

Ansamycine, 5. Mitt., Chemie der Metacycloprodigosine

Synthese des 11-(5-Phenyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethyliden)-
11*H*-[8](2,4)pyrrolophan-3,4-diols

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

Sandoz-Forschungsinstitut, A-1235 Wien, Österreich

(Eingegangen 21. Juni 1977)

Ansamycins, 5. Comm., Chemistry of Metacycloprodigosins. Synthesis of 11-(5-Phenyl-1H-pyrrol-2-ylmethylidene)-11H-[8](2,4)pyrrolophane-3,4-diol

In order to obtain a better partition of a prodigiosin derivative in biological media, two hydroxy groups were introduced into the *ansa*-part of the molecule. The synthesis of the title compound is described in detail.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Entfaltungsmöglichkeit biologisch aktiver Substanzen im menschlichen und tierischen Organismus ist ein ausgewogenes Verhältnis von lipophilen zu hydrophilen Eigenschaften¹, das sich am besten in dem Verteilungskoeffizienten², der im System Octanol/Wasser gemessen wird³, widerspiegelt. Auf dem meist langen Weg, den eine Substanz vom Applikationsort bis zum Wirkort zurückzulegen hat, stellen sich ihr eine Reihe von Hindernissen** in den Weg, die es zu überwinden gilt. Dies ist nur dann möglich, wenn neben den erforderlichen sterischen und elektronischen Voraussetzungen auch ein optimaler Verteilungskoeffizient für eine Substanz gegeben ist⁴: Sind beispielsweise die hydrophilen Eigenschaften überwiegend, wird die erste lipophile Barriere nicht überwunden, sind hingegen die lipophilen Eigenschaften überwiegend, wird die Substanz an lipophilen Barrieren zu stark gebunden^{2, 5}. Die Werte der Verteilungskoeffizienten variieren von Substanzklasse zu Substanzklasse sehr stark ($10-10^6$); innerhalb einer Substanzklasse läßt sich allerdings mit Hilfe eines einfachen kinetischen Modells⁴ der optimale Wert hinreichend genau bestimmen.

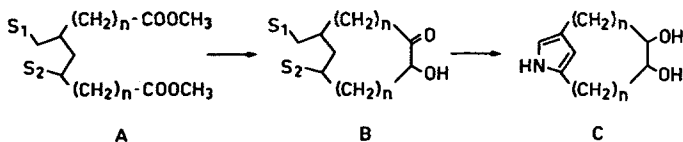
** Membrangleichgewichte, Metabolisierung und ähnliches.

Eine Reihe von Prodigiosinanaloga, wie wir sie in einigen vorangegangenen Arbeiten beschrieben haben^{6,7}, zeigt sehr gute antimykotische Aktivität *in vitro*, verliert aber einen Großteil ihrer Wirksamkeit bei Experimenten *in vivo*. Eine orientierende Bestimmung der Verteilungskoeffizienten dieser Verbindungen ergab, daß die Werte über 10^6 liegen und mit den gängigen Bestimmungsmethoden kaum noch erfassbar sind. Dieser hohe Grad an Lipophilie machte es wahrscheinlich, daß diese Substanzen durch mangelnde Transportmöglichkeiten ihren Wirkort nicht erreichen. Eine Einführung zusätzlicher Substituenten sollte in erster Linie das Substrat hydrophiler machen, die elektronischen Eigenschaften des aromatischen Grundgerüsts aber möglichst nicht beeinflussen: Somit kam für den Ort der Substitution vorzugsweise der Ansatzteil des Moleküls in Frage.

Obwohl es sicherlich leichter gewesen wäre, die beiden benzyliischen Positionen des Pyrrolaphans zu funktionalisieren, wählten wir doch den mittleren Bereich des Ringes, um nicht mit induktiven Rückwirkungen auf den Aromaten rechnen zu müssen. Diese Überlegungen stellten uns nun vor die Aufgabe, den Ring aus offenkettigen Vorstufen aufzubauen, da eine nachträgliche Funktionalisierung des [9](2,4)Pyrrolaphans⁶ nicht möglich schien.

