

## Chemie der Metacycloprodigosine

Modellreaktionen zur Synthese von  
3-alkoxy-substituierten Pyrromethenen

(Ansamycine, 3. Mitt.)

Von

**Heinz Berner, Gerhard Schulz und Hellmuth Reinshagen**

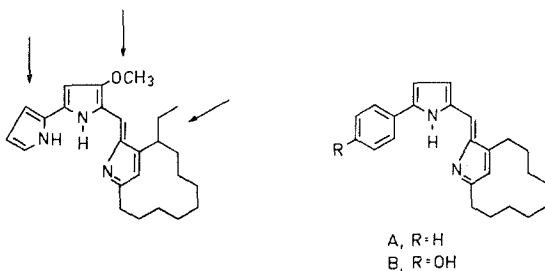
Sandoz Forschungsinstitut, Wien, Österreich

(Eingegangen am 15. Dezember 1976)

*Ansamycins, 3. Comm., Chemistry of Metacycloprodigosins  
Reactions With Model Compounds for the Synthesis of 3-Alkoxy-  
pyrromethenes*

Alkylation of 3-hydroxypyrromethenes and 3-hydroxypyrrole derivatives with trialkyloxoniumtetrafluoroborate afforded 3-alkoxy-derivatives whereas other methods of alkylation (dimethyl sulfate, methyl fluorosulfonate, diazomethane) led only to N-methylated compounds. The structure assignments were based on chemical and spectroscopic data.

Wir haben in zwei vorangegangenen Arbeiten<sup>1, 2</sup> die Synthese des [9](2,4)-Pyrrolophans und ebenso eine Reihe von Synthesewegen zu verschiedenen 5-Arylpyrrolen beschrieben. Mit diesen „Bausteinen“ waren wir nun in der Lage, gemäß unserem Konzept<sup>1</sup> Prodigiosinanaloga in großer Variationsbreite darzustellen.



Eine vergleichende Betrachtung der Struktur des Metacycloprodigosins und der unserer synthetischen Produkte (A und B) zeigt,

daß eine gleichzeitige Variation von 3 Strukturparametern (Pfeile, Formelbild 1) zu biologisch interessanten Derivaten führt. Wie wir schon erwähnt haben<sup>2</sup>, zeigen verschiedene Vertreter dieser Substanzklasse antifungale Aktivität gegenüber einem Großteil der humanpathogenen Pilze<sup>3</sup>, wobei hier die einfachen Phenyl- und 4-Hydroxyphenylderivate (**A**, **B**) besonders hervorzuheben sind.

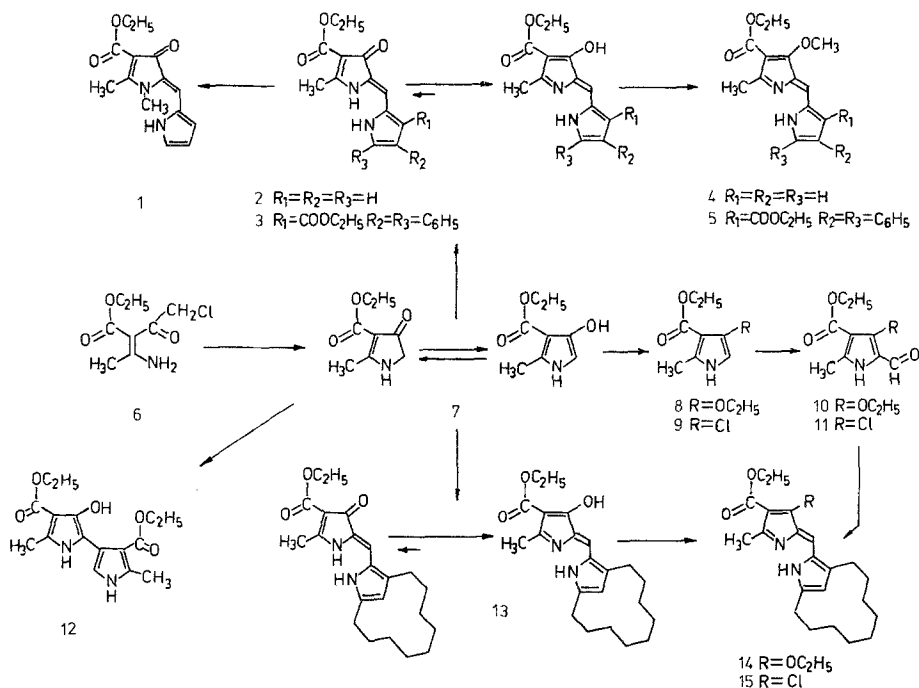
Ob nun im Struktur—Wirkungsprofil<sup>4</sup> dieser Verbindungen schon ein Gipfelpunkt oder erst eine Schulter erreicht worden ist, kann nur durch weitere Derivierung von **A** oder **B** geklärt werden. Fürs erste schien es sinnvoll, mit der Einführung einer  $\beta$ -Methoxyppyrolgruppierung einmal die variierten Strukturelemente von drei auf zwei zu reduzieren und zum anderen die biologische Relevanz der Methoxygruppierung zu prüfen, zumal ja diesen Substituenten nahezu alle natürlich vorkommenden Prodigiosine gemeinsam haben<sup>5</sup>.

