

47. Eine neue Synthese des Antibioticums Pyrrolnitrin

von **J. Gosteli**

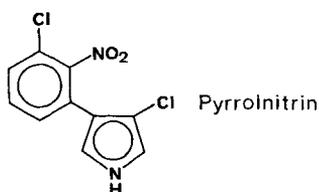
Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazentika, *CIBA-GEIGY AG*, Basel

Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(13. I. 72)

Summary. 2-Methyl-4-(2-nitro-3-chloro-phenyl)-5-ethoxycarbonyl-pyrrole is prepared in six steps from 2-amino-3-chloro-toluene. As the former compound has been converted into pyrrolnitrin by *Nakano et al.* [4], the reaction sequence described here constitutes a novel synthesis of the antibiotic.

Vor einigen Jahren haben *Arima & Mit.* [1] aus *Pseudomonas pyrocinia* ein neues bakteriostatisches und vor allem ausgesprochen fungistatisches Antibioticum isoliert, dessen Struktur die genannten Autoren [2] als 3-(2-Nitro-3-chlor-phenyl)-4-chlor-pyrrol bestimmten. Diese Zuordnung wurde später durch eine Röntgen-Struktur-

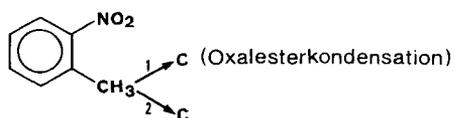


analyse [3] bestätigt. In den darauffolgenden Jahren hat eine Arbeitsgruppe der *Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japan*, die Synthese des Antibioticums intensiv bearbeitet. In vorläufigen Mitteilungen [4], zahlreichen Patenten und schliesslich einer Serie ausführlicher Publikationen [5] fanden die erfolgreichen Arbeiten der japanischen Forscher ihren Niederschlag. Wir berichten im folgenden über eigene synthetische Arbeiten, die bereits im Frühjahr 1968 zum Abschluss gelangten.

Im Zeitpunkt der Aufnahme unserer Versuche war die kurze Mitteilung der japanischen Autoren [4] bekannt. Gegenüber dem dort verwendeten Ausgangsmaterial 2-Nitro-3-chlor-acetophenon planten wir die Beweglichkeit des Halogens von *o*-Halonitrobenzolen in nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktionen bzw. die Kondensationsfähigkeit der Methylgruppe von *o*-Nitrotoluolen auszunützen. Letztere führte schliesslich zu einem verwertbaren Zwischenprodukt.

Die Methylgruppe von *o*-Nitrotoluol ist nach *Wislicenus* [6] und *Reissert* [7] befähigt, sich mit Oxalestern in einer basekatalysierten Reaktion zu Nitrophenylbrenztraubensäureestern zu kondensieren. Es war ausserdem zu erwarten, dass die Nitro-

Schema 1



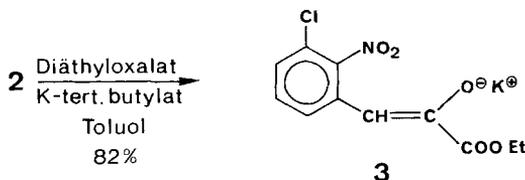
gruppe und die eingeführte Ketonfunktion für die Knüpfung einer zweiten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung die notwendige aktivierende Rolle spielen würden (s. Schema 1).

Aus diesen Überlegungen heraus liess sich 2-Nitro-3-chlor-toluol (**2**) als prädestinierte Ausgangsverbindung ableiten; ausserdem enthält sie bereits die für die geplante Synthese erforderliche vicinale Anordnung der drei Substituenten.

Die Verbindung **2** liess sich in guter Ausbeute aus dem käuflichen 2-Amino-3-chlor-toluol gemäss einer Vorschrift von *Sieglitz* [8] wie folgt darstellen:



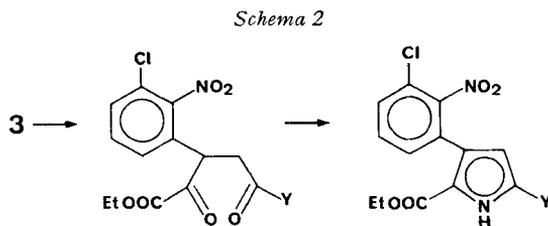
Für die Kondensation von **2** mit Oxalester fand sich in der Literatur ebenso bereits eine Vorschrift [9], die allerdings noch der Modifikation bedurfte, sollte sie für unsere Zwecke geeignet sein. *Singer & Shive* [9] isolierten nach hydrolytischer Aufarbeitung in Anlehnung an die Arbeitsweise von *Reissert* [7] 2-Nitro-3-chlor-phenylbrenztraubensäure in mässiger Ausbeute. Um das Alkali-enolat des entsprechenden Esters zu erhalten – mit welchem wir Schritt 2 (Schema 1) auszuführen gedachten – wandten wir auf **2** die Vorschrift von *Wislicenus* [6] an. Diese führt im Fall des *o*-Nitrotoluols in guter Ausbeute zum Kaliumenolat des *o*-Nitrophenylbrenztraubensäureesters, dagegen auf **2** angewandt nur zu einer sehr geringen Ausbeute an **3** nebst viel unverändertem **2**. Die offenbar ungünstige Lage des Reaktionsgleichgewichts – Reversibilität der Esterkondensation vorausgesetzt – liess sich durch Wahl geeigneter Lösungs- und Kondensationsmittel so verschieben, dass **3** in hoher Ausbeute und reiner Form als rotes Salz erhalten werden konnte.



