

HANS MUXFELDT, ECKART JACOBS und KONRAD UHLIG

Tetracycline, IV¹⁾

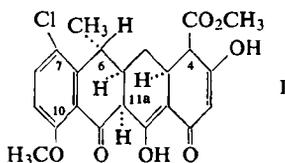
Aufbau der Ringsysteme von 6-Desoxy-6-*epi*-tetracyclin und 6-Desoxy-6-desmethyl-tetracyclin

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

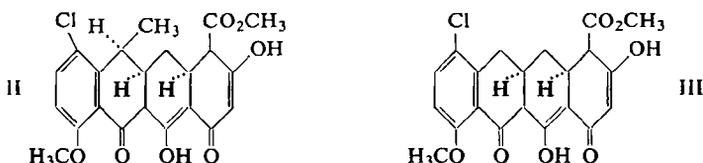
(Eingegangen am 7. Juni 1962)

Zur Überprüfung der in der vorhergehenden Mitteilung diskutierten Hypothese über den stereochemischen Verlauf der katalytischen Hydrierung von Tetracyclin (XIX) wurden dem Aufbau von (\pm)-Desdimethylamino-descarboxamido-6.12a-didesoxy-4-carbomethoxy-7-chlor-tetracyclin-10-methyläther (I) analoge Synthesen der entsprechenden 6-Desoxy-6-*epi*-Verbindung (II) und der 6-Desoxy-6-desmethyl-Verbindung (III) durchgeführt. Die spektralen Eigenschaften dieser beiden neu dargestellten Verbindungen erhärten die Annahme¹⁾, daß bei der katalytischen Hydrierung von Tetracyclin (XIX) 6-Desoxy-6-*epi*-tetracyclin (XXI) entsteht.

In der III. Mitteilung¹⁾ wurde festgestellt, daß in der synthetischen Verbindung I die zum Kohlenstoffatom 11a nachbarständigen Carbonylgruppen nicht in Richtung auf dieses Kohlenstoffatom zu enolisieren vermögen. Zu diesem Schluß kamen wir



durch die Beobachtung, daß I in *m*/10 methanol. Natriumtetraboratlösung ein UV-Absorptionsspektrum besitzt, das der getrennten Absorption eines Boratkomplexes des Chromophors im Ring A und B und des Chromophors der Ringe C und D entspricht. Alle übrigen bisher bekannten 12a-Desoxy-tetracycline zeigen dagegen die um etwa 130 $m\mu$ längerwellige Absorption eines über alle vier Ringe durchkonjugierten Boratkomplexes. Um zu beweisen, daß als Ursache für dieses scheinbar anomale Verhalten von I repulsive Wechselwirkungen zwischen Chlor und Methylgruppe in I

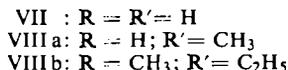
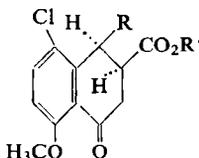
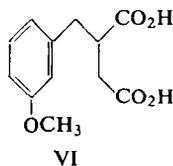
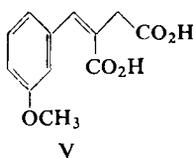
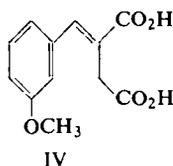


^{*)} Bezifferung s. III. Mitteil.

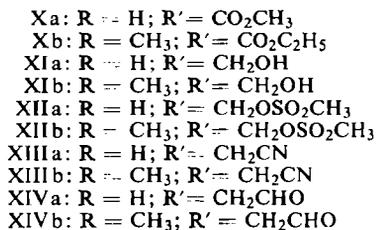
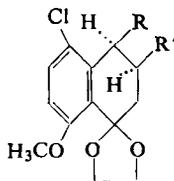
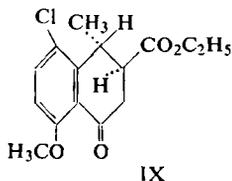
¹⁾ III. Mitteil.: H. MUXFELDT, W. ROGALSKI und K. STRIEGLER, Chem. Ber. 95, 2581 [1962].

anzusehen sind¹⁾, haben wir die entsprechenden 6-Desoxy-6-*epi*-(II) und 6-Desoxy-6-desmethyl-(III) Verbindungen synthetisiert und ihr spektrales Verhalten untersucht.

Als Ausgangsmaterial für beide Synthesen dienten die Tetralon-carbonsäureester VIIIa und VIIIb. Von diesen war VIIIb bereits im Verlauf früherer Arbeiten dargestellt worden²⁾. Die VIIIa entsprechende Tetralon-carbonsäure VII wurde durch Stobbe-Kondensation von 3-Methoxy-benzaldehyd mit Bernsteinsäure-dimethylester, anschließende katalytische Hydrierung des *cis-trans*-Isomergemisches der verseiften Stobbe-Kondensationsprodukte IV und V zu VI, sowie Chlorierung von VI und Cyclisierung mit Polyphosphorsäure dargestellt. Da die so gewonnene Säure VII ein dem *o*-Hydroxy-acetophenon und auch der Verbindung VIIIb sehr ähnliches UV-Absorptionsspektrum besitzt, ist auch in diesem Falle sicher, daß bei der Cyclisierung kein 6-Methoxy-, sondern ein 8-Methoxy-tetralon-Derivat gebildet wurde. Durch Umsatz von VII mit methanol. Schwefelsäure wurde schließlich der Tetralon-carbonsäureester VIIIa erhalten.



