

Synthese des 12-(3-Methoxy-5-phenyl)- 2-pyrrolylmethylen-2H-[9](2,4)-pyrrolophans

Ansamycine, 4. Mitt.: Chemie der Metacyclicprodigiosine

Von

Heinz Berner, Gerhard Schulz und Hellmuth Reinshagen

Sandoz-Forschungsinstitut, Wien, Österreich

(Eingegangen am 21. April 1977)

*Ansamycins, 4. Comm., Chemistry of Metacyclicprodigiosins.
Synthesis of 12-(3-Methoxy-5-phenyl)-2-pyrrolylmethylene-2H-[9](2,4)-pyrrolophane*

The introduction of an acetoxy group into the pyrrol nucleus with lead tetraacetate is described and therewith involved mechanistic aspects are discussed. According to this method we obtained the aldehyde **13** required for the synthesis of 3-methoxypyrrromethene **16**.

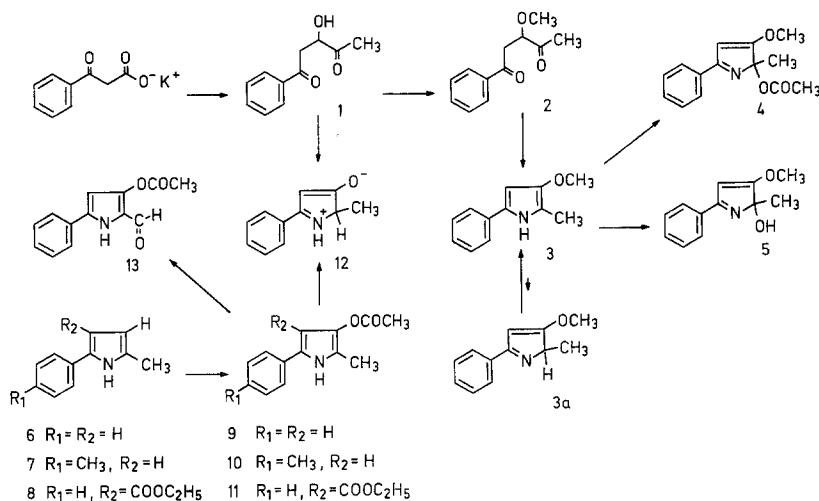
Im Rahmen unserer Überlegungen über Struktur—Aktivitäts-Beziehungen bei Prodigiosinanalogen¹⁻³ stellten wir uns die Frage, inwieweit die β -Methoxylgruppierung im Metacyclicprodigiosin¹ in biologischer Hinsicht von Bedeutung ist. Da die Desmethoxyverbindung² in der Phenylreihe hervorragende antimykotische Aktivität zeigt, lag es nahe, den zugehörigen Vertreter mit der 3-Methoxygruppe **16** zu synthetisieren*, um die nötigen Vergleiche anstellen zu können.

In einer vorangegangenen Arbeit³ haben wir an Hand verschiedener Modellreaktionen zwei Synthesewege beschrieben, die, ausgehend von β -Pyrrolinonderivaten, zu β -Methoxypyrrromethenen führen. Ein neuartiger Zugang zur β -Funktionalisierung von Pyrrolen mit Bleitetraacetat (*BTA*) ermöglichte es aber, den ursprünglichen Syntheseplan³ zu verbessern und seine Anwendungsbreite noch etwas zu erweitern.

* Campaigne et al.¹⁴ beschreiben eine Synthese eines N-methylierten Vertreters dieser Substanzklasse. Da eine nachträgliche Entmethylierung bei diesen Pyrrolnderivaten nicht in Frage kommt, bot dieser Syntheseweg für uns keinen Anhaltspunkt.

