

Synthese der 5-Arylpyrromethene

Ansamycine, 2. Mitt.: Chemie der Metacycloprodigosine

Von

Heinz Berner, Gerhard Schulz und Hellmuth Reinshagen

Sandoz Forschungsinstitut, Wien, Österreich

(Eingegangen am 23. Juli 1976)

*Ansamycins 2. Comm., Chemistry of Metacycloprodigosins:
Synthesis of 5-Arylpyrromethenes*

The syntheses of some 5-arylpyrromethenes are described, and their biological activities related to that of metacycloprodigosin.

Auf der Suche nach neuen Wirkprinzipien in der Chemotherapie kann das Frage- und Antwort-Spiel zwischen chemischer Strukturvariation und biologischer Aktivität in mannigfaltiger Art und Weise ausgetragen werden. Wir wollen hier nun nicht die üblichen Spielregeln der Derivierung und des Abbaues eines Naturstoffes beibehalten, sondern der viel variableren Spielart der Synthese aus einfachen Vorstufen folgen.

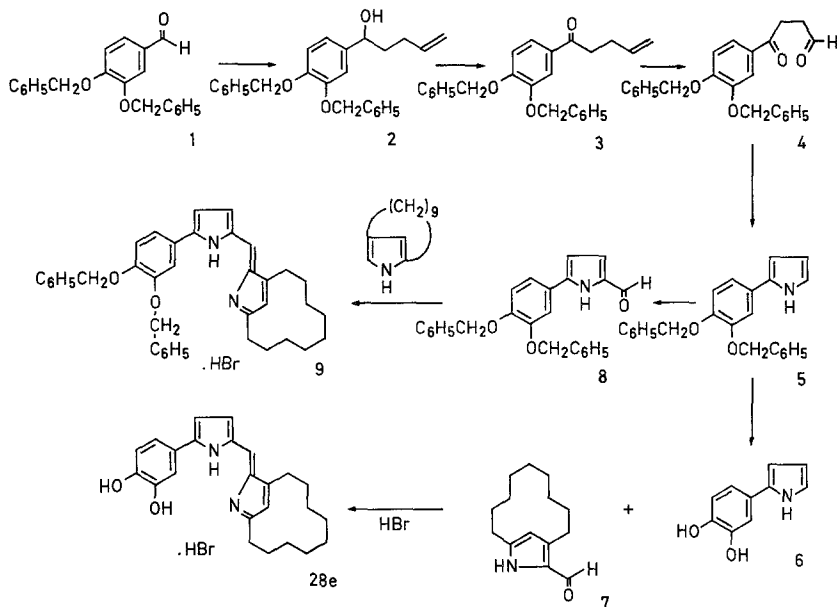
Die labilen Strukturelemente des Metacycloprodigosins¹, wie der Bipyrrrolteil sowie die Methengruppierung, lassen es nur in engem Rahmen zu, durch Derivierungs- und Abbauersuche zu neuen Strukturvarianten zu gelangen. Es lag daher nahe, in diesem Falle durch Neusynthese die gewünschten Derivate herzustellen.

In Weiterführung des Konzeptes, das wir in einer vorangegangenen Arbeit¹ beschrieben haben, wollen wir uns nun der Synthese der Aryl- und Heteroarylpyrrole sowie der anschließenden Kondensation zu Prodigosinanalogen zuwenden. Wir beginnen mit der Beschreibung einfacher Verbindungen, die nur mehr entfernte Verwandtschaft mit dem Naturstoff zeigen. In später folgenden Arbeiten wollen wir uns dann solchen Derivaten zuwenden, die dem Metacycloprodigosin strukturell schon sehr nahe kommen.

Synthesen

Mit dem Austausch des Bipyrrrolteiles gegen Phenylpyrrol erzielt man nicht nur eine beträchtliche Stabilisierung des Pyrromethen-

gerüstes, sondern ist auch in der günstigen Lage, praktisch jeden beliebigen Substituenten im Phenylrest wählen zu können. Je nach elektrophilen Eigenschaften des Substituenten führt man die Synthese des Arylpyrrols nach Methode A, B, C oder D durch. Jede Methode soll nun an Hand eines Beispiels beschrieben werden.

