

## SYNTHESE VON PRODIGIOSIN-ANALOGEN

Günter Kresze<sup>†</sup>, Manfred Morper und Atanas Bijev,

Org.-chem. Inst. der TU München, D-8000 München 2, Arcisstr. 21

(Received in Germany 22 April 1977; received in UK for publication 17 May 1977)

Wir haben uns seit längerer Zeit mit der Möglichkeit beschäftigt, Pyrrolderivate über Diels-Alder-Reaktionen mit Heterodienophilen darzustellen (1). Unter Verwendung dieser Methode haben wir jetzt einige Analoga des Antibiotikums Prodigiosin synthetisiert. Eine vor kurzem erschienene Veröffentlichung (2) auf dem gleichen Gebiet veranlasst uns, unsere bisherigen Ergebnisse bekanntzugeben. Der Syntheseweg geht aus dem nachstehenden Schema hervor, die Versuchsbedingungen sind am Schluss dieser Mitteilung zusammengestellt.

Durch Reaktion der heterocyclischen Aldehyde 1a bzw. 1b mit dem Dianion des Acetessigesters (3) erhielten wir die Kondensationsprodukte 2a (Öl, 93% Rohausb., ohne Reinigung weiterverarbeitet) bzw. 2b (aus n-Hexan Schmp. 128-129°C, 80% Ausb.). Die Dehydratation der 2 musste für beide Verbindungen verschieden optimiert werden, sie ergab nach Ausweis der NMR-Spektren allein die E-Olefine 3a (Schmp. 49°C, Reinigung durch Kurzwegdestillation, 46% Ausb.) bzw. 3b (Schmp. 132°C aus Hexan/Ethanol, 62% Ausb.) mit starkem Enolgehalt. Die O-Acetylierung der 3 liefert E/Z-Isomerengemische (an der 1.2-Doppelbindung), das Z-Produkt wurde durch Kristallisation, bei 4a (Schmp. 126°C, 31% Ausb.) aus Äther, bei 4b (Schmp. 180-181°C, 48% Ausb.) aus Aceton-n-Hexan (1:2 Vol.) erhalten. Die Diels-Alder-Reaktion der 4 mit dem Azo-N,N'-dicarbonsäuretrichloräthylester verlief befriedigend nur mit einem Überschuss an Reagens und bei langer Reaktionsdauer, die Addukte 5 wurden als Rohprodukte durch Behandlung mit Zn-Staub in Essigsäure in die Pyrrole 6a (aus Ether Schmp. 153°C, Ausb. bez. auf 4a 33%) bzw. 6b (aus Methanol/Wasser (2:1) Schmp. 206°C, 18% Ausb.) umgewandelt. Die durch Solvolyse



erhaltenen Hydroxypyrrole (7a, aus Cyclohexan Schmp. 135°C, 91% bzw. 7b, Schmp. 278°C, 84%) werden unter normalen Methylierungsbedingungen meist auch am Pyrrol-N-Atom alkyliert, die vorherige Überführung in die Mono-Na-Salze gibt jedoch gute Ausbeuten an den O-Methylderivaten (8a, aus Cyclohexan Schmp. 163°C, 95%; 8b, aus Methanol Schmp. 217°C, 84%). Wegen der Empfindlichkeit der  $\alpha$ -freien Pyrrole wurden die Hydrolyse, Decarboxylierung und Kondensation der 8 mit Pyrrolaldehyden in einem Arbeitsgang vorgenommen (9a,  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=n-C_5H_{11}$ ,  $R^3=H$ , aus Methanol Schmp. 80°C, 95%; 9b  $R^1=R^3=CO_2C_2H_5$ ,  $R^2=CH_3$ , aus Cyclohexan Schmp. 185°C, 91%). Bei dem Dipyrrolderivat 8b wurden unerwartet bei der Hydrolyse und Decarboxylierung auch die beiden Estergruppen des Pyrrolrings A entfernt, so dass bei der Kondensation das 4-Methylprodigiosin 9b (Schmp. 91-92°C, 31% isoliert wurde).