Funktionalisierung des Pyrrolkernes mit Bleitetraacetat

a) Die Oxydation mit *BTA* wird in der Chemie der aromatischen Kohlenwasserstoffe nicht nur zur Funktionalisierung der Seitenkette⁴⁻⁶ eingesetzt, sondern in vielen Fällen, in denen die Aktivierung ausreicht, auch zur Acetoxylierung des Kernes^{7, 8}. In der Chemie der Pyrrole hin-



gegen verwendete man *BTA* fast ausschließlich zur Oxydation α -ständiger Methylgruppen^{9, 10}, je nach den Reaktionsbedingungen zu Hydroxymethyl-, Formyl- oder Carboxylgruppen. Von einigen Ausnahmen abgesehen, wurden bis jetzt nur solche Pyrrolderivate dieser Art der Oxydation unterworfen, deren Nucleophilie durch entsprechende Substitution stark herabgesetzt war, sofern überhaupt noch freie Positionen am Kern vorhanden waren. Sind hingegen eine oder beide β -Positionen des Pyrrolkerns unbesetzt, so tritt bereits unter sehr milden Bedingungen (1 Äquiv. *BTA*, 0°, Aceton) in 60—70% Ausbeute β -Acetoxylierung ein, wie wir dies an drei Substraten, 6, 7 und 8 zeigen konnten. Trotz Verringerung der Nucleophilie des Kernes durch eine Äthoxycarbonylgruppe, wie zum Beispiel bei 8, erhält man auch in diesem Falle das kernacetoxylierte Produkt (11).

Reagiert *BTA* schon unter so milden Bedingungen mit dem Substrat, so ist der Primärschritt der Oxydation ein elektrophiler Angriff von Pb(OAc)₃⁺, gefolgt von einer Abgabe eines Acetatanions auf das Substrat⁷. Obwohl wir die Zwischenstufe⁸ Pyrrol—Pb(OAc)₃ nicht isolieren konnten, dürften in unserem Falle sicherlich gleiche Verhältnisse vorliegen.

Die spektroskopischen Befunde von **9** und **10** sprachen zwar mit hoher Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Acetoxygruppierung neben der Methylgruppe sitzt, sie schlossen aber die Möglichkeit, daß ein 4-Acetoxyderivat vorliegt, nicht aus. Der endgültige Beweis konnte durch Korrelierung von **9** mit dem Hydroxypyrrrol **12** erbracht werden.

b) β -Ketosäuren reagieren in Form ihrer Kaliumsalze mit 1,2-Dicarbonylverbindungen in ausgezeichneten Ausbeuten zu 3-hydroxylierten 1,4-Dicarbonylverbindungen¹¹. Setzt man in Analogie dazu das Kaliumsalz von Benzoylessigester mit Methylglyoxal um, erhält man das 3-hydroxylierte 1,4-Diketon **1**, das sich unter *Paal-Knorr*-Bedingungen¹² zum 3-Hydroxypyrrrol (**12**) cyclisieren läßt. Die gleiche Verbindung erhält man, wenn das Acetoxyderivat **9** einer milden alkalischen Hydrolyse unterworfen wird; somit ist die Stellung der Acetoxygruppe in **9** eindeutig festgelegt.

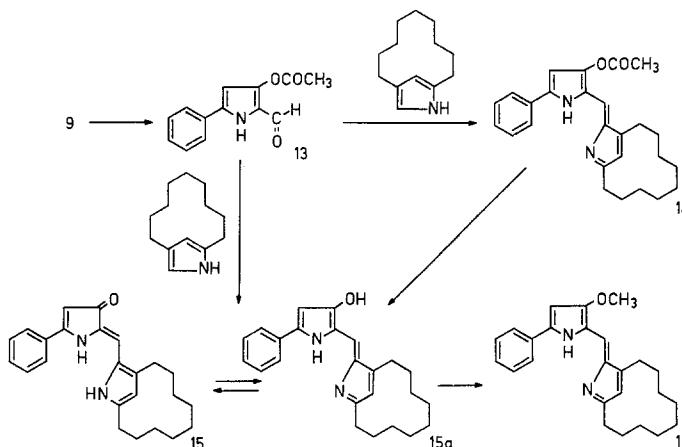
Da man bei Versuchen, das Hydroxypyrrrol **12** in den Methyläther überzuführen, auf beträchtliche Schwierigkeiten stößt, methyliert man vorteilhaft schon auf der Stufe des Hydroxydiketons **1**, um das Entstehen des unerwünschten, N-methylierten Derivates zu vermeiden. Durch Methylierung mit Diazomethan/BF₃-Ätherat oder Thalliummäthylat/Methyljodid¹³ erhält man in guten Ausbeuten den Methyläther des Diketons **2**, der unter *Paal-Knorr*-Bedingungen zum 3-Methoxy-pyrrrol **3** cyclisiert werden kann. Ebenso wie bei Phenylmethylpyrrol (**6**) ist auch die α -Methylgruppe des Methoxypyrrols **3** einer Oxydation nicht zugänglich. Weder mit *BTA* noch mit MnO₂ erhält man den gewünschten Aldehyd, sondern isoliert einmal die kern-acetoxylierte Verbindung **4**, zum anderen die kern-hydroxylierte Verbindung **5**.

