

Makrocyclische Lactame als Modelle für das Ansamycin Geldanamycin

Gottfried Schill^{*)} ^{**)}, Christine Merkel und Clemens Zürcher

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

Eingegangen am 26. Mai 1976

Als Modelle für das Antibiotikum Geldanamycin werden die offenkettigen und cyclischen 1,4-Benzochinon-Derivate **7** und **17** aus den entsprechenden Hydrochinonäthern **5** und **15** hergestellt. Die Umsetzung der Hydrochinonether **5** und **15** mit Salpetersäure ergibt die 1,2-Benzochinon-Derivate **8** und **18**.

Macrocyclic Lactams as Models for the Ansamycin Geldanamycin

The open chain and cyclic 1,4-benzoquinone derivatives **7** and **17** are synthesized as models for the antibiotic geldanamycin from the corresponding hydroquinone ethers **5** and **15**. Reaction of the hydroquinone ethers **5** and **15** with nitric acid yields the 1,2-benzoquinones **8** and **18**.

Nachdem die ersten in *para*- und *meta*-Stellung überbrückten Benzol-Derivate bereits 1909 durch *Autenrieth* und *Beuttel*¹⁾ und 1932 durch *Ruzicka* und Mitarbeiter²⁾ synthetisiert worden waren, ist das Teilgebiet dieser überbrückten Aromaten umfassend durch die Arbeiten von *Ziegler* und *Lüttringhaus*³⁾ von 1934 an und vor allem von *Lüttringhaus* und Mitarbeitern⁴⁾ erschlossen worden. *Lüttringhaus* und *Gralheer*⁵⁾ bezeichneten Substanzen dieser Struktur als Ansaverbindungen. Nach dem Auffinden von Antibiotika mit überbrückten aromatischen oder chinoiden Systemen als Grundgerüst, den Ansamycinen⁶⁾, hat erneut eine intensive Bearbeitung dieser Verbindungsklasse eingesetzt.

Von den Ansamycinen zeichnet sich das Geldanamycin **1** hinsichtlich des überbrückten Grundgerüsts durch eine besonders einfache Struktur aus⁷⁾. Die Festlegung

^{*)} Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

^{**)} Professor A. Lüttringhaus mit guten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

1) *W. Autenrieth* und *F. Beuttel*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 4346, 4357 (1909).

2) *L. Ruzicka*, Bull. Soc. Chim. Belg. **41**, 565 (1932); *L. Ruzicka*, *J. B. Buijs* und *M. Stoll*, Helv. Chim. Acta **15**, 1220 (1932).

3) *K. Ziegler* und *A. Lüttringhaus*, Liebigs Ann. Chem. **511**, 1 (1934); *A. Lüttringhaus* und *K. Ziegler*, Liebigs Ann. Chem. **528**, 155 (1937); *K. Ziegler*, *A. Lüttringhaus* und *K. Wohlgemuth*, Liebigs Ann. Chem. **528**, 162 (1937).

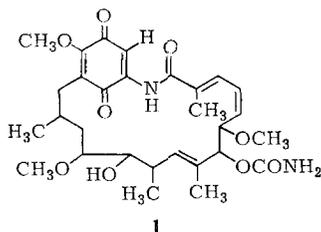
4) *Vgl. B. H. Smith*, Bridged Aromatic Compounds, S. 75 ff. Academic Press, New York 1964.

5) *A. Lüttringhaus* und *H. Gralheer*, Liebigs Ann. Chem. **550**, 67 (1941).

6) *Vgl. K. L. Rinehart, Jr.*, Acc. Chem. Res. **5**, 57 (1972); *V. Prelog* und *W. Oppolzer*, Helv. Chim. Acta **56**, 2279 (1973); *R. D. Johnson*, *A. Haber* und *K. L. Rinehart, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 3316 (1974).

7) *C. De Boer*, *P. A. Meulman*, *R. J. Wnuk* und *D. H. Peterson*, J. Antibiot. **33**, 442 (1970); *K. Sasaki*, *K. L. Rinehart, Jr.*, *G. Slomp*, *M. F. Grostic* und *E. C. Olson*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 7591 (1970).

des Substitutionsmusters des chinoiden Kernes erfolgte unter anderem durch Vergleich des UV-Spektrums mit denen analog gebauter Modellverbindungen, doch wurden die Untersuchungen im Detail bisher nicht veröffentlicht.



Da wir uns in anderem Zusammenhang mit Alkyl-2-hydroxy-1,4-benzochinonen beschäftigten⁸⁾, haben wir die Modellchinone **7** und **17** synthetisiert, die das gleiche Substitutionsmuster besitzen, wie es für Geldanamycin vorgeschlagen wird.

