

# Über einige Derivate von [2,2]-Paracyclophan mit physiologischer Aktivität<sup>1</sup>

Von

A. Burger\*, D. J. Abraham, J. P. Buckley und W. J. Kinnard

Aus dem Chemischen Institut der Universität von Virginia, Charlottesville, Virginia, USA, und dem Pharmakologischen Institut des College of Pharmacy, Universität Pittsburgh, Pittsburgh 13, Pennsylvania, USA

(Eingegangen am 9. Oktober 1964)

Die Synthese von 4-Dialkylaminoacetyl-[2,2]-paracyclophanen, der entsprechenden Aminoalkohole, von 1-(2-N,N-Diäthylamino-äthoxy)-1-(4-[2,2]-paracyclophan), und 4-([2,2]-Paracyclophanyl)-penicillin wird beschrieben. Eine biologische Auswertung zeigt, daß die Eigenschaften dieser Substanzen, im Vergleich zu denen analoger bekannter Benzolderivate, qualitativ den Erwartungen entsprechen.

The synthesis of 4-dialkylaminoacetyl-[2,2]-paracyclophane derivatives and of the corresponding amino alcohols is described, as well as that of 4-([2,2]paracyclophanyl)-penicillin. Evaluation of these compounds demonstrated that their biological properties are qualitatively like those of analogous known benzene derivatives.

Die chemische Struktur vieler Arzneimittel mit Aktivität in verschiedenen Teilen der zentralen und autonomen Nervensysteme enthält flache — gewöhnlich aromatische — Struktur-Anteile, die mit einer basischen Funktion mittels einer Atomkette verbunden sind. Beispiele dafür sind in der Reihe der bekannten Lokalanästhetika, der antispasmodischen und antihistaminischen Blockierungsmittel, der typischen adrenergischen Amine, der Ganglien blockierenden und der hochwirk-

\* Herrn Professor Dr. *Hermann Bretschneider* zum 60. Geburtstag in Freundschaft gewidmet.

<sup>1</sup> This study was supported, in part, by a Grant, NB-01445, from the Institute of Neurological Diseases and Blindness, National Institutes of Health, U. S. Public Health Service.

samen analgetischen Mittel zu finden<sup>2</sup>. Die Bedeutung solcher ebener Gruppen mag in ihrer Fähigkeit liegen, die reversible Polarbindung der basischen Funktion an Chemoreceptoren durch anchimere *van der Waals*-Bindungen zu stabilisieren, soweit die Gestalt des Moleküls eine hinlängliche Annäherung und Anpassung an das unter seinem Einfluß umgestaltete Receptormolekül gestattet.

Eine Verkleinerung der flachen Anteile der Oberfläche oder eine Abweichung resonanzreicher Anteile mit hoher  $\pi$ -Elektronen-Konzentration vermindert im allgemeinen die Intensität des biologischen Verhaltens in vergleichbaren Prüfungsmethoden<sup>3, 4</sup>. Über den neuropharmakologischen Effekt größerer aromatischer Systeme liegen nur vereinzelte Untersuchungen vor. In einigen Dreiring-Verbindungen ist der aromatische Teil nicht mehr in nur *einer* Ebene, zum Beispiel in Dihydrobenzazepin-Derivaten, wie Imipramine und Desipramine<sup>5</sup>. In diesen Ringen bilden die aromatischen Endringe kaum mehr eine gemeinsame Resonanzstruktur, und dennoch besitzen die Verbindungen scharf ausgeprägte und wertvolle zentralstimulierende Eigenschaften. Es war daher von Interesse, weitere Ringsysteme zu studieren, in denen zwei Benzolringe nicht mehr in derselben Ebene liegen.