*Rapoport et al.*<sup>6</sup> beschreiben im Rahmen ihrer Arbeiten zur Strukturklärung des Prodigiosingerüsts eine Synthese des 3-Methoxybipyrrol-2-carbaldehyds. Da sich ihre Methodik aber auf unsere Probleme nicht übertragen ließ, waren wir gezwungen, nach anderen, möglichst allgemeinen Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Alkoxyppyromethenen zu suchen.

Zwei Hinweise aus der Literatur bildeten den Ausgangspunkt: Einmal beschrieben *Fischer et al.*<sup>7</sup>, daß 2-halogen-substituierte Pyyromethene nucleophile Austauschreaktionen eingehen, zum anderen erwähnen *Deol et al.*<sup>8</sup>, daß natürlich vorkommende Prodigiosine auch in ihrer Oxoform bekannt sind und unter bestimmten Bedingungen in den Enoläther übergeführt werden können. Diese beiden Synthesemöglichkeiten wollten wir anfänglich an Modellverbindungen prüfen und wählten für diese Studien den von *Benary et al.*<sup>9, 10</sup> beschriebenen 2-Methyl-4-oxo-2-pyrrolin-3-carbonsäureäthylester (7). Diese Verbindung, die aus dem Chloracetylderivat (6) des Aminocrotonsäureesters sehr leicht zugänglich ist, stellte insofern eine ideale Modellsubstanz dar, als eine Übertragung des Syntheseweges auf die viel schwerer zugängliche Phenylverbindung<sup>11</sup> durchaus möglich schien.

Die nucleophile Austauschreaktion an 3-Chlorpyromethenen wurde an der Modellverbindung **15** untersucht. — Unter sehr milden Bedingungen läßt sich das Pyyrolinon (7) mit Phosphoroxchlorid zur Monochlorverbindung (9) umsetzen, wobei die bekannte Folgereaktion an der aktiven  $\alpha$ -Position zur Dichlorverbindung nicht eintritt. Nach Formylierung (11) und Umsetzen mit [9](2,4)-Pyyrollophan<sup>1</sup> erhält man das Pyyromethen (15); nucleophile Substitutionsversuche mit Na-Methylat und Li-Methylat, die unter verschiedenen Bedingungen, unter anderem auch mit Hilfe von Kronenäthern, durchgeführt wurden, ergaben aber nicht die gewünschte Methoxyverbin-

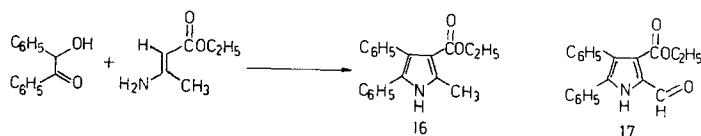
dung. Man erhält in jedem Falle die unveränderte Ausgangsverbindung wieder zurück. Dies zeigt, daß — trotz zusätzlicher Aktivierung durch eine Äthoxycarbonylgruppe — 3-Chlorpyrromethene im Gegensatz zu den 2-Isomeren einem nucleophilen Austausch nicht zugänglich sind.



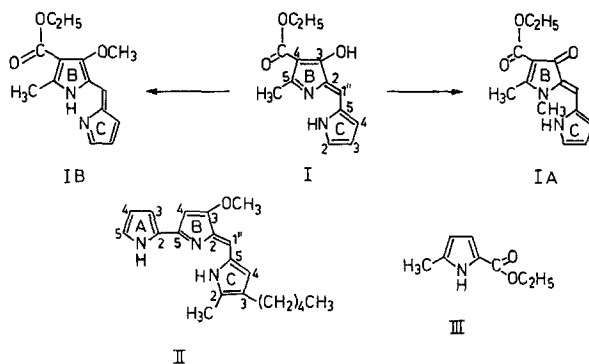
Eine Reihe von Arbeiten<sup>12-15</sup> beschäftigte sich mit dem Problem des Pyrrolon/Hydroxypyrrol-Prototropiegleichgewichtes, das nicht nur von Substituenten, sondern auch in besonderem Maße vom Lösungsmittel bestimmt wird. In unserem Falle z. B. liegt das Gleichgewicht bei (7) in einem Lösungsmittelgemisch von *DMSO*/*CDCl*<sub>3</sub> ganz auf Seite der Ketoform, in einem solchen von *DMSO*/*CDCl*<sub>3</sub>/*CD*<sub>3</sub>*OD* liegt ein 1:1-Gemisch aus Keto- und Enol-Form vor. Wenig<sup>8</sup> hingegen ist aber über die Gleichgewichtslage des Tautomerenpaares Pyrromethenon/Hydroxypyrromethen bekannt. Die Klärung dieser Frage sollte es uns erleichtern, einen einfachen Syntheseweg zu 3-Methoxypyrromethen zu finden, da ja bis jetzt diese Substanzklasse praktisch nur aus 3-Methoxypyrrol-Vorstufen zugänglich war.

