

Synthesen an Ansabrücken von (2,5)-Pyridinophanen II

Heterophane, 3. Mitteilung¹

Hellmuth Reinshagen, Gerhard Schulz und Anton Stütz*

Sandoz Forschungsinstitut, A-1235 Wien, Österreich

(Eingegangen 11. Oktober 1978. Angenommen 27. November 1978)

Syntheses on Ansabridges of (2,5)-Pyridinophanes II. Heterophanes, 3.

Studies were made on synthetic transformations of the ansa-bridge in (2,5)-pyridinophanes. Functionalisation in position 1 is achieved by treatment of (2,5)-pyridinophane-*N*-Oxide with acetic anhydride. It is shown that both ends of the bridge can be manipulated selectively and independently. As was shown by NMR-spectroscopy, the internal rotation of the pyridin nucleus depends on the ring size and the substitution.

(*Keywords: Ansa-bridge functionalisation; Internal rotation; Pyridophanes*)

Einleitung

Die Chemie der Ansaverbindungen mit homoaromatischen² und besonders in jüngster Zeit mit heteroaromatischen³ Kernen wird mit großer Intensität bearbeitet. Vergleichsweise gering sind jedoch noch die Kenntnisse über synthetische Manipulationen an bzw. in der Ansabrücke.

Die von *Gerlach* und *Huber*⁴ synthetisierten [*n*] (2,5)-Pyridinophane erschienen uns als Modellverbindungen geeignet, die synthetischen Möglichkeiten an den Enden von Ansabrücken abzutasten.

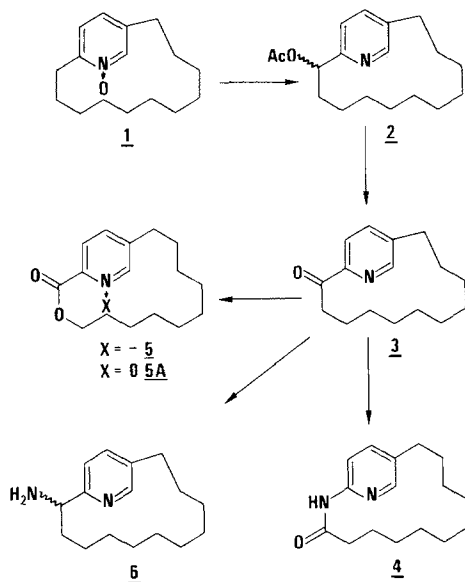
In der vorangegangenen Arbeit¹ berichteten wir über erste Bemühungen, die Reaktivität der Ketogruppe von [11] (2,5)-Pyridinophanon-11 zur Umwandlung zu Lactamen („Ansa-Nikotinamid“), Tetrazolen, Lactonen und anderen funktionellen Gruppen zu nützen.

Synthesen

Die Reaktion von 2-Alkylpyridin-*N*-Oxiden mit Säureanhydrid ist eine Standardmethode⁵ zur Herstellung von 2-Acyloxyalkylpyridinen und wurde beispielsweise von *Büchi*⁶ bei der Synthese von Muskopyridin

angewendet. Im Fall der [*n*] (2,5)-Pyridinophan-*n*-one bietet sich somit die Möglichkeit, funktionelle Gruppen in Stellung 1 einzuführen und unter Ausnützung der Reaktivität der Ketogruppe in Stellung *n* wahlweise beide Enden der Ansabrücke zu variieren.

Schema 1

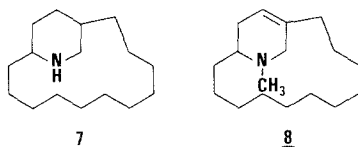


Wir erhielten [11] (2,5)-Pyridinophan-*N*-oxid (**1**) in nahezu quantitativer Ausbeute durch Behandlung des schon von *Gerlach* und *Huber* hergestellten entsprechenden Pyridinophans mit *m*-Cl-Perbenzoesäure. Erhitzen mit Acetanhydrid führte glatt zum Stereoisomerengemisch des Acetats **2**, das — nach Hydrolyse — mit Chromtrioxyd/Pyridin zum Keton **3** in 41%iger Ausbeute oxydiert wurde. Die an [11] (2,5)-Pyridinophanon-11 gewonnenen Erfahrungen¹ ließen sich auf **3** übertragen:

So sind durch *Baeyer-Villiger*-Oxidation die Lactone **5** bzw. **5A** und nach Oximierung und *Beckmann*umlagerung mit PCl_5 in Ether das Lactam **4** gut zugänglich. Das Amin **6** wird durch NaCNBH_3 -Reduktion in Gegenwart von NH_4OAc direkt aus dem Keton **3** erhalten.