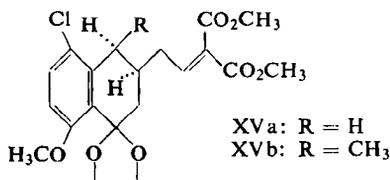
Wie bereits in der vorhergehenden Mitteilung diskutiert, lassen sich die Tetralon-carbonsäureester VIIIa und VIIIb im Gegensatz zu dem Tetraloncarbonsäureester IX annähernd quantitativ und schneller als IX mit Äthylenglykol in die entsprechenden Ketale Xa und Xb überführen.



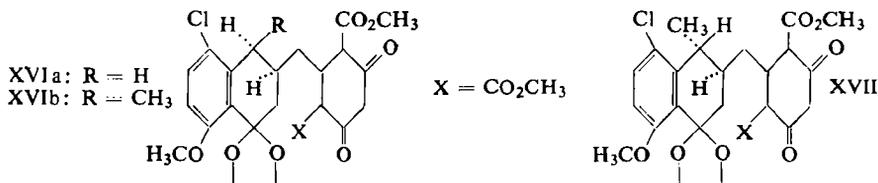
In Analogie zu der in der vorhergehenden Mitteilung beschriebenen Synthese der tetracyclischen Verbindung I wurden die Ketale Xa und Xb mit Lithiumalanat zu den entsprechenden Alkoholen XIa und XIb reduziert, welche sodann mit Mesylchlorid in Pyridin zu den entsprechenden Mesylaten XIIa und XIIb umgesetzt wurden. Durch

²⁾ H. MUXFELDT, Chem. Ber. **92**, 3122 [1959].

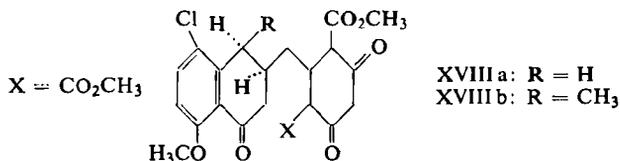
Solvolyse dieser Mesylate in einem Gemisch von Kaliumcyanid, Dimethylformamid und Wasser wurden die Nitrile XIII a und XIII b erhalten, aus denen sich durch Reduktion mit Lithium-triäthoxyaluminiumhydrid³⁾ die Aldehyde XIV a und XIV b gewinnen ließen. Aus diesen wurden durch piperidiniumacetatkatalysierte Kondensation mit Malonsäure-dimethylester die entsprechenden Alkylidenmalonester XV a und XV b erhalten.



Während sich XV b mit Natrium- und auch mit Kalium-acetessigsäure-methylester in die entsprechenden kristallisierten Salze des Dihydroresorcin-Derivates XVI b überführen ließ, konnte aus XV a ein kristallisiertes Salz von XVI a nur durch Umsetzung von XV a mit Kalium-acetessigsäure-methylester gewonnen werden. Unter Anwendung der in der vorhergehenden Mitteilung beschriebenen Technik ließen sich aus allen Salzen die korrespondierenden freien Verbindungen XVI a und XVI b darstellen. Wie die Analysendaten des kristallisierten Tautomeren von XVI a zeigen, kristallisiert dieses im Gegensatz zu XVI b und XVII ohne ein Mol Kristallwasser.



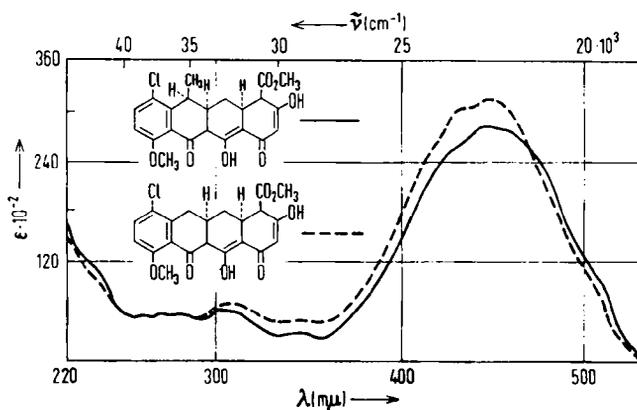
Durch Einwirkung von p-Toluolsulfosäure enthaltendem Aceton auf XVI a und XVI b wurden die entketalisierten tricyclischen Verbindungen XVIII a und XVIII b dargestellt, welche beide nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten und daher direkt mit Natriumhydrid in Anisol cyclisiert wurden. Die so gewonnenen kristall-



sierten tetracyclischen Verbindungen II und III sind in Lösung gelb gefärbt und zeigen in Natriumtetraboratlösung die übliche langwellige Absorption eines über alle vier Ringe durchkonjugierten Boratkomplexes (Abbild.).