In gleicher Weise wie bei Phenylmethylpyrrol (**6**) greift *BTA* auch beim Methoxyderivat **3** bevorzugt am Kern an. Die Erhöhung der Nucleophilie des Pyrrolkernes durch die Methoxylgruppe begünstigt sicherlich weiterhin den Angriff am Kern und führt in diesem Fall sogar zur Aufhebung der Aromatizität, obwohl eine weitere freie Kernposition für eine Acetoxylierung zur Verfügung stünde.

Die Strukturen der Pyrrolenine **4** und **5** ließen die Annahme plausibel erscheinen, daß **3** im Gleichgewicht mit der Pyrroleninform **3a** vorliegt und daß nur diese Form mit Pb(OAc)₄ reagiert. Zwei Befunde sprechen allerdings gegen diese Vorstellung: Die Methylgruppe in 2-Stellung der Pyrrolenine **12**, **4** und **5** wird im Vergleich zu der der Methylpyrrolderivate **6**, **7** und **8** im NMR zu höherem Feld verschoben (0,4 bis 0,6 ppm). Die Methylgruppe des Methoxypyrrols **3** zeigt aber eine chemische Verschiebung (2,2 ppm), wie sie für eine Pyrrolstruktur zu erwarten ist. Fernerhin ergaben quantenmechanische Rechnungen¹³, daß zwischen Pyrrol- und Pyrroleninform von **3** ein Energieunterschied von 20 kcal zugunsten der Pyrrolform besteht. Diese Ergebnisse machen es

wahrscheinlich, daß als einleitender Schritt das Proton am Pyrrol-Stickstoff abstrahiert wird, womit man in der Folge unschwer zur Pyrroleninfom gelangt.

Wird nun die Nucleophilie des Pyrrolkernes durch eine Acetoxygruppe, wie bei **9**, verringert, greift *BTA* oder MnO_2 nicht mehr den Kern an, sondern bevorzugt die α -CH₃-Gruppe. Dadurch gelangt man zum gewünschten Pyrrolaldehyd **13**.



Synthese des 3-Methoxypyrrromethens (**16**)

Kondensiert man [9](2,4)-Pyrrolophan¹ mit dem Acetoxyppyrrolaldehyd **13**, erhält man in guten Ausbeuten in *einem* Schritt ein Pyrromethen **15**. Die stark sauren Bedingungen, unter denen üblicherweise die Kondensationsreaktionen ablaufen, bewirken in unserem Falle aber eine gleichzeitige Verseifung der Acetylgruppe, so daß man ohne Zwischenstufe zum Pyrromethenon/Hydroxypyrrromethen-Paar **15/15 a** gelangt. Bricht man hingegen die Kondensationsreaktion nach fünf Minuten ab, so erhält man in geringeren Ausbeuten das 3-Acetoxyppyrromethen **14**, das seinerseits unter alkalischen Bedingungen in das Pyrromethen **15** übergeführt werden kann. Durch Methylierung mit Dimethylsulfat/ K_2CO_3 in Aceton erhält man schließlich das gewünschte 3-Methoxyppyrromethen **16**.

Vergleicht man nun die antimykotische Aktivität¹⁶ von **16** mit der der analogen Desmethoxyverbindung², so zeigt sich, daß man mit der Einführung der Methoxylgruppe in den Pyrromethenteil die biologische Aktivität stark reduziert. Obwohl dies sicherlich nicht für jeden beliebigen Substituenten in Stellung 3 gelten muß, wird damit doch eine gewisse Richtung für das weitere Derivierungsprogramm vorgegeben.

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

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* am Institut für Organische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte ($^{\circ}\text{C}$) 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), dem NMR-Spektrometer HA-100 (Varian) und dem Massenspektrometer CH-7 (Varian MAT) aufgenommen. Die NMR-Verschiebungen sind in δ -Werten angegeben.

Sämtliche Analysen entsprachen den für die angegebenen Summenformeln geforderten Werten.