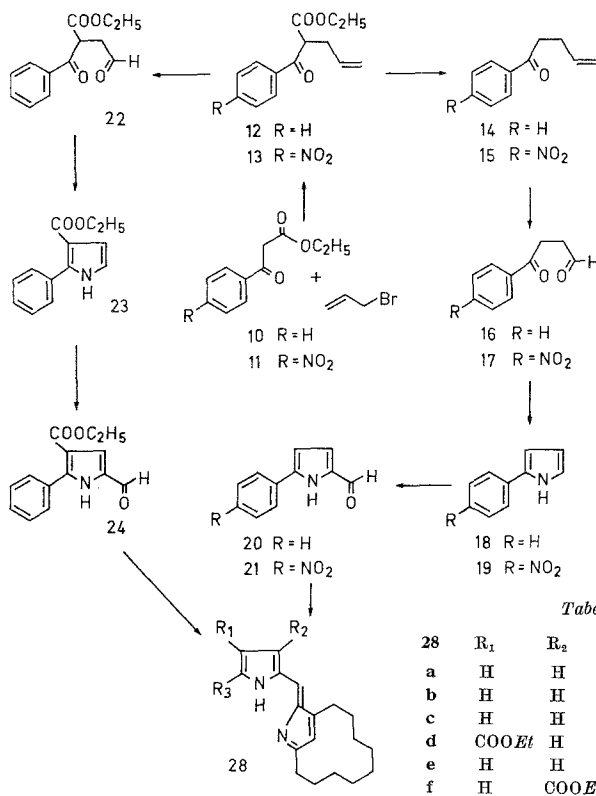


Methode A

3,4-Dibenzoyloxybenzaldehyd (1) wird mit Butenylgrignard zum sekundären Alkohol 2 umgesetzt; anschließend wird zum Allylacetophenon 3 oxidiert. Nach Ozonisierung der Vinylgruppierung gelangt man in sehr guten Ausbeuten zum 1,4-Ketoaldehyd 4, der nach einem modifizierten *Paal—Knorr*-Ringschluß¹ zum Phenylpyrrol 5 cyclisiert wird. Man entfernt die Benzylschutzgruppen durch Hydrierung und setzt ohne Isolierung des äußerst labilen Dihydroxyphenylpyrrols 6 mit äquivalenten Mengen Ansapyrrol-2-carbaldehyd 7¹ zum Pyrromethenhydrobromid² 28 e um. Der Weg über den Phenylpyrrolcarbaldehyd 8 ist weniger empfehlenswert, zumal das Reaktionsgemisch nach Umsetzen mit [9](2,4)Pyrrolophan¹ durch Anteile debenzylierter Pyrromethene verunreinigt ist. Eine vollständige Debenzylierung erzielt man unter diesen Reaktionsbedingungen nur sehr schwer.

Methode B

Die hohe Reaktivität aromatischer Nitrogruppen macht es oft sehr schwer, diesen Substituenten über längere Reaktionsfolgen unverändert mitzuführen. Da nun in unserem Falle die Einführung einer Nitrogruppe in den Phenylkern in keiner der späteren Synthesestufen möglich war, er-

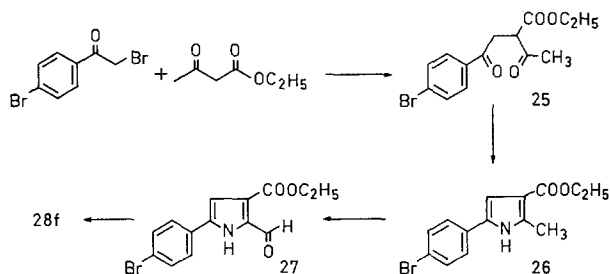


Tabelle

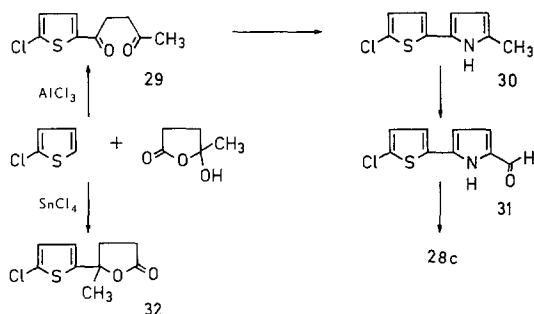
	R ₁	R ₂	R ₃
a	H	H	C ₆ H ₅
b	H	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
c	H	H	5-Cl-Thienyl
d	COOEt	H	C ₆ H ₅
e	H	H	C ₆ H ₃ (OH) ₂ (m-, p-)
f	H	COOEt	4-BrC ₆ H ₄

gab sich die Notwendigkeit, p-Nitrobenzoylessigester (**11**)³ als Ausgangsverbindung zu verwenden. Die Decarboxylierungsversuche am alkylierten β -Ketoester **13** brachten bereits die ersten Schwierigkeiten: Da alkalische Spaltungsreagentien die bei dieser Substanzklasse bekannte Ketonspaltung einleiten, ist man vorerst auf die saure Methode angewiesen. Mit Salzsäure gelangt man wohl zu einem decarboxylierten Produkt, kann aber eine gleichzeitig eintretende Addition an die vinyliche Doppelbindung nicht verhindern. Andere Säuren führen zu unübersichtlichen Reaktionsgemischen. Nach mannigfaltigen Versuchen, mit schwächeren Basen zu spalten, gelang es, mit Diazabicyclooctan⁴ zwischen Ester- und Ketoncarbonyl zu differenzieren und **15** zu erhalten.

Auch die anschließende Ozonisierung der vinylischen Doppelbindung verlangte eine weitgehende Modifizierung der herkömmlichen Methoden: In sehr guten Ausbeuten erhält man den Aldehyd **17**, wenn man die reduktive Aufarbeitung des Ozonisierungsgemisches mit wässrig-alkoholischer Kaliumjodidlösung durchführt. Die weitere Reak-



tionsfolge über die Verbindungen **19** → **21** → **28** verläuft analog zu der unter Methode *A* beschriebenen. Im Gegensatz zum Dihydroxyphenylpyrrol (**6**) ist p-Nitrophenylpyrrol (**19**) auf Grund des starken $-I$ -Effektes der Nitrogruppe vollkommen stabil.



Trägt der Phenylkern keinen Substituenten (**10**), gelangt man erwartungsgemäß problemlos über die gleiche Stufenfolge zu **28 a**. Wird **12** nicht decarboxyliert, läßt sich auch die Carboxylgruppe über die Stufen **22**, **23** und **24** bis zur Endstufe (**28 d**) mitführen.