[2,2]-Paracyclophan erschien als ein geeignetes Grundgerüst für diesen Zweck. Seine zwei aromatischen Ringe sind unter bedeutender Spannung zusammengedrückt und verbogen<sup>6</sup>. Es kann einfach und unzweideutig monosubstituiert werden<sup>6</sup> und mehrere der schon bekannten Derivate konnten als günstige Ausgangsmaterialien für den Aufbau von Verbindungen mit typischen pharmakophoren Gruppen dienen. Schließlich ist [2,2]-Paracyclophan der am leichtesten zugängliche Cyclophan-Kohlenwasserstoff<sup>7, 8</sup> auf Basis Benzol.

Durch Bromierung von 4-Acetyl-[2,2]-paracyclophan<sup>9</sup> (I) wurde 4-Brom-acetyl-[2,2]-paracyclophan (II) in 72% Ausbeute erhalten. Dimethylamin oder Piperidin wandelten das Bromketon in die ent-

<sup>2</sup> Für eine Diskussion dieser Befunde, siehe Medicinal Chemistry (A. Burger, editor), Kap. 6—9; Interscience Publishers, New York (N. Y.), 1960.

<sup>3</sup> A. Burger, R. T. Standridge, N. E. Stjernström und P. Marchini, J. Med. Pharm. Chem. **4**, 517 (1961).

<sup>4</sup> A. Burger, T. R. Standridge und E. J. Ariens, J. Med. Chem. **6**, 221 (1963).

<sup>5</sup> Siehe J. H. Biel, in Molecular Modification in Drug Design, Adv. in Chem. Ser. **45**, Amer. Chem. Soc., Washington, D. C., 1964, S. 114—139.

<sup>6</sup> D. J. Cram, Rec. Chem. Progr. **20**, 71 (1959).

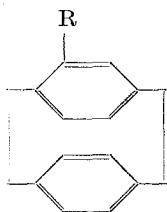
<sup>7</sup> Nach Abschluß dieser Arbeit wurde [2,2]-Paracyclophan auch im Handel erhältlich (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin).

<sup>8</sup> H. E. Winberg, F. S. Fawcett, W. E. Mochel und C. W. Theobald, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 1428 (1960).

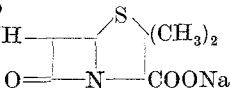
<sup>9</sup> D. J. Cram und N. L. Allinger, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 6289 (1955).

sprechenden Aminoketone (III a, b) um, die darauf mit  $\text{LiAlH}_4$  oder  $\text{NaBH}_4$  zu den entsprechenden Aminoalkoholen (IV a, b) reduziert werden konnten.

Als ein Analoges der bekannten antihistaminischen basischen Benzhydryl-Äther wurde 1-(2-N,N-Diäthylaminoäthoxy)-1-[2,2]-paracyclophanyl-äthan (V) hergestellt.



- I: R =  $\text{COCH}_3$   
 II: R =  $\text{COCH}_2\text{Br}$   
 III a: R =  $\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$   
 b: R =  $\text{COCH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$   
 IV a: R =  $\text{CHOHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$   
 b: R =  $\text{CHOHCH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$

- V: R =  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$   
 VI: R =  $\text{CHOHCH}_3$   
 VII: R =  $\text{CHO}$   
 VIII: R =  $\text{CONH}$  

nyl)-äthan (V) hergestellt. 4-Acetyl-[2,2]-paracyclophan (I) wurde mit  $\text{LiAlH}_4$  zu 1-(4-[2,2]-Paracyclophanyl)-äthanol (VI) reduziert und das Natrium-Derivat dieses Alkohols mit Diäthylaminoäthylchlorid umgesetzt. In V sind die zwei ebenen aromatischen Ringe des Diphenhydramins durch das viel größere Paracyclophangerüst und die kleine Methylgruppe ersetzt.

Eine weite Reihe von Versuchen, die Amphetaminkette,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ , in [2,2]-Paracyclophan einzuführen, verlief ohne eindeutiges Ergebnis. 4-Carboxy-[2,2]-paracyclophan<sup>9</sup> wurde in sein Chlorid verwandelt, und dieses mit Lithium-Aluminium-tri-tert. Butoxyhydrid zum [2,2]-Paracyclophan-4-aldehyd reduziert. Kondensation mit Nitroäthan ergab nur einmal ein Produkt, das als ein Nitropropen-Derivat angesehen werden konnte. Für die Reduktion zu dem Amin stand leider zu wenig Material zur Verfügung.