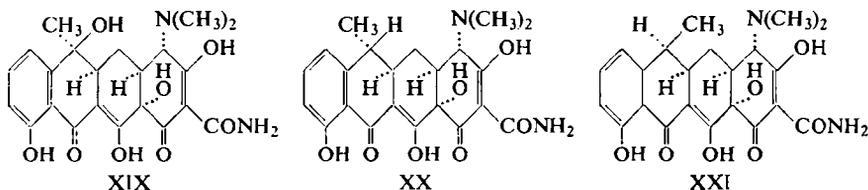
Dieser Befund zeigt, daß die in der vorhergehenden Mitteilung diskutierte Hypothese über den Einfluß des Chlors auf die Hybridisierungsmöglichkeiten des Kohlen-

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



Elektronenspektren von Desdimethylamino-descarboxamido-6.12a-didesoxy-4-carbomethoxy-7-chlor-6-*epi*-tetracyclin-10-methyläther (II) und Desdimethylamino-descarboxamido-6.12a-didesoxy-6-desmethyl-4-carbomethoxy-7-chlor-tetracyclin-10-methyläther (III) in *m*/10 methanol. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -Lösung nach vollständiger Äquilibrierung

stoffatoms 11a in der Verbindung I richtig ist. Daraus ergibt sich weiterhin, daß bei der katalytischen Hydrierung von Tetracyclin (XIX)⁴⁾ kein 6-Desoxy-tetracyclin (XX), sondern 6-Desoxy-6-*epi*-tetracyclin (XXI) entsteht.



Die vorliegenden Untersuchungen wurden in großzügiger Weise von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, den FARBWERKEN HOECHST AG., den NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (grant no. 484—3719) und den CHAS. PFIZER & Co. durch die Vergabe einer Pfizer-Fellowship an K. U. unterstützt. Allen Institutionen und Firmen sei für ihre Hilfe bestens gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

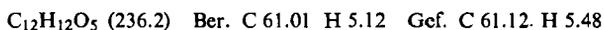
Alle IR-Absorptionsspektren wurden in Chloroform aufgenommen und alle Schmp. auf einem Heitzschmikroskop bestimmt. Das zur Chromatographie verwandte Kieselgel haben wir, wie in der II. Mitteilung⁵⁾ beschrieben, vorbehalten. Die verwendeten Puffer, Aktivierungszeiten und Aktivierungstemperaturen werden im folgenden in der aufgeführten Reihenfolge jeweils gesondert angegeben.

Stobbe-Kondensation von 3-Methoxy-benzaldehyd mit Bernsteinsäure-dimethylester: Zu einer Suspension von 30 g Natriumhydrid in 300 ccm Benzol gab man unter Stickstoff 20 ccm eines Gemisches von 60 g 3-Methoxy-benzaldehyd und 130 g Bernsteinsäure-dimethylester. Dann

⁴⁾ C. R. STEPHENS, K. MURAI, H. H. RENNARD, L. H. CONOVER und K. J. BRUNINGS, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5324 [1958].

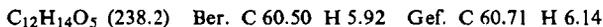
⁵⁾ H. MUXFELDT und A. KREUTZER, *Chem. Ber.* **94**, 881 [1961].

versetzte man das Reaktionsgemisch mit wenigen Tropfen Methanol. Sobald eine kräftige Wasserstoffentwicklung einsetzte, tropfte man den Rest des Gemisches von 3-Methoxybenzaldehyd und Bernsteinsäure-dimethylester unter Rühren in dem Maße in das Reaktionsgemisch, daß eine gleichmäßige, heftige Wasserstoffentwicklung zu beobachten war. Anschließend wurde der Inhalt des Reaktionskolbens noch weitere 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und dann überschüss. Natriumhydrid mit einem Gemisch von 50 ccm konz. Salzsäure und 100 ccm Methanol vorsichtig zerstört. Aus der mit 1 l Äther verdünnten Lösung extrahierte man zunächst überschüss. Salzsäure sowie Natriumchlorid mit Wasser und anschließend das Reaktionsprodukt mit verd. NaHCO_3 -Lösung. Die vereinigten Extrakte säuerte man mit 20-proz. Salzsäure an, extrahierte das Halbestergemisch mit Methylenchlorid, dampfte den Methylenchloridextrakt i. Vak. ein und kochte den Rückstand mit 700 ccm 10-proz. Natronlauge 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten des Gemisches säuerte man es mit Salzsäure an, extrahierte es mit Methylenchlorid und dampfte den mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Methylenchloridextrakt i. Vak. vollständig ein. Den öligen Rückstand nahm man in 200 ccm Äther auf. Daraufhin kristallisierten 34 g (33% d. Th.) eines Gemisches der Dicarbonsäuren IV und V aus, das in einem Bereich von 149–157° schmolz. Dieses Präparat war zur Weiterverarbeitung rein genug. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Äther umkristallisiert, Schmp. 160–161°.



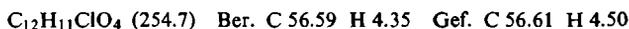
UV-Absorption in Methanol: λ_{max} 265 μm ($\epsilon = 12200$) und 218 μm ($\epsilon = 15900$).

α-Carboxymethyl-3-methoxy-hydrozimtsäure (VI): 125 g eines Gemisches von IV und V wurden in 450 ccm Methanol und 10 ccm Eisessig gelöst und in Gegenwart von 2.5 g Palladium enthaltendem Palladium/Bariumsulfat-Katalysator⁶⁾ bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Anschließend zentrifugierte man den Katalysator ab und dampfte die überstehende Lösung i. Vak. ein. Den Rückstand löste man in 50 ccm Aceton sowie 100 ccm Benzol und versetzte die Lösung langsam mit Petroläther bis keine Kristallabscheidung mehr zu beobachten war. Man erhielt so 112 g (89% d. Th.) VI vom Schmp. 129–132°. Eine zur Analyse aus Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 131–132°.