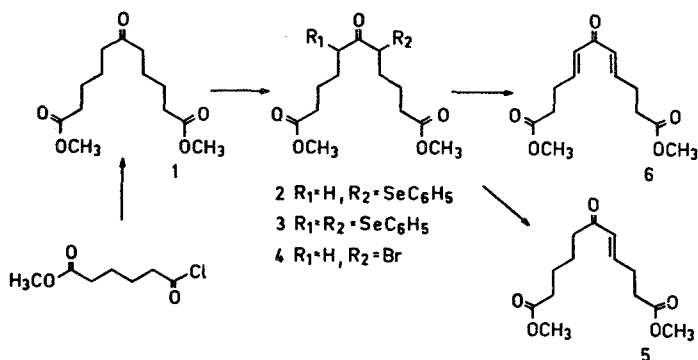
Synthese

Der klassische Acyloin-Ringschluß⁸ bietet die Möglichkeit, aus aliphatischen α,ω -Dicarbonsäureestern (**A**) α -Hydroxycycloalkanone (**B**) herzustellen. Gelingt es nun, im mittleren Bereich der CH_2 -Kette eine 1,4-Dicarbonylbeziehung einzubauen, so stünde nach Acyloin-Ringschluß und Reduktion zum Diol einem anschließenden *Paal—Knorr*-Ringschluß⁹ zum Pyrrol nichts mehr im Wege (**C**). Die Reaktionsbedingungen des Acyloin-Ringschlusses machen es allerdings notwendig, die 1,4-Dicarbonylverbindung in geschützter Form (S_1S_2) einzusetzen, da freie Carbonylgruppen auf der elektronenreichen Oberfläche des fein verteilten Natriums ebenso adsorbiert werden wie die der Estergruppierung und damit die gewünschte Ausrichtung der Kettenenden an der Metalloberfläche stören. Durch nachfolgende Reduktion des Acyloins erhielt man schließlich das Pyrrolaphan (**C**), das die gewünschte polare Gruppierung im Ring trägt.



Ausgehend von 5-Chlorformyl-pentansäureester erhält man über das Diketen durch Verseifung und Decarboxylierung den Oxodicarbonsäureester **1**¹⁰. Um in α -Stellung zur Ketogruppe eine Doppelbindung einzuführen, setzt man **1** ohne Hilfsbase mit Phenylselenylchlorid¹¹ um und isoliert neben wenig α,α' -Disubstitutionsprodukt (**3**) in sehr guten Ausbeuten die gewünschte α -Phenylselenylverbindung (**2**)^{11,12}. Durch

Oxydation mit Metachlorperbenzoesäure* gelangt man intermediär zum Se-Oxid-Derivat, das spontan Phenylselenol eliminiert. Das Gemisch aus Enon (**5**) und Dienon (**6**), das nach dieser oxidativen Eliminierung anfällt, läßt sich aber weder durch Destillation noch durch Chromatographie trennen, so daß es in der Folge notwendig war, schon die Phenylselenylderivate (**2** und **3**) sorgfältig zu trennen. Die naheliegende Methode, durch Bromierung von **1** und nachträgliche Dehydrohalogenierung von **4** das Enon **5** herzustellen, soll hier nicht näher erörtert werden, da sie in keiner Weise mit der eben beschriebenen konkurrieren kann.