Aus [2,2]-Paracyclophanyl-4-carbonyl-chlorid und 6-Aminopenicillansäure konnte schließlich das 4-([2,2]-Paracyclophanyl)-penicillin dargestellt werden. Es wurde in Form seines Natriumsalzes (VIII) isoliert. Auf Grund des Befundes<sup>10</sup>, daß 2-Biphenylpenicilline sowohl gegen benzylpenicillin-empfindliche als auch -resistente Staphylokokkenstämme aktiv sind, war zu erwarten, daß VIII sich ähnlich verhalten würde, falls Größe und Beteiligung unparalleler Benzolringe etwas mit diesen Eigenschaften zu tun hätten. Das Natriumsalz VIII wurde von Pro-

<sup>10</sup> J. R. E. Hoover, A. W. Chow, R. J. Stedman, N. M. Hall, H. S. Greenberg, M. M. Dolan und R. J. Ferlauto, J. Med. Chem. 7, 245 (1964).

fessor *Catherine Russell*<sup>11</sup> gegen empfindliche und resistente Staphylokokkenstämme geprüft, und außerdem gegen penicillinresistente Stämme von *Proteus vulgaris*, *Aerobacter aeruginosa* und *Escherichia coli*. Bei Konzentrationen von 1—100 mg/ml erwies sich VIII genau so wirksam, bzw. unwirksam, wie Benzylpenicillin gegen die genannten Mikroorganismen. Alle gramnegativen Organismen waren resistent gegen beide Verbindungen. Jene grampositiven Organismen, die durch Benzylpenicillin gehemmt wurden, wurden auch durch VIII geschädigt; jene, die auf Benzylpenicillin nicht ansprachen, erlitten auch keine Hemmung durch VIII.

Orientierende pharmakologische Prüfungen wurden mit dem Aminoketon-IIIa-Hydrochlorid, dem Aminoalkohol-IVa-Hydrobromid, und dem basischen Äther-V-Hydrochlorid vorgenommen. Die Wirkung dieser drei Verbindungen wurde zuerst am Gesamtverhalten der Ratte studiert. Intraperitoneale Verabreichung von 50 mg/kg von IIIa · HCl und 25—150 mg/kg von IVa · HBr verursachte eine geringe motorische Depression ohne andere wichtige Symptome. Verminderte Aktivität wurde beobachtet, wenn 25—125 mg/kg von V · HCl an Ratten intraperitoneal gegeben wurde. Bei 150 mg/kg traten aber eine *Straubsche* Schwanzreaktion und schwache klonische Konvulsionen auf, ehe eine mäßige Depression der Ratten eintrat. Bei allen Tieren, die mit V · HCl behandelt wurden, schien sich eine Hemmung der Darm- und Harnentleerung bei jeder Dosis zu zeigen.

IIIa · HCl wurde weiterhin auf kardiovaskuläre Aktivitäten an der Ratte und der Katze geprüft. Die Verbindung wurde in Dosen von 10—40 mg/kg intravenös an anästhesierte Ratten, und in einer intravenösen Dosis von 20 mg/kg an eine einzelne Katze verabreicht. Eine leichte blutdrucksenkende Wirkung von 10—15 Min. Dauer war bei allen Dosen wahrzunehmen. Die Kardiovaskularreaktion auf Angiotensin oder Nor-epinephrin in der Katze wurde nicht verändert, aber die Reaktion auf Epinephrin wurde um ca. 35% gedrückt.

