

(+25950 $\pm$ 4960), 233 (0 $\pm$ 4960), 246–250 (–41300 $\pm$ 4960 T), 290–320 (–8780 $\pm$ 4960 S), 340 (–2750 $\pm$ 500), 360 (–2255 $\pm$ 500), 400 (–1720 $\pm$ 500), 550 (–802 $\pm$ 500), 589 (–649 $\pm$ 500), 700 (–458 $\pm$ 500). IR. [11] (CHCl₃): 3393 (>N_(a)–H), 1739 (stark, COOCH₃), 1597 (stark, breit, CH₃–CO–N_(b)< und Indolin). Massenspektrum⁸⁾ [11]: 382 (M⁺, 53), 351 (16), 339 (13), 323 (17), 263 (18), 207 (21), 194 (13), 180 (19), 172 (29), 167 (19), 159 (20), 156 (24), 150 (43), 144 (23), 130 (22), 125 (30), 108 (100). CR.:orange. Keine KR.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. R. Hyman, H. Schmid, P. Karrer, A. Boller, H. Els, P. Fahrni & A. Fürst, *Helv.* 52, 1564 (1969).
 - [2] V. Agwada, Dissertation Universität Zürich, in Vorbereitung.
 - [3] A. A. Gorman, V. Agwada, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 49, 2072 (1966).
 - [4] M. Hesse, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag Berlin-Göttingen-New York 1964, Ergänzungswerk 1968.
 - [5] J. J. Dugan, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 50, 60 (1967); N. Kunesch, B. C. Das & J. Poisson, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 2155; N. Kunesch, B. C. Das & J. Poisson, *Abstr.* 4, Internat. Symposium Chem. Natur. Products (IUPAC), Stockholm 26.6.–2.7.1966.
 - [6] B. Robinson, Privatmitteilung.
 - [7] J. Poisson, M. Plat, H. Budzikiewicz, L. J. Durham & C. Djerassi, *Tetrahedron* 22, 1075 (1966).
 - [8] V. Agwada, A. A. Gorman, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 50, 1439 (1967); M. Plat, N. Kunesch, J. Poisson, C. Djerassi & H. Budzikiewicz, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 2669.
 - [9] J. Poisson et al., Privatmitteilung.
 - [10] Ch. Kump, Dissertation Universität Zürich, 1964.
 - [11] J. A. Joule, M. Ohashi, B. Gilbert & C. Djerassi, *Tetrahedron* 21, 1717 (1965).
 - [12] M. Ohashi, J. A. Joule & C. Djerassi, *Tetrahedron Letters* 1964, 3899.
 - [13] L. J. Durham, N. Bhacca & H. Budzikiewicz, *Tetrahedron Letters* 1965, 5.
 - [14] H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* 29, 1853 (1946); 33, 512 (1950).
 - [15] E. Schlüttler & J. Hohl, *Helv.* 35, 29 (1952).
- ⁸⁾ Deformyl-N_(b)-acetylaspodasycarpin aus Aspidodasycarpin [11] gab mit dem Massenspektrometer CEC 21–110 B das folgende Spektrum: 382 (M⁺, 69), 351 (16), 339 (11), 323 (15), 309 (5), 305 (6), 292 (5), 279 (4), 263 (14), 232 (7), 194 (6), 180 (10), 174 (10), 172 (22), 167 (9), 159 (14), 156 (14), 150 (46), 144 (16), 130 (16), 108 (100).

84. Totalsynthese des Antibioticums Anisomycin¹⁾

von I. Felner und K. Schenker

Chemische Forschungslaboratorien des Departements Pharmazeutika der
CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

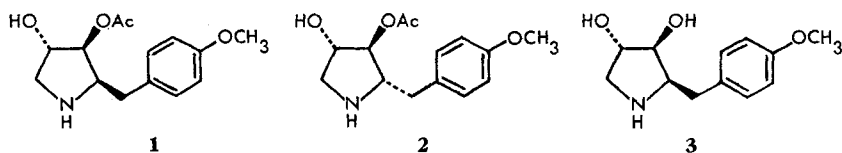
(31. III. 70)

Summary. The synthesis of the antibiotic anisomycin (**1**) is described. In the key step 3,4-dimethoxy-thiopyrrolidone (**16**), prepared from diethyl L-(+)-tartarate (**4**) was converted to the thioiminoester **18**, which upon treatment with trimethylphosphite yielded the benzyldene derivative **19**. Cleavage of the ester group of **19** and hydrogenation of the decarboxylation product gave the two isomers **21** and **22**. **22** was converted into desacetylanisomycin (**3**) and anisomycin (**1**).

Aus den Fermentationslösungen mehrerer *Streptomyces*-Kulturen wurde vor einigen Jahren das Antibiotikum Anisomycin (**1**) isoliert [1], das *in vitro* gute Aktivität

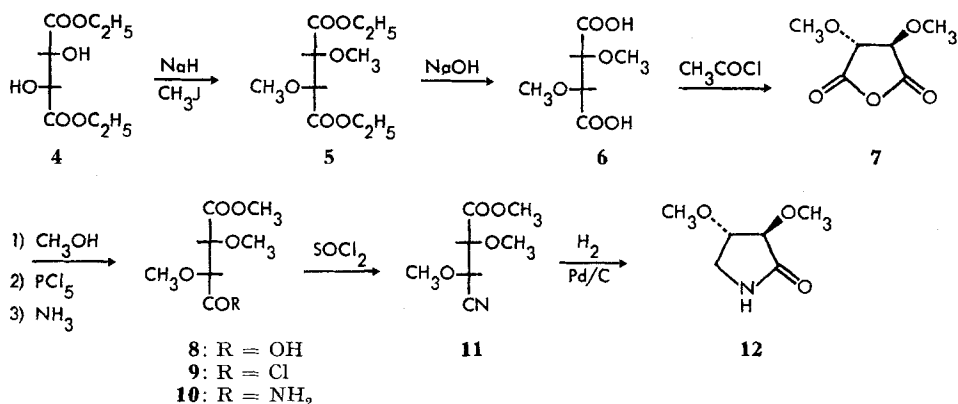
¹⁾ Vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 4. Oktober 1969 in St. Gallen.

gegen verschiedene pathogene Protozoen zeigte und in einzelnen Fällen für die Behandlung von Amöbeninfektionen verwendet wurde [2]. Die aus chemischen Untersuchungen [3] abgeleitete Struktur **2** wurde später mit Hilfe der Röntgen-Analyse [4] zu **1** korrigiert, wobei die absolute Konfiguration noch unbekannt blieb. Diese wurde von Wong durch Verknüpfung von Anisomycin mit L-Tyrosin [5], sowie durch die Synthese von optisch aktivem Desacetylanisomycin (**3**) [6] und Anisomycin [7] bewiesen²⁾. Kürzlich veröffentlichten Oida & Ohki [8] eine weitere Synthese von racemischem Anisomycin.