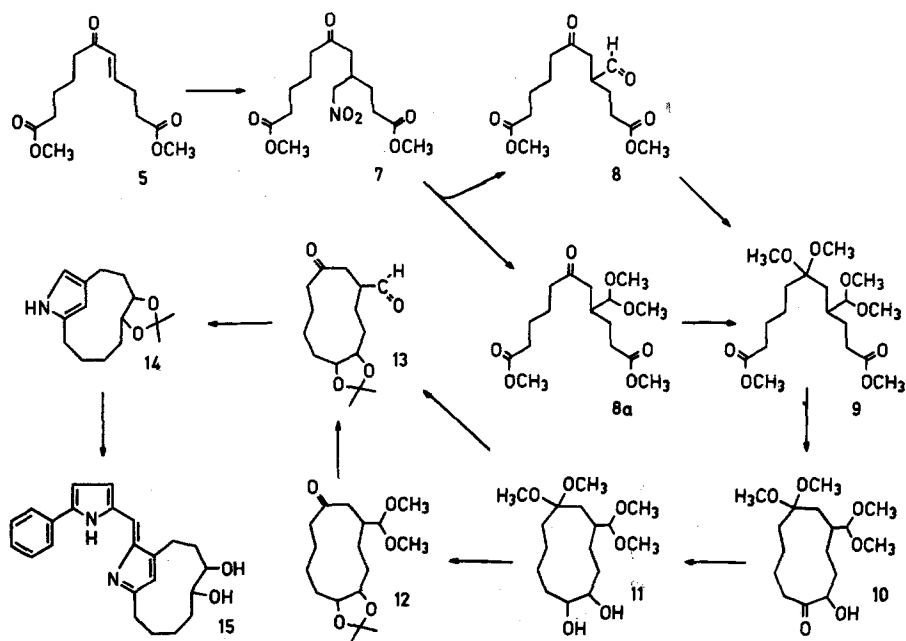


Addition der Natriumsalze von Nitromethan an das Enon **5** führt zum Additionsprodukt **7**. Nach einer modifizierten *Nef*-Reaktion, die in einem Gemisch aus konzentrierter Schwefelsäure und Methanol bei -10° durchgeführt wird, erhält man γ -Ketoaldehyd (**8**) und γ -Ketoacetal (**8a**) im Verhältnis 4:3**. Eine anschließende Behandlung mit Orthoameisensäuretrimethylester führt schließlich zum gewünschten Substrat **9** für die Acyloin-Kondensation, die, unter den üblichen Bedingungen⁸ durchgeführt, **10** ergab. Acetal und Ketalgruppierung erwiesen sich unter diesen Reaktionsbedingungen als stabil und beeinflussten in keiner Weise den Ringschluß. Reduziert man anschließend mit Natriumborhydrid, erhält man in guten Ausbeuten das Gemisch der Diastereomeren des cyclischen Diols **11**. Auf HPTLC-Fertigplatten (Merck) läßt sich nachweisen, daß von den zu erwartenden vier Diastereomeren zwei in Hauptmenge, und zwei in sehr geringer Menge, anfallen.

* Das üblicherweise verwendete $NaJO_4$ erwies sich in unserem Falle als ungeeignetes Oxydationsmittel.

** Bei größeren Ansätzen erhält man fast ausschließlich **8a**.

In einem Gemisch aus Aceton und katalytischen Mengen Schwefelsäure wird nun in einem Schritt die Diolgruppierung von **11** als Isopropylidenderivat geschützt, wobei unter gleichzeitiger Umketalisierung die Freisetzung der beiden Carbonylfunktionen zu **13** erfolgt. Unter mildereren Bedingungen erhält man allerdings das γ -Ketoacetal **12**, das aber anschließend mit Essigsäure in *THF*¹³ ebenso zum γ -Ketoaldehyd **13** umgewandelt werden kann.



Nach Umsetzung von **13** mit Ammonacetat in alkoholischer Lösung erhält man das Diastereomergemisch (**14 a** und **14 b**) des geschützten Pyrrolophans. Eines der beiden Diastereomeren (**14 b**) läßt sich chromatographisch rein darstellen und wird in der Folge mit 5-Phenylpyrrol-2-carbaldehyd zum Dihydroxypyrrmethen (**15 b**) kondensiert. Die sauren Bedingungen, unter denen Pyrrmethen-Kondensationen ablaufen, führten in unserem Falle zur gleichzeitigen Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe. Da sich **14 a** nicht rein darstellen ließ, wurde das Gemisch der Diastereomeren (**14 a** und **14 b**) zum Gemisch der diastereomeren Pyrrmethene (**15 a** und **15 b**) kondensiert, um biologische Aktivitätsunterschiede gegebenenfalls durch eine Differenzbestimmung erfassen zu können.

Zusammenfassung

Obwohl mit der Einführung der Diolgruppierung in den *Ansateil* des Pyromethens **15** eine erhebliche Steigerung der hydrophilen Eigenschaften dieser Substanzklasse erzielt werden konnte, zeigte sich doch keine Verbesserung der biologischen Aktivität. Ob dies nun sterischen Gründen oder nach wie vor mangelnder Verteilung zuzuschreiben ist, muß vorderhand dahingestellt bleiben.

Den Herren *P. Stuchlik* und *H. Schneider* danken wir für ihren unermüdlichen Einsatz, die Mühe und die Sorgfalt, die sie dieser Arbeit entgegenbrachten.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte (°C) wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurden Kieselgel G und HPTLC-Kieselgel-Fertigplatten (Merck), zur Säulenchromatographie wurden Kieselgel (0,05—0,2 mm, Merck) sowie die Kieselgel-Fertigsäulen (Type A, B und C, Merck) verwendet. Als Dosierungspumpe diente die Cfg-Duramat-Membranpumpe für Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie (Pro-Minent electronic, Typ 1001 SC + Duramat Pulsationsdämpfer).

Unter üblicher Aufarbeitung verstehen wir: Trocknen der org. Phase mit Na_2SO_4 und Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vak. 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 NMR-Daten werden in δ -Werten (*TMS*) angeführt. Sämtliche Analysen entsprechen den geforderten Werten und sind nicht eigens angeführt.