Zur Synthese der offenkettigen Modellverbindung **7** haben wir 1,2,4-Trimethoxybenzol mit Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -20°C metalliert. *Gilman* und *Thirtle*⁹⁾ haben gezeigt, daß die Metallierung dieser Verbindung überwiegend in 3-Stellung erfolgt. Anschließend wurde mit 1-Bromdodecan alkyliert. Das so erhaltene Alkyl-Derivat **2** wurde mit Salpetersäure zu **3** nitriert und mit Zinn(II)-chlorid zum Amin **4** reduziert. Durch Acylierung mit Dodecanoylchlorid wurde das Amid **5** erhalten. Dessen Entmethylierung mit Bortribromid¹⁰⁾ in Dichlormethan lieferte das entsprechende Trihydroxybenzol-Derivat, das ohne Isolierung mit Eisen(III)-chlorid zum 2-Hydroxy-1,4-benzochinon **6** dehydriert wurde. Die Methylierung dieser Verbindung mit Diazomethan ergab das Methoxybenzochinon-Derivat **7**, eine instabile Verbindung, die sich beim Aufbewahren innerhalb weniger Tage zersetzt.

Bei der Einwirkung von Salpetersäure auf **5** in Eisessig entsteht in einer Ausbeute von 83% das 3-Methoxy-1,2-benzochinon **8**. Die Strukturzuordnung für diese Verbindung basiert auf dem Vergleich des UV-Spektrums mit dem der entsprechenden 1,4-chinoiden Verbindung **7** und der Bildung des Phenazin-Derivates **9**. Die Verbindung **7** zeigt Absorptionsmaxima bei 304.5 und 412 nm. Im Vergleich zu **7** ist bei der *o*-chinoiden Verbindung **8** das langwellige Absorptionsmaximum um 28 nm bathochrom verschoben¹¹⁾, während sich die Lage des kurzwelligen Maximums wenig ändert. Die Struktur des Phenazin-Derivates **9** wurde durch die Elementaranalyse und das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gesichert. Es zeigt bei $\delta = 3.80$ ppm das Signal der Methoxyprotonen, wodurch bewiesen ist, daß der bei der Reaktion mit Salpetersäure erhaltenen Verbindung die Struktur **8** und nicht **7** zukommt. Die Bildung von *o*-Chinonen bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Brenzcatechinether und -acetale wurde bisher vereinzelt beobachtet¹²⁾.

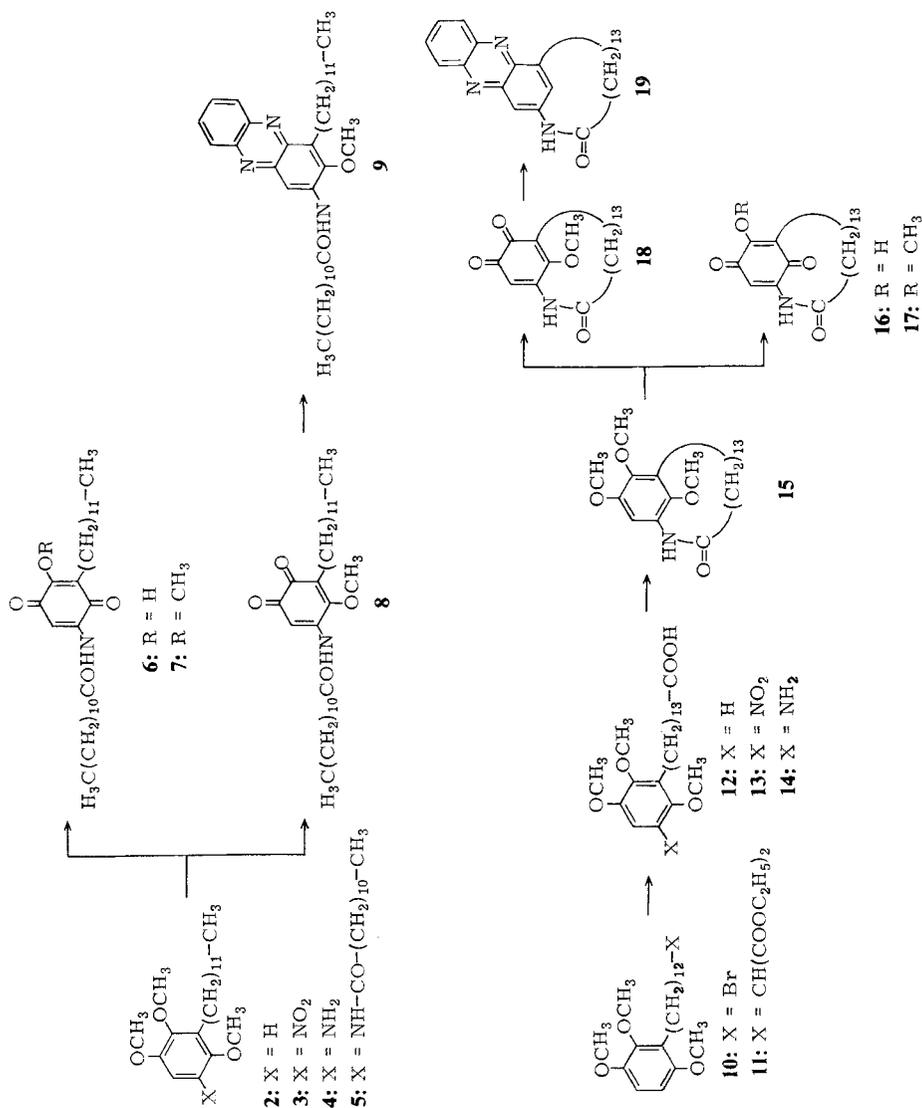
⁸⁾ *G. Schill, C. Zürcher* und *E. Logemann*, *Chem. Ber.* **108**, 1570 (1975).