Die Umsetzung von Pyrrolinon (7) mit Pyrrol-2-carbaldehyd in saurer methanolischer Lösung führt zum Pyrromethenon/Hydroxypyrromethen-Paar (2), dessen tautomeres Gleichgewicht auf Grund

der anschließend diskutierten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ganz auf der Seite der Hydroxyform liegt. Bei den nachfolgenden Methylierungsversuchen mit Reagentien, wie zum Beispiel Dimethylsulfat/Aceton/ $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,



Dimethylsulfat/*DMF*/ $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Fluorsulfonsäuremethylester/*DMF*/*K-t*-Butylat<sup>16</sup> oder Diazomethan/ $\text{BF}_3$  erhält man in jedem Falle die N-methylierte Verbindung (1). In den jeweiligen Reaktionsgemischen war kein zweites Methylierungsprodukt nachzuweisen. Setzt man 2 hingegen mit Trimethyloxonium-tetrafluorborat um, so erhält man ausschließlich die gewünschte O-methylierte Verbindung (4). Das gleiche reaktive Verhalten findet man auch bei dem Hydroxypyrrromethen (3), das durch Kondensation von 7 mit dem Aldehyd 17 ebenso gut zugänglich ist wie 2\*. Ein Rückschluß auf den Mechanismus ist insofern schwierig, als Keto-Form, Hydroxy-Form, wie auch zwitterionische Formen in gleicher Weise mit Oxoniumsalzen reagieren können<sup>18</sup>.



### Diskussion der $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von I sind 13 Signale erkennbar, die man durch Vergleich mit den Spektren von II und III wie folgt zuordnen kann:

Von den vier Signalen, die im Off-Resonanz-Spektrum eine Dublett-aufspaltung zeigen, dürfte das Signal bei 115,9 ppm vom C-Atom zwischen den beiden Pyrrol-Ringen stammen. Von den drei Kohlen-

\* 17 erhält man aus 16<sup>17</sup> durch Bleitetraacetatoxydation.

stoffatomen des C-Ringes, die noch je ein H-Atom tragen, sollte C-2 bei tiefster Feldstärke erscheinen und etwa vergleichbar sein mit A-5 von II. Ebenso sollte C-3 in I vergleichbar sein mit A-4 in II. Auf Grund der fehlenden Substitution an C-2 und C-3 sollte C-4 in I etwa bei 2 ppm höherem Feld liegen als C-4 in II.

Von den Signalen, die im Off-Resonanz-Spektrum keine Aufspaltung zeigen, muß das Signal bei höchstem Feld B-4 zugeordnet werden und gegenüber B-4 in II durch die Äthoxycarbonylgruppe um etwa 5 ppm zu tieferem Feld verschoben sein. Da das Signal des Kohlenstoffs in 2-Stellung im Bipyrrrol annähernd die gleiche Lage besitzt wie im 2-Methylpyrrrol, sollten auch die C-Atome B-5 in I und II vergleichbar sein. Ebenso erwartet man etwa gleiche Verschiebungen für die C-Atome B-3 in I und II, da die im Vergleich zur OCH<sub>3</sub>-Gruppe geringere Entschirmung durch die OH-Gruppe von der zusätzlichen Entschirmung durch die orthoständige Carboäthoxygruppe in I wieder ausgeglichen wird.

Die beiden verbleibenden Signale bei 128,1 und 129,4 ppm müssen den C-Atomen C-5 und B-2 zugeordnet werden, zwischen denen nicht mit Sicherheit entschieden werden kann.

Die chemischen Verschiebungen der analogen C-Atome in I und II stimmen mit einer Ausnahme sehr gut überein: Das Signal von B-2 in II liegt bei deutlich tieferem Feld (138,4 ppm). Wie weit für diesen Unterschied Lösungsmiteleinflüsse oder tautomere Formen von I verantwortlich sind, ist ungeklärt. (Bei Protonierung von II verschieben sich die Signale der C-Atome des B-Ringes zu höherem Feld, z. B.: B-2 von 138,4 ppm nach 121 ppm).

Da im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von I A die Protonen am C-Ring mit dem H am Pyrrolstickstoff koppeln, ist die N-Methylierung am Ring C auszuschließen. Die Lage des Signals der neuen CH<sub>3</sub>-Gruppe bei  $\delta = 3,35$  ppm ist aber im Einklang mit der Annahme, daß es sich um eine N—CH<sub>3</sub>-Verbindung handelt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von I B ist hingegen zwischen den Protonen an den Kohlenstoffen des C-Ringes und dem Proton am Stickstoff keine Kopplung erkennbar. Dies deutet entweder auf eine N-Methylierung am Ring C hin oder auf einen bevorzugten Aufenthaltsort des H-Atoms am Stickstoff des Ringes B. Die Lage des Signals der CH<sub>3</sub>-Gruppe bei  $\delta = 4,14$  ppm spricht allerdings für das Vorliegen einer OCH<sub>3</sub>-Verbindung.