6-Oxo-5-(phenylselenyl)-undecan-di-säure-dimethylester (**2**, $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Se}$) und

6-Oxo-5,7-di(phenylselenyl)-undecan-di-säure-dimethylester (**3**, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Se}_2$)

Zu einer Lösung von 77,5 g (0,3 Mol) **1** in 400 ml *AcOMe** wird innerhalb von 4 Stdn. eine Lösung von 57,5 g (0,3 Mol) Phenylselenylchlorid¹¹ in 400 ml *AcOMe* zugetropft. Man rührt noch weitere 30 Min. und gießt anschließend auf 700 ml Wasser. Nach Abtrennen der org. Phase und weiterem Ausschütteln der wäßr. Phase mit 400 ml Benzol werden die vereinigten org. Phasen mit 400 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Man trocknet mit Na_2SO_4 und erhält nach Eindampfen im Vak. 119 g eines Öls, das durch Kurzwegdestillation (0,001 Torr/170°, Schwertkolben oder großes Kugelrohr) 20 g hellgelbes Diphenyldiselenid und 90 g Destillationsrückstand liefert. Der über Kieselgel (Lfm.: Benzol/Essigester 6:1) chromatographiert wird. Ausb. 44,5 g **2** (36%), 13 g **3**, Schmp. 72° (Benzol/Petroläther).

2: UV (CH_3OH): 222 nm ($\epsilon = 9840$), 267 (1240), 310 (990).

NMR (CDCl_3): 7,2—7,4 (m, 3 H, arom. H), 7,4—7,6 (m, 2 H, arom. H) 3,67 (s, 3 H, OCH_3), 3,65 (s, 3 H, OCH_3), 3,5—3,6 (m, 1 H, CHSeC_6H_5), 2,5—2,75 (m, 2 H, CH_2CO), 2,2—2,4 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 1,5—1,9 (m, 8 H, CH_2).

* Zur Beschleunigung des Reaktionsablaufes ist es mitunter günstig, einen Tropfen SO_2Cl_2 zuzusetzen.

IR (liqu.): 1730 (COOCH₃), 1700 cm⁻¹ (CO).

3: UV (CH₃OH): 227 nm ($\epsilon = 18\,511$), 301 (2120).

NMR (CDCl₃): 7,2—7,6 (m, 10 H, arom. H), 3,8—4,05 (m, 2 H, CHSeC₆H₅), 3,76 (s, 6 H, COOCH₃), 2,35—2,55 (m, 4 H, CH₂COOCH₃), 1,7—2,2 (m, 8 H, CH₂).

IR (KBr): 1730 (COOCH₃), 1665 (CO), 690, 740 cm⁻¹ (aromat.).

5-Brom-6-oxo-undecandisäure-dimethylester (4, C₁₃H₂₁BrO₅)

Zu einer Lösung von 774 mg (3 mMol) **1** in 8 ml DMF wird bei 50° eine Lösung von 1,63 g (3 mMol) Carboxyäthyl-triphenylphosphoniumbromid¹⁴ in 8 ml DMF langsam zugetropft. Man hält das Reaktionsgemisch 12 Stdn. bei dieser Temp. und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 800 mg hellgelben Öls, das über eine Merck-Fertigsäule (Typ B) chromatographiert wird (Lfm. Benzol/Essigester 6:1). Ausb. 460 mg (45,5%) **4**, hellgelbes Öl.

UV (CH₃OH): 294 nm ($\epsilon = 120$).

NMR (CDCl₃): 4,2 (dd, 1 H, CHBr), 3,62 (s, 6 H, COOCH₃), 2,55—2,8 (m, 2 H, CH₂CO), 2,2—2,4 (m, 4 H, CH₂COOCH₃), 1,45—2,1 (m, 8 H, CH₂).

IR (liqu.): 1730 breit cm⁻¹ (CO, COOCH₃).

6-Oxo-4-undecandisäure-dimethylester (5, C₁₃H₂₀O₅)

Zu einer Lösung von 41,4 g (0,1 Mol) **2** in 500 ml THF wird unter Eiskühlung innerhalb von 2 Stdn. eine Lösung von 34,6 g (0,2 Mol) 3-Chlorperbenzoesäure in 400 ml THF/H₂O (5:1) langsam zugetropft. Man läßt eine weitere Stunde reagieren, engt anschließend das Reaktionsgemisch im Vak. (Badtemp. 30°) auf 200 ml ein und gießt auf ein Gemisch von 1300 ml Benzol und 600 ml Wasser. Die org. Phase wird mit NaHSO₃-Lösung und anschließend mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 38 g eines orangegelben Öls, das über Kieselgel (Lfm. Benzol:Essigester 4:1) filtriert wird. Ausb. 21 g (82%) **5**.

UV (CH₃OH): 222 nm ($\epsilon = 13\,700$).

NMR (CDCl₃): 6,7—7 (m, 1 H, H-4), 6,15 (d, 1 H, H-5, $J_{trans} = 16$ Hz), 3,7 (s, 3 H, COOCH₃), 3,72 (s, 3 H, COOCH₃), 2,45—2,7 (m, 6 H, CH=CH—CH₂—CH₂—COOCH₃ + CH₂CO), 2,2—2,45 (m, 2 H, CH₂COOCH₃), 1,55—1,8 (m, 4 H, CH₂).