Prüfungen des Einflusses von IVa · HBr und V · HCl auf die Hexobarbital-Schlafdauer wurden unternommen, um zu erfahren, ob das Barbiturat eine merkliche Potenzierung oder eine Gegenwirkung verursachte. Die Durchschnitts-Schlafdauer von Mäusen (10 Tiere) nach Hexobarbital (100 mg/kg intraperitoneal) betrug 30,6 Min. Verabreichung von V · HCl (10 mg/kg) 30 Min. vor der Injektion von Hexobarbital verlängerte die Schlafdauer von 8 Tieren auf ungefähr 67 Min. Zwei andere Tiere erwachten erst nach 1½ Stdn. Wurde die Dosis auf

<sup>11</sup> Departments of Clinical Pathology and Microbiology, University of Virginia School of Medicine. Wir danken Frau Professor Dr. *Russell* für ihre Erlaubnis, ihre Resultate zu zitieren.

150 mg/kg gesteigert, waren 6 der 10 Tiere tot vor der Hexobarbitalinjektion. Die übrigen 4 Tiere konnten sich mehr als 3 Stdn. nach der Verabreichung des Hexobarbitals nicht aufrichten. Eine intraperitoneale Gabe von 150 mg/kg IVa · HBr eine halbe Stunde vor Hexobarbital verlängerte die Schlafdauer auf durchschnittlich 105 Min. Offenbar können IV und V die Wirkung von Hexobarbital in subhypnotischen Dosen potenzieren.

Für die Auswertung von IVa und V als Antihistaminika wurden Kaninchen-Dünndarmstreifen in einem Muskelbad nach *Magnus* suspendiert. Spontane Darmkontraktionen wurden durch Verminderung des Calcium-Gehaltes der Badflüssigkeit verhindert. Kontrollkontraktionen wurden durch Zugabe von 160  $\gamma$  Histamin-phosphat pro Gewebepad (60 ml) hervorgerufen. Nach dem Blindversuch mit Histamin wurde die zu testende Substanz dem Bade zugegeben und die Histamingabe wiederholt. Eine Lösung von 250  $\gamma$  IVa · HBr per Bad senkte die Histaminreaktion auf 68% des Kontrollwertes, und 1,0 mg IVa · HBr per Bad brachte die Kontraktion auf 9% der Kontrollkontraktion herab. Verbindung V · HCl (500  $\gamma$  per 60 ml) rief gleichermaßen eine Kontraktion hervor, die ungefähr 68% der Histamin-Kontrollkontraktion entsprach; 1,5 mg per 60 ml Bad brachte dies auf 6% der Kontrolle herunter. Diese Werte sind mit einer Dosis von 0,4  $\gamma$  Diphenhydramin per 60 ml vergleichbar, welche die Histaminreaktion um 86% reduzierte.

Zur anti-cholinergischen Auswertung von IVa und V im *Magnus*-Bad wurde der Darm mit 60  $\gamma$  Acetylcholin per 60 ml Bad gereizt. Dieser Reiz wurde durch verschiedene Dosen der zu testenden Verbindungen blockiert. Für IVa · HBr (250  $\gamma$  per Bad) war der Acetylcholineffekt auf ca. 47% des Kontrollwertes vermindert, und 1,0 mg per 60 ml brachte dies weiter auf 8% des Kontrollwertes herab. Für V · HCl waren 150  $\gamma$  per 60 ml nötig, um die normale Acetylcholinkontrolle auf 68% ihres Wertes herabzusetzen, während 1,5 mg den normalen Acetylcholineffekt um 50% verminderte. Die anticholinergischen Werte dieser beiden Verbindungen sind mit einer Dosis von 10  $\gamma$  Atropinsulfat per 60 ml Bad zu vergleichen, die den Acetylcholinreiz auf 8% des Kontrollwertes reduzierte.

Man kann also schließen, daß IVa und V anticholinergische und antihistaminische Eigenschaften besitzen. Weitere pharmakologische Versuche, die jetzt laufen, werden diese Befunde erhärten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Phenyl- oder Biphenylgruppen in typischen, biologisch aktiven Verbindungen durch [2,2]-Paracyclophan ersetzt werden können, ohne qualitativ ihre Aktivität in diversen Test-Systemen einzubüßen. Dies gibt zur Hoffnung Anlaß, daß ähnliche teilweise aromatische Ringgerüste als Grundstrukturen für neue Arzneimittel in Betracht gezogen werden können.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden auf einem *Fisher-Johns*-Block bestimmt und sind korrigiert. IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Infracord gemessen. Die Mikroanalysen wurden von Galbraith Laboratories, Knoxville, Tennessee, ausgeführt.