Zur Bestätigung dieser Annahmen wurden die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von I A und I B aufgenommen. Das <sup>13</sup>C-Spektrum von I A stimmt weitgehend mit dem Spektrum von I überein. Ein neues Signal bei 29,4 ppm (Quartett im Off-Resonanz-Spektrum) beweist eindeutig das Vorliegen der N—CH<sub>3</sub>-Verbindung. Von den restlichen Signalen sind nur 2 um mehr als 2 ppm verschoben, und zwar das Signal der

CH<sub>3</sub>-Gruppe am Pyrrol um 2,3 ppm zu höherem Feld (eine solche Verschiebung ist auf Grund des  $\gamma$ -Effektes zu erwarten) und das Signal von B-3 um 8,5 ppm zu tieferem Feld. Diese unterschiedliche chemische Verschiebung ist sicher eine Folge der geänderten Lage des Keto—Enol-Gleichgewichtes.

Im <sup>13</sup>C-Spektrum von I B tritt ein neues Signal bei 62,5 ppm auf, wie für eine OCH<sub>3</sub>-Verbindung zu erwarten ist. Gegenüber dem Spektrum von I liegen hingegen stärkere Unterschiede vor: Das Signal

Zuordnung	I	I A	I B	II	III
B-2	129,4* s	131,1 s	140,6	138,4	
3	170,5 s	179,0 s	170,4	169,6	
4	102,6 s	103,9 s		95,5 + 5*** = 100,5	
5	163,3 s	164,3 s	163,7	160,1	
C-2	124,1 d	124,4 d	128,1**	123,1 (A-5)	
3	111,7 d	112,2 d	111,8	110,3 (A-4)	
4	118,6 d	119,8 d	120,8**	121,5 — 2*** = 119,5	
5	128,1* s	128,3 s	131,0**	127,8	
1"	115,9 d	115,2 d	120,9**	116,4	
Py: CH <sub>3</sub>	16,0 q	13,7 q	14,1		13,1
CH <sub>3</sub>	14,4 q	14,7 q	14,2		14,7
O—CH <sub>2</sub>	58,2 t	59,6 t	59,6 br		60,5
—COO—	165,4 s	165,7 s	164,9 br		162,3
N—CH <sub>3</sub>		29,4 q			
O—CH <sub>3</sub>			62,5		

\* Zuordnung vielleicht vertauscht.

\*\* Zuordnung unsicher.

\*\*\* Korrektur.

von B-2 ist z. B. um 11,2 ppm zu tieferem Feld verschoben und nimmt somit eine Lage ein wie etwa das entsprechende im Prodigiosin. Das Signal von B-4 ist im Rauschuntergrund nicht eindeutig erkennbar. Die Signale der Äthoxycarbonyl-Seitenkette sind deutlich verbreitert, was wahrscheinlich eine Folge der gehemmten Rotation ist.

Die Bezeichnung der Ringe und C-Atome entspricht derjenigen bei *Cushley* et al.<sup>19</sup>. Aus dieser Arbeit stammen auch die Verschiebungen von II und III, wobei die  $\delta_{TMS}$ -Werte aus den  $\delta_{HMDS}$ -Werten durch Subtraktion von 2,3 ppm berechnet wurden.

Das Spektrum von I wurde in *DMSO* aufgenommen, die von I A und I B in *CDCl*<sub>3</sub>.

Ein weiterer Syntheseweg zu 3-Alkoxyppyromethenen ergab sich aus der Möglichkeit, das Tautomerenpaar (7) mit Triäthyloxonium-

tetrafluorborat zur O-äthylierten Verbindung (8) umwandeln zu können. Durch anschließende Formylierung nach *Vilsmeier*<sup>1</sup> erhält man den Aldehyd (10), der mit [9](2,4)-Pyrrolophan<sup>1</sup> zum Pyrromethen (14) kondensiert wird. Zur gleichen Verbindung (14) gelangt man auch, wenn die durch Kondensation von 7 mit [9](2,4)-Pyrrolophan 12 carbaldehyd<sup>1</sup> leicht zugängliche Zwischenstufe (13) unter gleichen Bedingungen mit *Meerweinsalz* umgesetzt wird. Damit wird nun zusätzlich zum spektroskopischen auch ein chemischer Beweis für die richtige Strukturzuordnung bei N- und O-alkylierten Pyrromethenen erbracht.

Vom eingangs definierten Synthesziel trennt uns somit nur noch die Übertragung einer der beiden Synthesefolgen  $7 \rightarrow 8 \rightarrow 10 \rightarrow 14$  oder  $7 \rightarrow 13 \rightarrow 14$  auf das 2-phenylsubstituierte Pyrrolinon<sup>11</sup>.

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. Unter „üblicher Aufarbeitung“ verstehen wir: Trocknen der org. Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vak. Die Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer 421 (Perkin-Elmer), dem UV-Spektrometer DK-2 (Beckman), den NMR-Spektrometern HA 100 (Varian), XL-100 (Varian) und dem Massenspektrometer CH-7 (Varian-MAT) aufgenommen. Die NMR-Daten werden in  $\delta$ -Werten angeführt. Sämtliche Analysen entsprechen den geforderten Werten und sind nicht eigens angeführt.