IR (CHCl₃): 1730 (COOCH₃), 1690, 1670, 1630 cm⁻¹ (CH=CHCO).

6-Oxo-4,7-undecadiendisäure-dimethylester (6, C₁₃H₁₈O₅)

Aus **3** analog zur Herstellung von **5**. Ausb. 80%.

UV (CH₃OH): 240 nm ($\epsilon = 13\,200$).

NMR (CDCl₃): 6,75—7,15 (m, 2 H, H-4 + H-8), 6,35 (d, 2 H, H-5 + H-7, $J_{trans} = 16$ Hz), 3,7 (s, 6 H, COOCH₃), 2,4—2,7 (m, 8 H, CH₂).

IR (liqu.): 1735 (COOCH₃), 1670, 1640, 1620 cm⁻¹ (CH=CH—CO).

4-Nitromethyl-6-oxo-undecandisäure-dimethylester (7, C₁₄H₂₃NO₇)

Zu einer Lösung von 8,7 g (0,142 Mol) CH₃NO₂ in 150 ml *t*-Butanol werden gleichzeitig die Lösungen von 20 g (0,78 Mol) **5** in 100 ml *t*-Butanol und 17,4 g (0,155 Mol) *K.t*-Butanolat in 200 ml *t*-Butanol innerhalb von 1 Stde. zugetropft. Man läßt eine weitere Stunde reagieren, versetzt hierauf mit 50 ml 50proz. AcOH und gießt das Reaktionsgemisch anschließend auf ein Gemisch aus 1800 ml Benzol und 1600 ml Wasser. Nach Ausschütteln und Rückwaschen der

org. Phase mit Wasser wird wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 26 g (93%) eines hellbraunen Öls, das ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden kann. Für die Analysen wurde eine kleine Probe über Kieselgel (Lfm. Benzol/Essigester 4:1) chromatographiert.

NMR (CDCl_3): 4,52 (d, 2 H, CH_2NO_2 , $J_{\text{vic}} = 6$ Hz), 3,69 (s, 3 H, COOCH_3), 3,71 (s, 3 H, COOCH_3), 2,2—2,8 (m, 9 H, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}$), 1,5—2 (m, 6 H, CH_2).

IR (liqu): 1730 (COOCH_3), 1715 (CO) als Schulter, 1550 (NO_2), 1380 cm^{-1} (NO_2).

MS: m/e (%): (70 eV, 80°) 286 (4) $M-\text{OCH}_3$, 254 (8) [286— CH_3OH], m^* = 225,6, 193 (9), 170 (19), 143 (56) [$\text{OC}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$]⁺, 111 (86), 55 (100).

4-Formyl-6-oxo-undecandisäure-dimethylester (8, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6$) und

4-Dimethoxymethyl-6-oxo-undecan-1,11-dicarbonsäuredimethylester

(8a, $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_7$)

70 g (0,221 Mol) **7** werden in 525 ml 0,5N-NaOCH₃-Lösung (6,03 g Na = 0,262 Mol in 525 ml CH₃OH) aufgenommen und zu einem auf —35° gekühlten Gemisch von 183 ml H₂SO₄ und 845 ml MeOH unter heftigem Rühren unter Argon-Atmosphäre langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe läßt man noch 20 Min. reagieren, bringt auf —20° und gießt anschließend die Reaktionslösung auf 2,5 l CH₂Cl₂, das nacheinander mit 1,8 l H₂O, 1,8 l gesätt. NaHCO₃-Lösung und wieder mit 1,8 l H₂O gewaschen wird. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vak. (50°/20 mm) erhält man 63 g eines bräunlichen Öls, das direkt weiter eingesetzt werden kann.

Für die Analysen wurde eine kleine Probe über Kieselgel (Lfm. Benzol/Essigester 4:1) chromatographiert: Es liegt ein 4:3 Gemisch von Aldehyd (**8**) und Acetal (**8a**) vor.

NMR (CDCl_3): 9,7 (s, HC=O), 4,15 (d, HC(OCH₃)₂, $J = 5$ Hz), 3,67 (s, 3 H, COOCH₃), 3,68 (s, 3 H, COOCH₃), 3,32 (s, OCH₃), 3,34 (s, OCH₃), 2,1—3 (m, COCH₂), 1,4—1,9 (m, CH₂).

IR (liqu): 1730 (COOCH₃), 1715 cm^{-1} (CO) als Schulter.

MS: m/e (%): (70 eV, 60°) 301 (0,5) $M-\text{OCH}_3$, 269 (3), 205 (4), 143 (4), 111 (13), 75 (100) [HC(OCH₃)₂]⁺.

