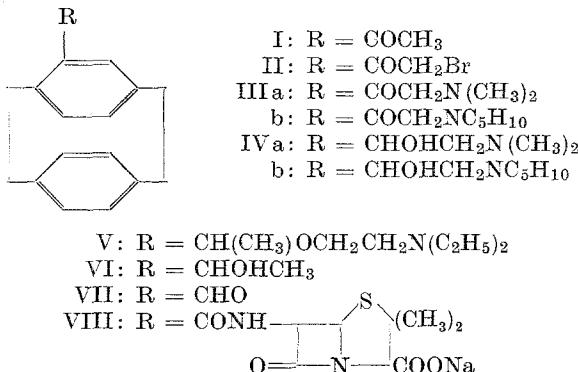


sprechenden Aminoketone (III a, b) um, die darauf mit LiAlH_4 oder NaBH_4 zu den entsprechenden Aminoalkoholen (IV a, b) reduziert werden konnten.

Als ein Analoges der bekannten antihistaminischen basischen Benzhydryl-Äther wurde 1-(2-N,N-Diäthylaminoäthoxy)-1-[2,2]-paracycloph-



nyl)-äthan (V) hergestellt. 4-Acetyl-[2,2]-paracyclophan (I) wurde mit 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]-paracyclophan⁹ 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 Befundes¹⁰, 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-

¹⁰ 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*¹¹ 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 Amino-keton-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

¹¹ 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 γ Histamin-phosphat pro Gewebebad (60 ml) hervorgerufen. Nach dem Blindversuch mit Histamin wurde die zu testende Substanz dem Bade zugegeben und die Histamingabe wiederholt. Eine Lösung von 250 γ 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 γ 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 γ 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 γ Acetylcholin per 60 ml Bad gereizt. Dieser Reiz wurde durch verschiedene Dosen der zu testenden Verbindungen blockiert. Für IVa · HBr (250 γ 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 γ 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 γ 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*⁸ 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]-paracyclophan⁹ in 100 ml absol. Äther wurde unter Röhren mit ca. 5 mg wasserfr. AlCl_3 und dann mit 0,64 g (4 mMole) Br_2 behandelt. Es wurde 20—30 Min. gerührt, der Äther verjagt und der Rückstand mit Wasser und Petroläther gewaschen. Kristallisiert aus Methanol ergab 0,95 g (72% d. Th.) II, Schmp. 113—115°. Eine analysenreine Probe ergab sich durch Sublimation bei 0,1 mm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrO}$. 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_2SO_4) 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).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO} \cdot \text{HBr}$. 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 .

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HBr}$. 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_4 (1,5 g) reduziert. Nach 2 stdg. Röhren 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_2SO_4), mit äther. HBr neutralisiert, und das

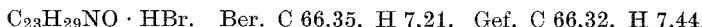
viskose Salz bei 0° absetzen gelassen. Das Lösungsmittel wurde dekantiert, das klebrige Salz mit Äther gewaschen und erst aus Wasser, dann aus Essigester kristallisiert. Ausb. 0,75 g, Schmp. 103—107°; IR-Absorption bei 3,05 μ (keine C=O-Bande). Die Analysenwerte lagen zwischen denen eines Mono- und Dihydrats. 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°.



Reduktion des Aminoketons mit NaBH₄ in Methanol unter Röhren bei pH 8 lieferte denselben Aminoalkohol.

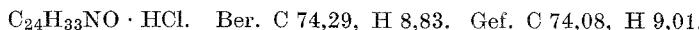
6. 4-(1-Hydroxy-2-piperidinoäthyl)-[2,2]-paracyclophan (IVb)

Eine Lösung von 0,6 g (1,5 mMole) IVb-Bromhydrat in 20 ml heißem Methanol wurde mit währ. NaOH auf pH 8 eingestellt und genug Methanol zugegeben, um das ausgeschiedene Salz zu lösen. Zu dieser Lösung wurde unter Röhren ein Überschuss (0,3 g) NaBH₄ zugesetzt und das Röhren bei 26° 3 Stdn. fortgesetzt. Ein gleiches Volumen Wasser wurde zugefügt, die Lösung auf pH 7 gebracht, das Methanol unter verminderter 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° erstarrten gelassen. Nach Umkristallisieren aus Essigester hatten die farblosen Kristalle den Schmp. 265—267° (Sintern bei 260°); IR-Absorption bei 3,1 μ , keine C=O-Bande.



7. 1-(2-N,N-Diäthylaminoäthoxy)-1-(4-[2,2]-paracyclophanyl)-äthan (V)

Ein Gemisch von 4,0 g (16 mMole) I, 40 ml wasserfr. Äther und 1,0 g LiAlH₄ wurde 2 Stdn. gerührt und darauf mit verd. HCl zersetzt. Die Ätherlösung wurde mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ 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) β -Diäthylaminoäthylchlorid zugesetzt und die Lösung wurde weitere 15 Stdn. gekocht. Anorganische Bestandteile wurden abgesaugt, mit Toluol gewaschen und das Lösungsmittel bei 65° unter verminderter 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.).



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

Das Ausgangsmaterial, [2,2]-Paracyclophan-4-carbonsäure, wurde nach Literaturangaben⁹ hergestellt, aber statt Dioxan wurde vorzugsweise Dimethylformamid verwendet. Die Säure (4,9 g) wurde 2 Stdn. mit 23 ml SOCl₂ stehen gelassen, die Lösung im Vak. eingeengt und 2mal durch Vakuum-

destillation mit Benzol von SOCl_2 befreit. Das Rohechlorid wurde in 50 ml Diäthylenglykol-dimethyläther aufgelöst, auf -78° unter N_2 gekühlt und unter Röhren langsam mit 1,25 g Lithium-aluminium-tris-*tert.*-butoxy-hydrid behandelt. Das Gemisch wurde bei -78° 30 Min. gerührt, während 1—1½ Stdn. auf 25° sich erwärmen gelassen und in überschüssige kalte verd. HCl gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen, der Ätherauszug mit NaHCO_3 -Lösung und dann mit Wasser extrahiert und verdampft. Das Rohprodukt VII (4,2 g) schmolz bei 140 — 144° 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° 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]-Paracyclophanyl)-penicillin-Natriumsalz (VIII)

Ein Gemisch von 1,3 g (6 mMole) 6-Aminopenicillansäure, 1,57 g (16 mMole) Triäthylamin und 15 ml wasserfr. CHCl_3 wurde unter Röhren auf 5° gekühlt. Eine 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° 3 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde Wasser (40 ml) zugegeben, auf 10° gekühlt und mit verd. H_2SO_4 auf pH 2 mittels eines Glaselektroden-pH-Meters eingestellt. Die beiden Schichten wurden getrennt, die wäßrige Schichte mit 10 ml CHCl_3 gewaschen und die CHCl_3 -Lösung mit 50 ml Wasser bei 10° verrührt, wobei das pH mit 5proz. Na_2CO_3 auf 9,0 gebracht wurde. Diese wäßrige Lösung wurde abzentrifugiert, mit 50 ml Äther gewaschen, mit 100 ml Äther überschichtet, auf 10° gekühlt, gerührt und mit verd. 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 verminderterem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in ein wenig Methanol bei 5° gelöst und mit methanol. 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° (nach Dunkelwerden und Sintern); IR-Absorption 5,6 μ (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.