1. Die Herstellung von [2,2]-Paracyclophan (I) wurde im Rahmen der Angaben von *Winberg*<sup>8</sup> ausgebaut. Ausgehend von 200 g *p*-Methylbenzyltrimethylammonium-Chlorid wurde der heiße Reaktionsbrei nach der Literaturvorschrift filtriert, das wäßrige Filtrat von der organischen Schicht abgetrennt und die letztere filtriert, falls sich etwas festes Paracyclophan abschied. Das feuchte Produkt wurde mit zehn 500 ml-Anteilen Toluol ausgekocht, heiß filtriert und fester Kohlenwasserstoff, der sich nach der Filtration abschied, abgesaugt. Das Toluol wurde von etwas Wasser getrennt und eingengt. Das kristallisierende [2,2]-Paracyclophan wurde mit Aceton gewaschen, Schmp. 283—285° (geschlossenes Röhrchen); Lit.: Schmp. 283 bis 285° (verschlossenes Röhrchen). Ausb. 10—18% d. Th.

### 2. 4-Bromacetyl-[2,2]-paracyclophan (II)

Eine auf 0° gekühlte Lösung von 1,0 g (4 mMole) 4-Acetyl-[2,2]-paracyclophan<sup>9</sup> in 100 ml absol. Äther wurde unter Rühren mit ca. 5 mg wasserfr. AlCl<sub>3</sub> und dann mit 0,64 g (4 mMole) Br<sub>2</sub> behandelt. Es wurde 20—30 Min. gerührt, der Äther verjagt und der Rückstand mit Wasser und Petroläther gewaschen. Kristallisieren aus Methanol ergab 0,95 g (72% d. Th.) II, Schmp. 113—115°. Eine analysenreine Probe ergab sich durch Sublimation bei 0,1 mm.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrO. Ber. C 65,65, H 5,21. Gef. C 65,97, H 5,59.

### 3. 4-Piperidinoacetyl-[2,2]-paracyclophan (IIIb)

Zu einer Lösung von 0,9 g (2,7 mMole) 4-Bromacetyl-[2,2]-paracyclophan in 18 ml Äther oder Benzol fügte man 1,1 g (14 mMole) Piperidin. Am nächsten Morgen wurde das Gemisch mit Wasser ausgezogen, das Lösungsmittel getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und verdampft. Der Rückstand wurde mit äther. HBr in das *Bromhydrat* übergeführt, Schmp. 263—265°, Ausb. 0,6 g (57% d. Th.). Es wurde mit Essigester gewaschen und aus Methanol—Äther umkristallisiert. Schmp. 268—276°. IR-Absorption bei 5,95 μ (C=O).

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO · HBr. Ber. C 66,72, H 6,76. Gef. C 66,95, H 6,69.

### 4. 4-Dimethylaminoacetyl-[2,2]-paracyclophan (IIIa)

Diese Verbindung wurde auf ähnliche Weise hergestellt unter Reaktion mit einem großen Überschuß einer benzol. Lösung von Dimethylamin. Das *Bromhydrat* kristallisierte am Methanol—Äther. Es war hygroskopisch, Schmp. 253—254° (Erweichung bei 245°), IR-Absorption bei 6,0 μ.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO · HBr. Ber. C 64,17, H 6,46. Gef. C 64,25, H 6,28.

