

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

95. Jahrg. Nr. 11

S. 2581—2830

HANS MUXFELDT, WERNER ROGALSKI und KLAUS STRIEGLER

Tetracycline, III¹⁾

Aufbau des Ringsystems von 6-Desoxy-tetracyclinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig und dem Department of Chemistry der University of Wisconsin, Madison, Wisc.

(Eingegangen am 24. März 1962)

Eine ausgehend von 3-Methoxy-acetophenon insgesamt 14-stufige, stereospezifische Synthese des (\pm)-Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-descarboxamidotetracyclins (III) wird beschrieben.

6-Desoxy-tetracyclin (II), das nach einer Mitteilung von C. R. STEPHENS, K. MURAY, H. H. RENNHARD, L. H. CONOVER und K. J. BRUNINGS²⁾ durch katalytische Hydrierung von Tetracyclin (Ia) gewonnen werden kann, ist eine biologisch hochaktive Verbindung²⁾. Aus Gründen, die im allgemeinen Teil der ersten Mitteilung dieser Reihe³⁾ erörtert wurden, haben wir uns mit der Synthese von 6-Desoxy-tetracyclinen und deren tetracyclischen Abbauprodukten beschäftigt^{4, 5)}.

Im Verlaufe dieser Untersuchungen sind wir so vorgegangen, daß wir das Problem der Einführung einer Carboxamidgruppe am Kohlenstoffatom 2, einer Dimethylaminogruppe am C-Atom 4 sowie einer Hydroxygruppe am C-Atom 12a des 6-Desoxy-tetracyclins (II) separat bearbeitet haben, von der Annahme ausgehend, daß

1) II. Mittel.: H. MUXFELDT und A. KREUTZER, Chem. Ber. **94**, 881 [1961].

2) J. Amer. chem. Soc. **80**, 5324 [1958].

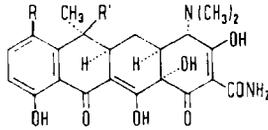
3) H. MUXFELDT, Chem. Ber. **92**, 3122 [1959].

4) Vorl. Mittel.: H. MUXFELDT, W. ROGALSKI und K. STRIEGLER, Angew. Chem. **72**, 170 [1960].

5) Zur gleichen Zeit wurde aus dem LEDERLE-Laboratorium über eine Synthese des (\pm)-Desdimethylamino-desmethyl-6.12a-didesoxy-7-chlor-tetracyclins berichtet. T. L. FIELDS, A. S. KENDE und J. H. BOOTHE, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1250 [1960]. Ausführl. Mittel.: T. L. FIELDS, A. S. KENDE und J. H. BOOTHE, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4612 [1961].

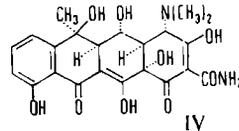
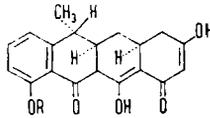
man durch Auffindung neuer Methoden diese Gruppierungen in den letzten Stufen einer Synthese würde einführen können⁷⁾. Demnach konzentrierten wir uns in dem

- Ia: R = H, R' = OH
 Ib: R = Cl, R' = OH⁶⁾
 II: R = R' = H^{*)}



hier beschriebenen Teil unserer Untersuchungen darauf, eine möglichst ergiebige, stereospezifische Synthese des Desdimethylamino-descarboxamido-6.12a-didesoxy-tetracyclins (III)⁸⁾ auszuarbeiten.

- III: R = H
 IIIa: R = CH₃



Von den theoretisch denkbaren Wegen zum Aufbau von III mit Hilfe alkali-katalysierter Kondensationsreaktionen wurde derjenige näher in Betracht gezogen, der durch die geringste Anzahl von Reaktionsschritten realisierbar zu sein schien. Bei der Planung dieser Synthese haben wir uns weiterhin darauf beschränkt, in den wesentlichen Stufen nur solche Reaktionen zu verwenden, die möglicherweise auch für den Aufbau des äußerst empfindlichen⁹⁾ Terramycins (IV)⁶⁾ anwendbar sein könnten.

Unter diesen Gesichtspunkten lag es nahe, als Ausgangsmaterial für die Synthese einer tetracyclischen Verbindung die tricyclische Verbindung VI¹⁰⁾ darzustellen, die

^{*)} Es sei ausdrücklich vermerkt, daß sich die unter I. c.²⁾ aufgeführten Autoren nicht durch eine Formel auf die Konfiguration des Hydrierungsproduktes von Ia festgelegt haben.

⁶⁾ Die unter Ib angegebene Konfiguration des Aureomycins wurde von S. HIROKAWA, Y. OKAYA, F. M. LOVELL und R. PEPINSKI, Abst. of Amer. cryst. Assoc. Meeting, Cornell Univ., Juli 1959, S. 44, durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt, diejenige des Terramycins (IV) von Y. TAKEUCHI und M. J. BUERGER, Proc. nat. Acad. Sci. USA 46, 1366 [1960], mit Hilfe der gleichen Methode.

⁷⁾ Reaktionen zur Einführung einer Carboxamidgruppe vgl. a) M. M. SCHEMJAKIN, Ju. A. ARBUSOW, M. N. KOLOSSOW, G. A. SCHATENSCHTEIN, W. W. ONOPIENKO und Ju. W. KONNOWA, Zschur. Obschchei Khim. 30, 542 [1960]. b) G. GRETHE, Dissertat. Techn. Hochschule Braunschweig 1961. c) H. C. SCARBOROUGH und W. A. GOULD, J. org. Chemistry 26, 3720 [1961]. Über Hydroxylierungen von 12a-Desoxy-tetracyclinen vgl. d) L. H. CONOVER, Special Publication No. 5, 77 [1956], The Chemical Society London (Wiedergabe einer Privatmittell. von R. B. WOODWARD und R. L. GLAVERT). e) H. MUFELDT und A. KREUTZER, Naturwissenschaften 46, 204 [1959], l. c.*. f) C. E. HOLMLUND, W. W. ANDRES und A. J. SHAY, J. Amer. chem. Soc. 81, 4748, 4750 [1959]. g) H. MUFELDT, G. BUHR und R. BANGERT, Angew. Chem. 74, 213 [1962].

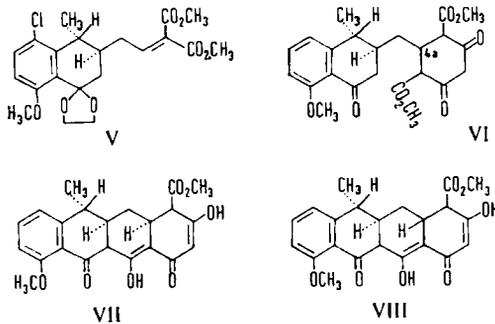
⁸⁾ Alle in dieser Arbeit aufgeführten Formeln für synthetisch dargestellte Verbindungen sollen nicht besagen, daß diese Verbindungen in der den Formeln entsprechenden absoluten Konfiguration dargestellt wurden, sondern daß sie als Racemate vorliegen.

⁹⁾ S. F. A. HOCHSTEIN, C. R. STEPHENS, L. H. CONOVER, P. P. REGNA, R. PASTERNAK, P. N. GORDON, F. J. PILGRIM, K. J. BRUNINGS und R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. 75, 5554 [1953].

¹⁰⁾ Wenn im folgenden nicht extra vermerkt, sind die Formeln für tautomerisierbare Verbindungen willkürlich gewählt. Sie repräsentieren weder Enolisierungsgrad noch Enolisierungsrichtung und Konfiguration an äquilibrierbaren Asymmetriezentren.

über eine kombinierte Michael-Dieckmann-Reaktion des Alkyldenmalonesters V mit Acetessigester¹¹⁾ zugänglich sein sollte. Da von den für VI insgesamt 21 denkbaren Tautomeren mehrere wegen ihres symmetrischen Aufbaus im Ring A¹²⁾ kein Asymmetriezentrum am Kohlenstoffatom 4a besitzen, dürfte in praxi bei der kombinierten Michael-Dieckmann-Reaktion am Kohlenstoffatom 4a kein neues Asymmetriezentrum entstehen, da alle Tautomeren mit asymmetrischem Kohlenstoffatom 4a über im Ring A symmetrisch gebaute Tautomere äquilibrierbar sind. Das Kohlenstoffatom 4a wird jedoch zu einem nicht äquilibrierbaren Asymmetriezentrum, wenn man die aus einer Cyclisierung von VI möglicherweise resultierenden Verbindungen VII und VIII betrachtet.

Bei der Planung unserer Synthese war zunächst nicht von vornherein auszuschließen, daß man bei einer Cyclisierung von VI neben einer den Tetracyclinen am Kohlenstoffatom 4a entsprechenden Verbindung VII auch eine solche erhalten würde, die die Konfiguration von 4a-*epi*-Tetracyclinen (VIII) besitzt. Es schien jedoch möglich, Aussagen über die relativen Geschwindigkeiten der zu VII und VIII führenden



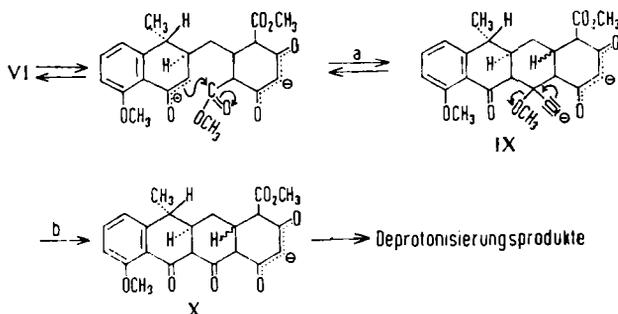
Reaktionen zu machen, wenn man die Cyclisierung von VI wie folgt näher diskutierte: Nimmt man an, daß der reaktionsgeschwindigkeitsbestimmende Schritt einer Dieckmann-Kondensation die Ausbildung der neuen C—C-Bindung (Reaktionsschritt a) ist, daß weiterhin die Geometrie des zur Zwischenstufe IX führenden Übergangszustandes der Geometrie von IX ähnlich ist und macht man schließlich die Annahme, daß eine Dieckmann-Kondensation von VI in heterogenem Medium bei entsprechend kurzen Reaktionszeiten weitgehend kinetisch kontrolliert ist, so kann man durch eine Konstellationsanalyse aller stereoisomeren Zwischenstufen IX Aussagen über deren relative Stabilitäten und damit Aussagen über die relativen Geschwindigkeiten der zu VII und VIII führenden Reaktionen machen.