Der dem Salz **3** entsprechende freie Ketoester wird sehr einfach aus jenem durch Ansäuern und Ausäthern erhalten. In Lösung (Alkohol, Chloroform, Methylenechlorid) ist er allerdings, wie die Spektren zeigen, völlig enolisiert. Für die Stufe 2 (s. Schema 1) beabsichtigten wir das Salz **3** direkt zu verwenden.

Da direkte Ringschlüsse zu β -halogenierten Pyrrolen, zu denen Pyrrolnitrin gehört, unseres Wissens nicht bekannt sind, musste der Aufbau eines solchen Pyrrolderivats geplant werden, in welchem das Chloratom in die richtige Stellung eingeführt werden kann. Sollte dies in klassischer Weise durch elektrophile Substitution mit einem chlorierenden Agens geschehen, so mussten die beiden α -Stellungen dieses Pyrrolderivats durch Schutzgruppen vor der sonst bevorzugten Halogenierung geschützt werden. Da Pyrrol- α -carbonsäuren leicht decarboxyliert werden, bieten sich

als Schutzgruppen solche Funktionen an, die sich unschwer in Carboxylgruppen überführen lassen. Zu diesen Funktionen gehört neben der naheliegenden Estergruppierung auch die Methylgruppe, die, an einem Pyrrolring sitzend, besonders leicht trichloriert und dann in die Carboxylgruppe umgewandelt werden kann. Die Esterfunktion in **3** war dazu ausersehen, zu einem späteren Zeitpunkt die Funktion der Schutzgruppe der einen α -Stellung des Pyrrolderivats zu übernehmen. Schema 2 veranschaulicht die zunächst auszuführenden Umwandlungen.



y = Schutzgruppe

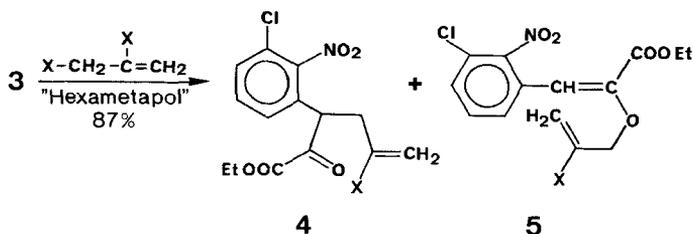
In Schema 2 ist der Entscheid vorweggenommen, den Ringschluss zum Intermediärpyrrol nach einem von *Knorr & Paal* entdeckten Verfahren (1,4-Dicarbonylverbindungen + Ammoniak oder primäre Amine \rightarrow Pyrrole) zu vollziehen. Unabhängig vom Enolisierungsgrad der Carbonylfunktionen verläuft diese Reaktion gewöhnlich in guten Ausbeuten [10]. Dieser Punkt hätte von Bedeutung sein können, denn es musste damit gerechnet werden, dass im Zwischenprodukt des Schemas 2 die neu eingeführte Ketofunktion im Gegensatz zur andern nicht leicht (unter den Reaktionsbedingungen) enolisiert werden kann.

In der Hoffnung auf vornehmliche Alkylierung am Kohlenstoffatom (gegenüber O-Alkylierung) liessen wir das Salz **3** mit Chloraceton reagieren. Reaktion im gewünschten Sinn hätte das in Schema 2 formulierte Zwischenprodukt (Y = CH₃) geliefert. Das Resultat des Versuchs war enttäuschend. Die spektroskopische Untersuchung des isolierten Produkts bewies, dass Sauerstoff-Alkylierung eingetreten war. Die Einführung der Acetonseitenkette musste somit auf einem weniger direkten Weg geschehen, wobei vor allem eine Möglichkeit zu finden war, aus Produkten, die durch Alkylierung am Enolsauerstoff entstanden waren, für unser Ziel verwertbare Verbindungen herzustellen.

Salze vom Typ **3** sind schon zuvor von *Wislicenus* [11] und von *Robinson* [12] mit Alkylhalogeniden umgesetzt worden. Stets bestand das isolierte Material aus dem Gemisch des C-alkylierten und des O-alkylierten Produkts (α -Alkoxyzimtester).