UV-Absorption in Methanol: λ_{max} 280 μm ($\epsilon = 1900$) und 273 μm ($\epsilon = 2000$).

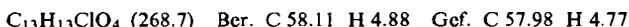
3-Carboxy-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(I) (VII): In eine Lösung von 238 g VI und 0.5 g Jod in 5 l Eisessig ließ man unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz im Verlauf von 3 Stdn. eine Lösung von 71 g Chlor in 800 ccm Tetrachlorkohlenstoff eintropfen. Anschließend bewahrte man das Gemisch noch 1 Stde. bei Raumtemperatur auf und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab. Den Rückstand rührte man sodann mit 1.2 l Polyphosphorsäure bei 80° und goß das Gemisch auf Eis. Nach 2 Stdn. wurde von dem kristallisierten Reaktionsprodukt abgesaugt, der Filtrerrückstand mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann aus Aceton/Benzol umkristallisiert, wobei man 169 g (66% d. Th.) VII vom Schmp. 210–215° erhielt. Eine zur Analyse aus Aceton/Benzol/Petroläther umkristallisierte Probe schmolz bei 215–217°.



UV-Absorption in Methanol: λ_{max} 326 μm ($\epsilon = 4200$), 256 μm ($\epsilon = 7000$) und 222 μm ($\epsilon = 22300$).

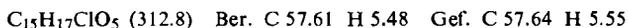
⁶⁾ R. KUHN und H. J. HAAS, Angew. Chem. 67, 785 [1955].

3-Carbomethoxy-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1) (VIIIa): Eine Lösung von 169 g VII in 1.5 l Methanol und 75 ccm konz. H₂SO₄ kochte man 2 Stdn. unter Rückfluß, verdünnte die Lösung mit 2.5 l Wasser und saugte vom auskristallisierten Reaktionsprodukt ab, das mit Wasser gewaschen und dann getrocknet wurde. Ausb. 169 g VIIIa (95% d. Th.). Schmp. 131–135°. Schmp. einer zur Analyse aus Äther umkristallisierten Probe 134–135°.



UV-Absorption in Methanol: λ_{max} 327 m μ ($\epsilon = 4200$), 255 m μ ($\epsilon = 7200$) und 224 m μ ($\epsilon = 22400$).

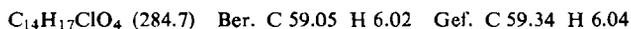
3-Carbomethoxy-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (Xa): 60 g VIIIa wurden in 350 ccm absol. Benzol und 40 ccm absol. Äthylenglykol gelöst. Dann wurde das Gemisch mit 80 mg *p*-Toluolsulfonsäure 48 Stdn. über einen Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches verdünnte man es mit 500 ccm Äther, wusch die Lösung einmal mit verd. NaHCO₃-Lösung und anschließend sechsmal mit je 500 ccm Wasser. Von der über Natriumsulfat getrockneten Lösung destillierte man das Lösungsmittel vollständig ab, löste den Rückstand in 100 ccm Benzol sowie 100 ccm Äther und versetzte die Lösung langsam mit Petroläther, bis sich keine Kristalle mehr abschieden. Ausb. 63.5 g (91% d. Th.). Schmp. 105–111°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 111–113°.



UV-Absorption in Methanol: λ_{max} 285 m μ ($\epsilon = 2400$) und 232 m μ ($\epsilon = 8200$).

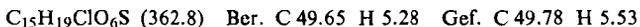
IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.42, 3.49, 3.55, 5.77, 6.34, 6.84 und 6.95 μ (2924, 2865, 2817, 1733, 1577, 1462 und 1439/cm).

3-Hydroxymethyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIa): In eine Lösung von 75 g Xa in 250 ccm absol. Benzol und 375 ccm absol. Äther tropfte man unter Rühren und Eiskühlung 240 ccm einer gesätt. äther. Lithiumalanatlösung, rührte das Gemisch anschließend noch 1 Stde. und zerstörte überschüss. Lithiumalanat mit Methanol. Dann schüttelte man das Gemisch mit 1 l gesätt. NH₄Cl-Lösung, trennte die wäßr. Phase ab und extrahierte diese noch dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organ. Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Dabei kristallisierten 64 g (94% d. Th.) XIa vom Schmp. 167–171°; 169–171° (aus Benzol/Äther/Petroläther).



IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 2.81, 2.91, 3.42, 3.49, 3.55, 6.35, 6.85 und 6.96 μ (3558, 3436, 2924, 2865, 2817, 1575, 1460 und 1437/cm).

3-Mesyloxymethyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIIa): In eine Lösung von 76.5 g XIa in 300 ccm absol. Pyridin tropfte man unter Rühren und Eiskühlung 30 ccm Mesylchlorid und rührte das Gemisch anschließend noch 2 Stdn. Dann goß man es auf Eis, wobei sich das Reaktionsprodukt XIIa ölig abschied und dann langsam durchkristallisierte. Die Mutterlauge wurde vom Kristallat abgesaugt, der Filterrückstand gründlich mit Wasser gewaschen, in Methylenchlorid gelöst, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und bis auf etwa 200 ccm eingeeengt. Sodann verdünnte man sie mit 200 ccm Äther und versetzte sie langsam mit Petroläther, bis sich keine Kristalle mehr abschieden. Ausb. 95 g (97% d. Th.) XIIa vom Schmp. 81–86°; 85–87° (aus Methylenchlorid/Äther).