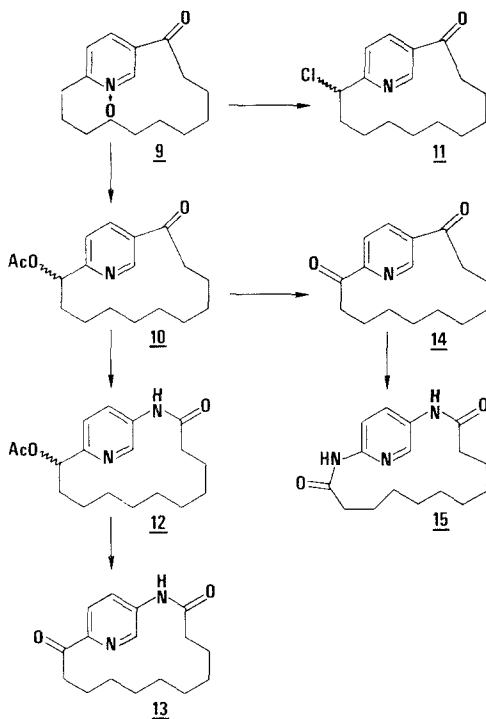
Vollständige oder partielle Reduktion machen Ansapiperidine wie **7** bzw. Ansatetrahydropyridine wie **8** nach Standardverfahren in guten Ausbeuten herstellbar.

Wir wandten uns nun der Möglichkeit der Variation an beiden Enden der Ansaubücke zu. Die Ergebnisse dieser Bemühungen sind im Schema 2 zusammengestellt.



Durch vorsichtig kontrollierte Oxidation von [11] (2,5)-Pyridinophanon-11 mit äquivalenter Menge *m*-Cl-Perbenzoesäure kann die *Baeyer-Villiger*-Oxidation als Konkurrenzreaktion unterdrückt und das *N*-Oxid **9** mit quantitativer Ausbeute erhalten werden. Erhitzen mit Acetanhydrid führt zu [11] (2,5)-Pyridinophan-1-acetoxy-11-on (**10**); verwendet man hingegen Acetylchlorid, so wird die analoge Chlorverbindung **11** erhalten (Schema 2).

Schema 2



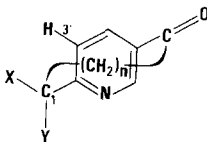
Oximierung der Carbonylgruppe in **10**, anschließende *Beckmann*-lagerung zu **12**, Hydrolyse und Oxidation ergeben ein Heterophan, das an beiden Enden der Ansabrücke verschieden funktionalisiert und selektiv weitertransformierbar ist. Das aus **10** erhaltene Diketon **14** liefert nach einer doppelten *Beckmann*-umlagerung der entsprechenden Dioxime in bescheidener Ausbeute das Dilactam **15**.

Abhängigkeit der inneren Rotation des Pyridinringes in $[n]$ -(2,5)-Pyridinophanen von der Zahl der Brückenglieder n und der Substitution

Gerlach und *Huber*⁴ beschreiben, daß sich bei der Reduktion der $[n]$ -(2,5)-Pyridinophan- n -one mit LiAlH_4 Gemische der diastereomeren $[n]$ -(2,5)-Pyridinophan- n -ole bilden. Die daraus gewonnenen diastereomeren Acetate ließen sich erst ab $n \leq 10$ dünn-schichtchromatographisch trennen. Solange $n < 12$ ist, kann man in den bei Raumtemperatur aufgenommenen NMR-Spektren die beiden Diastereomeren an ihren unterschiedlichen NMR-Signalen erkennen. Dagegen ist beim $[12]$ -(2,5)-Pyridinophan-12-ol die Umwandlung der Diastereomeren durch interne Rotation des Pyridinringes bereits bei Raumtemperatur so rasch, daß auch im NMR-Spektrum nur mehr die Signale einer Verbindung erkennbar sind.

Auch wir beobachteten bei der Bildung von **2**, **10** und **11** im NMR-Spektrum das Auftreten von Diastereomeren, die sich chromatographisch nicht trennen ließen. Die Untersuchung der NMR-Spektren bei höherer Temperatur zeigte, daß sich die Diastereomeren durch Rotation des Pyridinringes ineinander umwandeln.

Bei 30° in Dideutero-tetrachlorethan liegen die Diastereomeren von **2**, **10** und **11** jeweils als 2:1-Gemisch vor, wobei die *die* Form überwiegt, in der der Substituent *trans*-ständig zum Pyridin N-Atom angeordnet ist. Diese Zuordnung wurde auf Grund der unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der H-Atome am C-3' des Pyridinringes und des H-Atoms an C-1 getroffen. Das H-Atom an C-3' sollte in **11 A** wegen der nahezu parallelen Anordnung des Substituenten deutlich zu tieferem Feld verschoben werden. In Cyclohexanen beobachtet man z. B. bei 1-3-diaxialer Anordnung eines Cl-Atoms eine Entschirmung um etwa 0,6 ppm⁷.



10 A	$n = 9$	$X = \text{OAc}$	$Y = \text{H}$
B	$n = 9$	$X = \text{H}$	$Y = \text{OAc}$
11 A	$n = 9$	$X = \text{Cl}$	$Y = \text{H}$
B	$n = 9$	$X = \text{H}$	$Y = \text{Cl}$
16⁴	$n = 7$	$X = \text{H}$	$Y = \text{H}$
17⁴	$n = 9$	$X = \text{H}$	$Y = \text{H}$
18⁴	$n = 10$	$X = \text{H}$	$Y = \text{H}$

Der Effekt der Acetat-Gruppe ist weniger eindeutig. In allen drei Verbindungen kann man jedoch erwarten, daß das Signal des H-Atoms an C-1, das bei tieferem Feld liegt, zu der Form gehört, in der das H-Atom *cis*-ständig zum Pyridin-N-Atom angeordnet ist (Tabelle 1).