Methode C

Der zur Pyrromethencondensation nötige Pyrrol-2-carbaldehyd **27** ist unter speziellen Reaktionsbedingungen auch durch Oxidation des α -Methylpyrrols **26** zugänglich. Damit sind nun auch Synthesestufen,

die zu substituierten α -Methylpyrrolen führen, für unsere Probleme anwendbar. In unserem Beispiel erhält man das 1,4-Diketon **25** durch Kondensation von Brom-phenacylbromid mit Acetessigester. Eine Ammonacetat-Kondensation führt in der Folge zum Pyrrol **26**.

Methode D

Lävilinsäurechlorid⁵ bietet die Möglichkeit, in aktivierte Aromaten unter *Friedel—Crafts*-Bedingungen Acylgruppen mit 1,4-Diketobeziehung einzuführen. Die stark sauren Bedingungen bieten allerdings in vielen Fällen das ideale Reaktionsmilieu für einen (unerwünschten) Furanringschluß des primär entstandenen 1,4-Diketons **29**. Verschiedene Versuche, mildere Bedingungen für die *Friedel—Crafts*-Acylierung zu wählen (Bortrifluorid, Titan-tetrachlorid, Zinn-tetrachlorid), führten in jedem Falle zu Kondensationsprodukten des Typs **32**. Dies zeigt ganz deutlich, daß Lävilinsäurechlorid richtiger als γ -Chlorlacton anzusprechen ist und je nach Bedingungen acylierend oder alkylierend reagiert. Damit wird nun aber die Verwendungsbreite dieses Synthesewegs etwas eingeschränkt.

Wie schon vorher beschrieben, läßt sich das 1,4-Diketon über die Stufen **30** und **31** in guten Ausbeuten zum Pyrromethen (**28c**) umsetzen.

Zusammenfassung und Ergebnisse

Mit der Ausarbeitung der vier verschiedenen Synthesefolgen *A*, *B*, *C* und *D* ist nun die Möglichkeit gegeben, Substituenten für Prodigiosinanaloga weitgehend frei wählen zu können. Die Verbindungen **28a** und **28e** zeigen hervorragende in vitro-Aktivitäten, die fast das ganze humanpathogene Pilzspektrum überstreichen⁶. Neben dieser Aktivitätssteigerung sank die Toxizität des Phenylderivates **28a** gegenüber der des Naturstoffes um eine Größenordnung. Metacycloprodigosin selbst zeigt nur schwache antifungale Aktivität.

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.

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.

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_2SO_4 und Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vak. Die Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer 421 (Perkin-Elmer), dem UV-Spektrometer DK-2 (Beckman) und dem NMR-Spektrometer HA 100 (Varian) aufgenommen. Die NMR-Daten werden in δ -Werten gegen *TMS* angeführt. Sämtliche Analysen entsprechen den geforderten Werten und sind nicht eigens angeführt.

1-(3,4-Dibenzylloxyphenyl)-4-penten-1-ol (2, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$)

Zu einer Grignardlösung aus 6,75 g (0,05 Mol) 1-Brom-3-buten und 1,2 g (0,05 g-Atom) Mg in 20 ml absol. Äther werden 20 ml einer Lösung von 15,92 g (0,05 Mol) 3,4-Dibenzylloxybenzaldehyd in Benzol zugetropft. Man hält das Reaktionsgemisch anschließend noch 1 Stde. bei 20° und hydrolysiert hierauf mit 10proz. NH_4Cl -Lösung. Nach Extrahieren mit Essigester und Trocknen über Na_2SO_4 wird im Vak. eingedampft. Ausb. 14,5 g (77,5%) eines hellgelben Öls, das zur vollständigen Reinigung noch über Al_2O_3 (III) (Laufmittel Benzol) filtriert wird.

UV (CH_3OH): 278 nm ($\epsilon = 2\,580$), 226 (9 440).

NMR (CDCl_3): 7,4 (m, 10 H, $2 \times -\text{C}_6\text{H}_5$), 6,85 (m, 3 H, C_6H_3), 5,8 (m, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,1 (m, 2 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,15 (s, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{O}$), 5,13 (s, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 4,56 (t, 1 H, CHO , $J = 6$ Hz).

IR (liqu.): 3400 cm^{-1} (OH).

1-(3,4-Dibenzylloxyphenyl)-4-penten-1-on (3, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3$)

14,5 g 2 werden, in 150 ml Benzol gelöst, mit 40 g MnO_2 (Merck) 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren wird die benzol. Lösung im Vak. eingedampft und der Rückstand aus *PÄ* umkristallisiert. Ausb. 9,8 g (69%), Schmp. $84-85^\circ$.

NMR (CDCl_3): 7,4 (m, 12 H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_2$), 6,92 (d, 1 H, arom. H, $J = 8$ Hz), 5,85 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,05 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,24 (s, 4 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 2,95 (m, 2 H, COCH_2), 2,4 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

IR (KBr): 1675 (CO), 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

3,4-Dibenzylloxy- γ -oxo-benzolbutanal (4, $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4$)

1 g Olefin 3 wird in einer Mischung aus 75 ml Methanol und 3 ml Wasser gelöst und auf -10° gekühlt. Anschließend wird so lange Ozon (Ozonisator: Gebr. Herrmann Köhr, Type Lab. 0–2) eingeleitet, bis eine Testlösung von Br_2 in Eisessig nicht mehr entfärbt wird (1–1,5 Stdn.). Zur Zerstörung der Peroxyde wird das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 3 g KJ in 15 ml Wasser versetzt und das entstehende Jod mit 20proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zurücktitriert. Nach Verdünnen mit 100 ml Wasser wird mit Essigester ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Rohausb. 0,9 g. Für eine Analysenprobe werden 100 mg Rohprodukt über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Laufmittel: CHCl_3). Ausb. 70 mg (63%).