IR-Absorption zwischen 2.5 und 8 μ (4000 und 1250/cm): λ_{max} 3.41, 3.49, 3.56, 6.34, 6.84, 6.96, 7.08, 7.35, 7.46, 7.67, 7.80 und 7.95 μ (2933, 2865, 2809, 1577, 1462, 1437, 1412, 1361, 1341, 1304, 1282 und 1258/cm).

3-Cyanmethyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIIIa): Eine Lösung von 90 g *XIIIa* in 1.5 l Dimethylformamid wurde mit einer Lösung von 170 g *Kaliumjodid* in 450 ccm Wasser versetzt und 18 Stdn. bei 65° gerührt. Dann verdünnte man mit 5 l Wasser und saugte das auskristallisierte Nitril *XIIIa* ab, wusch es gründlich mit Wasser und löste es in Methylenchlorid. Die Lösung, über Natriumsulfat getrocknet und auf 200 ccm eingengt, ergab nach Zugabe von 100 ccm Äther und anschließend 200 ccm Petroläther 77 g (92% d. Th.) *XIIIa* vom Schmp. 118–121°; 122–123° (aus Äther).

$C_{15}H_{16}ClNO_3$ (293.8) Ber. C 61.33 H 5.49 Gef. C 61.33 H 5.56

IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.41, 3.49, 3.55, 4.47, 6.34, 6.84 und 6.96 μ (2933, 2865, 2817, 2237, 1577, 1462 und 1437/cm).

3-Formylmethyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIVa): In 100 ccm einer 0.6 m äther. Lithiumalanatlösung tropfte man unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser innerhalb 1 Stde. ein Gemisch von 100 ccm absol. Äther und 10.5 ccm absol. Äthanol ein. Dann versetzte man eine Lösung von 5 g *XIIIa* in 100 ccm absol. Benzol und 50 ccm absol. Äther unter Eiskühlung mit 100 ccm des Reduktionsgemisches und rührte anschließend noch 1 Stde. Überschüss. Lithium-triäthoxy-aluminiumhydrid zerstörte man mit Methanol, versetzte das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren mit 200 ccm Wasser und stellte mit 4-proz. Salzsäure auf pH 4.5–4.0 ein. Dann wurde die wäbr. Phase unverzüglich abgetrennt, mehrmals mit Äther extrahiert und die vereinigten organischen Phasen sofort mit Wasser neutral gewaschen. Anschließend trocknete man sie über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Den öligen Rückstand nahm man in Benzol/n-Butanol (500:1) auf und filtrierte die Lösung über Kieselgel (m/10 KH_2PO_4 , 40 Min., 140°). Aus dem Rückstand des Filtrats kristallisierten beim Versetzen mit Äther 3.2 g *XIVa* (64% d. Th.) vom Schmp. 112–115° aus.

$C_{15}H_{17}ClO_4$ (286.8) Ber. C 60.71 H 5.77 Gef. C 60.89 H 5.88

IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.41, 3.48, 3.55, 3.69, 5.81, 6.33, 6.84 und 6.95 μ (2933, 2874, 2817, 2710, 1721, 1580, 1462 und 1439/cm).

Kondensation von XIVa mit Malonsäure-dimethylester: Ein Gemisch von 4.75 g *XIVa*, 2.25 ccm Malonsäure-dimethylester, 420 mg Piperidiniumacetat, 1.10 ccm Eisessig und 90 ccm absol. Benzol kochte man 2.5 Stdn. über einen Wasserabscheider unter Rückfluß. Die erkalte Lösung verdünnte man dann mit 100 ccm Äther, extrahierte sie mit verd. Natriumcarbonatlösung, wusch sie mit Wasser neutral und destillierte das Lösungsmittel nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. ab. Der ölige Rückstand wurde mit wenig Äther verrieben, wobei 4.45 g (67% d. Th.) *XVa* auskristallisierten. Schmp. 126–130°; 130–132° (aus Äther).

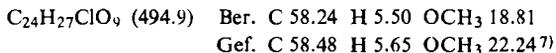
$C_{20}H_{23}ClO_7$ (410.9) Ber. C 58.47 H 5.64 Gef. C 58.66 H 5.85

IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.41, 5.83, 6.11, 6.37, 6.88 und 7.00 μ (2933, 1715, 1637, 1570, 1454 und 1429/cm).

Kondensation von XVa mit Acetessigsäure-methylester: Ein Gemisch von 870 mg Kaliumtert.-butylat, 0.93 ccm Acetessigsäure-methylester und 6 ccm absol. Methanol versetzte man mit einer Suspension von 2.9 g *XVa* in 60 ccm absol. Äther. Nach wenigen Min. entstand eine klare Lösung, die man 6 Stdn. unter Rückfluß kochte, wobei sich ein krist. Salz abschied. Von diesem saugte man die Mutterlauge ab, wusch den Filtrerrückstand mit Äther/Methanol (10:1) und dann mit reinem Äther. Ausb. 1.54 g des *Kaliumsalzes von XVIa* (41% d. Th.). Schmp. 205–215°.