Betrachtet man unter diesen Aspekten von allen denkbaren stereoisomeren Zwischenstufen des Typs IX die beiden jeweils stabilsten, so erkennt man, daß die Zwischenstufe XII, verglichen mit der Zwischenstufe XI, wegen der größeren repulsiven

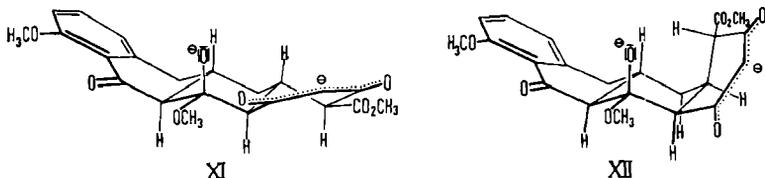
¹¹⁾ Über analoge Reaktionen vgl. J. BREDT, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 603 [1891]; P. E. PAPADAKIS, J. Amer. chem. Soc. 67, 1799 [1945]; P. E. PAPADAKIS, J. SCIGLIANO, C. CHIN und A. ADRIAN, J. Amer. chem. Soc. 72, 4256 [1950].

¹²⁾ In dieser Arbeit werden die Kohlenstoffatome und Ringe aller tri- und tetracyclischen Verbindungen in der gleichen Weise beziffert wie die Tetracycline.

Wechselwirkungen zwischen Sauerstoff am Kohlenstoffatom 12 und Wasserstoff am Kohlenstoffatom 4 um mehrere kcal destabilisiert sein sollte, was gleichbedeutend ist

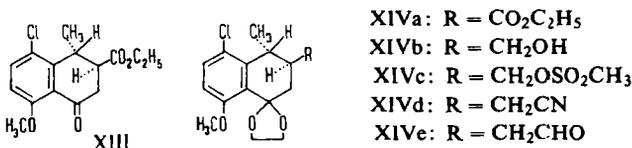


mit der Hypothese, daß die Geschwindigkeit der VII liefernden Reaktion größer ist als die zu VIII führende.



Im folgenden wird zunächst ein gemäß diesem Synthesepfad durchgeführter Aufbau von III beschrieben und daran anschließend eine sich aus dem spektroskopischen Verhalten der synthetisierten tetracyclischen Verbindungen ergebende Konsequenz für den stereochemischen Verlauf der katalytischen Hydrierung von Tetracyclin (Ia) diskutiert.

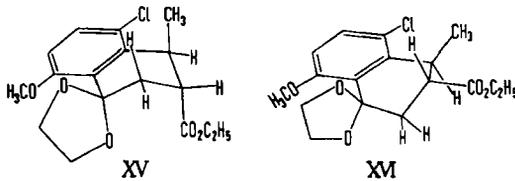
Für die Synthese von III war als erstes der Alkyldenmalonester V aufzubauen, für dessen Darstellung das bereits vor einiger Zeit in einer vierstufigen Reaktions-



folge aus 3-Methoxy-acetophenon synthetisierte *trans*-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon (XIII)³⁾ als Ausgangsmaterial benutzt wurde. Durch mehrtägiges Erhitzen von XIII in einem Gemisch von Äthylenglykol, Benzol und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure wurde das entsprechende Ketal XIVa erhalten.

Dieses Ketal ist extrem labil, was wesentlich durch repulsive Wechselwirkungen zwischen den Substituenten an den Kohlenstoffatomen 1, 3, 4 und 5 des Tetralingerüsts bedingt sein dürfte. In einer Konstellation mit diaxialer Anordnung von Carbäthoxygruppe und Methylgruppe (XV) sind die Wechselwirkungen zwischen Chlor und Methylgruppe minimal, diejenigen zwischen Carbäthoxygruppe und

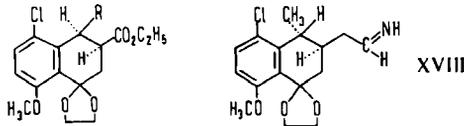
Sauerstoff der Ketalgruppierung maximal, während umgekehrt in einer Konstellation XVI mit diäquatorialer Stellung von Carbäthoxy- und Methylgruppe die repulsiven Wechselwirkungen zwischen Chlor und Methylgruppe maximal und die zwischen Carbäthoxygruppe und Ketalgruppierung minimal sind.



Die Verbindung XIVa ist also bezüglich repulsiver Wechselwirkungen in *beiden* genannten Konstellationen relativ energiereich, was zur Folge hat, daß ihre Bildungsgeschwindigkeit klein und die Geschwindigkeit der säurekatalysierten Spaltung der Ketalgruppierung groß ist. In Übereinstimmung mit dieser Annahme sind sowohl Bildungsgeschwindigkeiten als auch Stabilitäten der Ketale XVIIa und XVIIb größer als die von XIVa¹³⁾.

XVIIa: R = CH₃

XVIIb: R = H



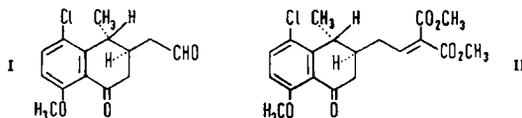
Die Carbäthoxygruppe des Ketals XIVa konnte mit Lithiumalanat in guter Ausbeute zu dem entsprechenden Alkohol XIVb reduziert werden, wenn bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches jegliche Einwirkung von Säure ausgeschlossen wurde. Auch bereitete es keine Schwierigkeiten, den Alkohol XIVb durch Umsetzung mit Mesylchlorid in Pyridin in das entsprechende Mesylat XIVc zu überführen, aus welchem sich ebenfalls glatt durch Solvolyse in einem Gemisch von Kaliumcyanid, Dimethylformamid und Wasser das entsprechende Nitril XIVd gewinnen ließ.

Die für eine Weiterführung der Synthese notwendige Darstellung des Aldehyds XIVe gelang in einem Arbeitsgang durch Reduktion von XIVd mit Lithium-triäthoxy-aluminiumhydrid¹⁴⁾. Schwierig war dabei allein, in dem primär entstehenden XVIII die Imingruppierung säurekatalysiert selektiv zu hydrolysieren, ohne die empfindliche Ketalgruppierung in wesentlichem Umfang anzugreifen¹⁵⁾. Eine Serie von Reihenversuchen ergab, daß dies in einem Bereich von pH 4.5–5.0 unter den

¹³⁾ E. JACOBS, Diplomarb. Techn. Hochschule Braunschweig 1961; K. UHLIG, Teil der Dissertat., ebenda 1961.

¹⁴⁾ H. C. BROWN, C. S. SHOAF und C. P. GARG, Tetrahedron Letters [London] 3, 9 [1959].

¹⁵⁾ Die Erhaltung der Ketalgruppierung erschien vorteilhaft, da dadurch die Möglichkeit einer Fragmentierung durch Retro-Michael-Reaktion unter dem Einfluß basischer Reaktionsmedien ausgeschlossen wird, wie sie sowohl für den entketalisierten Aldehyd I als

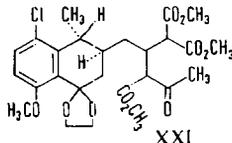
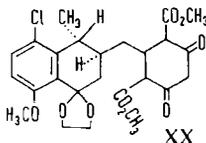
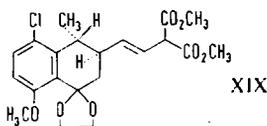


auch den Alkylidenmalonester II besteht. Es hat sich weiterhin gezeigt, daß bei einem direkten Einsatz des rohen Imins XVIII in die nächste Reaktion schlechte Ausbeuten an V erhalten wurden.

im Versuchsteil beschriebenen Reaktionsbedingungen möglich ist. Man erhält so den Aldehyd XIVe, ausgehend von dem Nitril XIVd, in Ausbeuten zwischen 65 und 80%.

Durch piperidiniumacetatkatalysierte Kondensation dieses Aldehyds mit Malonsäure-dimethylester entstand ein kristallisiertes Reaktionsprodukt¹⁶⁾, dessen analytische Zusammensetzung dem Alkyldenmalonester V entspricht. Auch zeigte das IR-Absorptionsspektrum die für die C=C-Bindung zu erwartende Absorption bei 6.13 μ (1631/cm) und eine breite Carbonylbande mit einem Maximum bei 5.82 μ (1718/cm). Dies gut kristallisierende, in hoher Ausbeute anfallende Reaktionsprodukt schmolz jedoch auch nach mehrfachem Umkristallisieren in einem Bereich von 96 bis 108°. Wir vermuten daher, daß es ein Gemisch von Isomeren mit der Doppelbindung in α - und β -Stellung zu den Carbomethoxygruppen darstellt (V und z. B. XIX). Da jedoch im folgenden Reaktionsschritt unter dem Einfluß des basischen Reaktionsmediums V und XIX über ihr korrespondierendes Anion miteinander im Gleichgewicht stehen, brauchten wir der Annahme des Vorliegens verschiedener Isomere nicht Rechnung zu tragen.

Bei der anschließenden kombinierten Michael-Dieckmann-Kondensation setzten wir V mit einem Äquivalent Natrium-acetessigsäure-methylester in einem siedenden Gemisch von Methanol und Äther um. Dieses Reaktionsmedium bot gegenüber anderen, wie reinem Methanol, reinem Äther, Tetrahydrofuran oder Benzol den Vorteil, daß während der Reaktion ein kristallisiertes Natriumsalz von XX aus dem Reaktionsgemisch ausfiel und somit dem Gleichgewicht entzogen wurde. In den anderen Lösungsmitteln entstand ein Gemisch von Reaktionsprodukten, das seinem UV-Absorptionsspektrum zufolge vorwiegend das Michael-Addukt XXI enthielt.

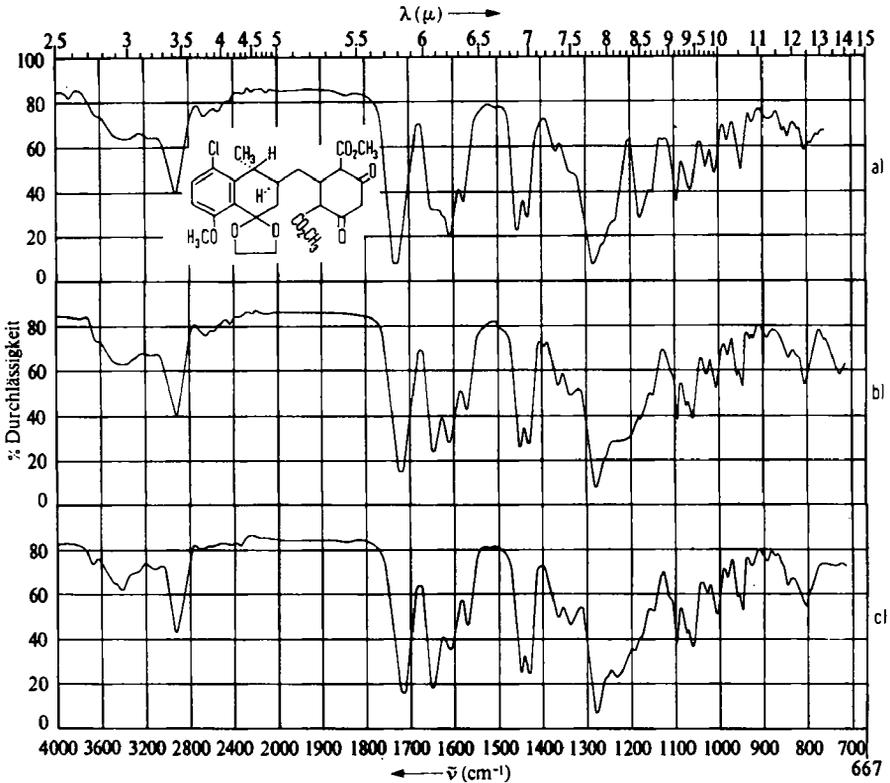


Die Konstitution von XX konnte anfänglich nicht durch eine Elementaranalyse erhärtet werden, da die aus dem kristallisierten Natriumsalz von XX durch vorsichtiges Ansäuern seiner wäßrigen Lösung freigesetzte Verbindung XX amorph war. Die analytischen Daten des genannten Natriumsalzes waren weiterhin nur vereinbar mit der Annahme, daß es entweder ein mit einem Mol. Methanol kristallisierendes Salz von XX darstellt oder aber ein methanolfreies Salz des Michael-Adduktes XXI ist. Daß bei der Kondensation von V mit Acetessigsäure-methylester tatsächlich XX entsteht, wurde jedoch auch durch eine Elementaranalyse bestätigt, als es gelang, die Verbindung XX zu kristallisieren, indem man ihr Kaliumsalz durch Umsetzung von V mit Kalium-acetessigsäure-methylester darstellte und aus einer angesäuerten wäßrigen Lösung derselben das Reaktionsprodukt XX sofort mit Äther extrahierte¹⁷⁾. Unter solchen Reaktionsbedingungen kristallisiert ein offensichtlich einheitliches