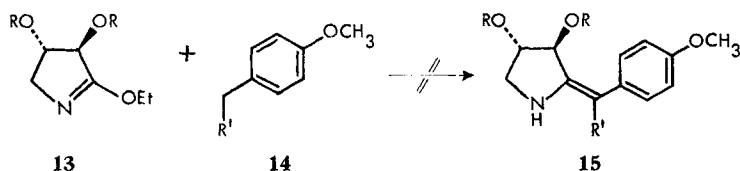


Wir beschreiben in der Folge einen Teil unserer Arbeiten über die Totalsynthese von optisch aktivem Anisomycin.

Ausgehend von L-(+)-Weinsäure-diäthylester (**4**) wurde das in der Literatur beschriebene Anhydrid **7** [9] dargestellt und dieses über Halbesther **8**, Säurechlorid **9**, Amid **10** und Nitril **11** in (3*R*), (4*S*)-Dimethoxypyrrolidon (**12**) übergeführt.



Die für die Verknüpfung von **12** mit dem aromatischen Rest zunächst geplante basisch katalysierte Kondensation des Lactimäthers **13** mit einem geeignet aktivierten *p*-Methoxybenzylderivat (**14**; R' = Ester, CN, NO₂) konnte vermutlich wegen der durch die beiden Alkoxygruppen bedingten sterischen Hinderung nicht realisiert



²⁾ Alle chiralen Strukturformeln in der vorliegenden Arbeit zeigen die korrekte absolute Konfiguration.

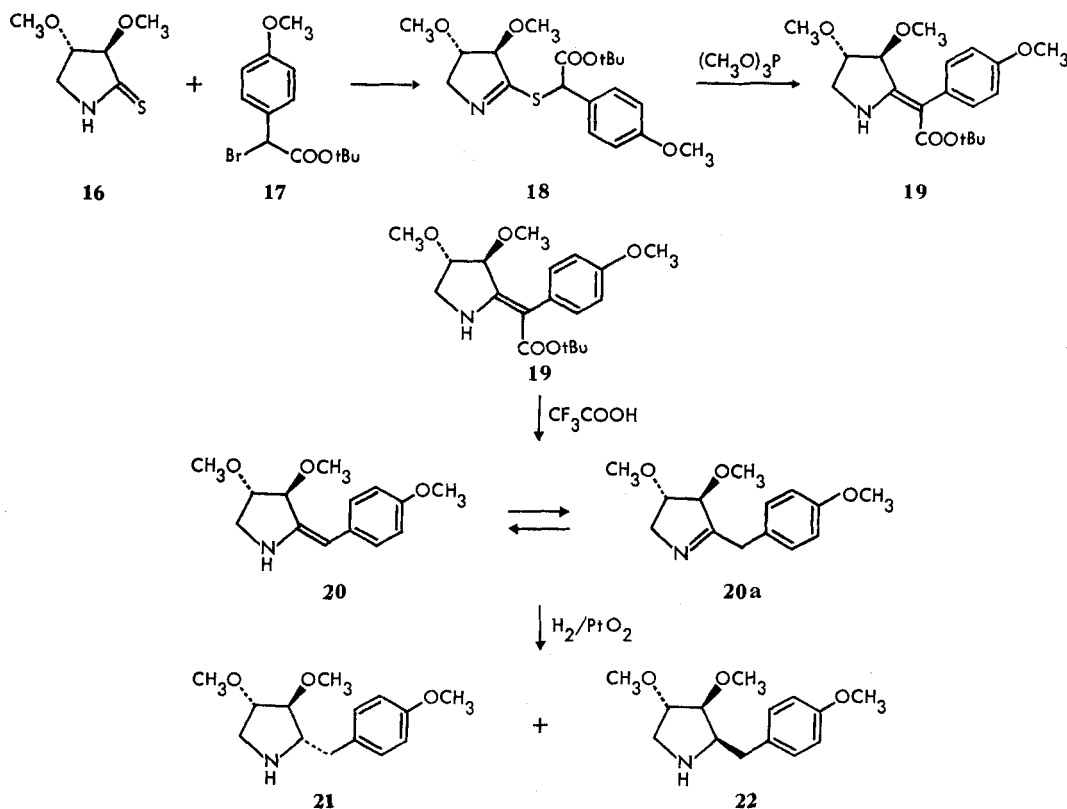
werden. Bei den Versuchen, die Kondensation unter energischen Bedingungen zu erzwingen, trat lediglich weitgehende Zersetzung ein.

Eine Möglichkeit, die von uns angestrebte Kondensation unter milden Bedingungen zu realisieren, bot uns die von *Eschenmoser et al.* ausgearbeitete Sulfidkontraktionsmethode [10]. Dabei wird das elektrophile Zentrum eines Iminoesters durch Überführung in den Thioiminoester aktiviert, während die Verknüpfung des nucleophilen Reaktionspartners über eine Sulfidbrücke die Möglichkeit für eine energetisch bevorzugte intramolekulare Kondensation bietet.

Das durch die Behandlung von **12** mit Phosphorpentasulfid dargestellte Thiolactam **16** wurde mit dem α -Bromester **17** zum Thiolactimäther **18** umgesetzt.

Obwohl er im Dünnschichtchromatogramm als einheitliche Verbindung erscheint, ist der Ester **18** erwartungsgemäss ein Gemisch von 2 Diastereomeren: im NMR.-Spektrum erscheinen die Signale des Benzylwasserstoffatoms und der C-3-Methoxygruppe jeweils als zwei Singlette im Verhältnis von ca. 60:40. Dies ist jedoch für den weiteren Verlauf der Synthese insofern nicht störend, als das chirale Zentrum in der Seitenkette bereits im nächsten Schritt zerstört wird.