3-Hydroxy-1-phenyl-pentan-1,4-dion (1, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$)

Eine Suspension von 30 g (0,155 Mol) Benzoylessigester in 100 ml 10proz. KOH wird 48 Stdn. bei 5° gerührt. Anschließend wird so lange CO_2 eingeleitet, bis die Lösung den pH-Wert 8 erreicht. Nach Eintragen von 30 ml (0,150 Mol) einer 30proz. wäßr. Methylglyoxal-Lösung wird das Reaktionsgemisch weitere 5 Stdn. bei 25° gerührt. Man schüttelt wiederholt mit Äther aus, trocknet die org. Phase mit MgSO_4 und erhält nach Eindampfen im Vak. 30 g eines gelblichen Öls, das bei 0,01 Torr/ 140° destilliert wird; Ausb. 24 g (80%).

UV (CH_3OH): 277 nm (ϵ 500), 242 (4840).

NMR (CDCl_3): 7,95 (m, 2 H, aromat. H), 7,5 (m, 3 H, aromat. H), 2,3 (s, 3 H, CH_3-CO), 4,0 (b, 1 H, OH), ABX-System: $\nu_A = 3,45$, $\nu_B = 3,52$, $\nu_X = 4,55$, $J_{AB} = 17,5$ Hz, $J_{AX} = 3,5$ Hz, $J_{BX} = 6,5$ Hz.

IR (liqu): 3450 (OH), 1720 (CH_3CO), 1680 cm^{-1} ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$).

3-Methoxy-1-phenyl-pentan-1,4-dion (2, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$)

1 g (5,2 mMol) Hydroxydiketon 1 wird mit 30 ml ätherischer CH_2N_2 -Lösung und 0,5 ml BF_3 -Ätherat innerhalb von 24 Stdn. bei 25° methyliert. Nach Einengen im Vak. und Destillation bei $80^{\circ}/0,002$ Torr erhält man 0,7 g (65,5%) eines gelben Öls.

UV (CH_3OH): 273 nm (ϵ 2 045), 242 (10 960).

NMR (CDCl_3): 7,95 (m, 2 H, aromat. H), 7,5 (m, 3 H, aromat. H), 4,26 (t, 1 H, $\text{CH}-\text{OCH}_3$, $J = 6$ Hz), 3,4 (s, 3 H, OCH_3), 3,34 (d, 2 H, CH_3-CO , $J = 6$ Hz), 2,32 (s, 3 H, CH_3CO).

IR (liqu): 1685 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 2720 cm^{-1} (CH_3CO).

3-Methoxy-2-methyl-5-phenylpyrrol (3, C₁₂H₁₃NO)

2,8 g (13,7 mMol) **2** werden in 100 ml Äthanol aufgenommen, mit 5 g Ammonacetat versetzt und 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Filtrieren über Al₂O₃ (III) erhält man 1,4 g (55%) eines farblosen Öls, das bei 120°/0,008 Torr destilliert wird.

UV (CH₃OH): 312 nm (ϵ 15 100).

NMR (CDCl₃): 7,8 (b, 1 H, NH), 7,1—7,4 (m, 5 H, aromat. H), 6,26 (d, 1 H, β -H, J = 3 Hz), 3,8 (s, 3 H, OCH₃), 2,24 (s, 3 H, CH₃).

IR (KBr): 3400, 3440 (NH), 1600 cm⁻¹.

2-Hydroxy-3-methoxy-2-methyl-5-phenyl-2H-pyrrol (5, C₁₂H₁₃NO₂)

100 mg **3** werden in 20 ml Aceton gelöst und mit 1 g MnO₂ versetzt, 30 Min. bei 25° gerührt, filtriert und im Vak. eingedampft. Man erhält 80 mg (73,5%) eines farblosen Öls, das zur vollständigen Reinigung über Al₂O₃ III (Laufmittel Benzol) filtriert wird.

NMR (CDCl₃): 1,7 (s, 3 H, CH₃), 3,66 (s, 3 H, OCH₃), 5,58 (s, 1 H, β -H), 7,4 (m, 3 H, aromat. H), 7,8 (m, 2 H, aromat. H).

IR (CDCl₃): 1620 cm⁻¹.

