen, mit 20proz. wäbr. NH₄Cl-Lösung unterschichtet und 5 Stdn. bei 25° kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen und üblicher Aufarbeitung erhält man 0,8 g (80%) Pyrrolophan **5**.

c) 1,05 g (0,005 Mol) 3-Oxo-cyclododecan-1-carbaldehyd (**11**) und 1,5 g (0,02 Mol) Ammoncarbonat werden in 25 ml Äthanol gelöst und 1 Stde. bei 25° gerührt. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit NaCl-gesätt. Wasser wird mit Essigester extrahiert und nach Trocknen mit Na₂SO₄ im Vak. eingedampft. Ausb. 800 mg (84%).

d) 4 g (0,019 Mol) **12** und 4,8 g (0,021 Mol) P₂S₅ werden in 100 ml absol. THF 24 Stdn. bei 25° gerührt. Das rotgelbe Reaktionsgemisch wird über Al₂O₃ (III) filtriert (Laufmittel Benzol), das Filtrat im Vak. eingedampft und der hellbraune Rückstand bei 120° (0,005 Torr) sublimiert. Ausb. 1 g (27%).

UV (CH₃OH): 220 nm (ϵ = 5 900).

IR (CHCl₃): 3490 cm⁻¹ (NH).

NMR (CDCl₃): 7,6 (b, 1 H, NH), 6,42 (m, 1 H, α -H, Pyrrol), 5,94 (m, 1 H, β -H, Pyrrol), 2,3—2,6 (m, 4 H, α -CH₂, Kette), 1—1,6 (m, 14 H, CH₂, Kette).

MS: *m/e* (%) = (70 eV, 20°), 191 (100), *M*, 162 (27), 148 (45), 134 (37), 120 (27), 93 (51), 94 (64), 95 (42).

3-Aminomethyl-cyclododecanol (6)

Eine Lösung von 700 mg (0,0034 Mol) Ketonitril **1** in 25 ml absol. Äther wird zu einer Suspension aus 130 mg (0,0034 Mol) LiAlH₄ in 20 ml Äther bei 0° langsam zugestropft und das Gemisch weitere 4 Stdn. bei 25° gehalten. Hierauf setzt man 1 ml Wasser und 1 ml 20proz. NaOH zu,

verdünnt weiterhin noch mit NaCl-gesätt. H₂O und extrahiert mit Äther. Nach Kugelrohrdestillation (150°/0,001 Torr) erhält man 650 mg (90%) eines weißen, zähen Öls, das zur vollständigen Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Benzol/Essigester 1:1) filtriert wird. Der Reinheitsgrad der Substanz nach der Destillation reicht für die Oxidation zum Ansapyrolin **4** vollständig aus.

IR (CHCl₃): 3000—3400 cm⁻¹ (NH₂, OH).

NMR (CDCl₃): 3,8 (b, 1 H, H—C—OH), 3,25 (b, 2 H, NH₂), 2,85 + 2,50 (m, 2 H, —CH₂—N, AB-Teile zweier ABM-Systeme).

3-Oxo-cyclododecan-1-carbonsäure (**7**, C₁₃H₂₂O₃)

800 mg (0,0038 Mol) Ketonitril werden in 40 ml Äthanol gelöst, mit 12 ml 5*N*-KOH versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit 1*N*-H₂SO₄ auf pH 3 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Ausb. 720 mg (82%), Schmp. 112—114° (Äther).

IR (KBr): 2700—3300 (OH), 1710 (COOH), 1685 cm⁻¹ (CO).

1,4-Dioxaspiro[4.11]hexadecan-7-carbonsäure (**8**)

10 g (0,047 Mol) **7** und 3 g (0,048 Mol) Äthylenglykol werden in 150 ml Benzol gelöst, mit 0,5 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 40 Stdn. unter Rückfluß am Wasserabscheider gekocht. Das Reaktionsgemisch wird anschließend eingengt und ohne weitere Reinigung der LAH-Reduktion unterworfen.