Beim Erwärmen von **18** in Trimethylphosphit in Gegenwart von Dimethylsulfoxid und katalytischen Mengen Kalium-*t*-butylat erhielten wir in guter Ausbeute das Benzylidenderivat **19**. Diese Verbindung liegt in Lösung ausschliesslich in der durch die intramolekulare Wasserstoffbrücke (IR.-Spektrum) stabilisierten *cis*-Konfiguration vor.

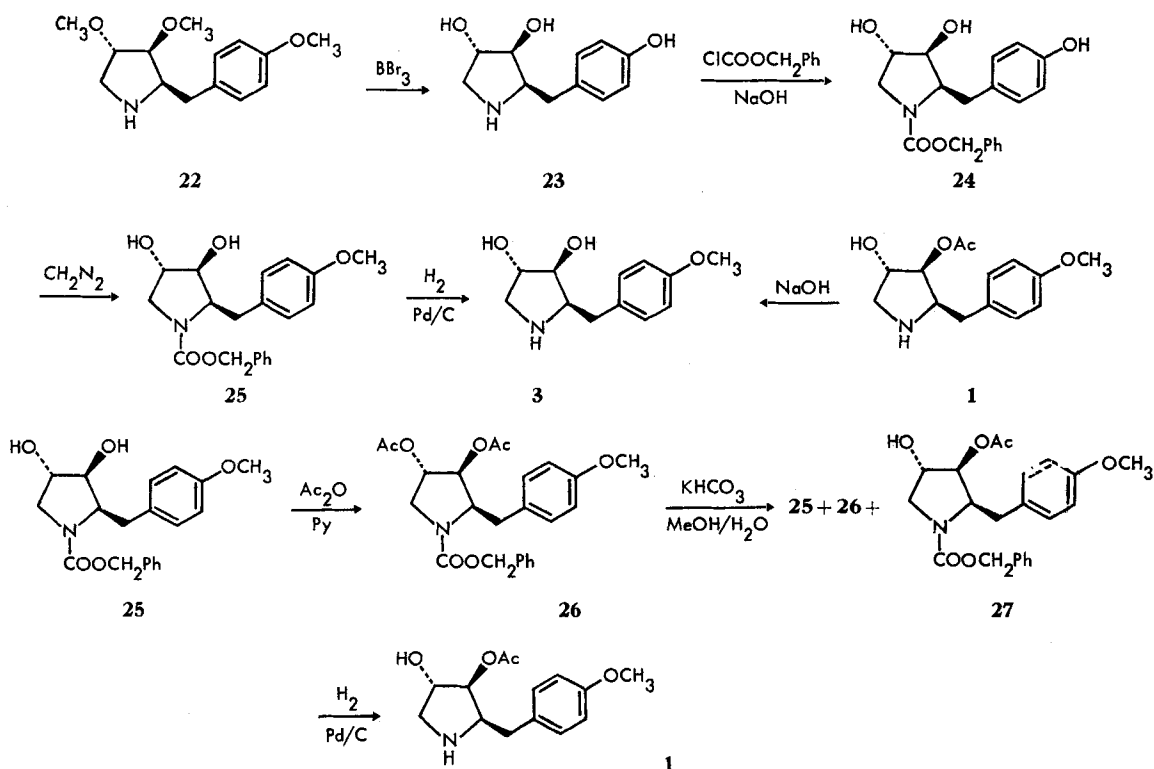


Die Behandlung von **19** mit Trifluoressigsäure lieferte ein sehr instabiles Produkt, das nicht rein isoliert werden konnte. Die angegebene Enaminstruktur **20** basiert auf mechanistischen Überlegungen, weil die spektralen Daten keine eindeutige Unterscheidung von der ebenfalls möglichen Pyrrolin-Form **20a** erlaubten.

20 wurde ohne weitere Reinigung in neutraler Lösung mit Platinoxid als Katalysator hydriert, wobei die beiden Isomeren **21** und **22** im Verhältnis von ca. 70:30 (gas-chromatographisch bestimmt) gebildet wurden. Die Tatsache, dass das Isomerenverhältnis vom pH-Wert der Lösung abhängig ist, deutet darauf hin, dass in neutraler Lösung die Enamin-Form **20**, in saurer Lösung dagegen das Imin **20a** vorliegt.

Das durch präparative Dünnschichtchromatographie abgetrennte **22** wurde durch Behandlung mit Bortribromid [11] in das Triol **23** übergeführt. Dieses war identisch mit dem Produkt, das wir durch Ätherspaltung aus Desacetylanisomycin (**3**) erhielten. Auf diese Weise konnte die relative Konfiguration der beiden synthetisch erhaltenen Isomeren **21** und **22** und damit auch die absolute Konfiguration von Anisomycin (**1**) bestimmt werden.

23 wurde in wässriger Lösung selektiv am Stickstoff mit Benzoxy-carbonylchlorid zum Phenol **24** acyliert, das mit Diazomethan veräthert wurde. Durch hydrogenolytische Entfernung der Schutzgruppe erhielten wir aus **25** das in allen Beziehungen mit dem Naturprodukt identische Desacetylanisomycin (**3**).



Die noch nötige selektive Acetylierung der C-3-Hydroxygruppe gelang nur auf dem Umweg über das Diacetat **26**, das bei Verseifung unter milden Bedingungen ein Gemisch von **25**, **26** und **27** ergab.

Das erwünschte Monoacetat **27** liess sich leicht durch Chromatographie an Kieselgel isolieren und durch katalytische Hydrierung in das Anisomycin (**1**) überführen. Das synthetische und das natürliche Produkt waren in allen geprüften Eigenschaften identisch.

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser danken wir für wertvolle Diskussionen und Herrn Dr. K. Butler, Chas. Pfizer & Co., für die freundliche Überlassung von natürlichem Anisomycin.