6,6-Dimethoxy-4-dimethoxymethyl-undecandisäure-dimethylester (9, $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_8$)

53 g Gemisch aus Acetal **8** und Aldehyd **8a** werden in einem Gemisch aus 100 ml HC(OEt)₃ und 300 ml absol. MeOH gelöst und anschließend unter Kühlung mit 1 ml H₂SO₄ versetzt. Man hält das Reaktionsgemisch 18 Stdn. unter Argon bei Raumtemp., versetzt hierauf mit 3 g festem NaHCO₃ und rührt weitere 40 Min. Nach Filtrieren der Suspension wird im Vak. (40°/20 mm) eingedampft und anschließend über Al₂O₃ (Akt. Stufe III, neutral, Lfm. CH₂Cl₂) filtriert. Man erhält 52 g (86%) hellgelbes öliges **9**.

NMR (CDCl_3): 4,22 (d, 1 H, HC(OCH₃)₂, $J_{\text{vic}} = 3$ Hz), 3,66 (s, 6 H, COOCH₃), 3,38 (s, 3 H, OCH₃-Acetal), 3,36 (s, 3 H, OCH₃-Acetal), 3,12 (s, 3 H, OCH₃-Ketal), 3,14 (s, 3 H, OCH₃-Ketal), 2,2—2,55 (m, 4 H, CH₂COOCH₃), 1,2—1,95 (m, 11 H, CH₂ + CH).

IR (liqu): 1730 (COOCH₃), 1070, 1120 cm^{-1} (C—O—C).

MS: m/e (%) = (70 eV, 25°) 347 (1) $M-\text{OCH}_3$, 315 (2) [347— CH_3OH], 283 (16) [315— CH_3OH], 263 (6) [$M-(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$], 189 (28) [(CH₃O)₂C(CH₂)₄COOCH₃]⁺, 75 (100) [CH(OCH₃)₂]⁺.

2-Hydroxy-7,7-dimethoxy-5-(dimethoxymethyl)cycloundecan-1-on (10, C₁₆H₃₀O₆)

In einem 21-Vierhalskolben, der mit einem *Herschberg*rührer¹⁵, einem Dosier-Tropftrichter mit Druckausgleich*, einem absteigenden Kühler und einem Einlaßventil für Argon versehen ist, wird 11 Xylol zum Sieden erhitzt und 100 ml davon abdestilliert, um letzte Reste von Wasser azeotrop zu entfernen. Hierauf wird mit Argon gespült und 4,21 g (183 mMol) Na in kleinen Stücken eingetragen. Bei 160° (Badtemp.) wird innerhalb von 30 Min. unter heftigem Turbinieren (4000—6000 U/min)** das Na fein zerteilt und anschließend innerhalb von 3 Stdn. eine Lösung von 17 g (45 mMol) **9** in 250 ml absol. Xylol zugetropft. Man läßt eine weitere Stunde reagieren und zersetzt nach Erkalten des Reaktionsgemisches mit einer Lösung von 10,5 ml (183 mMol) AcOH in 20 ml Xylol und anschließend mit 200 ml Wasser. Das zweiphasige Gemisch wird durch eine G 3-Sinternutsche zur Entfernung harziger Anteile filtriert und die wäbr. Phase nochmals mit Xylol durchgeschüttelt. Die vereinigten Xylol-Phasen werden wiederholt mit Wasser rückgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Man erhält 12 g (84 %) Rohprodukt, von dem ein kleiner Teil für eine Analysenprobe über Al₂O₃ (Akt. III, Lfm. Benzol/Chloroform 1:1) chromatographiert wird.

NMR (CDCl₃): 4,3 (m, 1 H, HCOH), 3,99 (d, 1 H, HC(OCH₃)₂, *J*_{vic} = 6 Hz), 3,68 (d, 1 H, OH, *J* = 4,5 Hz), 3,37 (s, 6 H, OCH₃-Acetal), 3,16 (s, 3 H, OCH₃-Ketal), 3,13 (s, 3 H, OCH₃-Ketal), 1—2,6 (m, 15 H, CH₂ + CH).

IR (CHCl₃): 3470 (OH), 1700 (CO), 1060, 1100 cm⁻¹ (C—O—C).

7,7-Dimethoxy-5-(dimethoxymethyl)-cycloundecan-1,2-diol (11, C₁₆H₃₂O₆)

2,2 g (6,9 mMol) Acyloin (**10**) werden in 60 ml absol. THF gelöst, mit 1,57 g (41,5 mMol) NaBH₄ in kleinen Portionen versetzt und 1,5 Stdn. unter Argon bei Raumtemp. gerührt. Nach weiterer Zugabe von 1,57 g NaBH₄ wird noch 4 Stdn. gerührt und anschließend unter Eiskühlung 50 ml H₂O zugetropft. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,8 g (81 %) eines farblosen Öls, das zur vollständigen Reinigung über Kieselgel (Lfm. Essigester) filtriert wird.