1,4-Dioxaspiro[4.11]hexadecan-7-methanol (**9**, C₁₅H₂₈O₃)

8 g (0,029 Mol) **8** werden in 150 ml Äther gelöst und mit 3,7 g (0,1 Mol) LiAlH₄ 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung wie bei **3** erhält man 5,8 g (76,5%) **9**, Schmp. 76—77° (Petroläther).

IR (CHCl₃): 3420 (OH), 1080 cm⁻¹ (C—O).

NMR (CDCl₃): 4 (s, 4 H, Äthylenketal), 3,8 (b, 1 H, OH), 2,08 (A-Teil eines ABM-Systems, J_{AB} = 15 Hz), 3,5 (m, 2 H, CH₂—OH).

1,4-Dioxaspiro[4.11]hexadecan-7-carbaldehyd (**10**, C₁₅H₂₆O₃)

1 g **9** und 3 g MnO₂ werden in 50 ml Dioxan 24 Stdn. bei 25° unter Argon gerührt. Nach Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels im Vak. erhält man 790 mg Rohprodukt, das im Kugelrohr (80—90°/0,001 Torr) destilliert wird. Ausb. 550 mg (55%).

IR (KBr): 1720 cm⁻¹ (H—C=O).

NMR (CDCl₃): 9,66 (d, 1 H, H—C=O, J = 2 Hz), 3,9 (m, 4 H, Äthylenketal).

3-Oxo-cyclododecan-1-carbaldehyd (**11**, C₁₃H₂₂O₂)

5,5 g Ketal **10** werden in einem Gemisch aus 20 ml Äthanol und 30 ml 3*N*-H₂SO₄ aufgenommen und 1 Sde. bei 25° gehalten. Nach Verdünnen mit NaCl-gesätt. Wasser und Extraktion mit CHCl₃ erhält man 3,2 g (71%) 1,4-Dicarbonylverbindung **11**. Für den Ringschluß zum Pyrrolophan **5** wird das Rohprodukt eingesetzt. Die Analysenprobe wird über Al₂O₃ (III) (Laufmittel: Benzol) filtriert.

NMR (CDCl₃): 9,7 (d, 1 H, CHO, J = 1 Hz).

IR (liq): 1720 (H—C=O), 1700 cm⁻¹ (C=O).

12-Azabicyclo[9.2.1]tetradeca-1(14)-en-13-on (**12**, C₁₄H₂₁NO)

1,8 g (0,008 Mol) **8** werden mit 3,4 g Ammoniumacetat überschichtet und unter Argon 20 Min. bei 160° gehalten. Nach Abkühlen der Schmelze wird mit einem Gemisch aus CHCl₃ und Wasser aufgenommen, die org. Phase wiederholt mit Wasser nachgewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Man erhält 1,5 g eines hellgelben Öls, das aus wenig Äther umkristallisiert wird. Ausb. 1,1 g (66%), Schmp. 132—133°.

UV (CH₃OH): 212 nm ($\epsilon = 9\,970$).

IR (KBr): 3220 (NH), 1690 (C=O), 1650 (C=C).

NMR (CDCl₃): 7,25 (b, 1 H, NH), 6,65 (m, 1 H, CH=C), 4,3 (m, 1 H, HC—N).

MS: m/e (%) = (70 eV, 60°), 207 (72), 96 (100).

2,4[9]Pyrrolophan-12-carbaldehyd (**13**, C₁₄H₂₁NO)

Zu einer Lösung von 7,64 g (0,04 Mol) **5** in 100 ml DMF wird bei 0° langsam eine Lösung von 4,3 ml POCl₃ (0,047 Mol) in 20 ml DMF zuge tropft. Man hält das Reaktionsgemisch 1 Stde. bei 10° und verseift anschließend mit 300 ml vorgekühlter 10proz. NaOH. Nach Extrahieren mit Essigester und wiederholtem Rückschütteln mit Wasser wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft; 6,5 g kristallines Rohprodukt, das aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wird. Ausb. 5,0 g (57%), Schmp. 135—137°.