In der Anwendung der *Claisenschen* Allylvinylätherumlagerung glaubten wir eine Möglichkeit zu erblicken, O-alkylierte Produkte in die benötigten C-alkylierten Verbindungen umzulagern. Jene stellen als α -Alkoxyzimtester ja Vinyläther dar, so dass für die Wahl des mit **3** zu reagierenden Reagens nur noch dasjenige Allylhalogenid zu ermitteln war, dessen Allylrest nach Reaktion und erfolgter Umlagerung (zum C-alkylierten Produkt) in die Acetonseitenkette umgewandelt werden konnte. Mit anderen Worten, es musste ein Reagens sein, das dem Haloaceton äquivalent und gleichzeitig ein Allylhalogenid ist. Diese Überlegungen führten uns dazu, das Salz **3** mit 2,3-Dibrompropen (und später mit 2,3-Dichlorpropen) umzusetzen. Bei

Raumtemperatur in Hexamethylphosphorsäuretriamid (Hexametapol) als Lösungsmittel wurde in hoher Ausbeute ein ungefähr äquimolares Gemisch der beiden möglichen Alkylierungsprodukte gebildet. Säulenchromatographie ermöglichte die Tren-



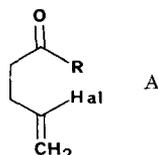
nung und Reindarstellung der Verbindungen. Die Zuordnung der Strukturen liess sich aus den spektralen Daten mit Sicherheit ableiten; beim öligen, weniger polaren Produkt handelte es sich um den Enoläther **5**, beim kristallinen, polareren, um den Ketoester **4**.

Offen bleibt die Frage nach der Geometrie von **5**. Die Spektraldaten gestatten diesbezüglich keine eindeutige Zuordnung. Es ist uns ausserdem nie gelungen, eine geometrisch isomere Verbindung zu isolieren oder nachzuweisen.

5 lagert sich beim Erwärmen in einem inerten Lösungsmittel (z. B. Chlorbenzol) bereits bei 130° in hoher Ausbeute in **4** um. Für das präparative Arbeiten genügte die Thermolyse des nach der Alkylierung von **3** erhaltenen Gemischs (**4** + **5**), wonach **4** direkt kristallisiert werden konnte. **4** liegt in Lösung (Alkohol, Chloroform, Methylencchlorid) im Gegensatz zum freien Ester **3** praktisch nicht enolisiert vor.

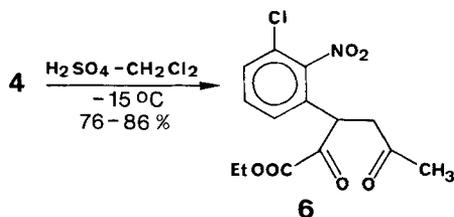
Um zum geplanten, im Schema 2 formulierten Zwischenprodukt zu gelangen, bedurfte es nun der Verseifung des vinyllischen Halogens in **4** zur Ketonfunktion.

Auf eine in dieser Reaktion möglicherweise auftretende experimentelle Schwierigkeit wurden wir in einer Veröffentlichung von *Nienhouse & Mit.* aufmerksam gemacht [13]. In dieser Arbeit wird die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Struktur **A** in substituierte Furane mittels konzentrierter Schwefelsäure beschrieben. Die Verbindung **4** entspricht diesem Strukturtyp, und die Verseifung eines derartigen

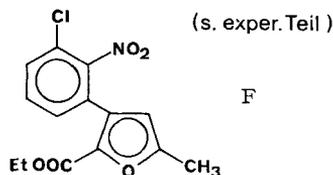


Vinylhalogenids unter Bildung einer Carbonylfunktion wird ebenso mit Schwefelsäure hoher Konzentration durchgeführt. Ein dabei eintretender Furanringschluss der intermediär gebildeten 1,4-Dicarbonylverbindung wäre in unserem Fall verhängnisvoll gewesen; denn es war nicht anzunehmen, dass aus dem Furanderivat in einfacher Weise das entsprechende Pyrrol hätte gewonnen werden können.

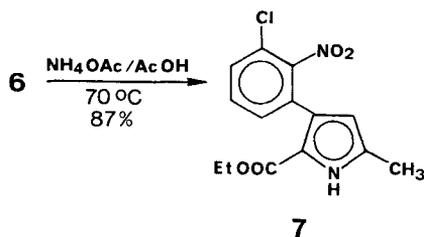
Bei strikter Einhaltung besonderer Versuchsbedingungen und vorsichtiger Aufarbeitung gelang es aber, eine derartige Cyclisierung zu vermeiden und den Diketoester **6** in guter Ausbeute zu isolieren. Wurde die Hydrolyse bei höherer Temperatur



ausgeführt, oder **6** bei Raumtemperatur mit Schwefelsäure behandelt, so entstand tatsächlich eine beträchtliche Menge des Furanderivats **F**.



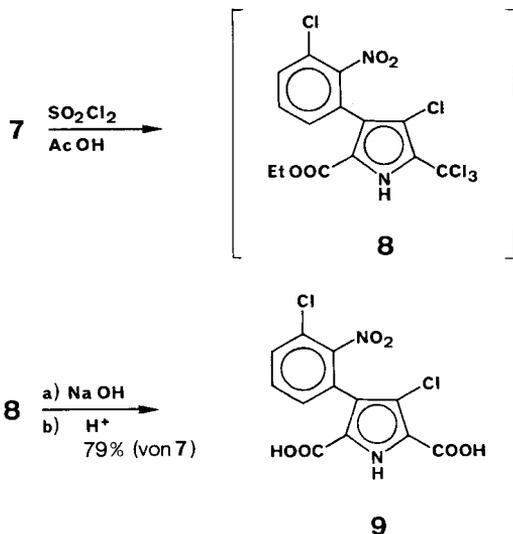
Kurzes Erwärmen von **6** mit Ammoniumacetat in Eisessig (*Knorr-Paal*-Ringchluss) lieferte glatt das Pyrrol **7**. Die Verbindung **7** entspricht dem in Schema 2 formulierten ($Y = \text{CH}_3$) anzustrebenden Produkt, das den Pyrrolring mit geschützten α -Stellungen enthält. Sie war bereits von der *Fujisawa*-Gruppe dargestellt und in