NMR (CDCl₃): 4,2 (d, 1 H, HC(OCH₃)₂, *J* = 5 Hz), 3,8—4,1 (m, 2 H, HCO), 3,42 (s, 3 H, OCH₃), 3,4 (s, 3 H, OCH₃), 3,17 [s, 6 H, (OCH₃)₂], 0,9—2,2 (m, 15 H, CH₂, CH).

IR (Liqu): 2450 (OH, breit), 1060, 1090, 1120 cm⁻¹ (C—O—C).

13,13-Dimethyl-4-dimethoxymethyl-12,14-dioxabicyclo[9.3.0]tetradecan-6-on (12, C₁₇H₃₀O₅)

Zu einer auf —30° gekühlten Lösung von 1,3 g **11** in 20 ml Aceton wird ein Gemisch von 5 ml Aceton und 0,06 ml konz. H₂SO₄ zugetropft. Man hält das Reaktionsgemisch 40 Min. unter Argon bei dieser Temp. und gießt anschließend auf 250 ml CHCl₃, die mit NaHCO₃-Lösung überschichtet waren. Nach Abtrennen der org. Phase und wiederholtem Rückschütteln mit Wasser erhält man nach üblicher Aufarbeitung 1 g (78 %) eines farblosen Öls, das nach einiger Zeit durchkristallisiert. Schmp. 100—104° (MeOH).

Für die weiteren Stufen wird das Diastereomergemisch eingesetzt.

NMR (CDCl₃): 4,22 (d, 1 H, HC(OCH₃)₂, *J* = 7 Hz), 4,0 (m, 2 H, HCO), 3,32 (s, 3 H, OCH₃), 3,34 (s, 3 H, OCH₃), 1,2—3 (m, 14 H, CH₂), 1,3 (s, 3 H, CH₃), 1,4 (s, 3 H, CH₃).

* Dosiertropftrichter mit Temperiermantel (Normag, Nr. 8057).

** Rührmotor Janke Kunkel, Typ RW 38.

IR (KBr): 1695 (CO), 1060, 1070, 1100, 1120 cm^{-1} (C—O—C).

MS: m/e (%) = (70 eV, 50°) 314 (1) *M*, 299 (13) [*M*—CH₃], 267 (3) [299—CH₃OH], 238 (4), 225 (3), 207 (8), 147 (12), 75 (100) [CH(OCH₃)₂]⁺.

13,13-Dimethyl-6-oxo-12,14-dioxabicyclo[9.3.0]tetradecan-4-carbaldehyd

(**13**, C₁₅H₂₄O₄)

1 g **12** wird in einem Gemisch aus 10 ml Eisessig, 25 ml *THF* und 5 ml H₂O gelöst und unter Argon bei 50° 18 Stdn. gehalten. Nach Erkalten wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 200 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 700 mg (82%) eines gelblichen Öls, das ohne weitere Reinigung der Cyclisierung unterworfen wird.

Behandelt man das Diol **11** bei höherer Temp. mit Aceton/Schwefelsäure, gelangt man in *einem* Schritt zu **13**. Geht man hingegen schrittweise vor, läßt sich die Ausbeute verbessern.

6,6-Dimethyl-10H-dioxolo[3,4-c][8](2,4)-pyrrolophan (**14**, C₁₅H₂₃NO₂)

700 mg **13** werden in einer Lösung von 3 g Ammonacetat in 30 ml *EtOH* gelöst und eine Stunde bei Raumtemp. unter Argon gerührt. Man gießt auf 250 ml NaCl-gesätt. Wassers, extrahiert mit CH₂Cl₂, schüttelt die org. Phase mit NaHCO₃-Lösung zurück und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 330 mg farbloses Öl, das über Al₂O₃ (Akt. Stufe III, Lfm. Benzol) chromatographiert wird. Ausb. 37,5 mg des Diastereomergemisches **14 a** + **14 b** und 10,2 mg **14 b**; Gesamtausb. 10,7% **14 a** + **14 b**.

14 b

IR (CHCl₃): 3460 (NH, scharf), 3320 (NH-breit), 1010, 1050, 905 cm^{-1} (C—O—C).

NMR (CDCl₃): 7,8 (b, 1 H, NH), 6,42 (m, 1 H, α -H-Pyrrol), 5,87 (m, 1 H, β -H-Pyrrol), 4,1 (m, 1 H, HCO), 3,5 (b, 1 H, HCO), 1,2—2,9 (m, 12 H, CH₂), 1,3 (s, 3 H, CH₃), 1,36 (s, 3 H, CH₃).