Experimenteller Teil³⁾

Di-O-methyl-L-weinsäure-diäthylester (5): In einem 50-l-Rührkessel, ausgestattet mit Rückflusskühler und Tropftrichter, gibt man 495 g 52,4-proz. Natriumhydrid-Suspension in Öl (entspricht 11,3 Mol Natriumhydrid) und 24 l abs. Äther. Unter intensivem Rühren tropft man eine Lösung von 1236 g (6 Mol) L-(+)-Weinsäure-diäthylester in 6 l abs. Äther innert 2 Std. hinzu und kocht anschliessend das Gemisch unter Rückfluss während 1 Std. Nach dem Abkühlen entfernt man so viel von der ätherischen Lösung, dass der ausgefallene Niederschlag gerade noch überdeckt bleibt, fügt wieder 1,5 l Äther zu, rührt gut durch, saugt die gleiche Menge Äther wieder ab und wiederholt das Ganze noch neunmal⁴⁾. Zum so gereinigten Dinatriumsalz werden 2400 ml Methyljodid im Laufe von 45 Min. unter starkem Rühren gegeben. Man rührt das Gemisch, das dabei während kurzer Zeit stark zum Sieden kommt⁵⁾, weitere 14 Std. bei Raumtemperatur, nutscht es ab und entfernt den Äther im Vakuum. Das Rohprodukt (970 g gelbes Öl), durch eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert, ergibt 873,1 g (66% d. Th.) bezogen auf Natriumhydrid) farbloses Öl, Sdp. 96 bis 98°/0,012–0,013 Torr, $[\alpha]_D^{20}$: +80°. Nach gas-chromatographischer Analyse enthält das destillierte Produkt 91% an **5**. Zur Charakterisierung wurde eine Probe durch präparative Gas-Chromatographie gereinigt⁶⁾. IR.-Spektrum: 1760, 1740, 1195, 1110, 1030 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 1,33 (t, J = 7 cps, 6H); 3,52 (s, 6H); 4,28 (s, 2H); 4,34 (q, J = 7 cps, 4H). $[\alpha]_D^{20}$: +84° ($c = 1,143$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (234,24) Ber. C 51,27 H 7,75% Gef. C 51,22 H 7,87%

(+)-2,3-Di-O-methyl-weinsäure (6): Zu einer Lösung von 200 g (0,855 Mol) **5** in 900 ml Äthanol tropft man unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz-Mischung 1736 ml 1N Natronlauge derart zu, dass die Temperatur 12° nicht übersteigt. Nach 1 Std. Rühren bei 10–15° setzt man 180 ml 10N Salzsäure zu (die Temperatur soll dabei 15° nicht überschreiten) und dampft im Vakuum bei 45° ein. Der ölige Rückstand wird mit Essigester und wenig Äthanol digeriert und das Lösungsmittel nochmals im Vakuum entfernt. Der weisse pulverige Rückstand wird in Essigester unter Rückfluss kurz gekocht, heiss abgenutscht und mit viel heissem Essigester gespült. Die vereinigten klaren Filtrate werden über Natriumsulfat und Aktivkohle getrocknet, im Vakuum bis zur einsetzenden Kristallisation eingeengt und über Nacht bei –10° stehengelassen. Die Kristalle werden abgenutscht, mit Essigester gewaschen und im Vakuum getrocknet: 97,8 g (64,4%) **6** in weissen Kristallen, Smp. 154–156°. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Essigester Smp. von 155–157° (Lit. [12]: 153–154°). IR.-Spektrum (Nujol): 3500–2500, 1730, 1675, 1240, 1205, 1190, 1155, 1115, 1018 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: +84° ($c = 1,132$).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_6$ (178,14) Ber. C 40,45 H 5,66% Gef. C 40,55 H 5,69%

³⁾ Ausgeführt unter Mitarbeit der Herren H $\dot{J}$. Schmidlin und R. Ramseyer. – Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert. Sofern nichts anderes erwähnt, wurden die IR.-Spektren in Methylenchlorid, die UV.-Spektren und die spez. Drehungen in Feinsprit, und die NMR.-Spektren in CDCl_3 bei 60 MHz und mit Tetramethylsilan als internem Standard und Nullpunkt der ppm-Skala aufgenommen. Für die präparative Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel PF 254 (Merck), für die Säulenchromatographie Kieselgel mit Korndurchmesser 0,05–0,2 mm (Merck) verwendet.

⁴⁾ Das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial muss vor der Zugabe von Methyljodid vollständig entfernt werden, da seine nachträgliche Entfernung aus dem Endprodukt schwierig ist.

⁵⁾ Während der Zugabe von Methyljodid pumpt man durch den Rückflusskühler Sole von –20°.

⁶⁾ Kolonne: 5% Carbowax 20M.

(+)-3,4-Dimethoxybernsteinsäure-anhydrid (**7**): 75,0 g (0,42 Mol) **6** werden in 370 ml Acetylchlorid 90 Min. unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Acetylchlorid wird im Wasserstrahlvakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und die Lösung wieder eingedampft. Der z. T. ölige Rückstand ergibt aus Äther 57,1 g (85%) kristallines **7**, Smp. 82–83°. Nach Umkristallisieren aus Äther/Pentan, Smp. 85–86° (Lit. [9]: 85–86°). IR.-Spektrum: 1885, 1810, 1045 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 3,76 (s, 6H), 4,48 (s, 2H). $[\alpha]_D^{20}$: +156° ($c = 0,9$; Aceton).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_5$ (160,12) Ber. C 45,00 H 5,04% Gef. C 45,08 H 5,20%

Säurechlorid **9**: Man rührt 95,4 g (0,596 Mol) Anhydrid **7** vom Smp. 82–83° und 96 g Methanol bei 50°, bis alles gelöst ist, entfernt das überschüssige Methanol im Vakuum und destilliert im Hochvakuum den rohen Halbester **8** (103,5 g, Sdp. 127–128°/0,02 Torr), der gleich weiter umgesetzt wird. Zu einer Lösung von 103,5 g (0,54 Mol) **8** in 400 ml Methylenchlorid gibt man unter Rühren in kleinen Portionen 124 g (0,595 Mol) Phosphorpentachlorid, rührt bei Raumtemperatur bis alles gelöst ist und dampft dann bei 70° im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wird noch zweimal in Toluol gelöst und wieder scharf eingedampft, dann wird das Rohprodukt im Hochvakuum destilliert: 102,3 g (90%) Säurechlorid **9**, Sdp. 92–93°/0,02 Torr. Das spontan kristallisierende Destillat kann aus Äther/Pentan umkristallisiert werden, Smp. 50–52°. IR.-Spektrum: 1810, 1770, 1740, 1150 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 3,50 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,48 (s, 2H). $[\alpha]_D^{20}$: +66° ($c = 1,0$; CHCl_3).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}_5$ (210,61) Ber. C 39,92 H 5,26 Cl 16,83% Gef. C 39,9 H 5,3 Cl 16,5%