¹⁶⁾ Bei einer entsprechenden Kondensation mit Malonsäure-diäthylester entstand ein öliges Reaktionsprodukt, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

¹⁷⁾ H. BEYLICH, Diplomarb. Techn. Hochschule Braunschweig 1961.

Tautomeres von XX aus, das in Lösung, wie nach verschiedenen Zeiten aufgenommene IR-Absorptionsspektren zeigen (Abbild. 1), so schnell äquilibriert, daß wir es bis-

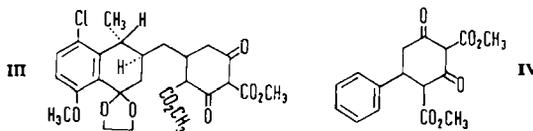


Abbild. 1. IR-Absorptionsspektren von XX: a) sofort nach dem Lösen in Chloroform gemessen, b) nach 15 Min. nochmals gemessen, c) nach 30 Min. nochmals gemessen

lang nicht umkristallisieren konnten. Seiner Elementaranalyse zufolge enthält das Tautomere von XX 1 Mol. Kristallwasser. Da somit das Vorliegen eines Michael-Adduktes XXI ausgeschlossen ist, dürfen Elementaranalyse und ein Vergleich des Absorptionsspektrums von XX mit dem eines Gemisches äquivalenter Mengen des Tetralonketals XIVd und der Modells substanz XXII¹⁸⁾ (Abbild. 2) als hinreichender Beweis für die Konstitution von XX gelten¹⁹⁾.

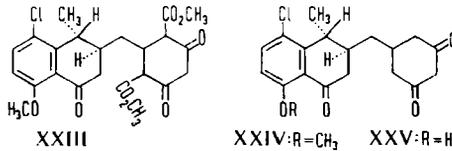
¹⁸⁾ G. GRETHE, Dissertat. Techn. Hochschule Braunschweig 1961. Verbindung XXII wurde bereits von J. BREDT dargestellt, jedoch nicht in ihrer Konstitution erkannt, l. c.¹¹⁾.

¹⁹⁾ Die Möglichkeit, daß bei einer Kondensation von V mit Acetessigsäure-methylester über die Verbindung XX eine isomere Verbindung III durch Öffnung des Ringes A von XX

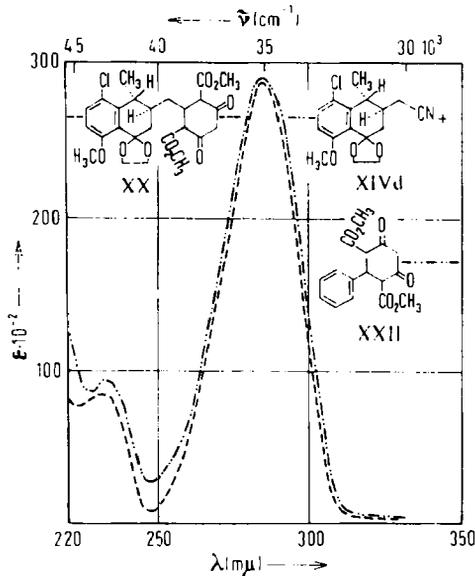


und anschließende Recyclisierung entsteht, konnte dadurch ausgeschlossen werden, daß das Absorptionsspektrum der auf eindeutigem Wege dargestellten Modells substanz IV¹⁸⁾ in *n*/100 methanol. Natronlauge ein Absorptionsmaximum bei 273–276 $m\mu$ ($\epsilon = 18300$) aufweist.

Die zur Darstellung einer tetracyclischen Verbindung notwendige Spaltung der Ketalgruppierung in XX gelang durch kurze Einwirkung katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton. Da jedoch unter diesen Bedingungen wiederum Äquilibrierung eintritt, ist es uns bislang nicht gelungen, XXIII zu kristallisieren²⁰⁾. Die gute Übereinstimmung des UV-Absorptionsspektrums von XXIII mit dem eines Gemisches äquivalenter Mengen des Tetraloncarbonsäureesters XIII und der Modellsubstanz XXII¹⁸⁾ (Abbild. 3) zeigt jedoch wiederum, daß bei der Ketalspaltung ein Tautomerengemisch von XXIII entsteht. Da XXIII weiterhin sowohl mit Barytlauge in die kristallisierte, decarbomethoxylierte tricyclische Verbindung XXIV als auch mit Eisessig/Salzsäure in XXV übergeführt werden konnte, kann an der Konstitution von XXIII kein Zweifel sein.



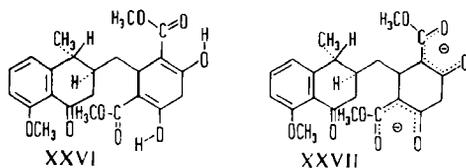
Um die eingangs diskutierte Hypothese über den stereochemischen Verlauf einer Dieckmann-Kondensation von Verbindungen des Typs XXIII experimentell überprüfen zu können, wurde XXIII zunächst durch katalytische Hydrierung in die entsprechende Deschlor-Verbindung VI übergeführt, deren Behandlung mit Natrium-



Abbild. 2. Absorptionsspektren von XX und eines Gemisches äquivalenter Mengen des Tetralonketals XIVd und 4.6-Dicarbomethoxy-5-phenyl-cyclohexandions-(1.3) (XXII) in $n/_{100}$ methanol. NaOH

²⁰⁾ Es war in diesem Fall nicht möglich, XXIII über die entsprechenden Natrium- oder Kaliumsalze zu kristallisieren. l. c. 17).

hydrid in Anisol²¹⁾ eine kristallisierte, chromatographisch einheitliche, gelbe, in Lösung intensiv grün fluoreszierende Verbindung mit den für die tetracyclische Verbindung VII zu erwartenden Analysendaten ergab. Weiterhin ist das Absorptionsspektrum des Cyclisierungsproduktes in $m/10$ methanol. Natriumtetraboratlösung²²⁾ dem entsprechenden Spektrum von krist. Desdimethylamino-12a-desoxy-tetracyclin (XXVIIIa)²³⁾ ähnlich (Abbild. 4). Damit dürfte die Konstitution der bei der Cyclisierung von VI erhaltenen Verbindung gesichert sein. Wir halten es weiterhin für gerechtfertigt, dieser Verbindung die Konfiguration VII zuzuordnen, da auch nach sorgfältiger Chromatographie des Reaktionsgemisches neben Ausgangsmaterial keine zweite tetracyclische Verbindung (VIII) nachgewiesen werden konnte. Die unserer Hypothese über den stereochemischen Verlauf dieser Dieckmann-Reaktion unter anderem zugrundeliegende Annahme, daß diese Reaktion unter den angewandten Reaktionsbedingungen kinetisch kontrolliert sei, wird durch die aufgeführten experimentellen Befunde erhärtet. Den UV-Absorptionsspektren der neben VII anfallenden Fraktionen zufolge enthalten diese ausschließlich Ausgangsmaterial, und wir sehen keinen Grund zu der Annahme, daß VII spezifisch an der neu gebildeten Bindung und nicht an einer anderen durch Alkoholat rückgespalten werden sollte. Zwar wurde bei der Chromatographie des Reaktionsgemisches neben amorphem Tautomerengemisch des Ausgangsmaterials (VI) eine neue, kristallisierte Verbindung $C_{23}H_{26}O_8$ isoliert, doch kommt dieser auf Grund der folgenden Befunde die Konstitution XXVI zu.

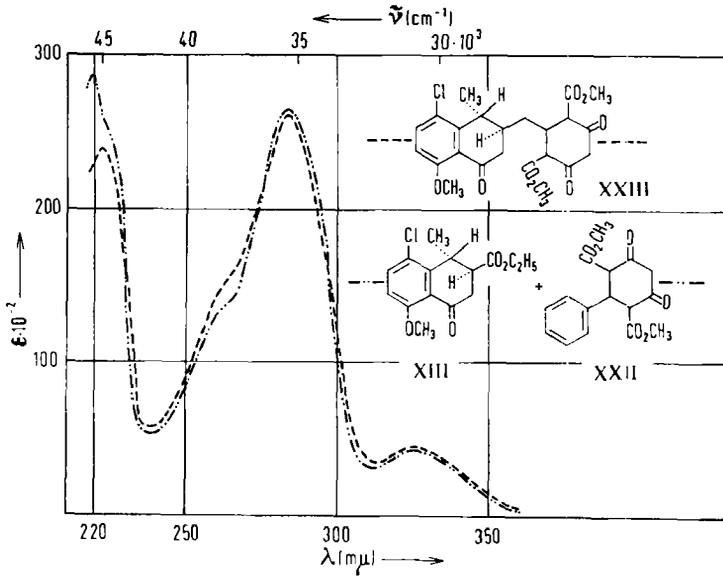


XXVI enthält drei Methoxygruppen. Weiterhin ist im IR-Absorptionsspektrum keine Absorption einer isolierten, nicht chelierten Carbonylgruppe sichtbar. Wenn man XXVI in Methanol mit katalytischen Mengen Natriumalkoholat behandelt, erhält man ein nicht kristallisierendes Tautomerengemisch, dessen UV- und IR-Absorptionsspektren identisch mit denen des in die Cyclisierung eingesetzten Tautomerengemisches von VI sind. Schließlich läßt sich XXVI in annähernd gleicher Ausbeute wie das Tautomerengemisch von VI mit Natriumhydrid in Anisol zu VII cyclisieren. Diese Befunde zeigen, daß XXVI eins von den insgesamt 21 für VI denkbaren Tautomeren ist. Von diesen sollten alle, mit Ausnahme von XXVI, im IR-Ab-

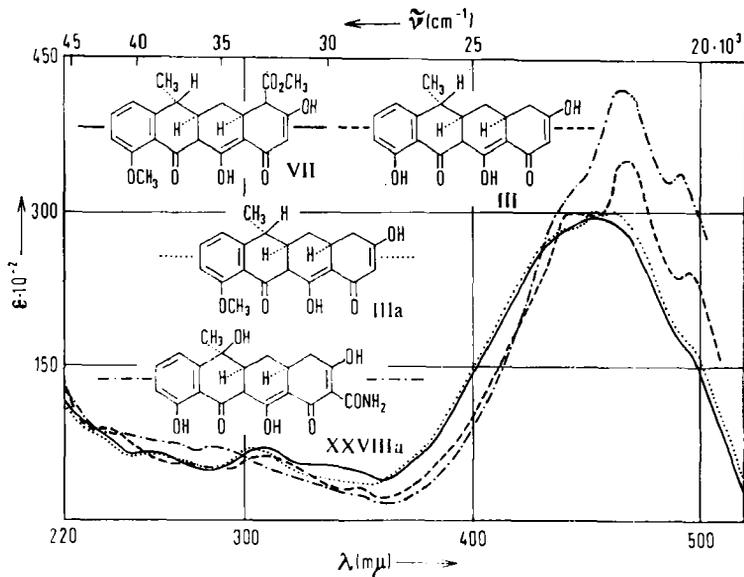
²¹⁾ Versuche, eine Cyclisierung mit Natriumhydrid in Toluol oder Xylol zu erzielen, waren erfolglos.