In den NMR-Spektren von **10** und **11** beobachtet man bereits ab 30 °C eine merkliche Linienverbreiterung, bei 60 °C koaleszieren die beiden Acetatsignale von **10**, und bei 120 °C erhält man wieder scharfe Signale. Bei **2** dagegen kann man erst oberhalb 70 °C eine

Tabelle 1. NMR; δ in ppm; in CDCl₂CDCl₂ (TMS)

	δ H-3'	H-4'	H-6'	OAc	H-1
2 A	7,28	7,54	8,38	2,13	5,79 dd (4 und 7 Hz)
2 B	7,17	7,46	8,50	2,08	5,45 dd (5 und 9 Hz)
10 A	7,47	8,05	8,94	2,16	5,91 t (2 \times 5,5 Hz)
10 B	7,37	8,00	9,04	2,09	5,52 t (2 \times 7 Hz)
10 bei 120°	7,50	8,08	9,02	2,18	5,94
11 A	7,86	8,15	8,92	—	5,19 dd (4 + 8 Hz)
11 B	7,34	8,04	9,16	—	4,83 t (2 \times 8)
11 bei 120°	7,74	8,13	9,03	—	5,17

Linienverbreiterung erkennen und die Koaleszenz der Acetatsignale tritt bei etwa 100 °C ein. Dies bedeutet, daß in den [11](2,5)-Pyridinophan-11-onen die Rotation des Pyridinringes gegenüber den entsprechenden Pyridinophanen deutlich erleichtert ist und vergleichbare Rotationsgeschwindigkeiten bereits bei um etwa 40 °C tieferer Temperatur erreicht werden.

Die [*n*](2,5)-Pyridinophan-*n*-one würden, sofern keine innere Rotation des Pyridinringes möglich wäre, optische Antipoden bilden, die H-Atome an den C-Atomen der Brücke wären diastereotop. Da diastereotope Liganden sich in ihrer chemischen Verschiebung unterscheiden, kann auch bei den [*n*](2,5)-Pyridinophanen das NMR-Spektrum benützt werden, um die Rotation des Pyridinringes zu untersuchen, denn bei der Rotation des Pyridinringes gehen die Antipoden ineinander über und die diastereotopen Liganden werden identisch.

Im NMR-Spektrum des [9](2,5)-Pyridinophan-9-on (**16**) behalten die Signale der H-Atome an C-8 bis 130 °C ihre unterschiedliche chemische Verschiebung, d. h. es ist bei dieser Temperatur noch keine Rotation des Pyridinringes erkennbar. Beim [12](2,5)-Pyridinophan-

12-on (**18**) beobachtet man dagegen bei Raumtemperatur nur jeweils ein Triplett für die H-Atome an C-1 und C-11. Erst ab -20°C tritt eine Verbreiterung dieser Signale ein.

Die Pyridinophane mit einer 11gliedrigen Brücke nehmen eine

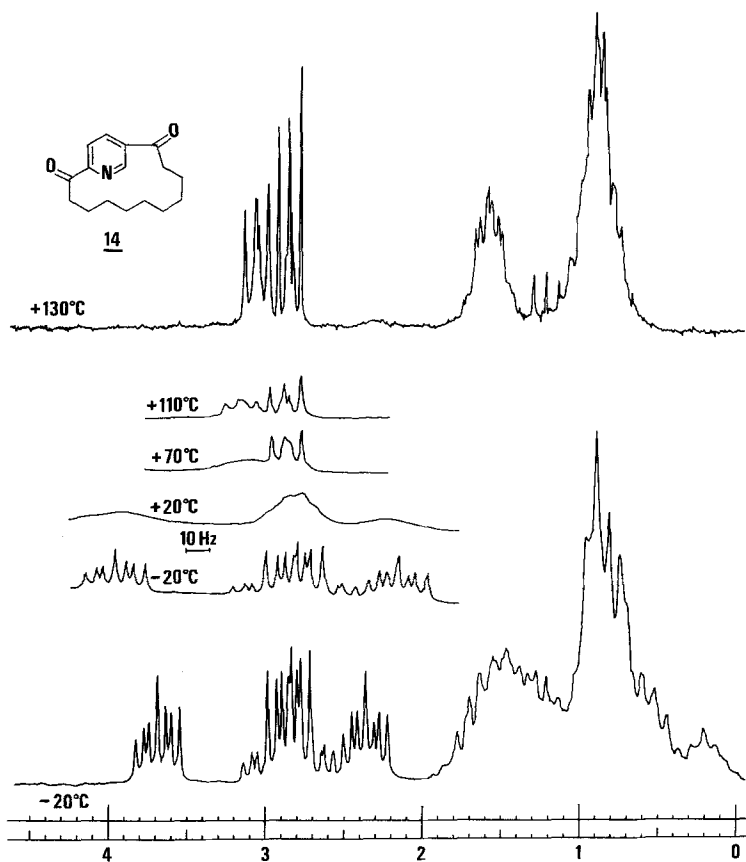


Abb. 1. Abhängigkeit des NMR-Spektrums von **14** von der Temperatur (-20° und $+20^{\circ}$ in CD_2Cl_2 ; $+70^{\circ}$, $+110^{\circ}$ und $+130^{\circ}$ in $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$)