2-Acetoxy-3-methoxy-2-methyl-5-phenyl-2H-pyrrol (4, C₁₄H₁₅NO₃)

187 mg (1 mMol) (**3**) werden in 5 ml Benzol gelöst und in eine Suspension von 447 mg (1 mMol) Pb(OAc)₄ in 20 ml Benzol eingetragen. Nach einer Reaktionszeit von 5 Min. bei 25° wird auf Wasser gegossen, mit Benzol extrahiert, mit 10proz. K₂CO₃-Lösung rückgeschüttelt und nach Trocknen über MgSO₄ im Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird über Al₂O₃ III (Laufmittel Benzol) chromatographiert; Ausb. 160 mg (65%).

NMR (CDCl₃): 7,9 (m, 2 H, aromat. H), 7,4 (m, 3 H, aromat. H), 5,76 (s, 1 H, β -H-Pyrrol), 3,88 (s, 3 H, OCH₃), 2,08 (s, 3 H, OCOC₂H₅), 1,62 (s, 3 H, CH₃).

IR (CDCl₃): 1750 (COCH₃), 1635 cm⁻¹.

3-Acetoxy-2-methyl-5-phenylpyrrol (9, C₁₃H₁₃NO₂)

4,7 g (0,03 Mol) (**6**) werden in 5 ml Aceton gelöst und in eine Suspension von 13,2 g (0,03 Mol) Pb(OAc)₄ in 50 ml Aceton eingetragen. Nach einer Stunde bei 25° wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, mit 10proz. K₂CO₃-Lösung rückgeschüttelt und nach Trocknen über Na₂SO₄ im Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Laufmittel CHCl₃) chromatographiert und bei 130°/0,001 Torr sublimiert; Ausb. 3,35 g (51%), Schmp. 143—145°.

UV (CH₃OH): 298 nm (ϵ 18 700).

NMR (CDCl₃): 8,0 (b, 1 H, NH), 7,1—7,4 (m, 5 H, aromat. H), 6,32 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, J = 3 Hz), 2,26 (s, 3 H, COCH₃), 2,16 (s, 3 H, CH₃).

IR (KBr): 3380 (NH), 1750 (CO), 1605 cm⁻¹.

3-Acetoxy-2-methyl-5-(4-methylphenyl)-pyrrol (10, C₁₄H₁₅NO₂)

Aus **7** analog zu **9**; Ausb. 45%.

UV (CH₃OH): 295 nm (ϵ 18 100).

NMR (CDCl_3): 7,95 (b, 1 H, NH), 7,27 (d, 2 H, aromat. H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7,1 (d, 2 H, aromat. H, $J = 8 \text{ Hz}$), 6,27 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, $J = 3 \text{ Hz}$), 2,32 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2,26 (s, 3 H, COCH_3), 2,16 (s, 3 H, CH_3).

IR (KBr): 3380 (NH), 1740 (COCH_3), 1610 cm^{-1} .

4-Acetoxy-5-methyl-2-phenyl-pyrrol-3-carbonsäureäthylester (11, C₁₆H₁₇NO₄)

Aus **8** analog zu **9**, Ausb. (41%).

NMR (CDCl_3): 8,3 (b, 1 H, NH), 7,1—7,4 (m, 5 H, aromat. H), 4,1 (q, 2 H, OCH_2 , $J = 7 \text{ Hz}$), 2,28 (s, 3 H, CH_3CO), 2,05 (s, 3 H, CH_3), 1,15 (t, 3 H, OCH_2CH_3 , $J = 7 \text{ Hz}$).

3-Hydroxy-2-methyl-5-phenylpyrrol (12, C₁₁H₁₁NO)

a) 2,5 g **1** werden mit 10 g Ammonacetat fein verrieben und unter Argon geschmolzen. Nach 30 Min. wird in 100 ml Wasser gelöst und wie üblich aufgearbeitet; rotgelbes Öl, das nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol durchkristallisiert; Ausb. 1,3 g (57,5%), Schmp. 266—268° (Methanol).

b) 200 mg (0,93 mMol) **9** werden in 20 ml Äthanol/ H_2O (5 : 1) aufgenommen, mit 40 mg (1 mMol) NaOH versetzt und 1 Stde. bei 25° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man ein rotbraunes Öl, das mit einigen Tropfen Methanol zur Kristallisation gebracht wird; Ausb. 90 mg (56%), Schmp. 268° (Methanol).