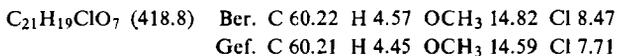
Zur Darstellung eines kristallisierten Tautomeren der freien Verbindung *XVIa* löste man 200 mg seines Kaliumsalzes in 30 ccm Wasser, überschichtete die Lösung sofort mit 30 ccm Äther, säuerte sie mit 3 ccm 10-proz. Essigsäure an und extrahierte die sich abscheidende

Verbindung XVIa sofort in die äther. Phase, welche anschließend mit Wasser neutral gewaschen, kurze Zeit über Natriumsulfat getrocknet und filtriert wurde. Aus dem Filtrat kristallisierte ein *Tautomeres von XVIa* aus. Schmp. 126–129°.



UV-Spektrum in $n/100$ methanol. NaOH: λ_{max} 283 μ ($\epsilon = 26200$) und 233 μ ($\epsilon = 8500$).

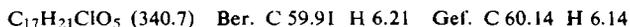
Desdimethylamino-6.12a-didesoxy-descarboxamido-6-desmethyl-4-carbomethoxy-7-chlorotetracyclin-10-methyläther (III): 1.45 g des Kaliumsalzes von XVIa wurden in 50 ccm Wasser gelöst. Die Lösung säuerte man mit verd. Salzsäure an und extrahierte sie mit Äther/Benzol (2 : 1). Der Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in einem Gemisch von 10 ccm Aceton und 150 mg *p*-Toluolsulfonsäure aufgenommen. Nach 2 Stdn. verdünnte man die Lösung mit Chloroform, wusch sie mit Wasser neutral, trocknete sie über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wurde in 30 ccm frisch über Lithiumalanat destilliertem Anisol aufgenommen. Dann wurde in diese Lösung bei 80° unter Stickstoff 6 ccm einer 20-proz. Natriumhydrid-Dispersion in Xylol (DEGUSSA) eingetragen und das Gemisch unter Rühren 20 Min. auf 130° erhitzt. Man versetzte dann das Gemisch mit weiteren 4 ccm Natriumhydrid-Dispersion, rührte es weitere 20 Min. bei 130° und goß es nach dem Erkalten unter Stickstoff in 50 ccm Eisessig. Die gelbe Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den öligen Rückstand nahm man in Chloroform/*n*-Butanol (500 : 1) auf und adsorbierte ihn an Kieselgel ($n/10$ HCl, 20 Min., 140°). Beim Nachwaschen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wanderte eine tiefgelbe Zone schnell durch die Säule. Aus dem Rückstand des Eluats dieser Zone kristallisierten aus Aceton/Äther 86 mg III (7% d. Th.) aus⁸⁾. Schmp. 176–178° (Zers.) (aus Aceton/Äther).



IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.39, 5.78, 5.84, 6.02, 6.18, 6.33, 6.50, 6.80 und 6.99 μ (2950, 1730, 1712, 1661, 1618, 1580, 1539, 1471 und 1431/cm) (sofort nach dem Lösen in Chloroform gemessen).

Elektronenspektrum in 0.1 *m* methanol. Na₂B₄O₇-Lösung nach vollständiger Äquilibrierung: λ_{max} 448–450 μ ($\epsilon = 31600$).

cis-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (Xb): Eine Lösung von 100 g VIIIb in einem Gemisch von 70 g absol. Äthylenglykol, 1 l absol. Benzol und 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurde 3 Tage über einen Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter Xa beschrieben. Ausb. 94 g (81% d. Th.) Xb. Schmp. 96–100°; 100–101° (aus Äther/Petroläther).



IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.40, 5.83, 6.38, 6.88 und 7.00 μ (2941, 1715, 1567, 1454 und 1429/cm).

UV-Absorptionsspektrum in Methanol: λ_{max} 292 μ ($\epsilon = 2500$), 284 μ ($\epsilon = 2600$) und 232 μ ($\epsilon = 8300$).

⁷⁾ Wie Blindversuche gezeigt haben, entstammt der zu hohe Methoxylwert der Ketalgruppierung.

⁸⁾ Da wir von dieser Verbindung lediglich Analysen und Absorptionsspektren benötigten, haben wir keine Versuche unternommen, die Ausbeute in dieser Stufe zu erhöhen.

cis-3-Hydroxymethyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIb): Eine Lösung von 44 g *Xb* in 170 ccm absol. Benzol verdünnte man mit 550 ccm absol. Äther und ließ in dies Gemisch innerhalb von 30 Min. unter Rühren und Eiskühlung 50 ccm einer gesätt. äther. *Lithiumalanatlösung* eintropfen. Anschließend wurde der Kolbeninhalt noch 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt, überschüss. Lithiumalanat mit Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch mit gesätt. NH_4Cl -Lösung geschüttelt. Die organ. Phase trennte man möglichst schnell von der wäbr. ab und extrahierte die wäbr. Phase noch zweimal mit Methylenchlorid. Alle organ. Phasen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. vollständig abdestilliert. Dabei hinterblieb in quantitativer Ausb. ein krist. Rohprodukt *XIb*, das zur Weiterverarbeitung rein genug war. Schmp. 158–161° (aus Essigester/Äther).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ (298.8) Ber. C 60.27 H 6.41 Gef. C 60.41 H 6.37