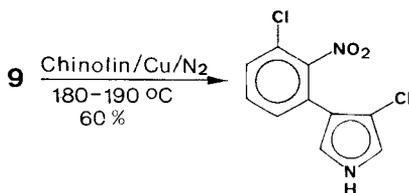
Pyrrolnitrin übergeführt worden [4]. Die Substitutionsverhältnisse in **7** erlaubten nun die Chlorierung des Pyrrolkernes in der gewünschten Stellung. Nach dieser Operation mussten noch die beiden Schutzgruppen in α -Stellung entfernt werden. Behandlung von **7** mit etwas mehr als der berechneten Menge Sulfurylchlorid – das stets angewandte Chlorierungsmittel für Pyrrole [14] – und direkte Verseifung der intermediär gebildeten sehr labilen Verbindung **8** mit verdünnter Natronlauge führte in guter Ausbeute zur Dicarbonsäure **9**, die ebenfalls bereits von den japanischen Autoren u. a. ausgehend von **7** hergestellt worden war.

Die Dicarbonsäure **9** kristallisiert mit äquimolaren Mengen von Äther, Aceton oder Essigsäure. Diese Solvate schmolzen zwischen 280 und 295° unter Zersetzung, die analytischen und spektroskopischen Daten bestätigten ihre Reinheit. (Lit. Smp. > 300° [4].)

Für den letzten Reaktionsschritt, die doppelte Decarboxylierung von **9**, fanden sich zum Zeitpunkt unserer Bearbeitung in Patenten der *Fujisawa Co. Ltd.*, z. B. [15], mehrere ausführliche Vorschriften. Beim Erhitzen von **9** in Chinolin in Gegenwart von Kupferpulver und unter Durchleiten von Stickstoff war nach 45 Min. die Kohlen-



dioxid-Entwicklung abgeschlossen. Das isolierte Produkt erwies sich in allen bestimmten Eigenschaften als identisch mit einer in verdankenswerter Weise von *Fujisawa Co., Ltd.*, überlassenen, authentischen Probe des Antibiotiums.



Herrn Dr. *E. Renk* bin ich für zahlreiche anregende Diskussionen und das der vorliegenden Arbeit stets entgegengebrachte Interesse zu aufrichtigem Dank verpflichtet. Herrn Dr. *H. Fritz* danke ich für die Aufnahme der Spektren und seine Hilfe bei deren Interpretation. Mein besonderer Dank gebührt Herrn *J. Schmid*, dessen fleissige und ausdauernde experimentelle Mitarbeit wesentlich dazu beitrug, die vorliegende Arbeit zum Abschluss zu bringen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Smp. sind unter einem *Reichert*-Mikroskop bestimmt und unkorrigiert. Spektren wurden von unserem Spektroskopie-Dienst (Leitung Dr. *H. Fritz*) aufgenommen, und zwar IR., falls nicht anders angegeben, in Methylchlorid (*Perkin-Elmer 157*), UV. in Feinsprit (*Beckman 137 UV*), und NMR. in Deuteriochloroform oder speziell vermerktem Lösungsmittel (*Varian A-60* und *HA-100*; Tetramethylsilan als interner Standard; Werte in δ -Einheiten angegeben). Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. *H. Wagner*) ausgeführt.

2-Nitro-3-chlor-toluol (2) wurde nach [8] hergestellt, Smp. 24° , Sdp. $57^\circ/0,4$ Torr, IR.: 6,2; 6,5 (s); 6,85; 7,3 (s); 11,4 und 11,7 μ ; NMR.: 2,30 (s); 7,0–7,4 (m); Ausbeute: 80%, das zur Reaktion benötigte *Étard*-Salz (Cuprocuprisulfid) nach [16].

2-Nitro-3-chlor-phenylbrenztraubensäure-äthylester, bzw. dessen Kaliumenolat 3. Zu einer gerührten Lösung von 9,05 g **2** und 10,05 g Oxalsäure-diäthylester (30% Überschuss) in 50 ml abs. Toluol wurden innert 5 Min. unter Stickstoff portionenweise 7,70 g pulverisiertes Kalium-*t*-butylat gegeben. Die Lösung färbte sich dunkel und die Temperatur stieg auf 52° . Nachdem das Gemisch

eine Stunde bei 70° gerührt und anschliessend abgekühlt worden war, sog man das auskristallisierte Salz **3** ab, wusch es mit Toluol und schliesslich mit Hexan. Das rote Salz (15,1 g) wurde aus Aceton-Äther, nach Entfernung von acetonunlöslichem Material, umkristallisiert (0°): 13,4 g (82% d. Th.) dunkelrotes Salz.