Zwischenstellung ein. Sowohl bei **17**, wie auch bei **3** und **14** beobachtet man bei 30°C unterschiedliche chemische Verschiebungen für die beiden H-Atome neben den Carbonylgruppen. Im Fall der 1-Keto-Verbindungen sind diese Unterschiede besonders groß, bedingt durch die Nähe des Pyridin-N-Atoms zu einem der H-Atome an C-2. Das Temperaturverhalten der NMR-Spektren von **17** und **3** läßt erkennen,

Tabelle 2. NMR; δ in ppm; J in Hz; 90 MHz; unter 20° in CD₂Cl₂ über 30° in CDCl₂—CDCl₂

16	δ H-1 \approx H-1' \approx 2,93 Keine Linienverbreiterung 130 °C	bis	δ H-8 = 2,76 $J_{8,8'} = -14$ H-8' = 2,60 $8,7 = 5 + 7$ $8',7 = 5 + 8$
17	H-1, H-1', H-10 und H-10': Multiplett 2,60—3,20 Koaleszenz bei etwa 80 °C: bei 130 °C zwei Triplets bei 2,90 und 2,96		
3	δ H-2 = 3,97 $J_{2,2'} = -11,5$ H-2' = 2,38 $2,3 = 5 + 10$ $2',3 = 4,5 + 6$ Koaleszenz bei etwa 100 °C		δ H-11 ab 70 °C Triplett bei 2,76
14	δ H-2 = 3,68 $J_{2,2'} = -12,5$ H-2' = 2,36 $2,3 = 5 + 7,5$ $2',3 = 5 + 8$ Koaleszenz bei etwa 60 °C		δ H-10 = 2,96 $J_{10,10'} = -13,7$ 10' = 2,73 $10,9 = 5 + 8,5$ $10',9 = 5,5 + 7$ Koaleszenz bei etwa 20 °C
9	δ H-1 = 3,58 $J_{1,1'} = 12,5$ H-1 = 2,44 $1,2 = 3,5 + 5$ $1',2 = 4,5 + 10$ Keine Linienverbreiterung 120 °C	bis	δ H-10 = 2,94 $J_{10,10'} = -12,8$ 10' = 2,74 $10,9 = 5,7 + 8,2$ $10',9 = 5,3 + 6,5$
18	δ H-1 = 2,97 Triplett		δ H-11 = 2,90 Triplett

daß in beiden Verbindungen die Rotation des Pyridinringes etwa gleich leicht erfolgt. Im Spektrum von **14** (Abb. 1) tritt die Signalverbreiterung etwa bei 50 °C tieferer Temperatur ein als bei **3**. Die Einführung einer zweiten Carbonylgruppe in die Brücke des Pyridinophans erniedrigt also nochmals die Energiebarriere der Rotation.

Umgekehrt sollte durch eine Substitution am Pyridinring die Drehbarkeit des Ringes unter der 11gliedrigen Brücke erschwert oder aufgehoben werden. Tatsächlich beobachtet man bei **9** bis 120 °C keine Änderung des Spektrums, die auf die Rotation des Pyridinringes zurückgeführt werden kann (Tabelle 2).

Dank

Wir danken Frä. W. Granitzer und Herrn J. Reiter für ihre engagierte und kompetente experimentelle Mitarbeit. Die Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie, die Massenspektren von Herrn Dr. A. Nikiforov und Herrn H. Bieler am Institut für Organische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte ($^{\circ}\text{C}$) wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop ermittelt und sind nicht korrigiert. Zur Schichtchromatographie wurde Kieselgel G, zur Säulenchromatographie Kieselgel (0,05—0,2 mm, Merck) verwendet.

Unter „üblicher Aufarbeitung“ verstehen wir: Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 anh. und Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum. Die Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer 421 (Perkin-Elmer), den NMR-Spektrometern HA 100 (Varian) und Bruker WH 90 aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, wurden CH_3OH für die UV-, CHCl_3 für die IR- und CDCl_3 für die NMR-Spektroskopie als Lösungsmittel verwendet. Die NMR-Daten werden in δ -Werten gegen *TMS* angeführt. Sämtliche Analysen entsprechen den geforderten Werte und sind nicht angeführt.

[11] (2,5)-Pyridinophan-14-oxid⁸ (**1**, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$)

2 g [11] (2,5)-Pyridinophan⁴ (8,6 mmol) und 2,9 g (16,8 mmol) *m*-Cl-Perbenzoesäure, in Benzol gelöst, wurden über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mehrmals mit NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und wie üblich aufgearbeitet: Es verblieben 2,1 g ($\sim 100\%$) **1**. Schmp. 54—56 $^{\circ}\text{C}$.

UV: 223 nm (ϵ 23 200), 263 nm (9 810).

NMR: 8,14 (d, $J = 1,5$, 1 H, H-6'), 7,16 (d, $J = 8$, 1 H, H-3'), 7,03 (dd, $J = 1,5$ und 8, 1 H, H-4'), 3,56 (m, 1 H, H-1 a), 2,57 (m, 2 H, H-11), 2,36 (m, 1 H, H-1 b), 0,6—2,2 (m, 18 H).