IR-Absorption zwischen 2.5 und 7μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 2.80, 2.90, 3.40, 6.38, 6.88 und 7.00μ (3571, 3448, 2941, 1567, 1454 und 1429/cm).

cis-3-Mesyloxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIIb): In eine Lösung von 73 g *XIb* in 300 ccm absol. Pyridin tropfte man unter Rühren und Eiskühlung im Verlauf von 30 Min. 31 ccm *Mesyloxychlorid* ein und rührte das Gemisch anschließend noch 90 Min. Dann goß man es in 1 l Eiswasser und filtrierte nach einiger Zeit das Kristallisat ab, welches gut mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst wurde. Die Methylenchloridlösung wusch man nochmals mit Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und engte sie i. Vak. ein. Dann wurde sie mit Äther/Petroläther (1 : 3) versetzt, bis sich keine Kristalle mehr abschieden. Ausb. 84 g (91% d. Th.). Schmp. 141–143°; 143–145° (aus Methylenchlorid/Äther/Petroläther).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_6\text{S}$ (376.9) Ber. C 50.99 H 5.62 Gef. C 51.09 H 5.70

IR-Absorption zwischen 2.5 und 8μ (4000 und 1250/cm): λ_{max} 3.40, 6.32, 6.82, 6.95, 7.45, 7.70 und 7.90μ (2941, 1582, 1466, 1439, 1342, 1299 und 1266/cm).

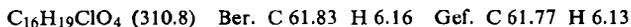
cis-3-Cyanmethyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIIIb): Eine Lösung von 84 g *XIIb* in 1.7 l Dimethylformamid versetzte man mit einer Lösung von 170 g Kaliumcyanid und 17 g Kaliumjodid in 420 ccm Wasser. Dann rührte man 9 Stdn. bei 65°, wobei sich nach 3–4 Stdn. das Nitril *XIIIb* kristallin abzuschneiden begann. Nach Ende der Reaktion verdünnte man das Gemisch mit 8 l Wasser und filtrierte das Reaktionsprodukt ab, welches mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet wurde. Ausb. 64 g (93% d. Th.) *XIIIb* vom Schmp. 200–203°; 213–216° (aus Benzol/Petroläther).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClO}_5\text{N}$ (307.8) Ber. C 62.43 H 5.90 Gef. C 62.46 H 6.06

IR-Absorption zwischen 2.5 und 7μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.40, 4.40, 6.30, 6.82 und 6.95μ (2941, 2273, 1587, 1466 und 1439/cm).

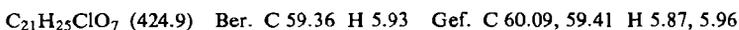
cis-3-Formylmethyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1)-ketal (XIVb): 5 g *XIIIb* löste man in 250 ccm heißem absol. Benzol und kühlte die Lösung unter kräftigem Rühren in einem Eisbad auf Raumtemp. ab. Der so bereiteten feinen Suspension ließ man bei Raumtemp. 125 ccm einer Lithium-triäthoxy-aluminiumhydrid-lösung zufließen, die man, wie bei der Darstellung von *XIVa* beschrieben, frisch dargestellt hatte. Nach etwa 20 Min. klärte sich der Kolbeninhalt, worauf man das Gemisch noch 10 Min. weiterrührte und dann innerhalb von 10 Min. mit einer Mischung von 10 ccm Eisessig und 100 ccm absol. Benzol versetzte. Anschließend wurde mit 500 ccm gesätt. NH_4Cl -Lösung geschüttelt, die organ. Phase abgetrennt und die wäbr. Phase noch dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen wusch man mit Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie i. Vak. vollständig

ein. Man erhielt so 3.2 g (63% d. Th.) *XIVb* vom Schmp. 145–150°; 148–152° (aus Benzol/Petroläther).



IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.40, 3.65, 5.78, 6.30, 6.80 und 6.95 μ (2941, 2740, 1730, 1587, 1471 und 1439/cm).

Kondensation von XIVb mit Malonsäure-dimethylester: Eine Lösung von 3.3 g *XIVb* in einem Gemisch von 65 ccm absol. Benzol, 1.9 ccm Malonsäure-dimethylester, 0.2 ccm Piperidin und 0.8 ccm Eisessig kochte man 2 Stdn. über einen Wasserabscheider unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt mit Äther verdünnt, zweimal mit verd. Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen der Lösung über Natriumsulfat destillierte man das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab. Der warme ölige Rückstand wurde mit wenig Äther verrührt, wobei 3.2 g (71% d. Th.) *XVb* vom Schmp. 115–120° auskristallisierten. Nach Umkristallisieren aus Äther Schmp. 123–124°.

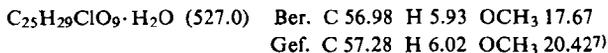


IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm): λ_{max} 3.40, 5.80, 6.10, 6.35, 6.85 und 7.00 μ (2941, 1724, 1639, 1575, 1460 und 1429/cm).

UV-Absorptionsspektrum in Methanol: λ_{max} 291 m μ ($\epsilon = 2800$), 284 m μ ($\epsilon = 2900$) und 230 m μ ($\epsilon = 13000$).