Halbester-amid **10**: 98,0 g (0,465 Mol) Chlorid **9** gelöst in 450 ml Methylenchlorid tropft man unter Rühren und Einleiten von Ammoniak zu 1600 ml mit Ammoniak gesättigtem Methylenchlorid. Nach beendeter Zugabe (ca. 40 Min.) rührt man 15 Min., nutscht ab und nimmt den festen Rückstand in Essigester auf. Die trübe Lösung wird über Cellite abgenutscht, das klare Filtrat eingedampft und das Rohprodukt aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert: 79,6 g (90%) weisse Kristalle, Smp. 93–95°. Zur Analyse wurde zweimal aus Methylenchlorid umkristallisiert: Smp. 96–97°. IR.-Spektrum: 3550, 3420, 1755, 1740 (Schulter), 1700, 1570, 1100 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 3,46 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,10 + 4,26 (AB-System; $J_{AB} = 2,5$ cps; 2H); 5,8–6,8 (breit, $-\text{CONH}_2$). $[\alpha]_D^{20}$: +93° ($c = 1,0$).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (191,18) Ber. C 43,97 H 6,85 N 7,33% Gef. C 44,12 H 6,83 N 7,35%

Nitril **11**: 186 g (0,98 Mol) **10** werden in 300 ml Thionylchlorid 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Destillation des Rückstandes (152 g gelbes Öl) im Hochvakuum erhält man zwei Fraktionen: 1. Fraktion: 34,1 g, Sdp. 59–64°/0,007–0,008 Torr, Reinheit (Gas-Chromatographie) 99%; 2. Fraktion: 104,6 g, Sdp. 61°/0,006 Torr, Reinheit 100%. Totalausbeute: 138,7 g (82%). – IR.-Spektrum (Film): 1760, 1200, 1150, 1100, 1015 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 3,54 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,09 + 4,54 (AB-System; $J_{AB} = 4$ cps; 2H). $[\alpha]_D^{20}$: +112° ($c = 2,129$).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (173,17) Ber. C 48,55 H 6,40 N 8,09% Gef. C 48,26 H 6,23 N 8,02%

3,4-Dimethoxypyrrolidon (**12**): 107,4 g (0,621 Mol) Nitril **11** gelöst in 1550 ml Methanol werden unter Zusatz von 130 ml 7,5 N methanolischer Salzsäure und 22 g 10-proz. Palladium/Aktivkohle bei Normaldruck hydriert. Durch intensive Luftkühlung sorgt man dafür, dass die Temperatur nicht über 40° steigt. Nach beendeter Hydrierung (ca. 3 Std.) nutscht man vom Katalysator ab, leitet in das klare farblose Filtrat während 30 Min. einen starken Strom von Ammoniak und dampft dann im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen. Man nutscht über Cellite ab, spült mit Äther reichlich nach und dampft das klare Filtrat ein. Das gelbliche Öl kristallisiert aus Äther/Pentan in weissen Kristallen (72,1 g; 80%, Smp. 59–61°). Zur Analyse aus Äther/Pentan umkristallisiert: Smp. 60–62°. IR.-Spektrum: 3460, 1725, 1120 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: +104° ($c = 0,942$; CH_3OH).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (145,16) Ber. C 49,64 H 7,64 N 9,65% Gef. C 49,36 H 7,62 N 9,65%

3,4-Dimethoxy-thiopyrrolidon (**16**): Zu 22 g (0,1 Mol) Phosphorpentasulfid, suspendiert in 150 ml abs. Benzol, fügt man tropfenweise unter starkem Rühren und Kochen unter Rückfluss

eine Lösung von 20,0 g (0,138 Mol) **12** in 50 ml Benzol, kocht noch 10 Min., nutscht heiss über Cel-lite ab und spült mit Chloroform gut nach. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, das dunkle Öl in Äther aufgenommen und mehrmals mit Aktivkohle gereinigt, bis die Lösung fast farblos wird. Nach Einengen und Versetzen mit wenig Pentan kristallisiert das Thiolactam **16** aus: 11,8 g, Smp. 81–84°. Aus der Mutterlauge erhält man noch weitere 2,0 g, Smp. 80–82°. Die beiden Fraktionen werden zusammen in Äther gelöst, nochmals mit Aktivkohle behandelt und durch Einengen, Versetzen mit Pentan und Abkühlen kristallisiert: 13,0 g (58,5%) **16** in weissen Kristallen, Smp. 83–84°. IR.-Spektrum: 3420, 3180, 1545 (Schulter), 1510, 1150 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 3,48 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,9–4,15 (m, 2H); weitere Signale sind unter den $-\text{OCH}_3$ -Signalen versteckt; 8,3–8,8 (breites Signal, $-\text{NH}-$). UV.-Spektrum: 274 nm (13600). $[\alpha]_D^{20}$: +143° ($c = 0,8$).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ Ber. C 44,70 H 6,88 N 8,69 S 19,89%
(161,22) Gef. „ 44,75 „ 6,84 „ 8,71 „ 20,05%

α -Brom-*p*-methoxyphenylelessigsäure-*t*-butylester (**17**): 332 g (2 Mol) *p*-Methoxyphenylelessigsäure gelöst in 500 ml Methylenchlorid, werden zusammen mit 10 ml konz. Schwefelsäure und 300 ml Isobutylen während 16 Std. in einem Autoklaven bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird darauf mit 1 l Methylenchlorid verdünnt, je dreimal mit ges. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der so gewonnene rohe *p*-Methoxyphenylelessigsäure-*t*-butylester (410 g, 92%) wird ohne Reinigung bromiert.