$C_{11}H_9ClKNO_5$ (309,6) Ber. C 42,7 H 2,90 K 12,62% Gef. C 42,7 H 3,17 K 13,0%

Nach Behandlung von **3** mit kalter, verdünnter Essigsäure und Äther wird aus der Ätherphase der freie Ketoester gewonnen. Schwach gelbe Kristalle aus Methylenchlorid-Hexan, Smp. 96°. UV.: λ_{max} : 293 nm (10500). IR.: 2,90 (s, Enol!); 5,85; 6,48 (s); 7,10; 7,30; 8,02 μ . NMR.: 1,40

OH
|
Ar-CH=C-
|
COOEt

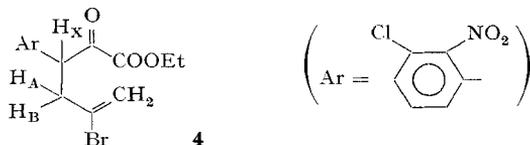
(t, 3H); 4,41 (q, 2H) COOEt; 6,28 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz) Ar-CH=C-; 6,92 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz) -O-H mit D₂O austauschbar; 7,25-8,4 (ABC-System, 3H) arom. H.

$C_{11}H_{10}ClNO_5$ Ber. C 48,50 H 3,82 N 5,16 Cl 13,10%
(271,7) Gef. „ 48,43 „ 3,82 „ 5,31 „ 13,32%

2-Oxo-3-(2-nitro-3-chlor-phenyl)-5-brom-5-hexensäure-äthylester (**4**, X = Br) und 2-Nitro-3-chlor- α -(2-bromallyloxy)-zimtsäure-äthylester (**5**, X = Br). 3,10 g Kaliumenolat **3** und 2,2 g 2,3-Dibrompropen wurden in 20 ml Aceton 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Abkühlen, Abfiltrieren und Einengen erhaltene Rohprodukt (3,46 g braunes Öl) wurde an 140 g Silicagel Merck, 0,05-0,2 mm Korngrösse, chromatographiert. Benzol eluierte in der folgenden Reihenfolge etwas Ausgangsmaterial **3** (in Form des freien Esters), 860 mg **5** als gelbes Öl und 772 mg **4**, das aus Hexan + wenig Methylenchlorid umkristallisiert wurde: 620 mg Kristalle, Smp. 91-93°; Ausbeute an **4** + **5**: 42%.

$C_{14}H_{13}BrClNO_5$ Ber. C 43,0 H 3,32 N 3,58 Br 20,4 Cl 9,08%
(390,7) **4** Gef. „ 43,0 „ 3,44 „ 3,48 „ 20,34 „ 9,15%
5 Gef. „ 42,8 „ 3,61 „ 3,47 „ 20,67 „ 9,34%

Daten der Verbindung **4** (X = Br). UV.: Endabsorption, Schulter um 280 (1100) nm (e). IR.: 2,90 (w); 5,80; 6,15; 6,50; 6,90; 7,38 μ . NMR.: 1,26 (t, 3H); 4,22 (q, 2H) COOEt; 2,6-3,4 [8 Linien, 2H; AB-Teil eines ABX-Systems; J_{AB} 15 Hz, J_{AX} 6 Hz, J_{BX} 8 Hz; zusätzlich aufgespalten ($J = 1$ Hz) durch einen der beiden Olefinmethylwasserstoffkerne]; 4,75 (q, 1H), X-Teil;



H_A und H_B sind diastereotope Wasserstoffatome und bilden daher ein ABX-System aus, 5,38 (d, 1H, $J = 2$ Hz) und 5,55 (m, 1H), >=CH_2 ; 7,1-7,5 (m, 3H), arom. H.

Daten der Verbindung **5** (X = Br). UV.: λ_{max} : 280 (14200) nm (e). IR.: 5,82; 6,13; 6,52; 6,90; 7,38; 9,05 μ . NMR.: 1,32 (t, 3H); 4,24 (q, 2H) -COOEt; 4,64 (s, 2H) -O-CH₂-C=CH₂; 5,57 (d, 1H) und 5,84 (m, 1H) >=CH_2 ; 6,68 (s, 1H) Ar-CH=C<; 7,38 (d, 2H) und 8,10 (q, 1H), arom. H.

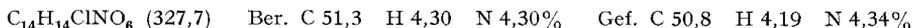
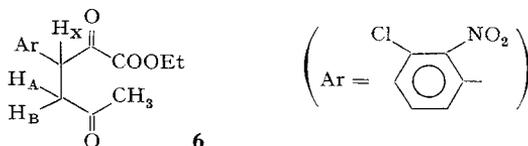
2-Oxo-3-(2-nitro-3-chlor-phenyl)-5-chlor-5-hexensäure-äthylester (**4**, X = Cl) und 2-Nitro-3-chlor- α -(2-chlorallyloxy)-zimtsäure-äthylester (**5**, X = Cl) (ohne Isolierung von **5**). Die Lösung von 15,5 g Kaliumsalz **3**, 2,1 g wasserfreiem Natriumjodid (Katalysator) und 6,10 g 2,3-Dichlorpropen in 50 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde bei Raumtemperatur 3 Std. gerührt. Nach dem Verdünnen mit einigen Volumen Äther und Eintragen in eiskalte verdünnte Salzsäure wurde die organische Schicht abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende rotbraune Öl (16,5 g) wurde mit einigen Portionen Hexan ausgekocht, die vereinigten Extrakte mit Aktivkohle behandelt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhielt 15,2 g (87%) Gemisch von **4** und **5** (X = Cl) als oranges Öl.