Kondensation von XVb mit Acetessigsäure-methylester: Zu einem Gemisch von 1.54 ccm absol. Methanol, 130 mg Natriummethylat und 0.34 ccm Acetessigsäure-methylester gab man eine Suspension von 1 g *XVb* in 25 ccm absol. Äther, kochte das Gemisch 7 Stdn. unter Rückfluß und ließ es anschließend 62 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Dann saugte man die Mutterlauge von dem auskristallisierten Natriumsalz des Kondensationsproduktes *XVIb* ab, wusch den Filtrerrückstand einmal mit Methanol/Äther (1:25) und dann mit absol. Äther. Die Mutterlauge und vereinigten Waschflüssigkeiten goß man auf ein Gemisch von 93 mg Natriummethylat und 1 ccm Methanol, kochte die Lösung 7 Stdn. unter Rückfluß und ließ sie dann noch 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Man erhielt so eine zweite Fraktion des kristallisierten Natriumsalzes von *XVIb*. Ausb. 714 mg (57% d. Th.).

Zur Darstellung eines kristallisierten Tautomeren von *XVIb* wurde eine Probe des Natriumsalzes in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit 10-proz. Essigsäure bis zur deutlichen Trübung angesäuert und sofort mit Äther extrahiert. Die äther. Phase wurde unverzüglich mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierte nach einiger Zeit ein *Tautomeres* von *XVIb* vom Schmp. 121–122° aus, das jedoch nur als Hydrat gewonnen werden konnte.



IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm) sofort nach dem Lösen der Substanz: λ_{max} 3.45, 5.80, 6.22, 6.37, 6.89 und 7.00 μ (2899, 1724, 1608, 1570, 1451 und 1429/cm); nach 15 Min. Äquilibrierung in Chloroform: 3.45, 5.80, 6.08, 6.22, 6.37, 6.89 und 7.00 μ (2899, 1724, 1645, 1608, 1570, 1451 und 1429/cm).

UV-Absorptionsspektrum in $n/100$ methanol. NaOH: λ_{max} 283 m μ ($\epsilon = 28300$) und 228 m μ ($\epsilon = 10200$).

Desdimethylamino-6.12a-dideoxy-descarboxamido-4-carbomethoxy-7-chlor-6-epi-tetracyclin-10-methyläther (II): 656 mg *XVIIb* löste man bei Raumtemp. in einem Gemisch von 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 25 ccm Aceton. Nach 90 Min. verdünnte man die Lösung mit Chloroform, wusch sie mit Wasser neutral, trocknete sie über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab. Den Rückstand (550 mg = 92% d. Th. *XVIIIb*) nahm man

in 15 ccm frisch über Lithiumalanat destilliertem Anisol auf, erhitze die Lösung unter Stickstoff auf 120° und versetzte sie unter Rühren und peinlichem Ausschluß von Sauerstoff mit 3.5 ccm einer 20-proz. Natriumhydrid-Dispersion in Xylol (DEGUSSA). Dann wurde das Gemisch 20 Min. auf 135–140° erhitzt, nochmals mit 3.5 ccm Natriumhydrid-Dispersion versetzt und weitere 20 Min. auf 140° gehalten. Den Inhalt des unter Rühren in einem Eisbad abgekühlten Reaktionskolbens goß man in einer Stickstoffatmosphäre in 20 ccm Eisessig, verdünnte die Lösung mit Äther/Benzol (2 : 1) und wusch die Lösung mehrfach mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand nochmals der beschriebenen Cyclisierungsreaktion unterworfen. Das Rohprodukt der zweiten Cyclisierung löste man in Chloroform/n-Butanol (500 : 1) und adsorbierte es an Kieselgel (0.1 *m* KH₂PO₄, 20 Min., 140°). Beim Eluieren wanderte eine gelbe, II enthaltende Zone schnell durch die Säule, der eine Ausgangsmaterial enthaltende folgte. Das Ausgangsmaterial wurde nochmals den Cyclisierungsbedingungen ausgesetzt und das Reaktionsprodukt wie beschrieben chromatographiert. Die Rückstände der gelben Zonen lieferten aus Aceton/Äther 53 mg (10% d. Th.) II vom Schmp. 200–205° (Zers.). Ein nochmals chromatographiertes und umkristallisiertes Präparat zeigte einen Schmp. von 203–207° (Zers.).

C₂₂H₂₁ClO₇ (432.9) Ber. C 61.04 H 4.89 OCH₃ 14.34 Cl 8.19

Gef. C 61.33 H 4.76 OCH₃ 14.16 Cl 7.68

Elektronenspektrum in *n*/10 methanol. Na₂B₄O₇-Lösung nach vollständiger Äquilibrierung: λ_{max} 445–448 mμ (ε = 28500), 349 mμ (ε = 3400), 306 mμ (ε = 6000), 283 mμ (ε = 5700) und 263 mμ (ε = 5400).

IR-Absorption zwischen 2.5 und 7 μ (4000 und 1429/cm) nach vollständiger Äquilibrierung: 3.30, 3.39, 3.50, 5.70, 5.78, 6.11, 6.29, 6.43, 6.80 und 6.91 μ (3030, 2950, 2857, 1754, 1730, 1637, 1590, 1555, 1471 und 1447/cm).