#### *2-Methyl-4-oxo-2-pyrrolin-3-carbonsäureäthylester* (7)<sup>9, 10</sup>

Aus 3-Amino-2-(2-chloracetyl)-crotonsäureäthylester (6) in 75% Ausb.; Schmp. 207—209°.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 240 nm ( $\epsilon = 11\ 300$ ), 291 ( $\epsilon = 7\ 930$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD/*DMSO*) der Ketoform: 4,26 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 3,9 (q, 2 H, HN—CH<sub>2</sub>—CO,  $J = 2$  Hz), 2,56 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>,  $J = 2$  Hz), 1,34 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz).

IR (KBr): 3200—2800 (NH, CH), 1700 (CO), 1620 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>/*DMSO*) des 1:1-Gemisches aus Keto und Enolform: 6,02 (d, 1 H,  $\alpha$ -H-Pyrrol,  $J = 2$  Hz), 4,18 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 4,06 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 1,2 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 1,26 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 2,42 (m, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,8 (m, 2 H, HN—CH<sub>2</sub>—CO).

*4-Äthoxy-2-methyl-pyrrol-3-carbonsäureäthylester (8)*

1,7 g (0,01 Mol) Pyrrolinon (7) und 1,9 g (0,015 Mol) Triäthylxonium-tetrafluorborat werden in 50 ml absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und 1 Stde. bei 20° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf 10proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegossen und wiederholt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Filtrieren über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  III (Laufmittel  $\text{CHCl}_3$ ) erhält man 2,8 g (80%) farb- loser Kristalle (Schmp. 70–72°), die sich an der Luft langsam zersetzen.

UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 236 nm ( $\epsilon = 15\,240$ ).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,3 (b, 1 H, NH), 6,08 (d, 1 H,  $\alpha\text{-CH}$ ,  $J_{\text{CH, NH}} = 3$  Hz), 4,28 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz, Ester), 3,9 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 2,44 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,38 (t, 3 H,  $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 1,32 (t, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz).

IR (KBr): 3 460 (NH, scharf), 3 320 (NH, breit), 1 685 (CO), 1 580  $\text{cm}^{-1}$ .

*4-Äthoxy-5-formyl-2-methyl-pyrrol-3-carbonsäureäthylester (10)*

Aus 8 durch *Vilsmeier*-Formylierung<sup>1, 2</sup>. Ausb. 67%, Schmp. 124 bis 125° (*P*Ä).

UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 292 nm ( $\epsilon = 22\,300$ ), 230 ( $\epsilon = 16\,820$ ).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 10,6 (b, 1 H, NH), 9,54 (s, 1 H, CHO), 4,32 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 4,26 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 2,58 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,46 (t, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 1,38 (t, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz).

IR (KBr): 3 260 (NH), 1 690 ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ), 1 640  $\text{cm}^{-1}$  (CHO).

*3-Äthoxy-5-methyl-2-[9](2,4)-pyrrolophan-12-ylmethyliden}-2H-pyrrol-4-carbonsäureäthylester (14)*

a) 200 mg (0,89 mMol) 10 und 100 mg (0,53 mMol) [9](2,4)-Pyrrolophan<sup>1</sup> werden in 30 ml Äthanol gelöst und mit 1 ml konz. HCl 2 Stdn. bei 20° gehalten, anschließend analog zu 15 aufgearbeitet. Man erhält 100 mg (47,5%) eines rotes Öls.

b) 347 mg (1 mMol) 13 werden in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suspendiert und 380 mg (2 mMol) Triäthylxonium-tetrafluorborat dazugegossen. Diese Suspension wird so lange bei 25° gerührt, bis alles in Lösung gegangen ist (4–5 Stdn.). Nach Aufarbeitung wie bei 8 wird über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  III (Laufmittel Benzol/ $\text{CHCl}_3$  1:1) chromatographiert. Man erhält 180 mg (50%) 14 in Form eines gelbroten Öls.

UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 460 nm ( $\epsilon = 47\,800$ ), 218 ( $\epsilon = 19\,400$ ).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,9 (b, 1 H, NH), 6,96 (s, 1 H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6,2 (s, 1 H,  $\beta\text{-H-Pyrrolophan}$ ), 4,34 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 4,29 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 2,68 (m, 4 H,  $\alpha\text{-CH}_2\text{-Kette}$ ), 2,54 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,4 (t, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 1,36 (t, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7$  Hz), 1,8–1,5 (m, 4 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,5–1,0 (m, 6 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1–0,7 (m, 4 H,  $-\text{CH}_2-$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1 690 (CO), 1 605  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (70 eV, 60°) *m/e* (%): 398 (100) (*M*), 369 (25), 353 (42), 323 (45), 314 (17).