UV (CH_3OH): 245 nm (ϵ 13 400), 345 (6 680).

NMR (*DMSO*): 7,9 (d, 1 H, NH, $J = 2 \text{ Hz}$), 7,7 (m, 2 H, aromat. H), 7,4 (m, 3 H, aromat. H), 5,33 (d, 1 H, β -H-Pyrrol, $J = 2 \text{ Hz}$), 1,5 (s, 3 H, CH_3).

NMR (*TFA*): 9,4 (b, 1 H, NH), 7,55—8,0 (m, 5 H, aromat. H), 6,46 (s, 1 H, β -H-Pyrrol, $W_{1/2} = 4 \text{ Hz}$), 2,02 (s, 3 H, CH_3).

IR (KBr): 2800—3250 (CH, NH), 1610, 1620, 1640, 1485, 1500 cm^{-1} .

MS (70 eV/180°): 173 (59) *M*, 102 (100), 43 (32); *m/e* (%).

3-Acetoxy-5-phenyl-pyrrol-2-carbaldehyd (13, C₁₃H₁₁NO₃)

Zu einer siedenden Suspension von 50 g MnO_2 (Merck) in 700 ml Dioxan werden innerhalb 30 Min. 5,4 g **9**, gelöst in 100 ml Dioxan, zugetropft. Man kocht anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß, filtriert die heiße Lösung und dampft im Vak. ein. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel CHCl_3) erhält man 4,8 g (83,5%) **13**, Sdp._{0,005} 130°/0,005.

UV (CH_3OH): 325 nm (ϵ 18 800), 250 (7 350), 232 (10 120).

NMR (CDCl_3): 10,4 (b, 1 H, NH), 9,6 (s, 1 H, CHO), 7,7 (m, 2 H, aromat. H), 7,35 (m, 3 H, aromat. H), 6,68 (s, 1 H, β -H-Pyrrol), 2,35 (s, 3 H, OCOCH_3).

IR (KBr): 3280 (NH), 1760 (OCOCH_3), 1640 cm^{-1} (CHO).

12-(3-Acetoxy-5-phenyl-2-pyrrolylmethylen)-12H-[9](2,4)-pyrrolophan (14, C₂₆H₃₀N₂O₂)

460 mg (2 mMol) Aldehyd **13** und 380 mg (2 mMol) [9](2,4)-Pyrrolophan werden in 15 ml Äthanol aufgenommen und mit 1,5 ml konz. HCl 5 Min. umgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf verd. NH_3 -Lösung gegossen

und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird über Al_2O_3 III (Laufmittel Benzol) chromatographiert und aus $P\ddot{A}$ umkristallisiert; Ausb. 255 mg (31%) hellgelber Nadeln, Schmp. 158—160°.

UV (CH_3OH): 509 nm (ϵ 30 100), 488 (20 470), 415 (21 220).

NMR (CDCl_3): 7,9 (m, 2 H, aromat. H), 7,4 (m, 3 H, aromat. H), 6,98 (s, 1 H, —CH=C—), 6,94 (s, 1 H, β -H-Pyrrol), 6,22 (s, 1 H, β -H-Pyrrolophan), 2,5—2,9 (m, 4 H, α - CH_2 -Kette), 2,37 (s, 3 H, OCOCH_3), 0,7—1,9 (m, 14 H, CH_2 -Kette).

IR (KBr): 1765 (OCOCH_3), 1615, 1595 cm^{-1} .

*12-(3-Hydroxy-5-phenyl-2-pyrrolylmethylen)-12H-[9](2,4)-pyrrolophan
(15, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$)*

a) 100 mg (0,25 mMol) Pyrromethen **14** werden in 30 ml einer Mischung von Wasser/Äthanol 1 : 2 gelöst und mit 100 mg (0,25 mMol) K_2CO_3 über Nacht bei 25° gerührt; anschließend wird mit NaCl-gesättigtem Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet; Ausb. 60 mg (67%), Schmp. 205 bis 207° (CHCl_3).

b) Aus dem Aldehyd **13** und [9](2,4)-Pyrrolophan analog zu **14**; um gleichzeitige Verseifung der Acetoxygruppe zu erzielen, wird die Reaktionsdauer auf 12 Stdn. verlängert.