⁹⁾ *H. Gilman* und *J. R. Thirtle*, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 858 (1944); *A. T. Shulgin*, *J. Med. Chem.* **9**, 445 (1966).

¹⁰⁾ *J. F. W. McOmie, M. L. Watts* und *D. E. West*, *Tetrahedron* **24**, 2289 (1968).

¹¹⁾ *A. Rieker, W. Rundel* und *H. Kessler*, *Z. Naturforsch. B*, **24**, 547 (1969).

¹²⁾ *F. Dallacker* und *F. Löhnert*, *Chem. Ber.* **105**, 614 (1972); *G. Schill, R. Henschel* und *J. Boeckmann*, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 709, Übersicht bei: *U. Bruce* in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (S. Coffey)*, 2. Aufl., Bd. III, Teil B, S. 13 ff., Elsevier, Amsterdam.



Zur Synthese des 1,4-Benzochinons **17** mit angegliedertem Makrocyclus haben wir 2,3,5-Trimethoxyphenyllithium mit überschüssigem 1,12-Dibromdodecan alkyliert. Das so erhaltene Bromid **10** wurde durch Malonester-Synthese über **11** zur Carbonsäure **12** umgewandelt. Über die Nitroverbindung **13** wurde durch katalytische Reduktion mit Raney-Nickel die Aminocarbonsäure **14** erhalten. Die Cyclisierung dieser Verbindung haben wir in Dichlormethan mit Dicyclohexylcarbodiimid nach dem Verfahren von *Sheehan* und *Hess*¹³⁾ ausgeführt. Nach chromatographischer

Reinigung des Reaktionsproduktes ließ sich das makrocyclische Lactam **15** in 11 proz. Ausbeute isolieren. Die Struktur der Verbindung wurde durch die Elementaranalyse und spektrale Daten gesichert. Durch Entmethylierung mit Bortribromid und nachfolgende Dehydrierung des entstandenen Trihydroxybenzol-Derivates wurde das Hydroxy-*p*-benzochinon **16** erhalten, dessen Methylierung mit Diazomethan das sehr instabile Methoxy-Derivat **17** ergab.

Die Umsetzung von **15** mit konz. Salpetersäure in Eisessig liefert analog der offenkettigen Verbindung das 1,2-Benzochinon-Derivat **18**, das zusätzlich durch das Phenazin-Derivat **19** charakterisiert wurde.

In der Tabelle 1 sind die UV-Spektraldaten des Geldanamycins **1**, der 1,4-Benzochinone **6**, **7**, **16**, **17** und des in der Literatur¹⁴⁾ beschriebenen *N*-(5-Ethoxy-1,4-benzochinon-2-yl)acetamids sowie der 1,2-Benzochinone **8** und **18** zusammengestellt. Die Lage des langwelligigen Absorptionsmaximums des Geldanamycins im Vergleich zu denen der Modellchinone **7** und **17** steht im Einklang mit dem vorgeschlagenen Substitutionsmuster des chinoiden Kerns dieser Verbindung.

Tabelle 1. UV-Spektraldaten von **1**, **6**, **7**, **16**, **17**, *N*-(5-Ethoxy-1,4-benzochinon-2-yl)acetamid, **8** und **18**

Verbindung	Lösungsmittel	λ_{\max} [nm] (log ϵ)
1 ⁷⁾	Methanol	\approx 400 (2.99), 304 (4.28), 255 (4.21)
6	Chloroform	446 (2.78), 307 (4.28), 300 (Schulter) (4.24)
7	Chloroform	412 (2.73), 304.5 (4.17)
16	Chloroform	446 (2.74), 300 (4.30), 300.5 (Schulter) (4.27)
17	Chloroform	412 (2.65), 305 (4.14)
17	Methanol	408 (2.73), 301.5 (4.15)
<i>N</i> -(5-Ethoxy-1,4-benzochinon-2-yl)acetamid ¹⁴⁾	Chloroform	\approx 395 (2.8), \approx 295 (4.3)
8	Chloroform	440 (3.04), 300.5 (3.93)
18	Chloroform	440 (3.11), 301 (3.95)

Für die Unterstützung der vorliegenden Untersuchung danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*. Herrn Dr. *W. Vetter*, Physikalische Abteilung der Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel, danken wir für die Aufnahme und Interpretation des Massenspektrums, Herrn Dr. *W. Regel*, Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg, für die Aufnahme der 100-MHz-¹H-NMR-Spektren.