²²⁾ Dies System entspricht dem von T. L. FIELDS, A. S. KENDE und J. H. BOOTHE zur Messung der Absorptionsspektren von 12a-Desoxy-tetracyclinen verwandten. I. c.⁵⁾ Es bietet den Vorteil, daß man durch Überführung der Tautomerengemische von 12a-Desoxy-tetracyclinen in Borat-Komplexe gut reproduzierbare Absorptionsspektren erhält.

²³⁾ XXVIII a wurde analog der Darstellung des Desdimethylamino-12a-desoxy-tetracyclins (XXVIII b) durch Reduktion von Tetracyclin (Ia) mit Zink in Eisessig bereitet. I. CARIO, Dissertat. Techn. Hochschule Braunschweig 1957.



Abbild. 3. Absorptionsspektren der amorphen Verbindung XXIII und eines Gemisches äquivalenter Mengen von *trans*-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon (XIII) und 4,6-Dicarbomethoxy-5-phenyl-cyclohexandion-(1,3) (XXII) in $n/100$ methanol. NaOH



Abbild. 4. Absorptionsspektren von Desdimethylamino-12a-desoxy-tetracyclin (XXVIIIa), Desdimethylamino-6,12a-didesoxy-descarboxamido-4-carbomethoxy-tetracyclin-10-methyläther (VII) und Desdimethylamino-6,12a-didesoxy-descarboxamido-tetracyclin (III) und des 10-Methyläthers von III (IIIa) in $m/10$ methanol. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$

sorptionsspektrum Absorptionen isolierter Carbonylgruppen aufweisen, wodurch die Konstitution von XXVI gesichert ist^{24, 25}).

Da XXVI nicht durch Chromatographie des Tautomerengemisches von VI isoliert werden konnte, sondern erst nach dessen Behandlung mit Natriumhydrid und sehr schneller Protonisierung der dabei resultierenden Anionen durch Eingießen des Reaktionsgemisches in einen Überschuß an Eisessig, nehmen wir an, daß XXVI durch Protonisierung eines Bis-Anions XXVII gebildet wird. Im Gegensatz zu dem bereits erwähnten kristallisierten Tautomeren von XX kann man XXVI sowohl chromatographieren als auch umkristallisieren, was anzeigt, daß die Aktivierungsenthalpien für Tautomerisierungsreaktionen von XXVI größer sein müssen als die des kristallisierten Tautomeren von XX.

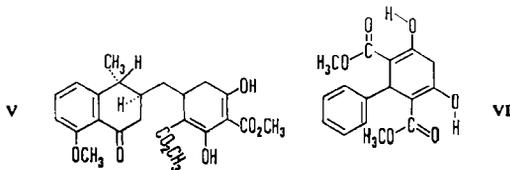
Die aus VI in 41-proz. Ausbeute zugängliche tetracyclische Verbindung VII konnte durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig glatt in Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-descarboxamido-tetracyclin (III) übergeführt werden, während man durch Einwirkung von Salzsäure in Eisessig den entspr. Methyläther IIIa erhielt.

Das UV-Absorptionsspektrum von III ist in $m/10$ methanol. Natriumtetraborat-lösung demjenigen des Desdimethylamino-12a-desoxy-tetracyclins (XXVIIIa) so ähnlich (Abbild. 4), daß auch diese spektralen Daten als gutes Argument für die Richtigkeit des angenommenen stereochemischen Verlaufs der Cyclisierung von VI gewertet werden dürfen.

Wie auch bereits früher beim Desdimethylamino-12a-desoxy-terracyclin (XXVIII b) festgestellt wurde⁹), zeigt das Absorptionsspektrum des Desdimethylamino-12a-desoxy-tetracyclins (XXVIII a) in $n/100$ methanol. Salzsäure (Abbild. 5), daß diese Verbindung in saurer Lösung vorwiegend so enolisiert ist, daß das Kohlenstoffatom 11a, wie in der Formel XXVIII a dargestellt, tetragonal ist. Denn die Absorptionskurve von

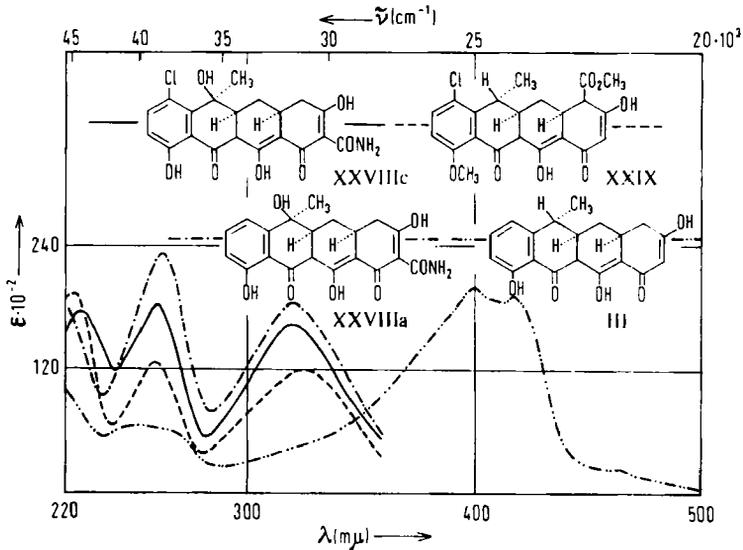
²⁴) Zwar zeigt Cyclohexanon-*o*-carbonsäureester nach N. J. LEONARD, H. S. GUTOWSKY W. J. MIDDLETON und E. M. PETERSEN, J. Amer. chem. Soc. 74, 4070 [1952], wenn er nicht in Lösung, sondern als Öl gemessen wird, IR-Absorptionen von isoliertem Carbonyl, doch ist im Gegensatz dazu 2.5-Dicarbäthoxy-cyclohexandion-(1.4) seinem IR-Absorptionsspektrum zufolge vollständig enolisiert (E. E. VAN TAMELEN, Privatmittel.). Die gleiche Beobachtung machten P. YATES, E. S. HAND und G. B. FRENCH, J. Amer. chem. Soc. 82, 6347 [1960], an ähnlichen Systemen.

²⁵) Die Möglichkeit, daß XXVI etwa eine Verbindung v ist, welche durch Ringöffnung und Recyclisierung entstanden sein könnte, wird weiterhin durch folgende Modellversuche ausgeschlossen: Die kristallisierte Modellsbstanz XXII liefert bei Behandlung mit Natriumhydrid und anschließender Protonierung ebenfalls ein Tautomeres vi, welches keine Absorption zwischen 5 und 6 μ . (2000 und 1667/cm) besitzt. Dieses Tautomere läßt sich mit kata-



lytischen Mengen Alkali in ein kristallisiertes Tautomeres überführen, das identisch mit einem Tautomeren von XXII ist, welches man erhält, wenn man XXII alkalisch äquilibriert, l. c.¹⁸). Dieses Tautomere ist wiederum nicht identisch mit iv, l. c.¹⁸).

XXVIIIa in diesem Medium zeigt die für solche Tautomeren charakteristische getrennte Absorption der chromophoren Systeme in den Ringen A und B sowie C



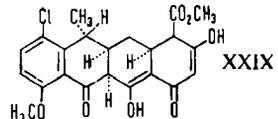
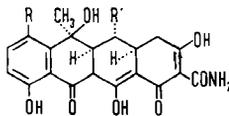
Abbild. 5. Absorptionsspektren von Desdimethylamino-12a-desoxy-tetracyclin (XXVIIIa), Desdimethylamino-12a-desoxy-aureomycin (XXVIIIc), Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-descarboxamido-tetracyclin (III) und Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-descarboxamido-4-carbomethoxy-7-chlor-tetracyclin-10-methyläther (XXIX) in $n/100$ methanol. HCl

und D. Die synthetische Verbindung III muß dagegen ihrem Absorptionsspektrum zufolge (Abbild. 5) in saurer Lösung als Gemisch von Tautomeren mit tetragonalem und trigonalem Kohlenstoffatom 11a vorliegen, da nicht nur die charakteristischen Absorptionsmaxima von XXVIIIa, sondern auch solche bei längeren Wellen vorhanden sind.

XXVIIIa: R = R' = H

XXVIIIb: R = H; R' = OH

XXVIIIc: R = Cl; R' = H



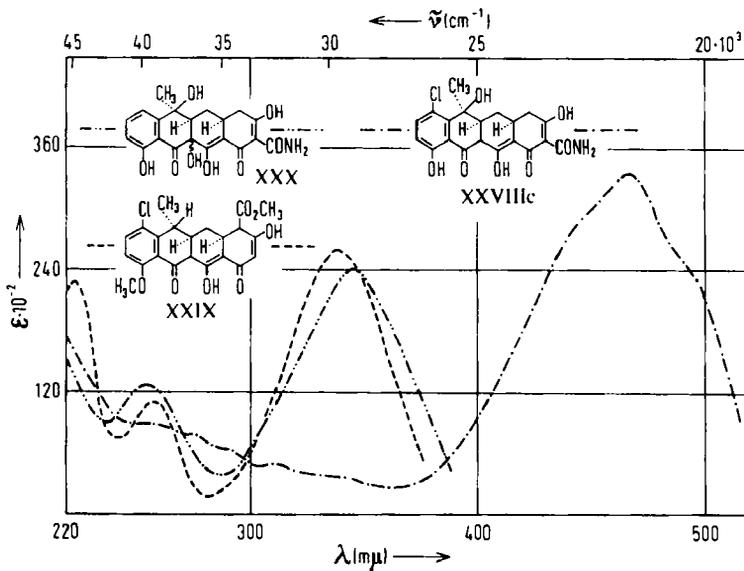
Umso überraschender erschien zunächst das spektrale Verhalten einer Verbindung XXIX, die durch Cyclisierung der tricyclischen, chlorhaltigen Substanz XXIII unter der Einwirkung von Natriumhydrid in Anisol erhalten wurde und deren Konstitution sich daraus ergibt, daß sie durch katalytische Hydrierung in die entsprechende Deschlor-Verbindung VII übergeführt werden kann.