UV (CH_3OH): 510 nm (ϵ 32 400), 488 (24 300), 415 (22 700).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 7,8 (m, 2 H, aromat. H), 7,5 (m, 3 H, aromat. H), 6,97 (s, 1 H, —CH=C—) 6,22 (d, 1 H, β -H-Pyrrolophan, $J = 2$ Hz), 5,9 (s, 1 H, β -H-Pyrrolon), 2,5—2,8 (m, 4 H, α - CH_2 -Kette), 0,7—1,8 (m, 14 H, CH_2 -Kette).

IR (KBr): 2600—3500 (NH), 1625 cm^{-1} .

MS (70 eV, 120°): 360 (100) M , 261 (24), 146 (18); m/e (%).

12-(3-Methoxy-5-phenyl-2-pyrrolylmethylen)-12H-[9](2,4)-pyrrolophan-hydrochlorid (16, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$)

200 mg (0,55 mMol) **15** werden mit einer Suspension aus 400 mg (4 mMol) K_2CO_3 und 400 mg (3,6 mMol) Dimethylsulfat in 15 ml Aceton 24 Stdn. bei 25° gerührt. Dann wird auf Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie über Al_2O_3 III (Laufmittel Benzol/Petroläther 1 : 1) erhält man 75 mg Rohbase, die mit methanol. HCl in das *Hydrochlorid* übergeführt wird; Ausb. 75 mg (31%), Schmp. 193—196° (Methanol/Äther).

UV (CH_3OH): 497 nm (ϵ 48 720), 280 (11 560).

NMR (CDCl_3): 8,0 (m, 2 H, aromat. H), 7,2—7,6 (m, 4 H, aromat. H + NH), 6,99 (s, 1 H, —CH=C—), 6,12 (s, 2 H, β -H-Pyrrol + β -H-Pyrrolophan, nach Erwärmen auf 50° tritt ein zweites Signal, bei 6,10, auf), 3,94 (s, 3 H, OCH_3) 2,5—2,7 (m, 4 H, α - CH_2 -Kette), 0,7—1,9 (m, 14 H, CH_2 -Kette).

IR (KBr): 3300 (NH, breit), 1615 cm^{-1} .

MS (70 eV/90°): 374 (100) M , 359 (30) M — CH_3 , 343 (41) M — OCH_3 , 303 (42) M — C_6H_{14} — H_2 , 290 (81), 275 (32); m/e (%).

Literatur

- ¹ *H. Berner, G. Schulz und H. Reinshagen*, Mh. Chem. **108**, 233 (1977).
- ² *H. Berner, G. Schulz und H. Reinshagen*, Mh. Chem. **108**, 285 (1977).
- ³ *H. Berner, G. Schulz und H. Reinshagen*, Mh. Chem. **108**, 915 (1977).
- ⁴ *H. Meerwein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 227 (1944).
- ⁵ *L. F. Fieser und J. Cason*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 432 (1940).
- ⁶ *J. Cason*, Org. Synth., Coll. Vol. **3**, 3 (1955).
- ⁷ *R. Criegee*, Angew. Chem. **70**, 173 (1958).
- ⁸ *R. Preuß*, Angew. Chem. **71**, 747 (1959).
- ⁹ *W. Siedel und F. Winkler*, Ann. Chem. **554**, 162 (1943).
- ¹⁰ *A. W. Johnson, I. T. Kay, E. Markham, R. Price und K. B. Shaw*, J. Chem. Soc. **1959**, 3416.
- ¹¹ *M. S. Schechter, N. Green und F. B. LaForge*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3166 (1949).
- ¹² *W. Keller-Schierlein, W. L. M. Mihailovic und V. Prelog*, Helv. Chim. Acta **41**, 220 (1958).
- ¹³ *H. Karpfen, P. Schuster und H. Berner*, in Vorbereitung.
- ¹⁴ *E. Campaigne und G. M. Shutske*, J. Heterocycl. Chem. **12**, 67 (1975).
- ¹⁵ *H. O. Kalinowski, D. Seebach und G. Crass*, Angew. Chem. **87**, 812 (1975).
- ¹⁶ *A. Georgopoulos und H. Berner*, in Vorbereitung.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Dr. H. Berner
Organische Chemie
Sandoz-Forschungsinstitut
Brunnerstraße 59
A-1235 Wien
Österreich*