4 aus Gemisch **4** + **5** (X = Cl). 15,4 g Gemisch **4** + **5** wurden in 310 ml frisch destilliertem Chlorbenzol 1 Std. unter Stickstoff rückfliessend gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im

Vakuum kochte man den Rückstand (15,2 g orange-braunes Öl) mehrmals mit Hexan aus und engte die Extrakte nach Aktivkohle-Behandlung im Vakuum ein: 14,5 g (94%) kristallisierendes Öl, welches direkt weiterverwendet werden kann. Umkristallisiert aus Methylchlorid-Hexan, oder Isopropanol, Smp. 94–96°. UV.: Endabsorption, Schulter um 280 nm. IR.: 5,70; 5,75; 6,10; 6,48; 7,33 μ . NMR.: 1,30 (*t*, 3H); 4,27 (*q*, 2H) COOEt; 2,5–3,45 (8 Linien, 2H, *A B*-Teil eines *A B X*-Systems, J_{AB} 15 Hz, J_{AX} 6 Hz, J_{BX} 8 Hz); 4,79 (*q*, 1H), *X*-Teil; 5,20 (*s*, breit, 2H), >=CH_2 ; 7,1–7,55 (*m*, 3H), arom. H.



2,5-Di-*o*-3-(2-nitro-3-chlor-phenyl)-hexansäure-äthylester (**6**). – a) Die Lösung von 3,32 g **4** (*X* = Cl, Produkt des oben erwähnten Versuchs) in 6,5 ml Methylchlorid wurde innert 5 Min. in 33 ml auf –15° gekühlte, konzentrierte Schwefelsäure eingetragen und die Mischung 45 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Chlorwasserstoffentwicklung praktisch zum Stillstand gekommen war, goss man das Gemisch auf 500 g Eis und 200 ml Methylchlorid. Die im Scheide-trichter abgetrennte organische Phase wurde mit Eiswasser gewaschen, 5 Min.¹⁾ mit eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung (1/3 gesättigt) durchgeschüttelt und nochmals mit Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Methylchloridlösung mit Magnesiumsulfat und Abdampfen im Vakuum (Badtemperatur max. 40°) wurden 3,01 g rötliches Öl erhalten, das beim Ankratzen durchkristallisierte und aus Hexan, das etwas Methylchlorid enthält, 2,40 g (76,5%) gelbstichige Rhomben vom Smp. 86–87° lieferte. UV.: Endabsorption, Schulter um 280 nm ($\epsilon \approx 1300$). IR.: 5,70; 5,74; 5,80; 6,48; 7,32; 9,70 μ . NMR.: 1,30 (*t*, 3H); 4,26 (*q*, 2H) COOEt; 2,18 (*s*, 3H) CO–CH₃; 2,68–3,65 (8 Linien, 2H, *A B*-Teil eines *A B X*-Systems, J_{AB} 18 Hz, J_{AX} 4 Hz, J_{BX} 10 Hz); 4,76 (*q*, 1H), *X*-Teil; 7,0–7,5 (*m*, 3H), arom. H.



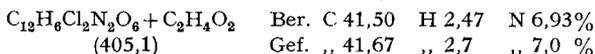
b) Aus 606 mg reinem **4** (*X* = Br) wurden auf die unter a) angegebene Weise 510 mg rohes **6** erhalten. Chromatographie an Silicagel (7,5 g) mit Benzol lieferte 29 mg (5%) Ausgangsmaterial und mit Benzol-Essigester 19:1 436 mg (86%) reines **6**, das wie unter a) umkristallisiert wurde: Smp. 87,5°.

2-Methyl-4-(2-nitro-3-chlor-phenyl)-pyrrol-5-carbonsäure-äthylester (**7**). 258 mg Diketoester **6** und 500 mg Ammoniumacetat wurden in 3 ml Eisessig 30 Min. im Bad von 75° erwärmt. Das Pyrrolderivat **7** schied sich dabei in langen Nadeln ab. Nach dem Abkühlen und einstündigem Stehen bei 0° wurden die Kristalle abgesaugt, mit 4 ml 50proz. Essigsäure und mit Wasser gewaschen und getrocknet: 213 mg (87,5%) strohgelbe Nadeln, Smp. 222–224°. Lit. [4]: Smp. 223°. UV.: 242 (12500); 280 (12100); Minimum bei 260 (9500) nm (ϵ). IR. (KBr): 2,98 (*s*); 5,98 (*s*); 6,50; 7,72; 8,18; 9,70 μ . NMR. (SO(CD₃)₂): 1,03 (*t*, 3H); 4,00 (*q*, 2H) COOEt; 2,21 (*s*, 3H), arom. CH₃; 5,84 (*s*, 1H), H am Pyrrolring; 7,3–7,7 (*m*, 3H), H am Benzolring.