UV (CH_3OH): 228 nm ($\epsilon = 18\,400$), 272 (11 700), 299 (7 450).

NMR (CDCl_3): 9,84 (t, 1 H, $\text{HC}=\text{O}$, $J = 0,7$ Hz), 7,4 (m, 12 H, arom.

H), 6,92 (d, 1 H, arom. H, $J = 8$ Hz), 5,1 (s, 2 H, $C_6H_5CH_2O$), 5,2 (s, 2 H, $C_6H_5CH_2O$), 3,22 (t, 2 H, CH_2CO , $J = 6$ Hz), 2,84 (t, 2 H, CH_2-CHO , $J = 6$ Hz).

IR ($CHCl_3$): 1720 (CHO), 1680 cm^{-1} (CO).

2-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-pyrrol (5, $C_{24}H_{21}NO_2$)

4,3 g Ketoaldehyd **4** und 10 g Ammonacetat werden in 150 ml Methanol gelöst und 10 Min. bei 60° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit 300 ml Wasser verdünnt und wiederholt mit Essigester extrahiert. Nach Rückschütteln der org. Phase mit Wasser wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft (Badtemp. 35°); Rohausb. 3,6 g. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Laufmittel Benzol/Essigester 1:1) chromatografiert. Ausb. 2,5 g (61%).

UV (CH_3OH): 287 nm ($\epsilon = 18\,000$).

NMR ($CDCl_3$): 8,35 (b, 1 H, NH), 7,4 (m, 10 H, arom. H), 7,09 (1 H, arom. H-2), 6,94 (AB-System, 2 H, arom. H-5, H-6), 6,78 (m, 1 H, α -H-Pyrrol), 6,36 (m, 1 H, β -H-Pyrrol), 6,26 (m, 1 H, β -H-Pyrrol), 5,16 (s, 2 H, $C_6H_5CH_2O$), 5,2 (s, 2 H, $C_6H_5CH_2O$).

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (NH).

*12-[5-(3,4-Dihydroxyphenyl)-pyrrol-2-ylmethyliden]-12H-[9](2,4)pyrrolophanhydrobromid (28 e)**

188 mg (0,53 mMol) (**5**) werden in 25 ml Äthanol gelöst mit 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) versetzt und 2 Stdn. unter Wasserstoff kräftig gerührt. Nach beendeter Debenzylierung wird das Reaktionsgemisch mit Argon über eine Fritte in eine Lösung von 116 mg (0,53 mMol) Ansapirrolaldehyd und 0,2 ml wäbr. HBr (47%) in 30 ml Äthanol hinübergedrückt. Die Reaktionslösung färbt sich augenblicklich purpurrot und wird zur Vervollständigung der Kondensation über Nacht bei -10° gehalten. Nach Entfernung des Äthanol wird in Chloroform aufgenommen und mit Benzol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 110 mg (48%) dunkelroter Kristalle.

UV (CH_3OH): 540 nm ($\epsilon = 54\,700$), 282 (8 650), 228 (10 050).

NMR ($CDCl_3/DMSO$): 6,5 (s, 1 H, β -H-Ansapirrol), 7,0 (m, 2 H, $-HC=C$, β -H-Pyrrol), 7,45 (m, 3 H, arom. H, β -H-Pyrrol), 8,02 (m, 1 H, arom. H), 2,75 (m, 2 H, α - CH_2 -Kette), 2,95 (m, 2 H, α - CH_2 -Kette), 1,85 (m, 4 H, Kette), 1,25 (m, 6 H, Kette), 0,85 (m, 4 H, Kette).

IR (KBr): 3400—2500 (NH, OH), 1600 cm^{-1} ($HC=C-N=$).

5-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-pyrrol-2-carbaldehyd (8, $C_{25}H_{21}NO_3$)

Zu einer Lösung aus 500 mg (1,4 mMol) **5** in 5 ml Dimethylformamid (DMF) tropft man bei -5° 0,3 ml (3 mMol) $POCl_3$, das in 1 ml DMF gelöst wurde. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stde. bei 25° gehalten, anschließend auf Wasser gegossen und zur Zerstörung des Komplexes noch mit 4 ml 2N-NaOH behandelt. Nach Extraktion mit Essigester und wiederholtem Rück-

* Wir wählten für alle Pyrromethene eine einheitliche Nomenklatur, obwohl wir es mit einem sehr raschen prototropen Gleichgewicht beider Species zu tun haben^{8, 9}.

schütteln mit Wasser wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Man filtriert anschließend über eine kurze $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{III})$ -Säule und erhält 240 mg (45%) Aldehyd **8**.

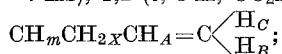
NMR (CDCl_3): 9,4 (s, 1 H, CHO), 5,15 (s, 4 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 6,45 (m, 2 H, β -H-Pyrrol).