UV (CH₃OH): 306 nm ($\epsilon = 21\,100$), 270 (5 623).

IR (KBr): 3215 (N—H), 1625 cm⁻¹ (CO).

NMR (CDCl₃): 9,42 (s, 1 H, CHO), 10,6 (b, 1 H, NH), 6,07 (d, 1 H, C₃, $J_{\text{NH},\text{C}_3} = 3$ Hz), 2,7 (m, 4 H, 2 · α -CH₂-Kette), 1,6 (m, 4 H, CH₂-Kette), 0,5—1,3 (m, 10 H, CH₂-Kette).

1-Chlor-2-nitroso-cyclododecan (**15**, C₁₂H₂₄ClNO)

Zu einer auf —5° gekühlten Lösung von 50 g (0,30 Mol) Cyclododecan in 50 ml (0,37 Mol) Amylnitrit tropft man 50 ml vorgekühlte, konz. HCl langsam zu. Nach einiger Zeit scheidet sich ein klebriger Niederschlag ab; man dekantiert die überstehende Lösung ab, nimmt in wenig Äthanol auf und hält das Reaktionsgemisch 10 Min. bei 60°, wobei der Niederschlag durchkristallisiert. Nach Filtrieren und wiederholtem Nachwaschen mit Äthanol erhält man 24,9 g (36,5%) **15**, Schmp. 165—167°.

UV (CH₃OH): 298 nm ($\epsilon = 3\,770$).

NMR (CDCl₃): 4,5 (m, 1 H, CHCl), 6,0 (m, 1 H, CH—N[↑]).

IR (KBr): 1465, 1445, 1170 cm⁻¹.

MS: m/e (%) = (70 eV, 60°), 223 (1,6), 195 (4), 95 (50), 81 (52), 67 (54), 55 (100).

2-Cyclododecen-1-on-oxim (**16**, C₁₂H₂₁NO)

10 g (0,043 Mol) **15** werden in 100 ml Pyridin 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Pyridiniumchlorids wird im Vak. das Pyridin abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen,

wiederholt mit 0,5*N*-HCl und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Man erhält 7,4 g (87%) **16**, farbloses Öl (Gemisch der *syn*- und *anti*-Form).

UV (CH₃OH): 230 nm ($\epsilon = 8\ 530$).

IR (CHCl₃): 3600 (OH), 3300 cm⁻¹ (OH).

NMR (CDCl₃): 9 (b, 1 H, N—OH), 5,9—6,75 (m, 2 H, *cis* + *trans*—CH=CH—).

2-Cyclododecen-1-on (**17**, C₁₂H₂₀O)

5 g **16** werden mit 10 g MnO₂ in 30 ml Naphthabenzin (Sdp. 140°) 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren und Destillation bei 130—136°/10 Torr erhält man 4,1 g (84%) des *cis*—*trans*-Isomeren-Gemisches von **17**^{16, 17}.

3-Nitromethyl-cyclododecanon (**18**, C₁₃H₂₃NO₃)

Zu einer Lösung von 224 mg (0,0036 Mol) Nitromethan in 3 ml *t*-Butylalkohol werden bei 25° gleichzeitig 360 mg (0,002 Mol) **17**, gelöst in 5 ml *t*-Butylalkohol, und 432 mg (0,0039 Mol) *K-t*-Butylat, gelöst in 5 ml *t*-Butylalkohol zugetropft. Man hält das Reaktionsgemisch 2 Stdn. bei 25°, verseift anschließend mit 1 ml 50proz. Essigsäure und gießt auf Wasser. Nach Extraktion mit Benzol und Filtrieren über Al₂O₃ (III) (Laufmittel: Benzol) 300 mg (64%) **18**, gelbes Öl.

NMR (CDCl₃): 4,45 (d, 2 H, CH₂—NO₂, $J = 6$ Hz).

IR (liqu): 1710 (CO), 1550, 1370 cm⁻¹ (NO₂).