*4-Chlor-2-methylpyrrol-3-carbonsäure-äthylester (9)*

100 mg (0,59 mMol) Pyrrolinon (7) werden in 5 ml frisch destill. POCl<sub>3</sub> aufgenommen und 1 Stde. bei 40–45° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Eiswasser gegossen und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Nach wiederholtem Rückwaschen mit 0,1*N*-NaOH, Trocknen und Eindampfen der org. Phase erhält man 95 mg Rohprodukt, das chromatographisch gereinigt wird (Kieselgel/Laufmittel CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30 : 1). Man erhält 67 mg **9** (60,5%), Schmp. 138–139°.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6,6 (d, 1 H, H<sub>2</sub>, *J*<sub>CH, NH</sub> = 2 Hz), 4,34 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz), 2,52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz).

IR (KBr): 3 300 (NH), 1 675 cm<sup>-1</sup> (CO).

*4-Chlor-5-formyl-2-methyl-pyrrol-3-carbonsäure-äthylester (11)*

Aus **9** durch *Vilsmeier*-Formylierung<sup>1, 2</sup>. Ausb. 45%, Schmp. 195 bis 196°.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 295 nm (ε = 23 400), 217 (ε = 19 700).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,65 (s, 1 H, CHO), 4,35 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz), 2,62 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz).

IR (KBr): 3 210 (NH), 1 710 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1 645 cm<sup>-1</sup> (CHO).

*3-Chlor-5-methyl-2-{{[9](2,4)-pyrrolophan-12-ylmethyliden]}-2H-pyrrol-4-carbonsäureäthylester (15)*

110 mg (0,51 mMol) **11** und 85 mg (0,45 mMol) [9]2,4-Pyrrolophan<sup>1</sup> werden in 25 ml Äthanol gelöst, mit 0,2 ml 40proz. HBr-Eisessig versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Eiswasser gegossen, mit NH<sub>3</sub> auf pH 8 gebracht und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Das Rohprodukt wird über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (III) (Laufmittel Benzol) filtriert. Man erhält 80 mg (49%) rotgelbe Kristalle, Schmp. 113–115°.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 480 nm (ε = 39 455), 403 (ε = 16 870).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,0 (s, 1 H, CH=C), 6,34 (s, 1 H, β-H-Pyrrolophan), 4,32 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz), 2,58 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,7–2,55 (m, 4 H, α-CH<sub>2</sub>-Kette), 1,38 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz), 1,8–1,5 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—), 1,4–1,0 (m, 6 H, —CH<sub>2</sub>—), 1,0–0,4 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—).

IR (KBr): 1 700 (CO), 1 600 cm<sup>-1</sup>.

*3-Hydroxy-5-methyl-2-{{[9](2,4)-pyrrolophan-12-ylmethyliden]}-2H-pyrrol-4-carbonsäureäthylester (13)*

220 mg (1 mMol) [9](2,4)-Pyrrolophan-12-carbaldehyd<sup>1</sup> und 145 mg (1 mMol) Pyrrolinon (7) werden in 7 ml Äthanol gelöst und mit 0,4 ml konz. HCl versetzt. Der ausfallende gelbe, kristalline Niederschlag wird filtriert, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wieder aufgenommen und diese Lösung mit verdünntem NH<sub>3</sub> durchgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 310 mg (89%) **13**, Schmp. 233–235° (Äthanol).

UV (CH<sub>3</sub>OH): 465 nm (ε = 32 700), 373 (ε = 10 400), 262 (ε = 8 180), 234 (ε = 13 600).

NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD/*DMSO*): 6,79 (s, 1 H, HC=C—N), 6,22 (s, 1 H, β-H-Pyrrolophan), 4,3 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz), 2,57 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),

2,5—2,8 (m, 4 H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-Kette), 1,5—1,8 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-Kette), 1—1,4 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>-Kette), 0,6—0,9 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-Kette), 1,36 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

*2-Methyl-4-oxo-5-[(2-pyrrolyl)methyliden]-2-pyrrolin-3-carbonsäure-äthylester (2)*

170 mg (1 mMol) Pyrrolinon (7) und 100 mg (1,05 mMol) Pyrrol-2-carbaldehyd werden in 20 ml Methanol unter Erwärmen gelöst und mit 0,2 ml 40proz. HBr-Eisessig versetzt. Es fällt nach einiger Zeit ein gelbroter, flockiger Niederschlag aus. Nach Aufarbeitung wie bei 15 und Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 7:1) erhält man 155 mg (63%) 2, Schmp. 220—222°.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 429 nm ( $\epsilon = 16\ 700$ ), 361 ( $\epsilon = 11\ 200$ ), 257 ( $\epsilon = 7\ 230$ ), 237 ( $\epsilon = 9\ 320$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO): 7,1 (m, 1 H,  $\alpha$ -H-Pyrrol), 6,64 (m, 1 H,  $\beta$ -H-Pyrrol), 6,3 (m, 1 H,  $\beta$ -H-Pyrrol), 6,78 (s, 1 H, CH=C), 4,2 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 2,54 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,28 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz).

IR (KBr): 3 440 (NH), 1 680 (Ester), 1 640 cm<sup>-1</sup>.

MS (70 eV, 120°) *m/e* (%): 246 (14,5%) (*M*), 200 (100), 67 (49,5%).