329 g (1,48 Mol) dieses *t*-Butylesters werden in 4,5 l Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Man gibt 268 g (1,5 Mol) *N*-Bromsuccinimid zu und kocht die Suspension unter Belichten mit einer 500-W-Lampe 6 Std. unter Rückfluss. Die abgekühlte Lösung wird vom ausgeschiedenen Succinimid abgenutscht, und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst, die Lösung dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äther/Hexan umkristallisiert: 299 g (67%) farblose Kristalle von **17**, Smp. 64–65°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$ (310,19) Ber. C 51,84 H 5,69% Gef. C 52,1 H 5,8%

Thiolactimäther **18**: 1,61 g (10 mMol) 2-Thiopyrrolidon **16** und 3,31 g (11 mMol) Bromester **17** werden in 50 ml abs. Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird sofort im Vakuum eingedampft. Das gelbe Öl erstarrt über Nacht bei Raumtemperatur zu einer glasartigen Masse, die in 30 ml Methylenchlorid gelöst und unter Kühlen im Eisbad mit 3 ml 5M Kaliumcarbonat-Lösung kräftig geschüttelt wird. Man giesst die organische Lösung ab und spült den Kolben zweimal mit Methylenchlorid aus. Die organische Lösung wird einmal mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (4,1 g, enthält noch Lösungsmittel) wird auf 120 g Kieselgel mit Hexan/Äther (zunächst 1:2, dann 1:1) chromatographiert. Die nach Dünnschichtchromatogramm⁷⁾ einheitlichen Fraktionen werden in Äther gelöst und mit Aktivkohle nochmals gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 3,3 g (86,6%) **18** als dickes, nicht destillierbares hellgelbes Öl, das genügend rein ist für die Charakterisierung. IR.-Spektrum: 1730, 1610, 1595, 1510 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 1,40 (s, 9H); 3,37 (s, 3H); 3,47 + 3,49 (2 Singlette, total 3H, $-\text{OCH}_3$ am C-3); 3,79 (s, 3H, *p*- OCH_3); 3,5–4,5 (m, 4H); 5,30 + 5,33 (2 Singlette, 1H); 6,85 + 7,39 (*AB*-System, $J_{AB} = 8,5$ cps, 4H). UV.-Spektrum: 235 nm (17800). $[\alpha]_D^{20}$: +43° ($c = 1,157$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$ Ber. C 59,82 H 7,13 N 3,67 S 8,40%
(381,49) Gef. „ 59,80 „ 7,15 „ 3,71 „ 8,54%

Entschwefelung von **18** zu **19**: 9,8 g (25,7 mMol) chromatographisch gereinigter Thiolactimäther **18** werden in 56 ml abs. Trimethylphosphit und 8 ml abs. Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zusatz von 0,29 g frisch sublimiertem Kalium-*t*-butylat 72 Std. unter Stickstoff bei 100° gerührt. Die flüchtigen Anteile werden zuerst im Wasserstrahlvakuum, dann in Hochvakuum bei 90° entfernt. Der dunkle Rückstand wird in 100 ml Äther gelöst, diese Lösung unter Eiskühlung zweimal mit je 100 ml Wasser, 2N Salzsäure, verdünnter Soda-Lösung und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat und Aktivkohle getrocknet und eingedampft: 8,1 g (90,3%) rotes Öl, das auf 300 g Kieselgel mit Hexan/Äther 2:1 chromatographiert wird. Die nach Dünnschichtchromatogramm⁷⁾ reinen Fraktionen werden zusammen in Methanol gelöst, zweimal mit Aktivkohle behandelt, die Lösung über Cellite abgenutscht und im Vakuum eingedampft: hellgelbes, sehr viskoses Öl (6,5 g, 72,4%), das nicht kristallisiert werden konnte. Für die Charakterisierung wurde eine Probe durch

⁷⁾ Hexan/Äther 1:1.

präparative Dünnschichtchromatographie nochmals gereinigt. IR.-Spektrum: 3400, 1665, 1610 (Schulter), 1600, 1515 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 1,38 (s, 9H); 3,03 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,3–4,0 (m, 4H); 6,80 + 7,17 (AB-System, $J_{AB} = 8,5$ cps, 4H); 8,10 (breites Signal, NH). UV.-Spektrum: 246 nm (7250), 300 nm (15900); $[\alpha]_D^{20}$: $+4^\circ$ ($c = 0,8$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (349,41) Ber. C 65,31 H 7,79 N 4,01% Gef. C 65,2 H 7,9 N 3,8%

Umwandlung 19 $\rightarrow$ 20 $\rightarrow$ 21 + 22: 5,7 g (1,63 mMol) **19** werden in 34 ml frisch destillierter Trifluoressigsäure gelöst und während 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelgefärbte Lösung wird im Vakuum scharf eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die ätherische Lösung wird nacheinander schnell mit eiskalter ges. Soda- und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat und Aktivkohle getrocknet, im Vakuum eingedampft, und das rosa Öl (3,2 g; 79%) sofort in 65 ml Äthanol über 0,9 g Platinoxid aushydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wird eingedampft und das Rohprodukt (3,0 g) durch präparative Dünnschichtchromatographie⁸⁾ aufgetrennt. Man erhält 1,3 g (43%) **21** und 0,45 g (14%) **22**, beide als gelbe Öle, Sdp. 134–148°/0,002 bis 0,004 Torr (Kugelrohr).

21. IR.-Spektrum: 1620, 1590, 1515 cm^{-1} ; NMR.-Spektrum (100 MHz): 1,77 (s, –NH–); 3,24 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 2,6–3,9 (m, 4H); 6,80 + 7,14 ($J_{AB} = 8$ cps, 4H). $[\alpha]_D^{20}$: $+4^\circ$ ($c = 1,71$; CDCl_3). Elementaranalyse s. unten.