¹³⁾ *J. C. Sheehan* und *G. P. Hess*, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1067 (1955); *J. C. Sheehan* und *D. D. H. Yang*, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1154 (1958); vgl. *W. König* und *R. Geiger*, *Liebigs Ann. Chem.* **727**, 125 (1969). Übersicht bei: *Y. S. Klausner* und *M. Bodansky*, *Synthesis* **1972**, 453.

¹⁴⁾ *B. G. Barlin* und *N. V. Riggs*, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3125.

Experimenteller Teil

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit den Geräten A 60, A 60 D und HA 100 der Fa. Varian gemessen. Zur Aufnahme des Massenspektrums bei 70 eV/100 μA diente das Gerät MS 9 der Fa. AEI. Die Probe wurde direkt in die Ionenquelle eingeführt. Die UV-Spektren wurden mit dem Gerät DMR 21 der Fa. C. Zeiss gemessen. — Zur Säulenchromatographie dienten „MN-Kieselgel für die Säulenchromatographie“ der Fa. Macherey, Nagel und Co. sowie „Aluminiumoxid, basisch, Akt. II–III nach Brockmann zur Säulenchromatographie“ der Fa. ICN-Woelm. Zur Dünnschichtchromatographie wurden „Kieselgel GF₂₅₄ nach Stahl, Typ 60“ der Fa. Merck und „Aluminiumoxid Woelm, basisch DC“ der Fa. ICN-Woelm verwendet. Zur Sichtbarmachung analytischer Dünnschichtchromatogramme wurde zunächst mit alkalischer Bromkresolpurpur-Lösung (500 mg Bromkresolpurpur in 500 ml Wasser und 500 ml Ethanol und 40 Tropfen 2 N Natronlauge) besprüht und anschließend mit Joddampf behandelt. Die Schichtdicke bei präparativer Schichtchromatographie an Kieselgel betrug 0.75 mm. — Zur Metallierung wurde n-Butyllithium (etwa 20proz. Lösungen in Hexan der Firmen Fluka und Merck) verwendet. Die Gehaltsbestimmung erfolgte nach Gilman und Mitarbeitern¹⁵⁾. — Als Petrolether wurde die Fraktion mit dem Sdp. 60–70°C benutzt. Es wurde eine etwa 3proz. etherische Diazomethan-Lösung verwendet.

1-Dodecyl-2,3,6-trimethoxybenzol (2): Zu 3.36 g (20 mmol) 1,2,4-Trimethylbenzol in 40 ml absol. Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff und Rühren bei –20°C 21 mmol Butyllithium innerhalb von 15 min getropft. Man rührt 2 h bei –20°C und tropft bei 0°C 4.98 g (20 mmol) 1-Bromdodecan in 30 ml absol. Tetrahydrofuran zu. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen und rührt weitere 15 h. Man versetzt mit Wasser und ethert aus. Die etherische Lösung wird mit 2 N Natronlauge, Wasser, verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Säule 4 × 17 cm) mit Petrolether und Petrolether/Benzol (1:1) chromatographiert. Nach erneuter Chromatographie an Kieselgel (Säule 4 × 15 cm) mit Petrolether/Benzol (1:1) erhält man 3.6 g (53%) schwach gelbes Öl; $R_F = 0.23$ (Kieselgel, Petrolether/Benzol = 1:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.65\text{--}1.70$ [m; 23 H, CH_2 , CH_3 ($\delta = 0.89$ ppm, m; 3 H, CH_3)], 2.34–2.70 (m; 2 H, Ar– CH_2), 3.71, 3.75 (2s; 6 H, OCH_3), $\delta_A = 6.55$, $\delta_B = 6.36$ ppm (q, AB-System, $J = 8.5$ Hz; 2H, Ar–H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (336.5) Ber. C 74.95 H 10.78 Gef. C 74.81 H 10.64

1-Dodecyl-2,3,6-trimethoxy-5-nitrobenzol (3): Zu 1.68 g (5 mmol) 2 in 25 ml Propionsäure werden 5.1 ml Salpetersäure ($d = 1.25$) gegeben. Nach 20 min wird mit Wasser verdünnt und ausgeethert. Die etherische Lösung wird mit Wasser und verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol werden 1.56 g (82%) gelbe Kristalle mit Schmp. 56–56.5°C erhalten.