3-Dimethoxymethyl-cyclododecanon (**19**, C₁₅H₂₈O₃)

300 mg (0,0012 Mol) **18** werden in einer Lösung von 575 mg (0,014 Mol) NaOH in 7 ml Methanol + 2 ml H₂O aufgenommen und 2,5 Stdn. bei 25° gehalten. Anschließend wird bei 0° eine Lösung von 7 ml H₂SO₄, 35 ml H₂O und 35 ml Methanol während einer Stunde dem Reaktionsgemisch langsam zugetropft. Nach weiteren 2 Stdn. gießt man auf Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die org. Phase wiederholt mit NaCl-gesätt. Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. ein. Man erhält 250 mg eines hellgelben Öls (**19**), das unter den Aufarbeitungsbedingungen zum Teil bereits zum Ketoaldehyd **11** verseift wurde. **19** und **11** können zwar chromatographisch sehr leicht getrennt werden (Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃), es läßt sich für den weiteren Ringschluß zum Pyrrolophan **5** aber das Acetal-Aldehydgemisch problemlos einsetzen.

NMR (CDCl₃): 3,32 (s, 6 H, OCH₃), 4,27 [d, 1 H, CH(OCH₃)₂, $J = 5$ Hz).

IR (KBr): 1700 cm⁻¹ (CO).

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie, die Massenspektren von Herrn Dr. *A. Nikiforov* und Herrn *H. Bieler* am Institut für Organische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Literatur

- ¹ *K. L. Rinehart, Jr.*, Acc. Chem. Res. **5**, 57 (1972).
- ² *A. Lüttringhaus* und *H. Gralheer*, Ann. Chem. **550**, 67 (1942).
- ³ *V. Prelog* und *W. Oppolzer*, Helv. chim. Acta **56**, 2279 (1973).
- ⁴ *S. M. Kupchan*, *Y. Komoda*, *G. J. Thomas* und *H. P. J. Hint*, Chem. Comm. **1972**, 1065.
- ⁵ *M. C. Wani*, *H. L. Taylor* und *M. E. Wall*, Chem. Comm. **1973**, 390.
- ⁶ *A. I. Meyers* und *R. S. Brinkmeyer*, Tetrahedron Lett. **1975**, 1749.
- ⁷ *R. P. Williams* und *W. R. Hearn*, Antibiotics II Ste 410. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1967.
- ⁸ *N. Gerber*, Critical Reviews in Microbiology **1975**, 469.
- ⁹ *H. H. Wasserman*, *D. D. Keith* und *J. Nadelson*, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 1264 (1969).
- ¹⁰ *H. H. Wasserman*, *G. C. Rodgers* und *D. D. Keith*, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 1263 (1969).
- ¹¹ *F. Wrede* und *A. Rothaas*, Z. physiol. Chem. **222**, 203 (1933).
- ¹² *A. Treibs* und *R. Galler*, Angew. Chem. **70**, 57 (1958).
- ¹³ *H. Fischer* und *H. Orth*, Chemie des Pyrrols, Nachdruck. New York: Johnson Reprint Corp. 1968.
- ¹⁴ *A. Gossauer*, Chemie der Pyrrole. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1974.
- ¹⁵ *S. Bradamante*, *R. Fusco*, *A. Marchesini* und *G. Pagani*, Tetrah. Lett. **1970**, 11.
- ¹⁶ *S. Fujita*, *T. Kawaguti* und *H. Nozaki*, Bull. Chem. Soc. Jap. **43**, 2596 (1970).
- ¹⁷ *H. Nozaki*, *T. Mori* und *R. Noyori*, Tetrahedron **22**, 1207 (1966).
- ¹⁸ *H. H. Wasserman*, *J. E. McKeon*, *L. A. Smith* und *P. Forgiione*, Tetrahedron **1966**, 647.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. H. Berner
Sandoz Forschungsinstitut Ges.m.b.H.
Organische Chemie
Brunner Straße 59
A-1235 Wien
Österreich