22. IR.-Spektrum: Unterschied von dem Spektrum von **21** nur in der Fingerprint-Region. NMR.-Spektrum (100 Mc): Wie das Spektrum von **21** mit der Ausnahme des Multipletts bei 2,6 bis 3,9 ppm. $[\alpha]_D^{20}$: -63° ($c = 0,979$; CDCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (251,32)	Ber. C 66,90	H 8,42	N 5,57%
Substanz 21	Gef. „ 66,90	„ 8,68	„ 5,70%
Substanz 22	„ „ 66,85	„ 8,52	„ 5,57%

Ätherspaltung 22 $\rightarrow$ 23 bzw. 21 $\rightarrow$ isomeres Triol: In einem bei 150° getrocknetem Kolben legt man 5 ml Bortribromid und 5 ml abs. Chloroform vor. Man tropft dazu unter Rühren bei 0° 359 mg (1,43 mMol) **22** gelöst in 2 ml abs. Chloroform. Es bildet sich zuerst ein Niederschlag, der nach kurzer Zeit in Lösung geht. Nach total 42 Std. bei Raumtemperatur wird das Gemisch im Wasserstrahlvakuum eingedampft; der zurückbleibende Schaum wird in 10 ml Chloroform aufgenommen und unter Kühlen vorsichtig mit 15 ml Methanol versetzt. Die rote Lösung wird kurz aufgeköcht und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird noch zweimal mit Methanol gekocht und wieder eingedampft. Zuletzt wird die rote methanolische Lösung zweimal mit Aktivkohle behandelt und die nun fast farblose Lösung scharf eingedampft. Man erhält 314 mg fast weissen Schaum, aus dem das Triol **23** durch präparative Dünnschichtchromatographie⁹⁾ als heller Schaum gewonnen wird (120 mg; 40%), der mit verdünnter Bromwasserstofflösung in das Hydrobromid, Smp. 203–205° (Zers.), übergeführt wird. IR.-Spektrum (KBr): 3400, 3200, 3120, 2960, 1615, 1520 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: $+1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,6$; CH_3OH). Elementaranalyse s. unten.

Analoge Behandlung von **21** führt zum isomeren Triol, Smp. des Hydrobromids 180–182°. IR.-Spektrum (KBr): 3370, 3300, 3030, 2950, 1610, 1575, 1515 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: -27° ($c = 1,046$; CH_3OH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ (290,16)	Ber. C 45,53	H 5,56	Br 27,54	N 4,83%
Triol 23	Gef. „ 45,2	„ 5,4	„ 27,4	„ 5,0 %
Isomeres Triol	„ „ 45,38	„ 5,41	„ 27,69	„ 5,12%

N-Benzoxycarbonyl-desacetylanisomycin (25): Man löst 232 mg (0,8 mMol) Hydrobromid von **23** in 3 ml 1N Natronlauge, gibt dazu 146 mg (0,85 mMol) Benzoxycarbonylchlorid und schüttelt energisch während 4 Std. bei Raumtemperatur. Nach Ausschütteln der wasserunlöslichen Anteile mit Äther wird die basische Lösung mit 2N Salzsäure sauer gestellt. Das ausgeschiedene Produkt wird mit Essigester extrahiert, die organische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 142 mg (52%) weissen Schaum, der sofort in 4 ml Methylenchlorid/Methanol 1:1 gelöst und mit einem Überschuss von frisch hergestellter Diazomethanolösung in Methylenchlorid versetzt wird. Nach Stehen über Nacht bei 0° dampft man die Lösung im Vakuum ein. Das

⁸⁾ Chloroform/Methanol 95:5; 2 Läufe.

⁹⁾ Chloroform/Methanol 50:50, gesättigt mit Ammoniak.

gelbliche Öl (150 mg) kristallisiert langsam aus und ergibt, aus Äther/Hexan umgelöst, 108 mg (74%) **25** in kleinen weissen Plättchen vom Smp. 129–130°. IR.-Spektrum: 3650, 3500, 1700, 1610, 1515 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: -8° ($c = 0,661$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (345,38) Ber. C 66,07 H 6,71 N 4,06% Gef. C 66,33 H 6,49 N 3,89%

Desacetylanisomycin (3): 244 mg (0,68 mMol) **25** werden in 20 ml 0,05N äthanolischer Salzsäure über 20 mg 10-proz. Palladium/Aktivkohle aushydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wird im Vakuum eingedampft, der weisse pulverige Rückstand in Wasser gelöst und mit 1N Natronlauge basisch gestellt. Man nutschts die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisiert sie aus heissem Wasser um: 110 mg (72,5%) weisse Nadeln, Smp. 173–174° (Lit. [3]: 176–178°); Misch-Smp. mit natürlichem Desacetylanisomycin: 172–174°. $[\alpha]_D^{20}$: $-24^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,92$) (Lit. [3]: $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (223,26) Ber. C 64,55 H 7,68 N 6,27% Gef. C 64,49 H 7,76 N 6,40%

N-Benzoxycarbonyl-O-acetyl-anisomycin (26): Eine Lösung von 460 mg (1,33 mMol) **25** in 5 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin wird 3 Std. auf 80° erwärmt. Das nach dem Entfernen der flüchtigen Anteile zurückbleibende Öl wird mit Benzol auf 30 g Kieselgel aufgetragen und mit Benzol/Äther 50:50 eluiert. Man erhält total 542 mg (93%) Diacetat **26** als analytisch reines, farbloses Öl. IR.-Spektrum: 1745, 1700, 1610, 1515 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: $+24^\circ$ ($c = 0,63$; CDCl_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_7$ (441,46) Ber. C 65,29 H 6,16 N 3,17% Gef. C 65,2 H 6,0 N 3,0%

Verseifung von Diacetat 26: Zu einer Lösung von 485 mg (1,1 mMol) **26** in 7 ml Methanol tropft man langsam unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 100 mg Kaliumhydrogencarbonat in 2 ml Wasser. Nach Entfernen des Kühlbades rührt man die allmählich klar werdende Lösung 8 Std. bei Raumtemperatur, 16 Std. bei -10° , 3 Std. bei Raumtemperatur und versetzt das Gemisch darauf mit 50 ml Wasser. Das ausgefallene Öl wird zweimal mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 418 mg klares, hellgelbes Öl, das durch präparative Dünnschichtchromatographie¹⁰⁾ in drei Hauptkomponenten aufgetrennt wird: 1. 153 mg gelbliches Öl, nach Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum identisch mit dem Ausgangsprodukt **26**; 2. 107 mg (24%) Monoacetat **27**, farbloses, Öl identisch mit einer aus Anisomycin nach [3] hergestellten Probe; 3. 41 mg weisse Kristalle, Smp. 129–130°, identisch mit dem Diol **25**.