IR (liqu.): 1655 cm^{-1} (CO).

p-Nitro- β -oxo- α -(2-propenyl)-benzolpropionsäure-äthylester (**13**, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$)

Zu einer frisch in 150 ml Äthanol bereiteten Natriumalkoholat-Lösung aus 1,9 g (0,08 Mol) Na werden 19 g (0,08 Mol) 4-Nitrobenzoylessigester³ langsam zugetropft und anschließend mit 7,6 ml (0,085 Mol) Allylbromid versetzt. Man hält das Reaktionsgemisch über Nacht bei 25°, filtriert NaBr ab, engt im Vak. ein und erhält 22 g (94%) eines hellgelben Öls. Für eine Analysenprobe wird über Kieselgel (Laufmittel: Benzol) chromatographiert. Für die weiteren Synthesen reicht der Reinheitsgrad des Rohproduktes völlig aus.

NMR (CDCl_3): 8,26 (*AA'**BB'*-System, 4 H, aromat. H, $J_{AB} = 8$ Hz), 4,16 (q, 2 H, OC_2H_5 , $J = 7$ Hz), 1,2 (t, 3 H, OC_2H_5 , $J = 7$ Hz);



5,85 (ddt, 1 H, H_A , $J_{AX} = 7$ Hz), 5,14—5,09 (m, 2 H, H_C , H_B , $J_{AB} + J_{AC} = 9 + 17$ Hz), 2,8 (t, 2 H, H_X , $J_{mX} = 7$ Hz, allyl. Koppl. zu erkennen), 4,75 (t, 1 H, H_m , $J_{mX} = 7$ Hz).

IR (CHCl_3): 1735 (CO-Ester), 1695 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 1530, 1350 cm^{-1} (NO_2).

p-Nitrophenyl-4-penten-1-on (**15**, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$)

500 mg **13** und 1,5 g 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan werden in 25 ml Xylol 5 Stdn. bei 180° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf —10° abgekühlt und mit 0,6*M*-HCl vorsichtig auf pH 5 eingestellt. Nach Verdünnen mit 20 ml H_2O und Extrahieren mit Äther erhält man 320 mg (89%) der Decarboxy-Verbindung.

UV (CH_3OH): 262 nm ($\epsilon = 11\,700$).

NMR (CDCl_3): 3,16 (t, 2 H, COCH_2), 2,7—2,4 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

IR (liqu.): 1690 (CO), 1525, 1350 cm^{-1} (NO_2).

p-Nitro- γ -oxobenzolbutanal (**17**, $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$)

3 g Alken **15** werden in einer Mischung aus 32 ml CH_3OH und 1,5 ml H_2O gelöst und bei 25° ozonisiert (analog zu **4**). Anschließend wird eine Lösung aus 4,5 g NaJ, 15 ml H_2O und 3 ml Essigsäure langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 Min. bei 25° gehalten. Mit einer Lösung von 3 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in 26 ml H_2O wird rücktitriert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Filtrieren über Kieselgel (Laufmittel: CHCl_3) erhält man 2,6 g (87%) des Aldehyds **17**.

IR (KBr): 1690 (CO), 1700 cm^{-1} (CHO).

2-(4-Nitrophenyl)-pyrrol (**19**, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$)

5,2 g Aldehyd **17** und 15 g Ammonacetat werden in 50 ml Äthanol gelöst und 25 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit Was-

ser wird mit Essigester extrahiert und im Vak. eingedampft. Ausb. (nach Umkrist. aus Benzol/ CHCl_3) 2,2 g (48%) hellgelber Kristalle, Schmp. 203—205°.

UV (CH_3OH): 367 nm ($\epsilon = 15\,500$), 247 (7 350).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 7,8 (d, 2 H, arom. H, $J = 9$ Hz), 8,16 (d, 2 H, arom. H, $J = 9$ Hz), 6,96 (m, 1 H, α -H-Pyrrol), 6,74 (m, 1 H, β -H-Pyrrol), 6,22 (m, 1 H, β -H-Pyrrol).

IR (KBr): 3370, 3390 (NH), 1600 (C=C), 1495, 1320 cm^{-1} (NO_2).

5-(4-Nitrophenyl)-pyrrol-2-carbaldehyd (21, $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$)

19 wird nach *Vilsmeier* (analog zu **8**) umgesetzt. Ausb. 70%.

UV (CH_3OH): 359 nm ($\epsilon = 21\,700$), 271 (6 370).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 9,58 (s, 1 H, CHO), 6,82 (d, 1 H, β -Pyrrol, $J = 4$ Hz), 7,02 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, $J = 4$ Hz).

IR (KBr): 3240 (NH), 1655 (CO), 1600 (C=C), 1510, 1340 cm^{-1} (NO_2).

12-[5-(4-Nitrophenyl)-pyrrol-2-ylmethyliden]-12H-[9](2,4)pyrrolophanhydrochlorid (28 b)

1,9 g (8,9 mMol) Aldehyd **21** und 1,93 g (8,9 mMol)[9](2,4)-Pyrrolophan werden in 500 ml Äthanol gelöst und anschließend mit 3 ml konz. HCl versetzt. Nach 15 Min. scheiden sich dunkelrote Kristalle ab. Ausb. 3,1 g (89%), Schmp. (Zers.) über 100°.

Bildung der freien Base

3,1 g Hydrochlorid werden in einem Gemisch aus 600 ml H_2O , 6 ml NH_3 und 400 ml Essigester suspendiert und 10 Min. kräftig geschüttelt. Nach Trocknen und Einengen der Essigesterphase erhält man (2,8 g 98%) freier Base **28 b**, Schmp. 173—176°.