*3-Methoxy-5-methyl-2-(1'-H-pyrrol-2'-ylmethyliden)-2H-pyrrol-4-carbonsäureäthylester (4)*

Aus 2 mit Triäthylxonium-tetrafluorborat analog zu 4. Gelbrotes Öl, Ausb. 52%.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 415 nm ( $\epsilon = 13\ 360$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,54 (b, 1 H, NH), 7,18 (m, 1 H, H<sub>2</sub>-Pyrrol), 6,74 (dd, 1 H, H<sub>4</sub>-Pyrrol) ( $J_{H_3H_4} = 3,8$  Hz,  $J_{H_2H_4} = 1,2$  Hz), 6,3 (dd, 1 H, H<sub>3</sub>-Pyrrol,  $J_{H_2H_3} = 2,6$  Hz,  $J_{H_3H_4} = 3,8$  Hz), 4,32 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 4,14 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,5 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3 300 (NH), 1 700 (CO), 1 630, 1 080 cm<sup>-1</sup>.

*4-Hydroxy-2-methyl-4',5'-diphenyl-5-(pyrrol-2'-ylmethyliden)-2H-pyrrol-3,3'-dicarbonsäurediäthylester (3)*

170 mg (1 mMol) Pyrrolinon (7) und 250 mg (0,78 mMol) Aldehyd (17) werden in 20 ml Äthanol gelöst und mit 0,2 ml 40proz. HBr-Eisessig versetzt. Nach 12 Stdn. scheiden sich bei Raumtemp. rote Spieße ab, die abfiltriert und mit Äthanol nachgewaschen werden (*Hydrobromid* von 3). Ausb. 190 mg (51,5%), Schmp. 244—246°.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 482 nm ( $\epsilon = 26\ 200$ ), 400 ( $\epsilon = 10\ 500$ ), 270 ( $\epsilon = 22\ 200$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,97 (s, 1 H, CH=C—), 7,2 (m, 10 H, 2 × C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,3 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 3,91 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 2,59 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,34 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 0,8 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz).

IR (KBr): 1 690 (CO), 1 630 cm<sup>-1</sup>.

*4-Methoxy-2-methyl-4',5'-diphenyl-5-(pyrrol-2'-ylmethyliden)-2H-pyrrol-3,3'-dicarbonsäurediäthylester (5)*

Aus **3** mit Triäthylxonium-fluorborat analog zu **4**. Gelbrotes Öl, Ausb. 45%.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 465 nm ( $\epsilon = 8\ 830$ ), 278 ( $\epsilon = 16\ 900$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,92 (s, 1 H, NH), 7,3 (m, 10 H, arom. H), 4,35 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 4,14 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>,  $J = 7$  Hz), 4,2 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,54 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,4 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3 400—2 900 (NH), 1 680 (CO), 1 615 cm<sup>-1</sup>.

*1,2-Dimethyl-4-oxo-5-(pyrrol-2-ylmethyliden)-2-pyrrolin-3-carbonsäureäthylester (1)*

123 mg (0,5 mMol) **2** werden in 10 ml Aceton aufgenommen, mit 126 mg (0,1 mMol) Dimethylsulfat und 140 mg (1 mMol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Benzol/Methanol 7 : 1) erhält man 62 mg (47,5%) **1** als gelbes Öl.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 446 nm ( $\epsilon = 21\ 420$ ), 372 ( $\epsilon = 19\ 000$ ), 258 ( $\epsilon = 12\ 160$ ), 242 ( $\epsilon = 15\ 770$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,08 (m, 1 H,  $\alpha$ -H-Pyrrol), 6,66 (m, 1 H,  $\beta$ -H-Pyrrol), 6,6 (s, 1 H, —CH=C—), 4,36 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)  $J = 7$  Hz), 3,34 (s, 3 H, N—CH<sub>3</sub>), 2,64 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,4 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 14,17 (b, 1 H, NH).

IR (KBr): 1 690 (Ester) 1 650 cm<sup>-1</sup>.

*2-(2-Chloracetyl)-3-aminocrotonsäureäthylester (6)*

Nach Benary et al.<sup>9, 10</sup> (Ausb. 65%).

*3-Hydroxy-5,5'-dimethyl-2,3'-bipyrrol-4,4'-dicarbonsäurediäthylester (12)*

Steigt die Temp. bei der Cyclisierung des Chloracetyl-amino-crotonsäureesters **6** zum Pyrrolinon (**7**) über 30 °C, so erhält man nach Selbstkondensation von **7** in fast quantit. Ausb. das Bipyrrollderivat (**12**), Schmp. 149—150°.

UV (CH<sub>3</sub>OH): 243 nm ( $\epsilon = 20\ 500$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,14 (s, 1 H, OH), 8,26 (b, 1 H, NH), 7,22 (d, 1 H, H<sub>2</sub>,  $J_{\text{NH-CH}} = 2$  Hz), 4,27 (q, 4 H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 2,34 (s, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>), 1,34 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 1,35 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz).

IR (KBr): 3 400, 3 240, 3 330 (NH, OH), 1 670 cm<sup>-1</sup> (CO).