Das in $n/100$ methanol. Salzsäure aufgenommene UV-Absorptionsspektrum von XXIX läßt erkennen, daß diese Verbindung, wie auch Desdimethylamino-12a-desoxy-aureomycin (XXVIIIc)²⁶⁾, in saurer Lösung zwei getrennt absorbierende Chromo-

²⁶⁾ C. R. STEPHENS, L. H. CONOVER, R. PASTERNAK, F. A. HOCHSTEIN, W. T. MORELAND, P. P. REGNA, F. J. PILGRIM, K. J. BRUNINGS und R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3569 [1954].

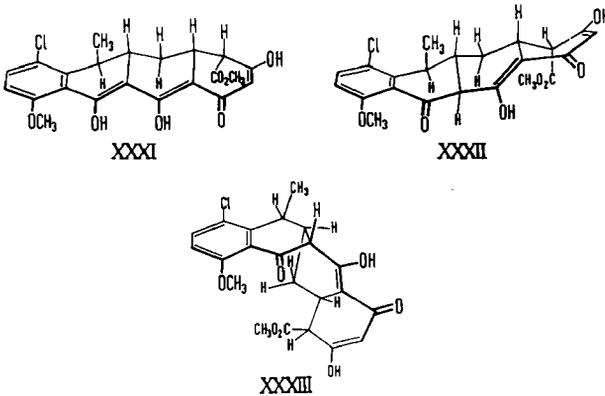
phore enthält (Abbild. 5). Im Gegensatz zu allen bekannten 12a-Desoxy-tetracyclinen ist dies auch der Fall, wenn man das Absorptionsspektrum von XXIX in methanol. Natriumtetraboratlösung mißt, denn die übliche, durch die Absorption vollständig enolisierter, durchkonjugierter Borat-Komplexe bedingte stark bathochrome Verschiebung der Absorptionskurven bleibt aus (Abbild. 6). Damit ergibt sich die Konsequenz, daß XXIX weder in saurer noch in alkalischer Lösung in meßbarem Umfang so zu tautomerisieren vermag, daß das Kohlenstoffatom 11a trigonal wird. Eine Bestätigung dieser Schlußfolgerung liefert ein Vergleich des Absorptionsspektrums von XXIX mit dem Spektrum des Desdimethylamino-11a-hydroxy-12a-desoxy-tetracyclins (XXX)^{7a)} in Borat (Abbild. 6). Weiterhin ist im IR-Absorptionsspektrum der Verbindung XXIX eine scharfe Bande bei 5.9μ ($1695/\text{cm}$) (Absorption der 11-Carbonylgruppe) vorhanden, die der mit XXIX korrespondierenden Deschlor-Verbindung VII fehlt.

Sämtliche aufgeführten Eigenschaften der tetracyclischen Verbindung XXIX lassen somit erkennen, daß das Chlor am Kohlenstoffatom 7 eine Enolisierung in Richtung auf das Kohlenstoffatom 11a verhindert. Die Ursache für diesen Effekt des Chlors wird deutlich, wenn man eine Konstellationsanalyse sämtlicher für XXIX denkbarer Tautomeren vornimmt. Das Ergebnis einer solchen Analyse zeigt, daß in Tautomeren mit trigonalem Kohlenstoffatom 11a (z. B. XXXI) die Methylgruppe am Kohlenstoffatom 6 quasi-äquatorial steht und somit die repulsiven Wechselwirkungen zwischen diesem Substituenten und dem Chlor am stärksten sind. Dies gilt ebenfalls für ein Tautomeres XXXII mit tetragonalem Kohlenstoffatom 11a und *trans*-verknüpften Ringen B und C. Sind die Ringe B und C jedoch *cis*-verknüpft,



Abbild. 6. Absorptionsspektren von Desdimethylamino-6,12a-didesoxy-descarboxamido-4-carbomethoxy-7-chlor-tetracyclin-10-methyläther (XXIX), Desdimethylamino-11a-hydroxy-12a-desoxy-tetracyclin (XXX) und Desdimethylamino-12a-desoxy-aureomycin (XXVIIIc) in $m/_{10}$ methanol. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$

so kann die Methylgruppe in der Konstellation XXXIII eine quasi-axiale Stellung einnehmen, wodurch die repulsiven Wechselwirkungen zwischen Chlor und Methylgruppe minimal werden. Da weiterhin die Kohlenstoffatome 6a und 11 trigonal sind,



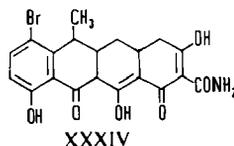
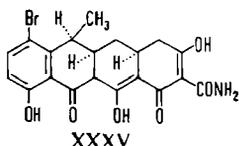
müssen die Chlor-Methyl-Wechselwirkungen auf jeden Fall nicht nur die Hybridisierung am Kohlenstoffatom 11a, sondern auch die Konfiguration bestimmen. Demnach kommt der Verbindung XXIX die durch die Formel XXIX dargestellte Konfiguration am Kohlenstoffatom 11a zu.

Wie das Absorptionsspektrum des Desdimethylamino-12a-desoxy-aureomycins (XXVIIIc) zeigt (Abbild. 6), sind in dieser Verbindung Tautomere mit trigonalem Kohlenstoffatom 11a vorherrschend, wenn man die Substanz in $m/_{10}$ methanol. Natriumtetraborat löst. Dies zur synthetischen, chlorhaltigen Verbindung XXIX gegensätzliche Verhalten findet seine Ursache in den, verglichen mit XXIX, zusätzlichen repulsiven Wechselwirkungen zwischen Chlor und Hydroxygruppe am Kohlenstoffatom 6, welche erheblich größer sein sollten als die zwischen Chlor und Wasserstoff am Kohlenstoffatom 6 in XXIX. Somit sind alle Tautomeren von XXVIIIc durch Wechselwirkungen zwischen Chlor und den beiden Substituenten am Kohlenstoffatom 6 relativ destabilisiert, was gleichbedeutend ist mit der Aussage, daß die Enthalpiedifferenzen zwischen Tautomeren mit trigonalem Kohlenstoffatom 11a und solchen mit tetragonalem Kohlenstoffatom 11a in XXVIIIc kleiner sein müssen als in der Verbindung XXIX.

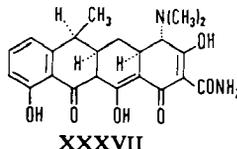
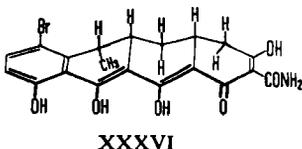
Im Rahmen einer schriftlichen Diskussion übermittelte Herr Dr. A. S. KENDE²⁷⁾ uns freundlicherweise spektrale Daten eines von ihm aus Tetracyclin (Ia) über mehrere Stufen dargestellten Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-7-brom-tetracyclins (XXXIV). Die Absorptionsspektren von XXXIV sind von denen unserer chlorhaltigen Verbindung XXIX grundsätzlich verschieden, denn XXXIV besitzt in $n/_{100}$ methanol. Natronlauge zwei Absorptionsmaxima bei 501 und 475 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.96 und 4.72) sowie in neutralem Methanol Absorptionsmaxima bei 501, 472, 367 und 260 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.93, 4.00, 4.28 und 4.43). Daraus ergibt sich, daß im Tautomerengemisch

²⁷⁾ Herrn Dr. A. S. KENDE, Lederle Laboratories, Pearl River, N. Y., sei auch an dieser Stelle nochmals bestens für die Überlassung der Absorptionsspektren gedankt.

der Verbindung XXXIV bereits in neutralem Methanol Tautomere mit trigonalem Kohlenstoffatom 11a vorhanden sind. Da somit in XXXIV im Gegensatz zu XXIX der Substituent am Kohlenstoffatom 7 eine sp^2 -Hybridisierung des Kohlenstoffatoms 11a nicht verhindert, muß man zwangsläufig zu dem Schluß kommen, daß XXXIV das Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-7-brom-6-*epi*-tetracyclin (XXXV) darstellt, da in Tautomeren von XXXV mit trigonalem Kohlenstoffatom 11a die Methylgruppe eine quasi-axiale Stellung einnimmt (z. B. XXXVI).



XXXV wurde von A. S. KENDE durch katalytische Hydrierung von Tetracyclin (Ia), anschließende eindeutige Bromierung zu einem 7-Brom-6-desoxy-tetracyclin²⁸⁾ und darauffolgende Reduktion mit Zink in Eisessig gewonnen. Demnach kann die katalytische Hydrierung des Tetracyclins (Ia) nicht unter Konfigurationserhaltung am Kohlenstoffatom 6 verlaufen sein, sondern die Hydrogenolyse von Ia muß unter Konfigurationsumkehr 6-Desoxy-6-*epi*-tetracyclin (XXXVII) ergeben haben²⁹⁾.



Für uns ergab sich somit die Konsequenz, daß man durch Weiterführung einer Synthese des 6-Desoxy-tetracyclins (II) nicht zu Verbindungen kommen kann, die mit solchen identisch sind, welche man über eine katalytische Hydrierung von Tetracyclin (Ia) erhält. Wir hatten vielmehr Verbindungen der 6-Desoxy-6-*epi*-tetracyclin-Reihe synthetisch aufzubauen, worüber in einer folgenden Mitteilung berichtet werden soll.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, den FARBERWERKEN HOECHST AG. sowie den NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (grant no. 484—3719) danken wir dafür, daß uns durch Bereitstellung von Geld- und Sachmitteln die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht wurde. Unser besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. RUSCHIG, Farbwerke Hoechst AG., für die Erlaubnis, in den Laboratorien der Farbwerke Ausgangsmaterial für die Synthese in halbtechnischem Maßstabe darzustellen.

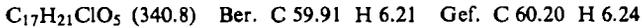
²⁸⁾ J. H. BOOTHE, J. J. HLAVKA, J. P. PETISI und J. L. SPENCER, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1253 [1960].