MS: m/e (%) = (70 eV, 25°), 249 (100) *M*, 234 (10) [*M*—CH₃], 206 (25), 191 (39) [*M*—Aceton], 148 (72), 106 (74), 93 (64)*.

11-(5-Phenyl-1H-pyrrol-2-ylmethyliden)-11H-[8](2,4)-pyrrolophan-3,4-diol

(**15 a**, **15 b**, C₂₃H₂₆N₂O₂)

a) *Diastereomergemisch 15 a, 15 b*

36 mg (0,1446 mMol) **14 a**, **14 b** und 19,8 mg (0,1417 mMol) 5-Phenylpyrrol-2-carbaldehyd⁶ werden in einem Gemisch aus 1,5 ml *EtOH*, 0,3 ml konz. HCl und 1 ml H₂O gelöst und 3 Stdn. bei —18° gehalten. Die tiefroten Kristalle werden abfiltriert, mit Petroläther nachgewaschen und bei 50° (20 mm) 2 Stdn. getrocknet; 24,3 mg Pyrrromethenhydrochlorid (**15 a** · HCl + **15 b** · HCl).

Freie Base: Das Filtrat aus obiger Reaktion wird auf ein Gemisch aus 15 ml CH₂Cl₂ und 15 ml Wasser gegossen und unter Kühlen mit 5 ml konz. NH₄OH versetzt. Nach Ausschütteln wird die org. Phase mit Wasser nachgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40° (20 mm) im Vak. eingedampft. Ausb. 21,4 mg (**15 a**, **15 b**) (91%).

* [CH₂—C₄H₃N—CH₂]⁺.

b) **15 b**

Aus **14 b** analog zu (**15 a**, **15 b**). Ausb. an freier Base 95%, Schmp. 217—220° (leichte Zers.).

NMR (CDCl_3): 7,72—7,82 (m, 2 H, α, α' -Phenyl), 7,28—7,54 (m, 3 H, Phenyl), 6,88 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, $J = 4 \text{ Hz}$), 6,76 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, $J = 4 \text{ Hz}$), 6,8 (s, 1 H, HC=C), 6,22 (s, 1 H, β -H-Pyrrolophan), 3,85 (m, 1 H, HCO), 3,5 (m, 1 H, HCO).

MS¹⁶: m/e (%) = (70 eV, 120°), 362 (100) M , 247 (56) [$M - \text{CH}(\text{CHOH})_2(\text{CH}_2)_3$], 246 (25) [$M - \text{CH}_2(\text{CHOH})_2(\text{CH}_2)_3$], 233 (30) [$M - \text{CH}(\text{CHOH})_2(\text{CH}_2)_4$], 156 (58)*, 97 (32), 85 (38), 71 (52).

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 C. Hansch, Quantitative Activity Relationships in Drug Design, in: Drug Design (E. J. Ariens, Hrsg.), S. 275. New York-London: Academic Press. 1971.
- ² C. Hansch. Acc. Chem. Res. **2**, 232 (1969).
- ³ a) T. Fujita, J. Iwasa und C. Hansch, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 5175 (1964);
b) C. Hansch und S. M. Anderson, J. Org. Chem. **32**, 2583 (1967).
- ⁴ J. T. Penniston, L. Beckett, D. L. Bentley und C. Hansch, Mol. Pharmacol. **5**, 333 (1969).
- ⁵ C. Hansch, A. R. Steward, S. M. Anderson und D. Bentley, J. Med. Chem. **11**, 1 (1968).
- ⁶ H. Berner, G. Schulz und H. Reinshagen, Mh. Chem. **108**, 285 (1977).
- ⁷ H. Berner, G. Schulz und H. Reinshagen, Mh. Chem. **109**, 137 (1978).
- ⁸ N. L. Allinger, Org. Synth., Coll. Vol. **4**, 840 (1963).
- ⁹ A. Gossauer, Chemie der Pyrrole, S. 239. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1974.
- ¹⁰ L. J. Dunham, D. J. McLeod und J. Cason, Org. Synth., Coll. **4**, 555 (1963).
- ¹¹ H. Rheinboldt, in: Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, **9**, 976, 980, 986 (1955).
- ¹² H. J. Reich, Leva L. Reich und J. M. Renga, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 5813 (1973).
- ¹³ N. H. Anderson und Hong-sun Uh, Synth. Commun. **3**, 125 (1973).
- ¹⁴ V. W. Armstrong, H. H. Chishti und R. Ramage, Tetrahedron Lett. **1975**, 373.
- ¹⁵ L. F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, **1**, S. 416. New York-London-Sydney: Wiley. 1967.
- ¹⁶ Q. N. Porter und J. Baldas, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, S. 342. New York-London-Sydney-Toronto: Wiley. 1971.

* $[\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_4\text{H}_3\text{N} - \text{CH}_2]^+$.