Die Struktur der isolierten Produkte wurde durch Elementaranalysen,  $^1H$ -NMR- und IR-Spektren sichergestellt, bei den Prodigiosinanalogen zusätzlich durch  $^{13}C$ -NMR-, UV/VIS' (in Ethanol; 9a  $\lambda_{max}$  476 nm (log  $\epsilon$ ) 4.94, 292 (4.51); 9b 472 (4.88), 280 (4.28); 4c 440 (4.55), 274 (4.38) und Massenspektren. 9a und 9b zeigen hier Fragmentierungsfolgen, die mit denen des Prodigiosins praktisch identisch sind, 9c verhält sich wie andere Pyrrolcarbonsäureester. Für alle drei Analoga wie für Prodigiosin charakteristisch ist die grosse Stabilität des Molekülions und das Auftreten des  $M^{2+}$ -Ions.

Die hier geschilderte Synthese liefert bessere Gesamtausbeuten als die bisher beschriebenen Verfahren (2,4), ihre Anwendbarkeit wird weiter untersucht.

Reagentien: A) 0.39 mol NaH-Suspension in Tetrahydrofuran + 0.35 mol  $CH_3COCH_2CO_2CH_3$  + 0.38 mol  $n-C_4H_9Li$ , dann 0.39 mol 1 bei 0°C, 3 h. B) 0.3 mol 2a in 100 ml Pyridin + 0.3 mol p-TsCl in Pyridin, 12 h bei 20°C, dann 30 min. bei 80°C; bzw. 0.09 mol 2b zu HCl-gesätt.  $CHCl_3$ , -10°C, 90 min. C) 100 ml Pyridin + 0.21 mol  $CH_3COCl$  + 0.14 mol 3, 5 h, 0°C. D) 0.27 mol 4 in 50 ml Benzol + 0.54 mol  $Cl_3CCH_2CON=NCO_2CHCl_3$  am Rückfluss, 5 d (4a) bzw. 17 d. E) 5-Rohprodukt in 200 ml  $CH_3CO_2H$  + 5 ml  $CH_3OH$  mit 20 g Zinkstaub, 3 h, 55°C. F) 7.5 mmol 6 in 50 ml 0.5 n  $NaOCH_3$ -Lösung in  $CH_3OH$ , 3 h am Rückfluss. G) Zugabe von 4 mmol 7a in Tetrahydrofuran zu 4 mmol NaH-Suspension in Mineralöl/Tetrahydrofuran, dann

+ 16 mmol Dimethylsulfat. H) 1,28 mmol 8 + 15 ml 20 proz. KOH in CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O (1:1), 2 h am Rückfluss, Neutralisation mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dann Zugabe von 5-Methyl-4-n-pentyl-pyrrol-2-aldehyd (bei 9a und 9b) bzw. 2-Formyl-3,5-diethoxycarbonyl-4-methylpyrrol (bei 9c) + 1 ml 48 proz. HBr, 12 h bei 20°C, Reinigung durch Chromatographie an bas. Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Aktivitätsstufe III).

Die angegebenen Mengen beziehen sich auf die a-Reihe, bei der b-Reihe wurde analog verfahren.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

#### L i t e r a t u r

- (1) a) J.Firl u. G.Kresze, Chem. Ber. 99. 3695 (1966)  
b) G.Kresze u. H.Härtner, Liebigs Ann. Chem. 1973. 650
- (2) E.Campaigne u. G.M.Shutske, J.Heterocycl. Chem. 13. 497 (1976)
- (3) S.N.Huckin u. L.Weiler, Canad. J. Chem. 52. 2157 (1973)
- (4) H.Rapoport u. K.G.Holden, J.Amer. chem. Soc. 84. 635 (1962)