²⁹⁾ Ein zweites Beispiel für eine unter Konfigurationsumkehr verlaufende Hydrogenolyse eines Benzylalkohols wurde kürzlich auch von J. A. ZDERIC, MA. E. C. RIVERA und D. C. LIMON, J. Amer. chem. Soc. **82**, 6373 [1960], beschrieben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

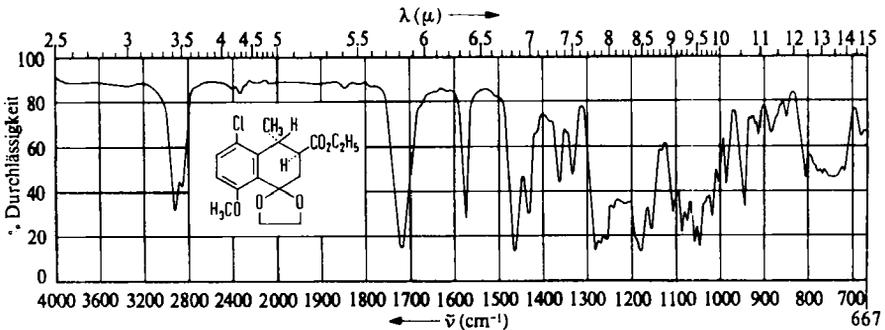
Alle Schmp. wurden auf einem Heitzschmikroskop bestimmt. Zur Chromatographie verwandtes Kieselgel wurde, wie früher beschrieben¹⁾, vorbehandelt. Die für die Bereitung des Kieselgels verwandten Puffer, Aktivierungszeiten und Aktivierungstemperaturen werden im folgenden jeweils in dieser Reihenfolge gesondert angegeben. Alle IR-Absorptionsspektren wurden in Chloroform aufgenommen.

trans-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIVa): 160 g XIII³⁾ wurden in einem Gemisch von 1.6 l absol. Benzol, 100 ccm absol. Äthylenglykol und 300 mg *p*-Toluolsulfonsäure 5 Tage über einen Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Das erkaltete Gemisch verdünnte man sodann mit 2 l Äther und extrahierte die Lösung einmal mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung sowie anschließend sechsmal mit jeweils 2 l Wasser. Von der über Natriumsulfat getrockneten organischen Phase destillierte man das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab und verrührte den öligen Rückstand mit 200 ccm Äther. Die äther. Lösung wurde sodann mit 200 ccm Petroläther versetzt, wobei 124 g XIVa auskristallisierten. Den Rückstand der Mutterlauge des Kristallisats unterwarf man einer nochmaligen Ketalisierung, wobei weitere 31 g XIVa isoliert wurden. Gesamtausb. 155 g (85% d. Th.). Schmp. 107–109°.



UV-Absorption in Methanol: λ_{max} 292 m μ ($\epsilon = 2500$), 286 m μ ($\epsilon = 2600$) und 232 m μ ($\epsilon = 8300$).

XIVa sowie alle übrigen im folgenden beschriebenen Ketale dürfen nicht längere Zeit der Laboratoriumsluft ausgesetzt werden, da sonst Ketalsspaltung eintritt. Im Exsikkator über KOH sind die Substanzen beständig.



Abbild. 7. IR-Absorptionsspektrum von XIVa

trans-3-Hydroxymethyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIVb): In eine Lösung von 220 g XIVa in 750 ccm absol. Benzol und 750 ccm absol. Äther ließ man unter Rühren und Kühlung mit Eis 370 ccm einer gesätt. äther. Lithiumalanatlösung eintropfen, zersetzte nach 1 Stde. überschüssiges Lithiumalanat mit Methanol, verdünnte das Reaktionsgemisch mit 1 l Methylchlorid und schüttelte es mit gesätt. Ammoniumchloridlösung. Die organische Phase wurde anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Den öligen Rückstand verrührte man mit 200 ccm Äther und versetzte die Lösung mit 400 ccm Petroläther. Dabei kristallisierten 183 g XIVb (95% d. Th.) vom Schmp. 104–108° aus. Eine zur Analyse aus Äther mehrfach

umkristallisierte Probe schmolz bei 112°. Das IR-Absorptionsspektrum des Analysenpräparates war nicht verschieden von dem des Rohproduktes.

$C_{15}H_{19}ClO_4$ (298.8) Ber. C 60.29 H 6.42 Gef. C 60.11 H 6.52

trans-3-Mesyloxymethyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIVc): Zu einer mit Eiswasser gekühlten Lösung von 239 g *XIVb* in 1 l absol. Pyridin ließ man im Verlauf von 15 Min. unter Rühren 100 ccm *Mesylchlorid* tropfen, rührte das Gemisch anschließend weitere 2 Stdn. und goß es dann auf Eis, wobei sich ein zunächst öliges Reaktionsprodukt abschied, das nach kurzer Zeit kristallisierte. Von dem Kristallbrei wurde die wäbr. Phase abgesaugt, der Filtrerrückstand gut mit Wasser gewaschen und in Benzol gelöst. Die benzol. Lösung trocknete man über Natriumsulfat und engte sie i. Vak. bis auf etwa 500 ccm ein. Nach Zusatz von 1 l Petroläther kristallisierten 278 g (92% d. Th.) *XIVc* vom Schmp. 101 bis 103° aus.

$C_{16}H_{21}ClO_6S$ (376.9) Ber. C 50.98 H 5.63 Gef. C 50.48 H 5.60

trans-3-Cyanmethyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIVd): Lösungen von 275 g *XIVc* in 4 l Dimethylformamid und von 300 g Kaliumcyanid sowie 40 g Kaliumjodid in 1 l Wasser wurden vereinigt und 48 Stdn. bei 65° gerührt. Anschließend verdünnte man das Gemisch mit 15 l Eiswasser und saugte nach 15 Min. die wäbr. Phase vom auskristallisierten *XIVd* ab. Der Filtrerrückstand wurde mit Wasser gewaschen, in Benzol aufgenommen und die so erhaltene Lösung über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. bis auf etwa 400 ccm eingengt und dann mit 1 l Petroläther versetzt. Dabei kristallisierten 191 g (85% d. Th.) *XIVd* aus. Schmp. 118–119°.

$C_{16}H_{18}ClNO_3$ (307.8) Ber. C 62.43 H 5.89 Gef. C 62.63 H 5.78

IR-Absorptionsmaxima zwischen 3 und 7 μ (3333 und 1429/cm):

3.43, 3.45, 4.46, 6.37, 6.83 und 6.98 μ
(2915, 2899, 2242, 1570, 1464 und 1451/cm).

trans-3-Formylmethyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIVe): Zu 220 ccm einer mit Eiswasser gekühlten äther. 1.2 *m* Lithiumalanatlösung ließ man unter Rühren im Verlauf von 90 Min. ein Gemisch von 660 ccm absol. Äther und 46 ccm absol. Äthanol tropfen. 832 ccm dieses Gemisches vereinigte man unter Kühlung mit einer Lösung von 40 g *XIVd* in 200 ccm absol. Benzol und 200 ccm absol. Äther so, daß die Temperatur nicht über –8° anstieg. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch 90 Min. bei –8 bis –12° gerührt und dann überschüss. Hydrid mit Methanol zerstört. Das mit 1 l Wasser versetzte Reaktionsgemisch wurde unter kräftigem Rühren im Verlauf von 5 Min. mit verd. Salzsäure auf pH 4.5–5.0 eingestellt, die wäbr. Phase sofort abgetrennt und die organische Phase unverzüglich mit Wasser neutral gewaschen. Von der über Natriumsulfat getrockneten Lösung destillierte man das Lösungsmittel i. Vak. ab, wobei 30.7 g (76% d. Th.) eines öligen Rückstandes hinterblieben. Dieses Rohprodukt wurde in Benzol gelöst und die Lösung über eine Säule von Kieselgel (0.1 *m* KH_2PO_4 , 40 Min., 140°) filtriert. Aus dem eingedampften Rückstand des Filtrats kristallisierten aus Äther/Petroläther (1 : 2) 25 g (62% d. Th.) *XIVe* vom Schmp. 82–84°.

$C_{16}H_{19}ClO_4$ (310.8) Ber. C 61.83 H 6.16 Gef. C 61.80 H 6.33

IR-Absorptionsmaxima zwischen 3 und 7 μ (3333 und 1429/cm):

3.43, 3.5, 3.57, 3.70, 5.84, 6.36, 6.84 und 6.98 μ
(2915, 2857, 2801, 2703, 1712, 1572, 1462 und 1451/cm).

Kondensation von XIVe mit Malonsäure-dimethylester: 30 g *XIVe* kochte man in einem Gemisch von 600 ccm absol. Benzol, 16.8 ccm Malonsäure-dimethylester, 2.5 g Piperidinium-

acetat und 7.4 ccm Eisessig über einen Wasserabscheider 3 Stdn. unter Rückfluß. Die erkaltete Lösung wurde zweimal mit verd. Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Dann trocknete man sie über Natriumsulfat und destillierte das Benzol i. Vak. sowie anschließend überschüss. Malonester i. Hochvak. ab. Aus dem hellgelben, öligen Rückstand kristallisierten beim Verrühren mit 100 ccm Äther und anschließender Kühlung auf -10° 27.8 g XIX aus. Der Rückstand der Mutterlauge dieses Kristallisats wurde in Benzol/Petroläther (4 : 1) gelöst und über Kieselgel (0.1 m KH_2PO_4 , 40 Min., 140°) filtriert. Aus dem Rückstand des Eluats wurden weitere 5.8 g XIX isoliert. Gesamtausb. 33.6 g (82% d. Th.). Die Substanz schmolz auch nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther in einem Bereich von $96-108^{\circ}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClO}_7$ (424.9) Ber. C 59.36 H 5.93 Gef. C 59.36 H 5.91

IR-Absorptionsmaxima zwischen 3 und $7\ \mu$ (3333 und 1429cm):

3.44, 5.82, 6.13, 6.37, 6.89 und $7.00\ \mu$
(2907, 1718, 1631, 1570, 1451 und 1429cm)

Kondensation von XIX mit Natrium-acetessigsäure-methylester: Zu einem Gemisch von 850 mg Natriummethylat, 10 ccm absol. Methanol und 2 ccm Acetessigsäure-methylester gab man eine Lösung von 6.52 g XIX in 140 ccm absol. Äther, kochte die vereinigten Lösungen 6 Stdn. unter Rückfluß und versetzte sie mit weiteren 10 ccm absol. Äther. Dann kochte man das Gemisch weitere 4 Stdn. unter Rückfluß und ließ es anschließend 2 Tage bei Raumtemperatur stehen. Von dem auskristallisierten Natriumsalz von XX wurde die Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt, das Filtrat, wie unten näher beschrieben, weiterverarbeitet und der Filtrerrückstand zunächst mit 5 ccm Methanol/Äther (1 : 15) und dann mit 20 ccm absol. Äther gewaschen. Ausb. 4.85 g des Natriumsalzes von XX.

Das mit der Waschflüssigkeit vereinigte Filtrat wurde zu einem Gemisch von 620 mg Natriummethylat und 5 ccm absol. Methanol gegeben, 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht, anschließend über Nacht stehengelassen und vom ausgefallenen Natriumsalz abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit 3 ccm Methanol/Äther (1 : 15) und dann mit absol. Äther gewaschen. Ausb. 1.92 g Natriumsalz von XX. Gesamtausb. 6.77 g (78% d. Th.). Schmp. 210 bis 216° (Zers.).