UV (CH_3OH): 470 nm ($\epsilon = 29\,300$), 397 (21 600), 320 (16 400), 245 (18 600).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 8,04 (d, 2 H, arom. H, $J = 9$ Hz), 8,3 (d, 2 H, arom. H), 7,06 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 7,02 (m, 2 H, β -H-Pyrrol), 6,46 (s, 1 H, β -H-Pyrrolophan), 2,4—2,9 (m, 4 H, α - CH_2 -Kette), 1,5—1,9 (m, 4 H, CH_2 -Kette), 1,1—1,4 (m, 6 H, CH_2 -Kette), 0,7—1 (m, 4 H, CH_2 -Kette).

IR (KBr): 1600 (C=C), 1510, 1340 cm^{-1} (NO_2).

β -Oxo- α -(2-oxoäthyl)-benzolpropionsäureäthylester (22, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$)

Aus 2-Allyl-2-benzoyl-essigsäureäthylester durch Ozonisierung analog zu **4**, Ausb. 82%.

UV (CH_3OH): 277 nm ($\epsilon = 1\,060$), 245 (10 500).

NMR (CDCl_3): 9,8 (s, 1 H, CHO), 8,05 (m, 2 H, arom. H), 7,5 (m, 3 H, arom. H), *ABX*-System: $\nu_A = 3,28$, $\nu_B = 3,17$, $\nu_X = 4,92$, $J_{AB} = 19$ Hz, $J_{AX} = 7,35$, $J_{BX} = 4,8$ ($>\text{CHCH}_2$), 4,14 (q, 2 H, OC_2H_5 , $J = 7$ Hz), 1,15 (t, 3 H, OC_2H_5 , $J = 7$ Hz).

IR (CHCl_3): 1730 (CO-Ester + Aldehyd), 1690 cm^{-1} (CO— C_6H_5).

2-Phenylpyrrol-3-carbonsäureäthylester (23, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$)

Aus **22** durch Cyclisierung mit Ammonacetat (analog zu **19**), Ausb. 75%.

UV (CH₃OH): 288 nm (ϵ = 8 560), 217 (15 000).

NMR (CDCl₃): 8,9 (b, 1 H, NH), 7,5 (m, 2 H, arom. H), 7,3 (m, 3 H, arom. H), 6,65 (m, 2 H, α -H- und β -H-Pyrrol), 4,14 (q, 2 H, OC₂H₅, J = 7 Hz), 1,22 (t, 3 H, OC₂H₅, J = 7 Hz).

IR (CHCl₃): 3460 (NH), 1700 cm⁻¹ (CO).

5-Formyl-2-phenyl-pyrrol-3-carbonsäureäthylester (24, C₁₄H₁₃NO₃)

Aus **23** durch *Vilsmeier*-Formylierung analog zu **8**. Ausb. 62%, Schmp. 104–105°.

UV (CH₃OH): 296 nm (ϵ = 21 500).

NMR (CDCl₃): 9,54 (s, 1 H, CHO), 9,7 (b, 1 H, NH), 7,65 (m, 2 H, arom. H), 7,45 (m, 4 H, Phenyl + Pyrrol H), 4,26 (q, 2 H, OC₂H₅, J = 7 Hz), 1,3 (t, 3 H, OC₂H₅, J = 7 Hz).

IR (KBr): 3220 (NH), 1730 (CO), 1670 cm⁻¹ (CHO).

2-Phenyl-5-{12H-[9](2,4)-pyrrolophan-12-ylmethyliden}-pyrrol-3-carbonsäureäthylester (28 d, C₂₇H₃₂N₂O₂)

Aus **24** und [9](2,4)-Pyrrolophan analog zu **28 b**, Ausb. 71%, Schmp. 130–132°.

UV (CH₃OH): 485 nm (ϵ = 3 050), 406 (9 100), 270 (8 860).

NMR (CDCl₃): 7,8 (m, 2 H, arom. H), 7,45 (m, 3 H, arom. H), 7,18 (s, 1 H, β -H-Pyrrol), 6,76 (s, 1 H, HC=C), 6,4 (s, 1 H, β -Pyrrolophan), 2,5–2,8 (m, 4 H, α -CH₂-Kette).

IR (KBr): 1700 cm⁻¹ (CO).

p-Brom- γ -oxo- α -(1-oxoäthyl)-benzolbuttersäureäthylester (25, C₁₄H₁₅BrO₄)

Zu einer frisch bereiteten Lösung von 1,15 g (50 mMol) Na in 200 ml Äthanol werden 6,5 g (50 mMol) Acetatessigester zugetropft. Man hält die Reaktionslösung bei 70°, fügt in kleinen Portionen 14,6 g (52,5 mMol) 4-Bromphenacylbromid hinzu und kocht weitere 10 Stdn. unter Rückfluß; man gießt auf Eis, stellt mit 5N-HCl auf pH = 6 und schüttelt mit Äther wiederholt aus. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 15 g kristallines Rohprodukt (10 g, 59%). Hellgelbe Kristalle; Schmp. (aus Äthanol) 72–74°.

NMR (CDCl₃): 7,84 (d, 2 H, arom. H, J = 8 Hz), 7,58 (d, 2 H, arom. H, J = 8 Hz), *AB*-Teil eines *ABX*-Systems: ν_A = 3,66, ν_B = 3,47, J_{AX} = 6,83 Hz, J_{BX} = 5,17 Hz, J_{AB} = 18 Hz, COCH₂CHCOR), 4,22 (m, 3 H, OC₂H₅, *X*-Teil des *ABX*-Systems), 2,44 (s, 3 H, CH₃CO), 1,28 (t, 3 H, OC₂H₅).