$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ (381.5) Ber. C 66.11 H 9.25 Gef. C 65.95 H 9.53

N-(3-Dodecyl-2,4,5-trimethoxyphenyl)dodecansäureamid (5): Unter Eiskühlung werden zu 17.2 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 50 ml Ether 5.15 g Chlorwasserstoff eingeleitet. Man entfernt das Eisbad und versetzt die so erhaltene Lösung portionsweise mit 1.52 g (4 mmol) 3, rührt 15 min bei Raumtemp., erhitzt 5 min unter Rückfluß und gießt den Ansatz in eine Mischung von konz. Kalilauge und Eis. Nach Zugabe von weiterem Ether wird die organische Phase abgetrennt, mit 2 N Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unterhalb von 30°C i. Vak. eingedampft. Das erhaltene Amin 4 wird sogleich in 20 ml absol.

¹⁵⁾ H. Gilman und A. H. Haubein, J. Am. Chem. Soc. 66, 1515 (1944).

Pyridin gelöst und bei 0°C mit 2.62 g (12 mmol) Dodecanoylchlorid in 10 ml absol. Dichlormethan tropfenweise versetzt. Man rührt 1 h bei Raumtemp. und 4 h bei 60°C, versetzt mit Wasser und ethert aus. Die etherische Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (Säule 2.5 × 45 cm) mit Benzol chromatographiert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1.55 g (72 %) farblose Kristalle mit Schmp. 62.5–63.5°C, $R_F = 0.27$ (Aluminiumoxid, Benzol). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.65\text{--}2.15$ [m; 44H, CH_2 , CH_3 ($\delta = 0.90$ ppm, m; 6H, CH_3)], 2.15–2.70 (2m; 4H, $\text{CH}_2\text{--CO}$, Ar--CH_2) 3.68, 3.76, 3.83 (3s; 9H, OCH_3), 7.50 (s, breit; 1H, NH), 7.92 ppm (s, breit; 1H, Ar--H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{NO}_4$ (536.4) Ber. C 74.37 H 11.09 Gef. C 74.01 H 11.21

N-(6-Dodecyl-5-hydroxy-1,4-benzochinon-2-yl)dodecansäureamid (6): Zu einer Lösung von 160 mg (0.6 mmol) **5** in 15 ml absol. Dichlormethan werden unter Stickstoff und Rühren bei –20°C 0.125 ml (330 mg, 1.31 mmol) Bortribromid gegeben. Man läßt innerhalb von 15 h auf Raumtemp. erwärmen und rührt 1 h bei 40°C. Man versetzt mit Wasser und ethert aus. Die etherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Ether gelöst und mit einer Lösung von 500 mg Eisen(III)-chlorid in 25 ml Methanol versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und aus Ethylmethylketon umkristallisiert. Man erhält 120 mg (74 %) gelbe Kristalle mit Schmp. 132–133°C. Nach nochmaligem Umkristallisieren liegt der Schmp. bei 133.5–135°C.

$\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{NO}_4$ (489.7) Ber. C 73.58 H 10.50 Gef. C 73.54 H 10.42

N-(6-Dodecyl-5-methoxy-1,4-benzochinon-2-yl)dodecansäureamid (7): Zu einer Suspension von 100 mg (0.2 mmol) **6** in 30 ml Ether wird unter Rühren eine etherische Lösung von Diazomethan tropfenweise zugegeben. Durch Tüpfeln auf einer Kieselgelplatte läßt sich durch Violettfärbung erkennen, ob noch Hydroxychinon **6** vorhanden ist. Es werden etwa 0.8 ml Diazomethan-Lösung benötigt. Gegen Ende wird einige Minuten gewartet bevor die Tüpfelreaktion ausgeführt wird. Man dampft ein, filtriert den Rückstand über eine kurze Säule von Aluminiumoxid mit Benzol und kristallisiert aus Methanol um. Es werden 70 mg (68 %) gelbe Kristalle mit Schmp. 73.5–75°C erhalten; $R_F = 0.51$ (Aluminiumoxid, Benzol). — $^1\text{H-NMR}$ (CS_2): $\delta = 0.60\text{--}1.95$ [m; 44H, CH_2 , CH_3 ($\delta = 0.85$ ppm, m; 6H, CH_3)], 1.95 bis 2.60 (m; 4H, CH_2CO , C=C--CH_2), 3.92 (s; 3H, OCH_3), 6.95 (s; 1H, C=CH), 7.60–7.95 ppm (breites Signal; 1H, NH).

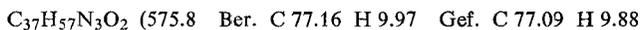
$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NO}_4$ (503.4) Ber. C 73.91 H 10.60 Gef. C 74.14 H 10.84

N-(6-Dodecyl-5-methoxy-1,2-benzochinon-4-yl)dodecansäureamid (8): 134 mg (0.25 mmol) **5** in 25 ml Eisessig werden bei Raumtemp. unter Rühren mit 1 ml konz. Salpetersäure versetzt. Man rührt die Mischung 2 min, gibt sie in 300 ml Wasser, filtriert und wäscht den Niederschlag mit 300 ml Wasser. Nach Umkristallisieren aus Methanol werden 105 mg (83 %) rote Kristalle mit Schmp. 99.5–101°C erhalten. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60°C): $\delta = 0.60\text{--}1.90$ [m; 44H, CH_2 , CH_3 ($\delta = 0.85$ ppm, m; 6H, CH_3)], 1.90–2.60 (m; 4H, CH_2CO , C=C--CH_2), 3.83 (s, breit; 3H, OCH_3), 6.96 (s, breit; 1H, C=CH), 7.55–8.15 ppm (breites Signal; 1H, NH).