$\text{NaC}_{25}\text{H}_{28}\text{ClO}_9$ (530.9) Ber. C 56.56 H 5.32 Cl 6.68 OCH_3 17.54

$\text{NaC}_{25}\text{H}_{28}\text{ClO}_9 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (563.0) Ber. C 55.46 H 5.73 Cl 6.30 OCH_3 22.07

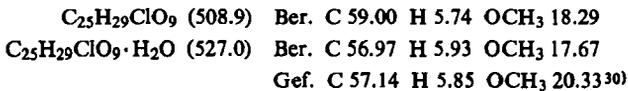
Gef. C 55.41 H 5.04 Cl 6.57 OCH_3 21.06

UV-Absorption in n_{100} methanol. NaOH: λ_{max} $283-284\ \mu\text{m}$ ($\epsilon = 28700$) und $232\ \mu\text{m}$ ($\epsilon = 8300$).

Kondensation von XIX mit Kalium-acetessigsäure-methylester und Darstellung des kristallisierten Hydrats der Verbindung XX: Zu einem Gemisch von 425 mg Kalium-tert.-butylat, 2.5 ccm absol. Methanol und 0.5 ccm Acetessigsäure-methylester gab man eine Lösung von 1.61 g XIX in 32 ccm absol. Äther und kochte das Reaktionsgemisch 65 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend wurde vom auskristallisierten Kaliumsalz der Verbindung XX abgesaugt, welches sodann mit 5 ccm Äther/Methanol (13 : 1) und anschließend mit absol. Äther gewaschen wurde. Ausb. 690 mg (33% d. Th.). Schmp. $231-233^{\circ}$ (Zers.).

1 g des Kaliumsalzes von XX wurde in 30 ccm Wasser gelöst, die Lösung dann sofort mit 30 ccm Äther überschichtet und mit 10-proz. Essigsäure angesäuert. Das sich dabei abscheidende XX wurde sofort in die äther. Phase extrahiert, von welcher man unverzüglich die wäßr. Phase abtrennte. Anschließend wurde die äther. Lösung zweimal mit Wasser gewaschen,

wenige Sek. mit Natriumsulfat geschüttelt und von diesem abfiltriert. Nach kurzer Zeit kristallisierten 490 mg (51 % d. Th.) *XX* aus. Schmp. 111–113°.



UV-Absorption in $n/100$ methanol. NaOH: λ_{max} 283–284 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 28600$) und 230–231 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 8300$).

IR-Absorptionsspektrum: Abbild. 1.

Entketalisierung von XX: Auf 4.2 g *XX* ließ man ein Gemisch von 25 ccm absol. Aceton und 400 mg *p*-Toluolsulfonsäure 1 Stde. bei Raumtemperatur einwirken. Die Lösung wurde dann mit Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieben 3.7 g (97% d. Th.) farbloser, nicht kristallisierender, schaumiger Rückstand.

UV-Absorption in $n/100$ methanol. NaOH: λ_{max} 327 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 4500$), 283 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 26100$) und 222 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 23800$).

Decarbomethoxylierung und Entmethylierung von XXIII: 248 mg *XXIII* wurden in einem Gemisch von 20 ccm Eisessig und 15 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Aus der erkalteten und mit Wasser verdünnten Lösung extrahierte man das Reaktionsprodukt mit Chloroform. Der Chloroformextrakt wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus dem in Äther aufgenommenen Rückstand des Extraktes kristallisierten 73 mg (41% d. Th.) *XXV* vom Schmp. 187–189°.



UV-Absorption in $n/100$ methanol. NaOH: λ_{max} 347–352 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3300$), 278–280 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 23900$) und 224 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 15600$).

Dazu vergleichsweise das Absorptionsspektrum von 5-Phenyl-cyclohexandion-(1.3) in $n/100$ methanol. NaOH: λ_{max} 281 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 24200$).

Decarbomethoxylierung von XXIII mit Barytlaug: Eine Lösung von 260 mg *XXIII* in 1 ccm Methanol kochte man mit 20 ccm 5-proz. wäbr. Ba(OH)_2 -Lösung 2 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend wurde mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und weitere 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann verdünnte man das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahierte das Reaktionsprodukt *XXIV* mit Chloroform. Den Rückstand des über Natriumsulfat getrockneten und i. Vak. eingedampften Chloroformextraktes kristallisierte man aus Aceton und Äther. Ausb. 105 mg (54% d. Th.). Schmp. 141–143°.



UV-Absorption in $n/100$ methanol. NaOH: λ_{max} 326–328 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 5150$), 280 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 26000$) und 222–223 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 22600$).

Desdimethylamino-6.12 a-didesoxy-descarboxamido-4-carbomethoxy-tetracyclin-10-methyl-äther (VII): 2.23 g *XXIII* wurden in einer Lösung von 2 ccm Triäthylamin und 35 ccm Methanol mit 1.5 g Palladium-Kohle-Katalysator (5% Palladium enthaltend) bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Sättigung mit Wasserstoff geschüttelt. Das Filtrat vom Katalysator säuerte man mit verd. Salzsäure an, verdünnte es mit Wasser und extrahierte es mit Chloroform. Den über Natriumsulfat getrockneten Extrakt dampfte man i. Vak.

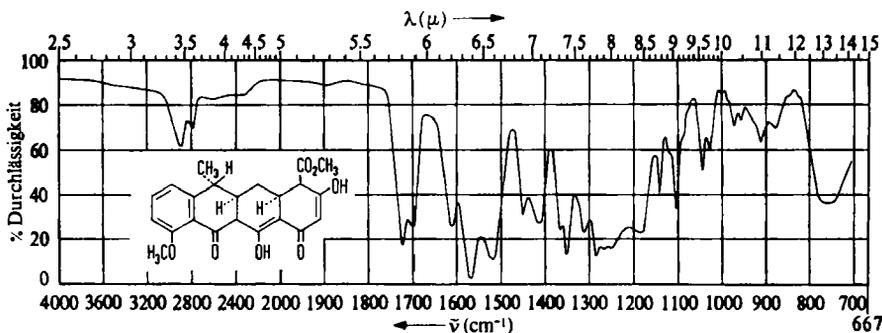
³⁰⁾ Wie Blindversuche gezeigt haben, entstammt der zu hohe Methoxylwert der Ketalgruppierung.

vollständig ein, nahm den Rückstand, 1.85 g VI (90% d. Th.), in 40 ccm frisch über Lithiumalanat destilliertem Anisol auf, versetzte die Lösung bei 80° unter Stickstoff mit 4 ccm einer 20-proz. Natriumhydrid-Dispersion in Xylol (Degussa) und erhitzte das Gemisch unter Rühren 20 Min. auf 125–130°. Dann wurden unter Ausschluß von Sauerstoff nochmals 3 ccm Natriumhydrid-Dispersion in das Reaktionsgemisch eingetragen, welches man anschließend weitere 20 Min. bei 125–135° rührte. Alsdann kühlte man den Reaktionskolben unter Rühren in einem Eisbad ab und goß den Kolbeninhalt unter Stickstoff in 50 ccm Eisessig. Die so erhaltene Lösung wurde mit Wasser verdünnt und anschließend einmal mit Chloroform sowie einmal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte trocknete man über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. bei 50° Badtemperatur vollständig ab. Den schaumigen, gelbbraunen Rückstand nahm man in wenigen ccm Aceton auf und versetzte die Lösung tropfenweise mit Äther, bis sich VII kristallin abzuscheiden begann. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur wurden aus dem Gemisch 375 mg (22% d. Th.) VII isoliert. Die Mutterlauge des Kristallisats dampfte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Chloroform/n-Butanol (500:1) auf und adsorbierte ihn an Kieselgel (n_{10} HCl, 20 Min., 140°). Beim Eluieren mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wanderte eine breite, tiefgelbe Zone schnell durch die Säule, aus deren Eluat weitere 80 mg VII isoliert wurden. Der gelben Zone folgte eine breite graubraune Zone, aus deren Spitze die kristallisierte tricyclische Verbindung XXVI gewonnen werden konnte, während die nachfolgenden Eluate das amorphe Tautomerengemisch des Ausgangsmaterials VI enthielten. Diese beiden Fraktionen wurden vereinigt und unter den oben aufgeführten Bedingungen nochmals cyclisiert. Es wurden so aus dem Rohprodukt der zweiten Cyclisierung 105 mg VII und nach Chromatographie der Mutterlauge weitere 136 mg VII erhalten. Gesamtausb. 696 mg (41% d. Th.). Schmp. 188–196° (Zers.)³¹⁾.

$C_{22}H_{22}O_7$ (398.4) Ber. C 66.32 H 5.57 OCH₃ 15.58 Cl 0.00

Gef. C 66.37 H 5.55 OCH₃ 15.36 Cl 0.00

UV-Absorption in m_{10} methanol. Na₂B₄O₇ nach 30 Min. langer Äquilibrierung bei Raumtemperatur: λ_{\max} 452–458 μ ($\epsilon = 29\,500$), 310 μ ($\epsilon = 7100$) und 260 μ ($\epsilon = 6600$).



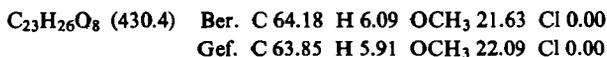
Abbild. 8. IR-Absorptionsspektrum von VII nach 1stg. Äquilibrierung

Gewinnung der kristallisierten tricyclischen Verbindung XXVI: 2.58 g VI wurden, wie im vorhergehenden Versuch beschrieben, mit Natriumhydrid in Anisol behandelt und das Reaktionsgemisch nach Ende der Reaktion unter Stickstoff in Eisessig gegossen. Die mit Wasser

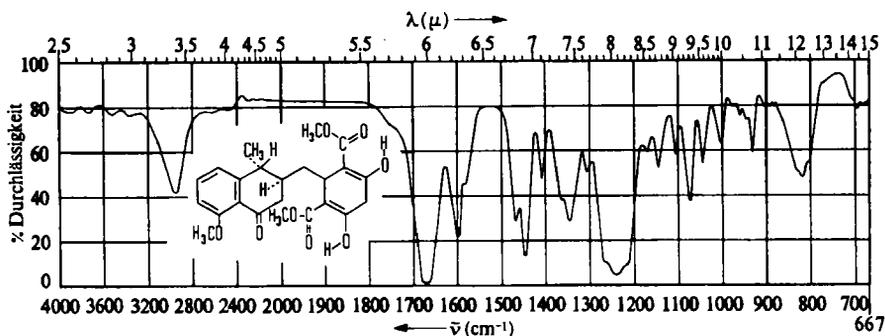
³¹⁾ Da die chlorhaltige Verbindung XXIX, welche sich durch katalytische Hydrierung in VII überführen läßt, einen scharfen Schmp. besitzt, sind die unscharfen Schmp. der tetracyclischen Deschlor-Verbindungen VII, III und IIIa offensichtlich dadurch bedingt, daß Tautomerengemische kristallisieren.

verdünnte Lösung extrahierte man einmal mit Chloroform sowie einmal mit Äther, trocknete die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. bei 50° Badtemperatur ab. Den Rückstand nahm man in einem Gemisch von Chloroform/n-Butanol (500:1) auf und chromatographierte die Lösung an Kieselgel ($n/_{10}$ HCl, 20 Min., 140°). Nachdem die gelbe, VII enthaltende Zone die Säule passiert hatte, wurden Fraktionen von je 25 ccm aufgefangen, i. Vak. eingedampft und die Rückstände mit Aceton angespritzt.