### 5. 4-[1-Hydroxy-2-(*N,N*-dimethylamino)-äthyl]-[2,2]-paracyclophan (IVa)

Rohes IIIa, aus 3,2 g II erhalten, wurde in absol. Äther gelöst und mit überschüss. LiAlH<sub>4</sub> (1,5 g) reduziert. Nach 2stdg. Rühren bei 25° wurden 2 ml Wasser und darauf 3,5 ml 10proz. NaOH zugesetzt; das Gemisch wurde abgesogen und der Filterkuchen mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), mit äther. HBr neutralisiert, und das

viskose Salz bei 0° absetzen gelassen. Das Lösungsmittel wurde dekantiert, das klebrige Salz mit Äther gewaschen und erst aus Wasser, dann aus Essigester kristallisiert. Ausb. 0,75 g, Schmp. 103—107°; IR-Absorption bei 3,05  $\mu$  (keine C=O-Bande). Die Analysenwerte lagen zwischen denen eines Mono- und Dihydrats. Trocknen bei 100° (0,3 mm) erhöhte den Schmp. auf über 106°, aber das Salz zersetzte sich während des Trocknens. Die Base IVa wurde mit verd. NaOH freigesetzt und aufgearbeitet, getrocknet und 2mal bei 0,3 mm sublimiert. Schmp. 78—90°.

$C_{20}H_{25}NO$ . Ber. C 81,31, H 8,53. Gef. C 81,16, H 8,21.

Reduktion des Aminoketons mit  $NaBH_4$  in Methanol unter Rühren bei pH 8 lieferte denselben Aminoalkohol.

#### 6. 4-(1-Hydroxy-2-piperidinoäthyl)-[2,2]-paracyclophan (IVb)

Eine Lösung von 0,6 g (1,5 mMole) IVb-Bromhydrat in 20 ml heißem Methanol wurde mit wäbr. NaOH auf pH 8 eingestellt und genug Methanol zugegeben, um das ausgeschiedene Salz zu lösen. Zu dieser Lösung wurde unter Rühren ein Überschuß (0,3 g)  $NaBH_4$  zugesetzt und das Rühren bei 26° 3 Stdn. fortgesetzt. Ein gleiches Volumen Wasser wurde zugefügt, die Lösung auf pH 7 gebracht, das Methanol unter vermindertem Druck vertrieben und die Emulsion mit Äther ausgezogen. Der getrocknete Ätherauszug wurde mit äther. HBr neutralisiert, das ausgeschiedene Bromhydrat mit etwas Methanol angerieben und bei 0° erstarren gelassen. Nach Umkristallisieren aus Essigester hatten die farblosen Kristalle den Schmp. 265—267° (Sintern bei 260°); IR-Absorption bei 3,1  $\mu$ , keine C=O-Bande.

$C_{23}H_{29}NO \cdot HBr$ . Ber. C 66,35, H 7,21. Gef. C 66,32, H 7,44.

#### 7. 1-(2-N,N-Diäthylaminoäthoxy)-1-(4-[2,2]-paracyclophan-yl)-äthan (V)

Ein Gemisch von 4,0 g (16 mMole) I, 40 ml wasserfr. Äther und 1,0 g  $LiAlH_4$  wurde 2 Stdn. gerührt und darauf mit verd. HCl zersetzt. Die Ätherlösung wurde mit  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und verdampft. Der Rückstand (VI) kristallisierte aus Hexan, Ausb. 2,52 g (62,5% d. Th.), Schmp. 95—100°. Er wurde nicht weiter gereinigt, sondern in 50 ml trockenem Toluol gelöst und mit 0,70 g (15 mMole) 50proz. NaH (in Paraffinöl) für 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurden 2,0 g (15 mMole)  $\beta$ -Diäthylaminoäthylchlorid zugesetzt und die Lösung wurde weitere 15 Stdn. gekocht. Anorganische Bestandteile wurden abgesaugt, mit Toluol gewaschen und das Lösungsmittel bei 65° unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde in Äther aufgenommen, 2mal mit verd. HCl ausgezogen, die vereinigten sauren Waschlösungen mit Äther extrahiert und gekühlt. Das Chlorhydrat kristallisierte beim Stehen aus. Nach Umkristallisieren aus Äthanol—Äther: Schmp. 185—186°; Ausb. 0,9 g (29% d. Th.).