$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NO}_4$ (503.8) Ber. C 73.91 H 10.60 Gef. C 74.11 H 10.63

N-(4-Dodecyl-3-methoxy-2-phenazinyldodecansäureamid (9): Zu 151 mg (0.3 mmol) **8** in 45 ml Tetrahydrofuran und 0.6 ml Eisessig werden 130 mg (0.12 mmol) *o*-Phenylendiamin gegeben. Man rührt 1.5 h bei 40°C, versetzt mit Wasser und ethert aus. Die etherische Lösung wird mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (Säule 1.5 × 20 cm)

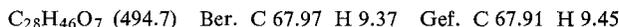
mit Benzol/Ether (7:1) chromatographiert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 91 mg (52%) gelbe Kristalle mit Schmp. 84.5–86°C, $R_F = 0.44$ (Aluminiumoxid, Benzol/Ether = 7:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CS_2): $\delta = 0.60\text{--}2.20$ [m; 44H, CH_2 , CH_3 ($\delta = 0.83$ ppm, m; 6H, CH_3), 2.20–2.55, 2.90–3.40 (2m; 4H, $\text{CH}_2\text{--CO}$, Ar--CH_2), 3.80 (s; 3H, OCH_3), 7.25–7.60, 7.60–8.0 (m, ABCD-System; 4H, Ar--H ; 1H, NH), 8.56 ppm (s; 1H, Ar--H).



1-(12-Bromdodecyl)-2,3,6-trimethoxybenzol (**10**): Zu 3.36 g (0.02 mol) 1,2,4-Trimethoxybenzol in 45 ml absol. Tetrahydrofuran werden unter Reinstickstoff und Rühren bei -20°C 0.022 mol Butyllithium getropft. Man läßt 2 h bei -20°C rühren, kühlt auf -60°C ab und gibt auf einmal 19.7 g (0.06 mol) 1,12-Dibromdodecan in 40 ml absol. Tetrahydrofuran zu. Nach Entfernen der Kühlung wird die nach etwa 1 h klar werdende Mischung 15 h bei Raumtemp. gerührt. Man versetzt mit Wasser sowie verdünnter Schwefelsäure und ethert aus. Die etherische Lösung wird mit Wasser, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Abtrennung des überschüssigen 1,12-Dibromdodecans wird der Rückstand an Kieselgel (Säule 2.5×45 cm) mit Petrolether chromatographiert. Das nach Eluieren mit Ether erhaltene gelbe Öl (7.2 g) wird erneut an Kieselgel (Säule 2.5×45 cm) mit Benzol chromatographiert. Man erhält 5.64 g (67%) schwach gelbes Öl, das noch zwei Verunreinigungen in geringer Menge enthält. Zur Analyse wird eine Probe an Kieselgelplatten mit Petrolether/absol. Essigester (8:1) chromatographiert; $R_F = 0.45$ (Kieselgel, Benzol), $R_F = 0.45$ (Kieselgel, Petrolether/absol. Essigester = 8:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.90\text{--}2.15$ (m; 20H, CH_2), 2.25–2.70 (m; 2H, Ar--CH_2), 3.32 (triplettähnliches m, $J = 7$ Hz; 2H, CH_2Br), 3.68, 3.71 (2s; 9H, OCH_3), $\delta_A = 6.57$, $\delta_B = 6.39$ ppm (q, AB-System, $J = 9$ Hz; 2H, Ar--H).



[12-(2,3,6-Trimethoxyphenyl)dodecyl]malonsäure-diethylester (**11**): Zu einer Lösung von 1.38 g (0.06 mol) Natrium in 30 ml absol. Ethanol werden unter Rühren bei $60\text{--}70^\circ\text{C}$ 13.7 g (0.085 mol) Malonsäure-diethylester in 15 ml absol. Ethanol getropft. Nach 5 min läßt man 5.64 g (0.0135 mol) **10** in 20 ml absol. Ethanol zufließen und erhitzt 3 h unter Rückfluß, wobei gegen Ende etwa die Hälfte des Ethanols abdestilliert wird. Man kühlt ab, versetzt mit Wasser und ethert aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der überschüssige Malonester wird i. Hochvak. abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Säule 3×40 cm) mit Petrolether/Ether (2:1) chromatographiert. Man erhält 6.4 g (95%) nahezu farbloses Öl, das nur noch geringe Verunreinigungen enthält. Zur Analyse wird eine Probe durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ether (2:1) und Benzol/Ether (4:1) gereinigt; $R_F = 0.34$ (Kieselgel, Petrolether/Ether = 2:1), $R_F = 0.69$ (Kieselgel, Benzol/Ether = 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.0\text{--}2.10$ [m; 28H, CH_2 , CH_3 ($\delta = 1.26$ ppm, t, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3)], 1.80–2.77 (m; 2H, Ar--CH_2), 3.16 (triplettähnliches m, $J = 7$ Hz; 1H, CH), 3.73, 3.76 (2s; 9H, OCH_3), 4.14 (q, $J = 7$ Hz; 4H, OCH_2), $\delta_A = 6.56$, $\delta_B = 6.38$ ppm (q, AB-System, $J = 9$ Hz; 2H, Ar--H).