1-Acetoxy-[11] (2,5)-pyridinophan (**2**, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2$)

6 g **1** wurden in 100 ml Essigsäureanhydrid etwa 6 h auf 100 $^{\circ}$ erhitzt. Nachher wurde im Vakuum eingeengt, zwischen CHCl_3 und wäßriger NaHCO_3 -Lösung verteilt. Der nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rückstand (7 g, quant.) kann direkt weiter umgesetzt werden. Zur analytischen Reinigung wurde chromatographiert (Benzol:Essigester = 4:1) und 5,4 g **2** (78 %) vom Schmp. 54—57 $^{\circ}\text{C}$ erhalten.

IR: 1730 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1230 und 1030 ($\nu_{\text{C}-\text{O}}$).

NMR: 8,60 (d, $J = 2$, 1/2 H, H-6' von **B**), 8,46 (d, $J = 2$, 1/2 H, H-6' von **A**), 7,52 (m, 1 H, H-4' von **A** und **B**), 7,34 (d, $J = 8$, 1/2 H, H-3' von **A**), 7,22 (d, $J = 8$, 1/2 H, H-3' von **B**), 5,95 (dd, $J = 3,5$ und 7, 1/2 H, H-1 von **A**), 5,57 (dd, $J = 5$ und 8, 1/2 H, H-1 von **B**), 2,4—2,9 (2 H, H-11), 2,17 (s, 3/2 H, OAc von **A**), 2,12 (s, 3/2 H, OAc von **B**), 0,5—2,1 (18 H).

MS (30 $^{\circ}\text{C}$): 289 (16%; *M*), 247 (30), 246 (100; *M*— COCH_3), 230 (18; *M*—OAc), 156 (14), 139 (17), 134 (18), 121 (11).

[11] (2,5)-Pyridinophan-1-on (**3**, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$)

40 g **2** und 8,2 g KOH in 200 ml Ethanol wurden über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt und wie üblich aufgearbeitet. Das so erhaltene [11] (2,5)-Pyridinophan-1-ol (34 g quant., $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$) wurde direkt zur Oxydation eingesetzt. In eine Mischung von 21 CH_2Cl_2 und 133 ml Pyridin wurde bei Eisbadtemperatur unter Rühren 82 g CrO_3 portionsweise zugesetzt. Nach 15 min wurden 34 g des oben erhaltenen Alkohols zugesetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die organische Phase abdekantiert, der Rückstand mit Ether ausgekocht und die vereinigten organischen Phasen wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (16 g) wurde über Kieselgel

(Benzol:Essigester = 4:1) chromatographiert und 13,9 g **3** (41%) erhalten. Schmp. 61—64 °C (Ethanol/Wasser).

UV: 244 nm (749), 271 (5340).

IR (CDCl₃): 1685 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

NMR: 8,58 (d, *J* = 2, 1 H, H-6'), 7,84 (d, *J* = 8, 1 H, H-3'), 7,62 (dd, *J* = 2 und 8, 1 H, H-4'), 3,96 (ddd, *J* = 5, 10 und 11, 1 H, H-2 a), 2,6—2,9 (m, 2 H, H-11), 2,38 (ddd, *J* = 5, 6 und 11, 1 H, H-2 b), 0,4—2,0 (16 H).

MS: 245 (26%; *M*), 218 (23), 217 (100; *M*—CO), 216 (23), 174 (23), 160 (40), 146 (43), 133 (89), 132 (33), 119 (26), 91 (23).

1-Aza-[12] (2,5)-Pyridinophan-2-on (4, C₁₆H₂₄N₂O)

2,76 g **3** wurden in der vorigen Arbeit unter **2**¹ beschrieben umgesetzt und anschließend der Beckmannumlagerung unterworfen.

[11] *(2,5)-Pyridinophan-1-on-oxim (C₁₆H₂₄N₂O)*

2,35 g (92%), Schmp. 164—170 °C (Benzol/Petrolether).

Ausgehend von 500 mg Oxim wurden 480 mg **4** (96%) erhalten. Schmp. 145—148 °C (Benzol).

UV: 234 nm (9100), 276 (3360).

IR: 3380 cm⁻¹ (ν_{N—H}), 1665 (Amid I).

NMR: 8,26 (d, *J* = 2, 1 H, H-6'), 7,64 (dd, *J* = 2 und 8, 1 H, H-4'), 7,42 (d, *J* = 8, 1 H, H-3'), 2,5—2,8 (m, 4 H), H-3 und H-12), 0,6—1,8 (16 H).

MS (30 °C): 260 (56%; *M*), 259 (22; *M*—H), 232 (16; *M*—CO), 231 (15), 217 (16), 191 (22), 175 (30), 162 (33), 121 (36), 108 (40), 107 (100).

2-Oxa-[12] (2,5)-pyridinophan-1-on (5, C₁₆H₂₃NO₂)

2-Oxa-[12] (2,5)-pyridinophan-1-on-15-oxid (5 A, C₁₆H₁₃NO₃)

280 mg **3** wurden wie in der vorigen Arbeit unter **7** bzw. **7 A**¹ beschrieben mit Trifluorperessigsäure oxidiert und chromatographisch getrennt.

5: 150 mg (50%) Schmp. 50—52 °C.

UV: 234 nm (8790), 271 (4940).

IR: 1720 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

NMR: 8,60 (d, *J* = 2, 1 H, H-6'), 7,97 (d, *J* = 8, 1 H, H-3'), 7,61 (dd, *J* = 2 und 8, 1 H, H-4'), 4,55 (br, 2 H, H-3), 2,78 (t, *J* = 6, 2 H, H-12), 0,6—1,9 (16 H).