3-(2-Nitro-3-chlor-phenyl)-4-chlorpyrrol-2,5-dicarbonensäure (**9**). Die Suspension von 926 mg Pyrrolester **7** in 12 ml Eisessig wurde mit 1,00 ml Sulfurylchlorid versetzt und 2 Min. auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung gerührt. Nach einer halben Stunde Stehen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Den gelben, glasigen Rückstand (1,31 g) **8** löste man durch gelindes Erwärmen unter Umschwenken in 16 ml 2N Natronlauge und erhitzte die Lösung 15 Min. auf dem Dampfbad. Die abgekühlte und filtrierte Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und das ausgefallene Produkt mit 50 ml Essigester extrahiert. Der mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Auszug lieferte nach dem Einengen im Vakuum

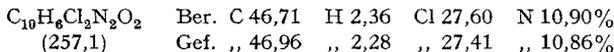
1) Bei unvollständiger Neutralisation der restlichen Mineralsäure entstehen sonst grössere Mengen des Furanderivats (s. weiter unten).

1,05 g braunes Rohprodukt, das mit 8 ml Eisessig in Lösung gebracht, sich alsbald kristallin abschied. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig Eisessig und Hexan wurden 914 mg **9** in gelben Kriställchen, Smp. 284–285° (Zers.), erhalten. Der Mutterlaugenrückstand lieferte nach dem Aufnehmen in 2 ml Eisessig weitere 46 mg **9** vom Smp. 280° (Zers.), insgesamt 960 mg (79% bezogen auf **7**). Gemäss Elementaranalyse und Kernresonanzspektrum enthält die so gewonnene Dicarbonsäure **9** ein Äquiv. Essigsäure. UV.: 272 (14800) nm (ϵ). IR. (KBr): 2,9; 3–4,5 (breit), 5,88; 6,00; 6,50; 7,28; 8,22 μ . NMR. (SO(CD₃)₂): 1,88 (s, 3H) CH₃–COOH; 7,28–7,90 (m, 3H), arom. H; 12,7 (breit, ca. 1H) COOH (teilweise ausgetauscht, ebenso wie Pyrrol N–H).



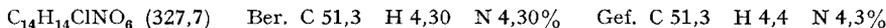
Wurde das Rohprodukt in Äther aufgenommen, so kristallisierte nach Zusatz von Hexan ein Monoätherat (NMR.) von **9** aus, Smp. 286° Zers. Aceton verhielt sich wie Äther.

3-(2-Nitro-3-chlor-phenyl)-4-chlor-pyrrol, *Pyrrolnitrin* (nach [15]). 109 mg Dicarbonsäure **9** (enthaltend 1 Äquiv. Essigsäure) und 104 mg Kupferbronze wurden in 4 ml Chinolin unter Durchleiten von Stickstoff und unter Rühren 45 Min. im Bad von 185–190° erhitzt. Nach dieser Zeit trübte das ausströmende Gas Barytwasser praktisch nicht mehr. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 300 ml Benzol aufgenommen, dreimal mit je 100 ml 2N Salzsäure extrahiert, neutral gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Zurück blieben 64 mg eines braunen Sirups, welcher in Benzol-Hexan 1:1 gelöst, mit 600 mg Silicagel fast völlig entfärbt wurde. Filtrat und Waschlösung (Benzol-Hexan 1:1) lieferten nach dem Eindampfen im Vakuum 45,5 mg gelbes Glas, das aus Hexan und wenig Benzol 41 mg (59,5%) reines Pyrrolnitrin ergab. Smp. 124°, Lit. [4]: Smp. 124°, Misch-Smp. mit authentischem Pyrrolnitrin ohne Depression. UV.: 252 (7200) nm (ϵ). IR.: 2,88 (s); 6,22; 6,48 (s); 7,30; 9,02; 9,42; 11,20 und 11,70 μ . NMR.: 6,77 (d, 2H, $J = 3$ Hz, Kopplung mit N–H [Doppelresonanz]), pyrrolständige H-Atome; 7,3–7,6 (m, 3H) arom. H; 8,3 (breit 1H) N–H.

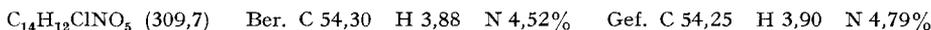


Das gewonnene Produkt erwies sich in seinen spektroskopischen und dünnschichtchromatographischen Eigenschaften als identisch mit authentischem Pyrrolnitrin.

Verschiedenes. – α -[2-Oxopropoxy]-2-nitro-3-chlor-zimtsäure-äthylester. 310 mg Salz **3**, in 1 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid suspendiert, wurden unter Rühren und in Stickstoffatmosphäre mit 100 mg Chloracetone versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei Raumtemperatur (Verschwinden des roten Farbtons der Lösung) wurde mit Äther verdünnt und auf ein Gemisch 1N Salzsäure-Eis gegossen. Die abgetrennte ätherische Schicht lieferte nach dem Waschen, Trocknen und Einengen 300 mg bräunliches Öl. Dünnschichtchromatographisch (Silicagel G, Benzol/Essigester 10:1) liess sich **6** (Produkt der C-Alkylierung) nicht nachweisen. Chromatographie des Rohprodukts an 5 g Silicagel mit Benzol als Eluiermittel lieferte 163 mg (50%) farbloses Öl. UV.: 282 (14100) nm (ϵ). IR.: 5,80; 6,08; 6,48; 7,32; 8,02; 8,84 μ . NMR.: 1,33 (t, 3H); 4,28 (q, 2H) COOEt; 2,18 (s, 3H) CO–CH₃; 4,70 (s, 2H) OCH₂COCH₃; 6,67 (s, 1H) Ar–CH=C<; 7,35–8,3 (ABC-Sp. 3H), arom. H.