$C_{24}H_{33}NO \cdot HCl$ . Ber. C 74,29, H 8,83. Gef. C 74,08, H 9,01.

#### 8. [2,2]-Paracyclophan-4-aldehyd (VII)

Das Ausgangsmaterial, [2,2]-Paracyclophan-4-carbonsäure, wurde nach Literaturangaben<sup>9</sup> hergestellt, aber statt Dioxan wurde vorzugsweise Dimethylformamid verwendet. Die Säure (4,9 g) wurde 2 Stdn. mit 23 ml  $SOCl_2$  stehen gelassen, die Lösung im Vak. eingeengt und 2mal durch Vakuum-

destillation mit Benzol von  $\text{SOCl}_2$  befreit. Das Rohchlorid wurde in 50 ml Diäthylenglykol-dimethyläther aufgelöst, auf  $-78^\circ$  unter  $\text{N}_2$  gekühlt und unter Rühren langsam mit 1,25 g Lithium-aluminium-tris-*tert.*-butoxy-hydrid behandelt. Das Gemisch wurde bei  $-78^\circ$  30 Min. gerührt, während  $1-1\frac{1}{2}$  Stdn. auf  $25^\circ$  sich erwärmen gelassen und in überschüssige kalte verd.  $\text{HCl}$  gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen, der Ätherauszug mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und dann mit Wasser extrahiert und verdampft. Das Rohprodukt VII (4,2 g) schmolz bei  $140-144^\circ$  und dieser Schmp. blieb konstant nach drei Sublimationen bei 0,3 mm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ . Ber. C 86,40, H 6,83. Gef. C 86,20, H 6,81.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei  $241-242^\circ$  unter Zersetzung.

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$ . Ber. C 66,34, H 4,84. Gef. C 66,12, H 5,00.

#### 9. 4-([2,2]-Paracyclophan-yl)-penicillin-Natriumsalz (VIII)

Ein Gemisch von 1,3 g (6 mMole) 6-Aminopenicillansäure, 1,57 g (16 mMole) Triäthylamin und 15 ml wasserfr.  $\text{CHCl}_3$  wurde unter Rühren auf  $5^\circ$  gekühlt. Eine  $\text{CHCl}_3$ -Lösung von [2,2]-Paracyclophan-4-carbonsäurechlorid (aus 1,5 g [5,9 mMole] Carbonsäure wie oben angegeben) wurde langsam zugesetzt und das Gemisch bei  $26^\circ$  3 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde Wasser (40 ml) zugegeben, auf  $10^\circ$  gekühlt und mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf pH 2 mittels eines Glaselektroden-pH-Meters eingestellt. Die beiden Schichten wurden getrennt, die wäßrige Schichte mit 10 ml  $\text{CHCl}_3$  gewaschen und die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung mit 50 ml Wasser bei  $10^\circ$  verrührt, wobei das pH mit 5proz.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  auf 9,0 gebracht wurde. Diese wäßrige Lösung wurde abzentrifugiert, mit 50 ml Äther gewaschen, mit 100 ml Äther überschichtet, auf  $10^\circ$  gekühlt, gerührt und mit verd.  $\text{HCl}$  angesäuert. Die abgetrennte wäßrige Schicht wurde rasch mit 50 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden 2mal mit 15 ml Wasser gewaschen, getrocknet und sofort unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in ein wenig Methanol bei  $5^\circ$  gelöst und mit methanol.  $\text{NaOCH}_3$  bis zu pH 6,5—6,8 titriert. Auf Zusatz von genug Diisopropyläther fiel das Natriumsalz aus und wurde aus Methanol—Isopropyläther umgefällt. Es wog 0,4 g, Schmp.  $215-216^\circ$  (nach Dunkelwerden und Sintern); IR-Absorption  $5,6 \mu$  (Lactam).

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S} \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 60,10, H 5,65. Gef. C 60,04, H 5,83.