MS (30 °C): 261 (27%; *M*), 260 (5; *M*—H), 218 (27), 217 (30), 204 (22), 146 (33), 106 (100), 93 (73).

5 A: 50 mg (16%) Schmp. 95—98 °C.

UV: 226 nm (16700), 272 (11300).

IR: 1730 cm⁻¹ (ν_{C=O}), 1400 (ν_{N—O}).

NMR: 8,16 (d, *J* = 1,5, 1 H, H-6'), 7,50 (d, *J* = 8, 1 H, H-3'), 7,18 (dd, *J* = 1,5 und 8, 1 H, H-4'), 4,60 (ddd, *J* = 5,6 und 11, 1 H, H-3 a), 4,30 (ddd, *J* = 5, 6 und 11, 1 H, H-3 b), 2,70 (t, *J* = 6, 2 H, H-12), 0,5—1,9 (16 H).

MS (60 °C): 277 (30%; *M*), 276 (9; *M*—H), 261 (21), 260 (100; *M*—OH), 242 (29; 260—H₂O), 234 (39), 233 (30), 232 (23), 216 (36), 166 (88), 153 (42), 122 (39), 106 (44), 91 (62).

1-Amino-[11] (2,5)-pyridinophan (6, C₁₆H₂₆N₂)

Eine Lösung von 0,5 g **3** und 1,5 g Ammonacetat in Methanol wurde mit 0,125 g NaBH₃CN versetzt und 24 h gerührt. Dann wurde mit 2 *n* HCl auf pH 2 gestellt, Methanol im Vakuum eingengt und mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit NaOH-Lösung bis zu alkalischer Reaktion versetzt und erneut

mit Ether extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 300 mg **6** (60%) als Öl erhalten.

Dihydrochlorid: Schmp. 170—185°C (*n*-Butanol).

NMR: 8,45 (d, $J = 2$, 2/3 H, H-6' von **B**), 8,33 (m, 1/3 H, H-6' von **A**), 7,5 (m, 2/3 H, H-3' und H-4' von **A**), 7,40 (dd, $J = 2$ und 8, 2/3 H, H-4' von **B**), 7,02 (d, $J = 8$, 2/3 H, H-3' von **B**), 4,18 (dd, $J = 3$, 5 und 8, 1/3 H, H-1 von **A**), 3,82 (dd, $J = 4$, 5 und 9, 2/3 H, H-1 von **B**), 2,4—2,8 (m, 2 H, H-11), 1,2 (s br, 2 H, NH₂), 0,5—2,0 (etwa 18 H).

[11] (2,5)-Piperidinophan (**7**, C₁₆H₃₁N)

12,4 g [11] (2,5)-Pyridinophan⁴ in Eisessig wurden mit 250 mg PtO₂ unter leichtem Überdruck hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme wurde filtriert, einrotiert und der Rückstand zwischen 1 *n* HCl und Ether verteilt. Die saure Phase wurde alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert: 11,3 g (89%) öliges **7**.

NMR: 2,6—3,05 (m, 3 H, N—CH und N—CH₂), 1,1—1,8 (etwa 28 H).

MS (30°C): 237 (25%; *M*), 208 (14; *M*—C₂H₅), 194 (13; *M*—C₃H₇) etc., 124 (100; *M*—C₈H₁₇), 110 (16), 96 (27), 82 (49).

14-Methyl-13,14,15,16-tetrahydro-[11] (2,5)-pyridinophan (**8**, C₁₇H₃₁N)

2,5 g [11] (2,5)-Pyridinophan⁴ wurde in 8 ml Methyljodid über Nacht unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Methyljodid wurde im Vakuum entfernt und 4 g (quant.) rohes [11] (2,5)-Pyridinophan-14-methyljodid (C₁₇H₁₈JN), Schmp. 130—132°C aus CHCl₃/Essigester erhalten, das direkt weiter umgesetzt werden kann. 2 g davon wurden in Methanol/H₂O gelöst und bei Eisbadkühlung 280 mg NaBH₄ zugegeben. Nach etwa 2 h wurde einrotiert und zwischen Ether und H₂O verteilt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 1 g **8** als oranges Öl erhalten (nach Kugelrohrdestillation 750 mg (58%) bei 100°C/2 · 10⁻³ Torr).

NMR: 5,44 (1 H, =CH), 2,44 (s, 3 H, N—CH₃).

MS (10°C): 249 (55%; *M*), 248 (100; *M*—H), 220 (21; *M*—C₂H₉), 206 (11; *M*—C₃H₇), 122 (12), 108 (24), 94 (34).

[11] (2,5)-Pyridinophan-11-on-14-oxid (**9**, C₁₆H₂₅NO₂)

2 g (8,16 mmol) [11] (2,5)-Pyridinophan-11-on⁴ wurde in Benzol gelöst und eine Lösung von 1,65 g *m*-Chlorperbenzoesäure in Benzol langsam (etwa 6 h) zugetropft. Dann wurde mehrmals mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung geschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie über Kieselgel (Benzol:Aceton = 1:1) wurden 1,79 g **9** (84%) erhalten. Schmp. 130,5—131,5°C (Benzol/Ether).