14-(2,3,6-Trimethoxyphenyl)tetradecansäure (**12**): Eine Mischung von 6.4 g (0.013 mol) **11** in 90 ml Ethanol und 45 ml Wasser wird mit 3.64 g (0.065 mol) Kaliumhydroxid 3 h unter Rühren rückfließend erhitzt. Man destilliert das Ethanol ab, versetzt mit Wasser, säuert mit Halbkonz. Salzsäure an und ethert aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird 15 min bei Normaldruck und 1 h im Wasserstrahlpumpenvakuum auf $160\text{--}170^\circ\text{C}$ erhitzt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird weiter umgesetzt. Zur Analyse wird eine Probe durch präparative Schicht-

chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Eisessig (4:1) gereinigt; schwach gelbes Öl mit $R_F = 0.63$ (Kieselgel, Benzol/Eisessig = 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.0\text{--}2.0$ (m; 22H, CH_2), 2.0—2.40 (m; 4H, Ar— CH_2 , CH_2COOH), 3.68 (s; 9H, OCH_3), $\delta_A = 6.52$, $\delta_B = 6.34$ (q, AB-System, $J = 9$ Hz; 2H, Ar—H), 11.2—12.2 ppm (breites Signal; 1H, COOH).

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (397.5) Ber. C 70.01 H 9.70 Gef. C 70.29 H 9.90

14-(2,3,6-Trimethoxy-5-nitrophenyl)tetradecansäure (13): Zu einer Lösung von 5 g (12.7 mmol) **12** in 50 ml Eisessig werden bei 15°C unter Rühren 5.5 ml Salpetersäure ($d = 1.25$) derart zugegeben, daß die Temp. nicht über 25°C ansteigt. Man rührt 30 min bei 20°C, versetzt mit Wasser und ethert aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Säule 4.5 × 50 cm) mit Benzol/Eisessig (10:1) zügig chromatographiert und dreimal aus Petrolether umkristallisiert. Man erhält 4.25 g (74%, bezogen auf **11**) ockergelbe Kristalle mit Schmp. 55.5—57.5°C (Sintern bei 54°C), $R_F = 0.36$ (Kieselgel, Benzol/Eisessig = 10:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CS_2): $\delta = 1.0\text{--}2.10$ (m; 22H, CH_2), 2.10—2.90 (2m; 4H, Ar— CH_2 , CH_2COOH), 3.72, 3.80 (2s; 9H, OCH_3), 7.22 (s; 1H, Ar—H), 11.80 ppm (s, breit; 1H, COOH).

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_7$ (439.5) Ber. C 62.85 H 8.48 Gef. C 62.97 H 8.60

18,19,21-Trimethoxy-2-azabicyclo[15.3.1]heneicosa-1(21),17,19-trien-3-on (15): 879 mg (2 mmol) **13** in 50 ml Ethanol werden bei Raumtemp. mit Raney-Nickel in der Schüttelbirne bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Gegen Ende wird auf 40—50°C erwärmt. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Benzol/Ethanol (1:1) und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand, die rohe Säure **14**, wird in 450 ml absol. Dichlormethan gelöst und bei 0—5°C mit einer Lösung von 1.03 g Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml absol. Dichlormethan versetzt. Man rührt 2 h bei 0—5°C, 68 h bei Raumtemp., destilliert das Dichlormethan i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in absol. Essigester auf, filtriert vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (Säule 3.5 × 30 cm) mit Ether chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Ether nochmals gereinigt und anschließend aus Petrolether umkristallisiert. Man erhält 93 mg (11%) farblose Kristalle mit Schmp. 141.5—142.5°C, $R_F = 0.45$ (Aluminiumoxid, Ether), $R_F = 0.70$ (Kieselgel, Ether). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.90\text{--}2.0$ (m; 22H, CH_2), 2.15—2.82 (2m; 4H, CH_2CO , Ar— CH_2), 3.70, 3.76, 3.88 (3s; 9H, OCH_3), 7.60 (s, breit; 1H, NH), 8.02 ppm (s, breit; 1H, Ar—H). — Massenspektrum, signifikante Peaks bei $m/e = 391$ (M, 100%), 376 (M — CH_3 , 24%, m^* ber. 361.5 für 391 → 376, gef. 362), 360 (4%), 348 (M — CH_3CO , 3%), 329 (3%), 182 (6%), 166 (7%), 153 (5%), 152 (4%), 138 (5%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ (391.5) Ber. C 70.55 H 9.52 Gef. C 70.51 H 9.30