*2-Methyl-4,5-diphenyl-pyrrol-3-carbonsäureäthylester (16)*

63,6 g (0,3 Mol) Benzoin, 39 g (0,3 Mol) 3-Aminocrotonsäureäthylester (**6**) und 42 g (0,3 Mol) ZnCl<sub>2</sub> werden in 400 ml Äthanol 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Wasser gegossen und mit Essigester wiederholt ausgeschüttelt. Nach Rückwaschen

der org. Phase mit 2*N*-HCl, 5proz. NaOH und NaCl-gesätt. Wasser erhält man 35 g **16** (= 38,5%). Schmp. 208—210° (Äthanol).

UV (CH<sub>3</sub>OH): 289 nm ( $\epsilon = 15\,900$ ), 224 ( $\epsilon = 24\,500$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO): 11,22 (b, 1 H, NH), 7,15 (m, 10 H, arom. H), 4,0 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 2,56 (s, 1 H, CH<sub>3</sub>), 1,02 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz).

IR (KBr): 3 300 (NH, scharf), 1 670 cm<sup>-1</sup> (CO).

#### 2-Formyl-4,5-diphenyl-pyrrol-3-carbonsäureäthylester (**17**)

1 g (3,3 mMol) **16** wird in 50 ml Eisessig gelöst und anschließend mit 3,1 g (7 mMol) Bleitetraacetat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1½ Stdn. bei 120° gehalten und nach Erkalten langsam in gesätt., auf 0° vorgekühlte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung eingetragen. Nach Extrahieren mit CHCl<sub>3</sub> und wiederholtem Nachwaschen mit NaCl-gesätt. Wasser wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vak. eingedampft. Ausb. 0,8 g (77%), Schmp. 129 bis 130° (CHCl<sub>3</sub>/PÄ).

UV (CH<sub>3</sub>OH): 230 nm ( $\epsilon = 21\,600$ ), 255 ( $\epsilon = 15\,100$ ), 337 ( $\epsilon = 16\,200$ ).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10,22 (s, 1 H, CHO), 10,36 (b, 1 H, NH), 7,26 (m, 10 H, arom. H), 4,22 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz), 1,12 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$  Hz).

IR (KBr): 3 240 (NH), 1 700 (COOCH<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1 640 cm<sup>-1</sup> (CHO).

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie, die Massenspektren von den Herren Dr. *A. Nikiforov* und *H. Bieler* und die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von Herrn Dr. *E. Haslinger* am Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien ausgeführt.

### Literatur

- <sup>1</sup> *H. Berner, G. Schulz* und *H. Reinshagen*, Mh. Chem. **108**, 233 (1977).
- <sup>2</sup> *H. Berner, G. Schulz* und *H. Reinshagen*, Mh. Chem. **108**, 285 (1977).
- <sup>3</sup> *A. Georgopoulos* und *H. Berner*, in Vorbereitung.
- <sup>4</sup> *E. J. Ariens*, A General Introduction to the Field of Drug Design, Ste. 2. New York-London: Academic Press. 1971.
- <sup>5</sup> *N. Gerber*, Critic. Rev. Microbiol. **1975**, 496.
- <sup>6</sup> *H. Rapoport* und *K. G. Holden*, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 635 (1962).
- <sup>7</sup> *H. Fischer* und *H. Orth*, Chemie des Pyrrols, Bd. II, First Half, p. 66. Nachdruck: New York: Johnson Reprint Corp. 1968.
- <sup>8</sup> *B. S. Deol, J. R. Alden, J. L. Still, A. V. Robertson* und *J. Winkler*, Austral. J. Chem. **27**, 2657 (1974).
- <sup>9</sup> *E. Benary* und *B. Silbermann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1363 (1913).
- <sup>10</sup> *E. Benary* und *R. Konrad*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 44 (1923).
- <sup>11</sup> *A. Courtin, E. Class* und *H. Erlenmeyer*, Helv. Chim. Acta **47**, 1748 (1964).
- <sup>12</sup> *R. Chong* und *P. S. Clezy*, Austral. J. Chem. **20**, 951 (1967).
- <sup>13</sup> *R. Chong* und *P. S. Clezy*, Austral. J. Chem. **20**, 935 (1967).
- <sup>14</sup> *A. Treibs* und *A. Ohorodnik*, Ann. Chem. **611**, 149 (1958).
- <sup>15</sup> *R. S. Atkinson* und *E. Bullock*, Canad. J. Chem. **41**, 625 (1963).

- <sup>16</sup> *J. B. Press* und *H. Shechter*, *Tetrahedron Letters* **1972**, 2677.  
<sup>17</sup> *Sankyo Co. Ltd.*, JA-7322699, 24. 1. 1969.  
<sup>18</sup> *H. Perst*, *Oxonium Ions in Organic Chemistry*, S. 70, Verlag Chemie, 1971.  
<sup>19</sup> *R. J. Cushley*, *R. J. Sykes*, *C. K. Shaw* und *H. H. Wasserman*, *Canad. J. Chem.* **53**, 148 (1975).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Dr. H. Berner*  
*Sandoz-Forschungsinstitut*  
*Brunnerstraße 59*  
*A-1230 Wien*  
*Österreich*