IR (KBr): 1740 (CO-Ester), 1720 (CO—CH₃), 1690 cm⁻¹ (CO—C₆H₄Br).

5-p-Bromphenyl-2-methylpyrrol-3-carbonsäureäthylester (26, C₁₄H₁₄BrNO₂)

Aus **25** durch Cyclisierung mit Ammonacetat analog zu **19**; Ausb. 60%.

NMR (CDCl₃/DMSO): 7,48 (s, 4 H, arom. H), 6,8 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, $J_{H_1H_3}$ = 3 Hz), 2,6 (s, 3 H, CH₃), 4,28 (q, 2 H, OC₂H₅), 1,36 (t, 3 H, OC₂H₅).

IR (KBr): 3320 (NH), 1670, 1680 (CO), 1610 cm⁻¹ (C=C).

5-p-Bromphenyl-2-formylpyrrol-3-carbonsäureäthylester (27, C₁₄H₁₂BrNO₃)

1 g **26** wird in 30 ml Dioxan gelöst und mit 7 g MnO₂ (Merck) versetzt. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß, filtriert heiß und wäscht mit Dioxan nach. Das Filtrat wird nochmals mit 7 g MnO₂ versetzt und weitere 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren wird im Vak. eingedampft und der Rückstand aus CHCl₃/P $\ddot{A}$ umkristallisiert. Ausb. 300 mg (28%) hellgelber Kristalle, Schmp. 188—189°.

NMR (CDCl₃/DMSO): 10,26 (s, 1 H, CHO), 7,72 (d, 2 H, arom. H, $J = 10$ Hz), 7,52 (d, 2 H, arom. H, $J = 10$ Hz), 7,0 (s, 1 H, β -Pyrrol), 4,38 (q, 2 H, OC₂H₅, $J = 7$ Hz), 1,38 (t, 3 H, OC₂H₅, $J = 7$ Hz).

IR (KBr): 3400 (NH), 1700 (CO), 1640-cm⁻¹ (CHO).

5-p-Bromphenyl-2-{12H[9](2,4)pyrrolophan-12-ylmethyliden}-pyrrol-3-carbonsäureäthylester (28 f, C₂₇H₃₁BrN₂O₂)

Aus **27** und [9](2,4)-Pyrrolophan analog zu **28 b**. Wenn keine Kristallisation einsetzt, wird das Rohprodukt über Al₂O₃ (III) (Laufmittel: Benzol/P $\ddot{A}$ 1 : 1) chromatographiert. Ausb. 75%, Schmp. 166—167°.

NMR (CDCl₃): 9,25 (b, 1 H, NH), 7,72 (s, 1 H, β -H-Pyrrol), 7,55 (s, 4 H, arom. H), 7,08 (s, 1 H, CH=C), 6,42 (s, 1 H, β -H-Pyrrolophan), 4,36 (q, 2 H, —OC₂H₅, $J = 7$ Hz), 2,7 (m, 4 H, α -CH₂-Kette), 0,8—1,8 (m, 14 H, CH₂-Kette), 1,42 (t, 3 H, —OC₂H₅, $J = 7$ Hz).

IR (KBr): 1700 (CO), 1620 cm⁻¹ (C=C).

2-Phenylpyrrol (18)

2 g **16**⁷ werden in 25 ml Methanol gelöst und mit 6 g Ammonacetat bei 25° 3 Stdn. gerührt, anschließend mit NaCl-gesätt. Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,8 g Rohprodukt, das bei 100—110°/0,05 mm sublimiert wird. Ausb. 1,4 g (79%) weißer Kristalle, Schmp. 137°.

NMR (CDCl₃): 8,35 (b, 1 H, NH), 7,3 (m, 5 H, C₆H₅), 6,82 (m, 1 H, α -H-Pyrrol), 6,54 (m, 1 H, β -H-Pyrrol), 6,32 (m, 1 H, β -H-Pyrrol).

IR (KBr): 3400, 3440 (NH), 1620 cm⁻¹.

5-Phenylpyrrol-2-carbaldehyd (20, C₁₁H₉NO)

Aus 2-Phenylpyrrol **18** durch *Vilsmeier*-Formylierung analog zu **8**. Ausb. 65%, Schmp. 99—101°.

NMR (CDCl₃): 9,52 (s, 1 H, CHO), 7,65 (m, 2 H, arom. H), 7,4 (m, 3 H, arom. H), 10,1 (b, 1 H, NH), *AB*-Teil eines *ABX*-Systems: $\nu_A = 7,02$, $\nu_B = 6,64$, $J_{AB} = 4$ Hz, $J_{BX} = 3$ Hz, $J_{AX} = 2,5$ Hz, 2 β -H-Pyrrol.

IR (KBr): 3300 (NH), 1640 cm⁻¹ (CHO).