Sämtliche kristallisierenden Fraktionen vereinigte man und kristallisierte sie aus einem Gemisch von Aceton/Äther (1:5) um. Ausb. 480 mg XXVI (19% d. Th.). Schmp. 145–148°.



UV-Absorption in $n/_{100}$ methanol. NaOH: λ_{\max} 316–318 m μ ($\epsilon = 4200$), 285–286 m μ ($\epsilon = 24600$) und 218 m μ ($\epsilon = 19700$).



Abbild. 9. IR-Absorptionsspektrum von XXVI

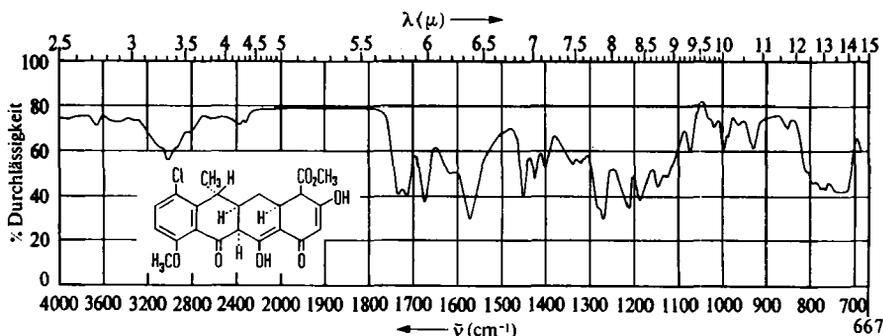
Cyclisierung von XXVI zu VII: Eine Lösung von 100 mg XXVI in 4 ccm absol. Anisol wurde bei 80° unter Stickstoff mit 1 ccm Natriumhydrid-Dispersion in Xylol (Degussa) versetzt. Das Gemisch wurde unter Rühren 20 Min. auf 125–130° erhitzt, nochmals mit 1 ccm Natriumhydrid-Dispersion versetzt, weitere 20 Min. bei 125–130° gerührt und aufgearbeitet, wie bei der Darstellung von VII aus XXIII beschrieben. Ausb. 26 mg (28% d. Th.). Schmp. 188–196° (Zers.). Misch-Schmp. mit dem aus XXIII gewonnenen Präparat 188–196° (Zers.).

IR- und UV-Spektren der so gewonnenen Verbindung VII waren mit denen der aus XXIII gewonnenen identisch.

Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-descarboxamido-tetracyclin-10-methyläther (IIIa): Eine Lösung von 295 mg VII in 20 ccm Eisessig und 15 ccm konz. Salzsäure erhitzte man 90 Min. auf 100°, verdünnte die Lösung mit Wasser und extrahierte das Reaktionsgemisch mit Chloroform. Der mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Chloroform/n-Butanol (500:1) aufgenommen und an Kieselgel ($m/_{10}$ KH₂PO₄, 60 Min., 140°) chromatographiert. Der Rückstand des Eluats der am schnellsten wandernden, breiten, gelben Zone ergab nach Umkristallisieren aus Aceton/Äther (1:5) 195 mg (78% d. Th.) IIIa in gelben Nadeln vom Schmp. 207–215° (Zers.).



UV-Absorption in $m/_{10}$ methanol. Na₂B₄O₇ nach 30 Min. langer Äquilibriumierung: λ_{\max} 464 bis 462 m μ ($\epsilon = 29900$), 456–452 m μ ($\epsilon = 29900$), 305 m μ ($\epsilon = 6600$) und 260 m μ ($\epsilon = 6300$).



Abbild. 10. IR-Absorptionsspektrum von III a nach vollständiger Äquilibriumierung

Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-descarboxamido-tetracyclin (III): 240 mg VII wurden in einem Gemisch von 15 ccm Eisessig und 10 ccm 48-proz. HBr 100 Min. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch arbeitete man, wie im vorhergehenden Versuch beschrieben, auf und kristallisierte den Rückstand des Chloroformextraktes aus Aceton/Äther (1 : 5). Es wurde so eine 1. Fraktion (104 mg) III erhalten. Die Mutterlauge des Kristallisats dampfte man ein, nahm den Rückstand in Chloroform/n-Butanol (500 : 1) auf und chromatographierte ihn an Kieselgel ($m/_{10}$ KH_2PO_4 , 40 Min., 140°). Aus dem Eluat der am schnellsten wandernden orangefarbenen Zone wurden weitere 38 mg III erhalten. Gesamtausbe. 142 mg (72% d. Th.). Schmp. 204–215° (Zers.). Die so gewonnene Verbindung III inkludiert hartnäckig Lösungsmittel, so daß keine befriedigenden Analysendaten erhalten werden konnten. III wurde daher aus Methylenchlorid/Petroläther umkristallisiert und analysiert.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (326.3) Ber. C 69.93 H 5.56 OCH_3 0.00 Cl 0.00

Gef. C 69.04 H 5.76 OCH_3 0.00 Cl 1.08

UV-Absorption in $m/_{10}$ methanol. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ nach 30 Min. langer Äquilibriumierung: λ_{max} 496 bis 495 $m\mu$ ($\epsilon = 24100$), 470–468 $m\mu$ ($\epsilon = 35200$), 446–444 $m\mu$ ($\epsilon = 30000$) und 312 $m\mu$ ($\epsilon = 6200$); in $n/_{100}$ methanol. HCl nach vollständiger Äquilibriumierung: λ_{max} 418 $m\mu$ ($\epsilon = 19200$), 400 $m\mu$ ($\epsilon = 20000$) und 250 $m\mu$ ($\epsilon = 6600$).

IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): 3.39, 5.82, 6.21, 6.33, 6.50 und 6.87 μ (2950, 1718, 1610, 1580, 1539 und 1456/cm).

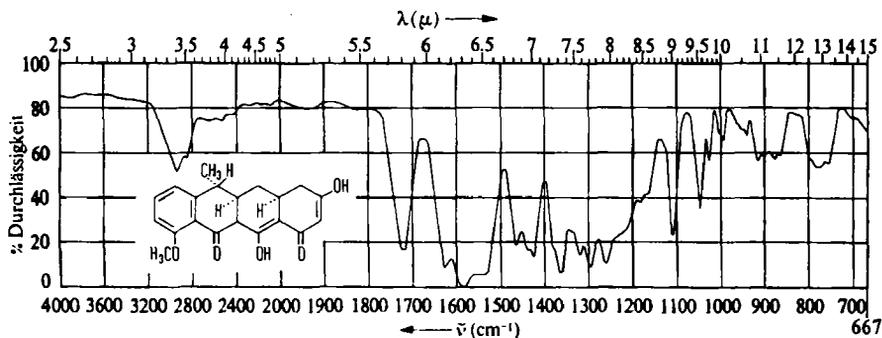
Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-descarboxamido-4-carbomethoxy-7-chlor-tetracyclin-10-methyläther (XXIX): Eine Lösung von 2.1 g XXIII in 40 ccm frisch über Lithiumalanat destilliertem Anisol wurde unter Stickstoff bei 80° mit 5 ccm Natriumhydrid-Dispersion in Xylol (Degussa) versetzt. Dann erhitzte man das Gemisch unter Rühren 40 Min. auf 125 bis 130° und kühlte es anschließend in einem Eisbad ab. Das erkaltete Reaktionsgemisch goß man unter Stickstoff in 50 ccm Eisessig, verdünnte die Lösung mit Wasser und extrahierte das Reaktionsgemisch mit Chloroform. Von dem mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakt destillierte man das Lösungsmittel bei 50° Badtemperatur i. Vak. ab, nahm den Rückstand in wenig Aceton auf und versetzte die Lösung tropfenweise mit Äther. Dabei kristallisierten 287 mg XXIX aus. Die Mutterlauge des Kristallisats dampfte man i. Vak. vollständig ein, nahm den öligen Rückstand abermals in 40 ccm Anisol auf und behandelte die Lösung, wie oben beschrieben, mit 4 ccm Natriumhydrid-Dispersion. Auf diese Weise erhielt man weitere 205 mg XXIX. Die i. Vak. eingedampfte Mutterlauge dieser Fraktion nahm man in Chloroform/n-Butanol (500 : 1) auf und chromatographierte die Lösung an Kieselgel ($n/_{10}$ HCl, 20 Min., 140°). Dabei lief eine gelbbraune, Ausgangsmaterial XXIII enthaltende Zone durch die Säule. Ihr folgte eine braune

Zone, aus deren Eluat durch Kristallisation aus Aceton/Äther weitere 43 mg XXIX gewonnen wurden. Gesamtausb. 535 mg (27% d. Th.). Schmp. 218–220° (Zers.).

$C_{22}H_{21}ClO_7$ (432.9) Ber. C 61.04 H 4.89 OCH_3 14.34 Cl 8.19

Gef. C 60.92 H 5.01 OCH_3 13.20 Cl 8.05

UV-Absorption in n_{100} methanol. NaOH: λ_{max} 331–333 $m\mu$ ($\epsilon = 21000$), 261 $m\mu$ ($\epsilon = 10800$) und 224 $m\mu$ ($\epsilon = 21600$); in n_{100} methanol. HCl: λ_{max} 325–327 $m\mu$ ($\epsilon = 12000$), 260 $m\mu$ ($\epsilon = 12700$) und 223–224 $m\mu$ ($\epsilon = 19300$); in m_{10} methanol. $Na_2B_4O_7$ nach 30 Min.: λ_{max} 340 $m\mu$ ($\epsilon = 25900$), 258 $m\mu$ ($\epsilon = 11100$) und 224 $m\mu$ ($\epsilon = 22900$).



Abbild. 11. IR-Absorptionsspektrum von XXIX

Katalyt. Hydrierung von XXIX zu VII: Eine Lösung von 100 mg XXIX in 20 ccm Methanol und 0.3 ccm Triäthylamin wurde in Gegenwart von 100 mg 5% Palladium enthaltendem Palladium-Kohle-Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck mit Wasserstoff gesättigt. Das Filtrat vom Katalysator verdünnte man mit Wasser, säuerte es mit verd. Salzsäure an und extrahierte das Hydrierungsprodukt mit Chloroform. Den mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakt dampfte man i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Benzol. Ausb. 62 mg (67% d. Th.). Schmp. 188–196° (Zers.). Misch-Schmp. mit einem durch Cyclisierung von VI gewonnenen Präparat 188–196° (Zers.).

UV- und IR-Absorptionsspektren waren vollständig identisch mit der aus VI erhaltenen Verbindung VII.