18-Hydroxy-2-azabicyclo[15.3.1]heneicosa-17,20-dien-3,19,21-trion (16): Zu 107 mg (0.3 mmol) **15** in 14 ml absol. Dichlormethan werden unter Stickstoff und Rühren bei —20°C 396 mg (1.47 mmol) Bortribromid gegeben. Man läßt innerhalb von 15 h auf Raumtemp. erwärmen, rührt 1 h bei 40°C, versetzt mit Wasser und ethert aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 4 ml Salpetersäure ($d = 1.065$) versetzt. Nach 5 min werden 75 ml Wasser zugegeben, das ausgefallene Chinon wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 60 mg (57%) orangerote Kristalle mit Schmp. 181—182°C.

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (347.5) Ber. C 69.14 H 8.41 Gef. C 69.08 H 8.59

18-Methoxy-2-azabicyclo[15.3.1]heneicosa-17,20-dien-3,19,21-trion (17): 22 mg (0.063 mmol) **17** in 20 ml Ether werden, wie für **7** beschrieben, mit Diazomethan verethert. Es werden etwa

0.7 ml etherische Diazomethan-Lösung benötigt. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser werden 15 mg (65%) gelbe Kristalle mit Schmp. 64.5–65.5°C (Sintern bei 63°C) erhalten. — $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CS_2): $\delta = 0.85\text{--}1.90$ (m; 22H, CH_2), 2.25–2.58 (2m; 4H, CH_2CO , $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$), 4.07 (s; 3H, OCH_3), 7.15 (s; 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.90–8.40 ppm (breites Signal; 1H, NH).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (361.5) Ber. C 69.78 H 8.64 Gef. C 69.97 H 8.88

21-Methoxy-2-azabicyclo[15.3.1]heneicosa-20,17(21)-dien-3,18,19-trion (**18**): Zu 78 mg (0.2 mmol) **17** in 6 g Eisessig werden 0.5 ml konz. Salpetersäure gegeben. Man rührt genau 30 s und trägt die dunkelrote Lösung in eine Lösung von 9.23 g (0.11 mol) Natriumhydrogencarbonat in 60 ml Wasser ein. Man schüttelt bis die Kohlendioxidentwicklung beendet ist (1–2 min, der pH -Wert ist dann 6–7) und setzt weitere 40 ml Wasser zu. Das Reaktionsprodukt wird in Ether unter Zusatz von Methanol aufgenommen. Die etherische Phase wird mit Wasser gewaschen, wobei der Etherphase etwas Methanol zugesetzt wird, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei Raumtemp. eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Methanol bei -10°C werden 56 mg (77%) blutrote Kristalle mit Schmp. 113–116°C erhalten. Eine noch mehrfach umkristallisierte Probe schmilzt bei 116.5–117.5°C; $R_F = 0.56$ (Kieselgel, Benzol/absol. Tetrahydrofuran = 4:3). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.7\text{--}2.1$ (m; 22H, CH_2), 2.1–2.8 (m; 4H, CH_2CO , $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$), 3.95 (s; 3H, OCH_3), 7.04 (s; 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 8.25 ppm (s, verbreitert; 1H NH).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (361.5) Ber. C 69.79 H 8.64 N 3.87 Gef. C 69.72 H 8.07 N 3.72

2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-Tetradecahydro-1H-1-azacyclooctadeceno[1,2,3-ab]phenazin-2-on (**19**): Zu 32.5 mg (0.09 mmol) **18** in 15 ml Tetrahydrofuran und 0.2 ml Eisessig werden 43 mg (0.4 mmol) *o*-Phenylendiamin gegeben. Man rührt 1.5 h bei 40°C und arbeitet weiter, wie für **9** beschrieben. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (Säule 1×20 cm) mit Ether chromatographiert und aus Petrolether umkristallisiert. Es werden 16 mg (41%) gelbe Kristalle mit Schmp. 183–186°C erhalten; $R_F = 0.36$ (Aluminiumoxid, Ether). — $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CS_2): $\delta = 0.70\text{--}2.0$ (m; 22H, CH_2 mit Signal bei $\delta = 1.55\text{--}2.0$ ppm, m; 4H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.30–2.55, 3.15–3.55 (2m; 4H, CH_2-CO , $\text{Ar}-\text{CH}_2$), 3.95 (s; 3H, OCH_3), 7.50–7.85, 7.85–8.20 (2m, ABCD-System; 4H, $\text{Ar}-\text{H}$; 1H, NH), 8.86 ppm (s; 1H, $\text{Ar}-\text{H}$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ (433.6) Ber. C 74.79 H 8.13 Gef. C 74.53 H 8.31

[142/76]