UV: 223 nm (17 500), 239 (10 000), 267 (8 080).

IR: 1 690 cm⁻¹ (ν_{C=O}), 1 390 (ν_{N—O}).

NMR: 8,64 (d, $J = 2$, 1 H, H-6'), 7,52 (dd, $J = 2$ und 8, 1 H, H-4'), 7,36 (d, $J = 8$, 1 H, H-3'), 3,58 (ddd, $J = 3,5$, 5 und 12,5, 1 H, H-1a), 2,94 (m, 1 H, H-10a), 2,74 (m, 1 H, H-10b), 2,44 (m, 1 H, H-1b), 0,4—2,2 (etwa 16 H).

MS (60°C): 261 (33%; *M*), 260 (5; *M*—H), 245 (30; *M*—O), 244 (100; *M*—OH), 216 (9; 244—CO), 190 (20), 164 (27), 148 (26), 135 (34), 120 (40).

1-Acetoxy-[11] (2,5)-pyridinophan-11-on (**10**, C₁₈H₂₅NO₃)

10 g **9** wurden, wie unter **2** beschrieben, umgesetzt. Nach Chromatographie über Kieselgel (Benzol:Essigester = 2:1) wurden 9,58 g **10** (75%) erhalten. Schmp. 43—49°C.

IR (CDCl₃): 1730 cm⁻¹ (ν_{C=O} des Esters), 1680 (ν_{C=O} des Ketons), 1220 und 1030 (ν_{C-O}).

NMR: 9,11 (d, *J* = 22, 1/3 H, H-6' von **B**), 9,02 (d, *J* = 2, 2/3 H, H-6' von **A**), 8,0—8,2 (m, 1 H, H-4' von **A** und **B**), 7,54 (d, *J* = 8, 2/3 H, H-3' von **A**), 7,44 (d, *J* = 8, 1/3 H, H-3' von **B**), 6,03 (dd, *J* = 4 und 6, 2/3 H, H-1 von **A**), 5,64 (t, *J* = 7, 1/3 H, H-1 von **B**), 2,6—3,3 (m, 2 H, H-10), 2,23 (s, 2 H, OAc von **A**), 2,17 (s, 1 H, OAc von **B**), 0,4—2,1 (etwa 16 H).

MS (40 °C): 303 (31%; *M*), 261 (100; *M*—CH₂CO), 260 (96; *M*—CH₃CO), 244 (35; *M*—OAc), 134 (30).

1-Chlor-[11] (2,5)-pyridinophan-11-on (11, C₁₆H₂₂ClNO)

520 mg (2 mmol) **9** wurden in 10 ml Acetylchlorid 3 h auf Rückfluß erhitzt und wie unter **2** beschrieben, aufgearbeitet. Chromatographie über Kieselgel (Benzol:Essigester = 4:1) lieferte 250 mg (45%) öliges **11**. [Durch weitere Elution erhielten wir daneben noch 120 (20%) **10**]

IR (CDCl₃): 1690 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

NMR: 9,17 (d, *J* = 2, 1/3 H, H-6' von **B**), 7,93 (d, *J* = 2, 2/3 H, H-6' von **A**), 8,13 (dd, *J* = 2 und 8, 2/3 H, H-4' von **A**), 8,03 (dd, *J* = 2 und 8, 1/3 H, H-4' von **B**), 7,85 (d, *J* = 8, 2/3 H, H-3' von **A**), 7,32 (d, *J* = 8, 1/3 H, H-3' von **B**), 5,17 (dd, *J* = 4 und 8, 2/3 H, H-1 von **A**), 4,82 (t, *J* = 7, 1/3 H, H-1 von **B**), 2,4—3,3 (m, 2 H, H-10), 0,2—2,5 (etwa 16 H).

MS (30 °C): 281 (33%; *M* mit ³⁷Cl), 279 (97%; *M* mit ³⁵Cl), 244 (100; *M*—Cl), 182 (20), 169 (48; *M*—C₈H₁₄), 154 (20), 132 (23).

1-Acetoxy-12-aza-[12] (2,5)-pyridinophan-11-on (12, C₁₈H₂₆N₂O₃)

20 g **10** wurden wie in¹ für **2** beschrieben, oximiert und anschließend der Beckmannumlagerung unterworfen.

1-Acetoxy-[11] (2,5)-pyridinophan-11-on-oxim (C₁₈H₂₆N₂O)

17,8 g (85%), Schmp. 137—158 °C.

12: 8,35 g (47%), Schmp. 138—141 °C (Benzol/Hexan).

UV: 240 nm (7630), Schulter bei 270 (3670).

IR (CDCl₃): 3380 cm⁻¹ (ν_{N-H}), 1730 (ν_{C=O} des Esters), 1660 (Amid I), 1230 und 1030 (ν_{C-O}).

NMR: 8,56 (d, *J* = 2, 1 H, H-6'), 8,2 (s br, 1 H, NH), 7,58 (dd, *J* = 2 und 8, 1 H, H-4'), 7,40 (d, *J* = 8, 1 H, H-3'), 5,80 (t, *J* = 6, 1 H, H-1), 2,16 (s, 3 H, OAc), 1,8—2,4 (m, 4 H, H-2 und H-10), 0,5—1,6 (etwa 14 H).