2-Äthoxycarbonyl-3-(2-nitro-3-chlorphenyl)-5-methylfuran. 11,5 g Diketoester **6** und 50 ml konz. Schwefelsäure wurden 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde auf 1 kg Eis gegossen, und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde der Reihe nach mit Wasser, Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der beim Stehen kristallisierende Rückstand (10,3 g) wurde in ca. 200 ml Benzol gelöst, die Lösung mit 30 g Silicagel behandelt, und nach dem Abfiltrieren und ausgiebigen Waschen des Adsorbens mit Benzol das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (9,31 g) ergab aus wenig Isopropanol 7,80 g (72%) gelbe Kristalle, Smp. 85–86°. UV.: 266 (10800) nm (ϵ). IR.: 5,80; 6,25; 6,48; 7,32; 7,74; 8,48 (s); 9,06 μ . NMR.: 1,17 (t, 3H) 4,20 (q, 2H) COOEt; 2,40 (d, 3H $J \sim 1$ Hz) Furan-CH₃ (in 5-Stg.); 6,16 (d, 1H $J \sim 1$ Hz) Furan-H (in 4-Stg.); 7,2–7,7 (m, 3H), arom. H.



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *K. Arima et al.*, Agr. biol. Chemistry 28, 575 (1964).
 [2] *K. Arima et al.*, J. Antibiot. [A] 18, (5), 207 (1965).
 [3] *Y. Morimoto et al.*, Tetrahedron Letters 1968, 209.
 [4] *H. Nakano et al.*, Tetrahedron Letters 1966, 737; Yakugaku Zasshi 86, 159 (1966).
 [5] *S. Umio et al.*, Chem. pharmaceut. Bull. 17, 559 (1969) und daran anschliessende Publikationen.
 [6] *W. Wislicenus*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 41, 3334, 3761, 4123 (1908); Liebigs Ann. Chem. 436, 42 (1924).
 [7] *A. Reissert*, Ber. deutsch. chem Ges. 30, 1030 (1887).
 [8] *A. Sieglitz*, «Fortschritte der Teerfarbenfabrikation» (*P. Friedländer*, ed.), Bd. 23, 191, Verlag J. von Springer, Berlin 1940.
 [9] *H. Singer & W. Shive*, J. Amer. chem. Soc. 77, 5700 (1955).
 [10] *L. Knorr*, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 302, 1559 (1885); *C. Paal*, *ibidem* 18, 2254 (1885).
 [11] *W. Wislicenus & E. Thoma*, Liebigs Ann. Chem. 436, 46 (1924).
 [12] *R. Robinson et al.*, J. chem. Soc. 119, 1609, 1634 (1921).
 [13] *E. J. Nienhouse et al.*, J. Amer. chem. Soc. 89, 4557 (1967).
 [14] *Houben-Weyl*, «Methoden der organischen Chemie», Bd. V 3, 885, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
 [15] Belg. Patent Nr. 670427.
 [16] *Gmelin-Kraut*, «Handbuch der anorganischen Chemie», Band V, Abt. 1 825 (7. Auflage), Verlag C. Winter, Heidelberg (1909).

48. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

103. Mitteilung [1]

Zur Stereochemie des Lankamycins

von **R. Muntwyler** und **W. Keller-Schierlein**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(20. XII. 71)

Summary. The stereochemical structure of the macrolide antibiotic lankamycin could be completed by an extended NMR.-analysis of the degradation products III, IV, VI and VIII.

Die Konstitutionsformel des Makrolid-Antibioticums Lankamycin I beruht im wesentlichen auf Abbauprodukten, die vor ca. 10 Jahren in unserem Laboratorium durchgeführt wurden [2], sowie auf einer eingehenden NMR.-spektroskopischen Studie von *Egan & Martin* [3]. Die letzteren konnten ausserdem zeigen, dass das Lankamycin im Bereich des 14gliedrigen Lactonringes sowohl in der Konfiguration wie auch in der Konformation mit dem Erythromycin und zahlreichen seiner Derivate weitgehend übereinstimmt [3] [4]¹⁾. Einzig über die Konfiguration in der Seitenkette (Kohlenstoffatome 14 und 15 des Lankamycins) konnten die Untersuchungen von *Egan & Martin* [3] keinen Aufschluss geben, da dem Erythromycin die entsprechenden Chiralitätszentren fehlen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Konfigura-

¹⁾ *Egan & Martin* [3] verwenden ein anderes, unseres Erachtens irreführendes Konzept der stereochemischen Formulierung, sodass an den C-Atomen 4 und 11 *scheinbar* unterschiedliche Chiralitäten resultieren. Zur Stereochemie des Erythromycins vgl. [5].