27: IR.-Spektrum: 3600, 3450, 1745, 1700, 1610, 1515 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: -10° ($c = 0,973$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ (399,43) Ber. C 66,15 H 6,31 N 3,51% Gef. C 66,17 H 6,61 N 3,34%

Anisomycin (1): 105 mg (0,263 mMol) Monoacetat **27** werden in 20 ml Äthanol über 10 mg 10-proz. Palladium/Aktivkohle aushydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wird im Vakuum eingedampft und der weisse kristalline Rückstand (60 mg; 87%) aus Methylenchlorid/Äther/Pentan kristallisiert. Man erhält 50 mg (71%) farblose Kristalle von **1**, Smp. 140–141° (Anisomycin, Smp. 138–140° [3], Misch-Smp. 138–140°). IR.-Spektrum (Nujol): 1740 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: -30° ($c = 0,15$; CH_3OH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (265,30) Ber. C 63,38 H 7,22 N 5,28% Gef. C 63,15 H 7,30 N 5,17%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. A. Sobin & F. Tanner, Jr., J. Amer. Chem. Soc. 76, 4053 (1954).
- [2] A. B. Cue & J. G. H. Diaz, Rev. Invest. biol. Univ. Guadalajara, 1, 94 (1961); G. G. Miranda & E. Urbina, *ibid.* 1, 95 (1961); J. A. Portilla, *ibid.* 1, 95 (1961); A. A. Plaia, H. B. Zapata & V. A. Munoz, *ibid.* 1, 96 (1961).
- [3] J. J. Beerebom, K. Buller, F. C. Pennington & J. A. Solomons, J. org. Chemistry 30, 2334 (1965).
- [4] J. P. Schafer & P. J. Wheatley, Chem. Commun. 1967, 578; J. org. Chemistry 33, 166 (1968).
- [5] C. M. Wong, Canad. J. Chemistry 46, 1101 (1968).
- [6] C. M. Wong, J. Buccini & J. Te Raa, Canad. J. Chemistry 46, 3091 (1968).
- [7] C. M. Wong, J. Buccini, I. Chang, J. Te Raa & R. Schwenk, Canad. J. Chemistry 47, 2421 (1969).
- [8] S. Oida & E. Ohki, Chem. pharmaceut. Bull. 16, 2086 (1968); 17, 1405 (1969).

¹⁰⁾ Chloroform/Methanol 99:1, zweimal gelaufen.

- [9] T. Purdie & C. R. Young, J. chem. Soc. 97, 1533 (1910).
 [10] A. Eschenmoser, Pure and Appl. Chemistry 20, 1 (1969); P. Dubs, E. Götschi, M. Roth & A. Eschenmoser, Chimia 24, 34 (1970); Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Loeliger, R. Keese, K. Mueller & A. Eschenmoser, Angew. Chem. 81, 301 (1969); P. Dubs, Diss. ETH Zürich Nr. 4297, Juris Verlag, Zürich 1969.
 [11] T. G. Bonner, E. J. Bourne & S. McNally, J. chem. Soc. 1960, 2929; J. F. W. McOmie, M. L. Watts & D. E. West, Tetrahedron 24, 2289 (1968).
 [12] O. Th. Schmidt, H. Zeisser, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 2124 (1934).
 [13] K. Butler, J. org. Chemistry 33, 2136 (1968).

85. Darstellung und Eigenschaften verschiedener 3-Benzazocine, eine Klasse potentieller Analgetika

von B. Pecherer, J. Stumpf¹⁾ und A. Brossi

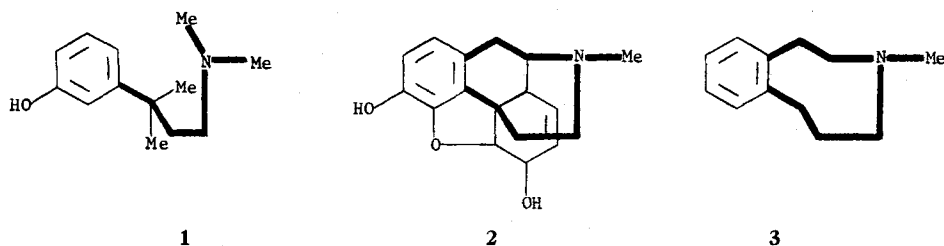
Chemische Forschungsabteilung der Hoffmann-La Roche Inc.,
 Nutley, New Jersey, USA

(1. IV. 70)

Summary. In continuation of our study on new types of analgesics, we synthesized various hexahydro-3-benzazocines. The synthesis of these compounds, starting from well-known intermediates, is described in this paper. The compounds do not exhibit biological activities worthy of further exploration.

Die biologische Auswertung des substituierten Phenylpropylamins **1** [1], das alle wesentlichen Substituenten – ein hydroxy-substituierter aromatischer Ring, ein quartäres Kohlenstoffatom und eine über zwei weitere Kohlenstoffatome verlängerte tertiäre Dimethylamingrouppierung – in sich vereinigt, hat gezeigt, dass diese Vorstellungen wohl von Bedeutung sind, aber für sich allein für das Zustandekommen einer zentralanalgetischen Wirkung nicht genügen. Um zusätzliche Auskünfte über diese Spekulationen zu erhalten, schien es naheliegend, andere geeignete Modelle herzustellen und diese biologisch auszuwerten. Das bicyclische System des 3-Benzazocins **3**, das zwei der im Morphin **2** vorhandenen Ringe und die tertiäre Aminfunktion als Ringglied enthält, schien uns für dieses Vorhaben geeignet.

Formelschema I



Dieser Plan schien auch deshalb von Interesse, weil die Körperklasse der 3-Benzazocine bisher in der Literatur [2] nur spärlich und unzugänglich beschrieben wurde.

¹⁾ Seinerzeit technischer Mitarbeiter von Prof. A. Eschenmoser, ETH, Zürich, Schweiz.