MS (100 °C): 318 (44%; *M*), 276 (32), 275 (100; *M*—COCH₃), 259 (8), 258 (8; *M*—HOAc), 257 (6), 123 (16).

12-Aza-[12] (2,5)-pyridinophan-1,11-dion (13, C₁₆H₂₂N₂O₂)

6 g **12** wurden, wie unter **3** beschrieben, hydrolysiert und oxydiert.

1-Hydroxy-12-aza-[12] (2,5)-pyridinophan-11-on (C₁₆H₂₄N₂O₂)

3,83 g (74%), Schmp. 185—189 °C (Benzol/Hexan).

13: 0,82 g (21%), Schmp. 159—165 °C (Benzol/Hexan).

UV: 262 nm (7040).

IR: 3400 cm⁻¹ (ν_{N-H}), 1690 (ν_{C=O}), 1675 (Amid I).

NMR: 8,83 (s br, 1 H, NH), 8,65 (d, *J* = 2, 1 H, H-6'), 8,0 (d, *J* = 8, 1 H, H-

3'), 7,67 (dd, $J = 2$ und 8, 1 H, H-4'), 3,18 (t, $J = 7$, 2 H, H-2), 2,20 (t, $J = 8$, 2 H, H-10), 0,6—1,9 (etwa 14 H).

MS (40 °C): 274 (10%; M), 273 (7; $M-H$), 246 (100; $M-CO$), 218 (13), 203(15), 189(31), 162 (18), 136 (14), 134 (13), 121 (16), 108 (14), 94 (14), 93 (13).

[11] (2,5)-Pyridinophan-1,11-dion (**14**, $C_{16}H_{21}NO_2$)

2,5 g **10** wurden, wie unter **3** beschrieben, zu 1,67 g (97%) 1-Hydroxy-[11](2,5)-pyridinophan-11-on ($C_{16}H_{23}NO_2$) hydrolysiert. 830 mg davon wurden in 20 ml Pyridin gelöst, unter Eiskühlung mit 1,2 g CrO_3 versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde auf Wasser gegossen, mit Ether extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 550 mg (67%). Schmp. 62—64 °C (Hexan).

UV: 237 nm (9680), 270 (5310).

IR: 1690 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$).

NMR (CD_2Cl_2 ; $-20^\circ C$): 9,00 (dd, $J = 0,8$ und 2, 1 H, H-6'), 8,06 (dd, $J = 2$ und 8, 1 H, H-4'), 7,80 (dd, $J = 0,8$ und 8, 1 H, H-3'), 3,68 (ddd, $J = 5, 7,5$ und 12,5, 1 H, H-2a), 2,95 (m, 1 H, H-10a), 274 (m, 1 H, H-10b), 2,36 (ddd, $J = 5, 8$ und 12,5, 1 H, H-2 b), 0—1,9 (14 H).

MS (30 °C): 259 (29%; M), 258 (5; $M-H$), 231 (100; $M-CO$), 203 (17), 202 (17), 188 (21), 174 (67), 160 (33), 147 (26), 119 (43), 77 (31).

1,13-Diaza-[13] (2,5)-pyridinophan-2,12-dion (**15**, $C_{16}H_{23}N_2$)

500 mg **14** wurden wie in¹ für **2** beschrieben, zum entsprechenden Dioxim [$C_{16}H_{23}N_3O_2$, Schmp. 193—199 °C; 500 mg (90%)] umgesetzt und 290 mg (1 mmol) davon der Beckmannumlagerung unterworfen. Nach Schichtchromatographie ($CHCl_3:C_2H_5OH = 95:5$) wurden 40 mg (14%) **15** vom Schmp. 215—220 °C erhalten.

IR: 3380 cm^{-1} (ν_{N-H}), 1660 (Amid I).

NMR: 9,3 (s, br, 1 H, NH), 8,75 (s, br, 1 H, NH), 8,24 (d, $J = 2$, 1 H, H-6'), 7,86 (d, $J = 8$, 1 H, H-3'), 7,60 (dd, $J = 2$ und 8, 1 H, H-4'), 2,60 (t, $J = 7$, 2 H, H-3), 2,20 (t, $J = 7$, 2 H, H-11), 0,6—1,8 (etwa 14 H).

MS (60 °C): 289 (23; M), 109 (100; 2,5-Diaminopyridin).

Literatur

- ¹ H. Reinshagen und A. Stütz, Mh. Chem. **110**, 567 (1979).
- ² B. H. Smith, Bridged Aromatic Compounds, Academic Press, 1964; vgl. auch D. J. Cram und J. M. Cram, Acc. Chem. Res. **4**, 204 (1971).
- ³ G. R. Newkome, J. D. Sauer, J. M. Roper und D. C. Hager, Chem. Rev. **1977**, 513.
- ⁴ H. Gerlach und E. Huber, Helv. Chim. Acta **51**, 2027 (1968).
- ⁵ A. R. Katritzky und J. M. Lagowski, Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides, S. 353 ff. Academic Press, 1971.
- ⁶ K. Biemann, G. Büchi und B. H. Walker, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 5558 (1957).
- ⁷ N. S. Bhacca und D. H. Williams, Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 187. Holden-Day, 1964.
- ⁸ Zur Nomenklatur siehe: F. Vögtle und P. Neumann, Tetrahedron Lett. **1969**, 5329; Tetrahedron **26**, 5847 (1970).