12-(5-Phenylpyrrol-2-ylmethyliden)-12H-[9](2,4)pyrrolophanhydrochlorid (28 a, C₂₃H₂₈N₂ · HCl)

1,91 g (0,01 Mol) [9](2,4)-Pyrrolophan und 1,71 g (0,01 Mol) 5-Phenylpyrrol-2-carbaldehyd **20** werden in 50 ml Äthanol gelöst und unter Kühlung (8°) mit 1,5 ml konz. HCl versetzt. Man hält das Reaktionsgemisch 24 Stdn. bei 0° und filtriert anschließend das grobkristalline Hydrochlorid (**28 a** · HCl) ab. Ausb. 2,9 g (85%), Schmp. 190° (Zers.).

Bildung der freien Base von 28 a analog zu 28 b

Ausb. (95%), Schmp. 159—161°.

UV (CH₃OH): 460 nm (ϵ = 25 700), 270 (13 750).

NMR (CDCl₃): 11,04 (b, 1 H, NH), 7,8 (m, 2 H, arom. H), 7,35 (m, 3 H, arom. H), 6,88 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, J = 4,2 Hz), 6,74 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, J = 4,2 Hz), 6,78 (s, 1 H, CH=C), 6,28 (s, 1 H, β -H-Pyrrolophan), 2,5—2,7 (m, 4 H, α -CH₂-Kette), 0,7—1 (m, 4 H, CH₂-Kette), 1,1 bis 1,5 (m, 6 H, CH₂-Kette), 1,6—1,8 (m, 4 H, CH₂-Kette).

MS: m/e (%) = (70 eV, 100°), 344 (100) M , 273 (54), 259 (77), 246 (65).

IR (KBr): 1620 cm⁻¹ (C=C—N).

1-(5-Chlorthienyl)-1,4-pentandion (29, C₉H₉ClO₂S)

Zu einer Suspension aus 35 g (0,26 Mol) AlCl₃ in 1 l Dichloräthan werden gleichzeitig äquiv. Mengen 2-Chlorthiophen (30 g, 0,26 Mol) und frisch bereitetes Lävulinsäurechlorid (35 g, 0,26 Mol) langsam bei Raumtemp. zugetropft. Man rührt weitere 12 Stdn., gießt anschließend auf 1N-HCl und extrahiert mit CHCl₃. Nach Rückschütteln der org. Phase mit 5proz. NaOH und Trocknen mit Na₂SO₄ wird im Vak. eingedampft. Nach Destillation bei 125°/0,05 mm erhält man 10 g **7** (18%).

NMR (CDCl₃): 7,56 (d, 1 H, β -H-Thiophen, J = 4 Hz), 6,95 (d, 1 H, β -H-Thiophen, J = 4 Hz), 3,12 (m, 2 H, COCH₂), 2,85 (m, 2 H, COCH₂), 2,24 (s, 3 H, COCH₃).

IR (CHCl₃): 1700 (CO), 1600 cm⁻¹.

2-(5-Chlorthienyl)-5-methylpyrrol (30, C₉H₈ClNS)

Aus dem Diketon **7** mit Ammonacetat analog zu **18**. Ausb. 65%, Schmp. 65—68°.

NMR (CDCl₃): 7,85 (b, 1 H, NH), 6,74 (d, 1 H, β -H-Thiophen, J = 4 Hz), 6,64 (d, 1 H, β -H-Thiophen, J = 4 Hz), 6,2 (m, 1 H, β -H-Pyrrol), 5,88 (m, 1 H, β -H-Pyrrol), 2,26 (s, 3 H, CH₃).

IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (NH).

12-[5-(5-Chlorthien-2-ylpyrrol-2-ylmethyliden)]-12H-[9](2,4)pyrrolophan (28 c, C₂₂H₂₅ClN₂S)

Aus äquiv. Mengen **31** und [9](2,4)-Pyrrolophan analog zu **28 a**, Ausb. (65%), Schmp. 134—136°.

UV (CH₃OH): 490 nm (ϵ = 30 300), 302 (14 100), 327 (4 860).

NMR (CDCl₃): 9,4 (b, 1 H, NH), 7,22 (d, 1 H, β -H-Thiophen, J = 4 Hz), 7,08 (d, 1 H, β -Thiophen, J = 4 Hz), 6,9 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, J = 4 Hz), 6,78 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, J = 4 Hz), 6,88 (s, 1 H, CH=C), 6,18 (s, 1 H, β -H-Pyrrolophan), 2,7 (m, 4 H, α -CH₂-Kette), 0,7—1,7 (m, 14 H, CH₂-Kette).

IR (KBr): 1610 cm⁻¹ (C=C—N).

5-(5-Chlorthienyl)-pyrrol-2-carbaldehyd (31, C₉H₆ClNOS)

Aus **30** mit MnO₂ (Merck) analog zu **27**, Ausb. 45%.

IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (CHO).

Literatur

- ¹ H. Berner, G. Schulz und H. Reinshagen, Mh. Chem. **108**, 233 (1977).
- ² A. Gossauer, Chemie der Pyrrole, S. 115ff. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1974.
- ³ C. Bülow und E. Hailer, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 931 (1902).
- ⁴ Bab-Shan Huang, E. J. Parish und D. H. Miles, J. Org. Chem. **39**, 2647 (1974).
- ⁵ I. H. Helberger, Ann. Chem. **522**, 269 (1936).
- ⁶ A. Georgopoulos und H. Berner, in Vorbereitung.
- ⁷ B. Helferich und O. Lechner, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 930 (1921).
- ⁸ H. Falk und O. Hofer, Mh. Chem. **105**, 955 (1974).
- ⁹ H. Falk, O. Hofer und H. Lehner, Mh. Chem. **105**, 366 (1974).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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