

## Synthesen in der Tetracyclin-Reihe

VON PROF. DR. H. MUXFELDT [\*]

DEPARTMENT OF CHEMISTRY, UNIVERSITY OF WISCONSIN, MADISON, WISC. (USA)

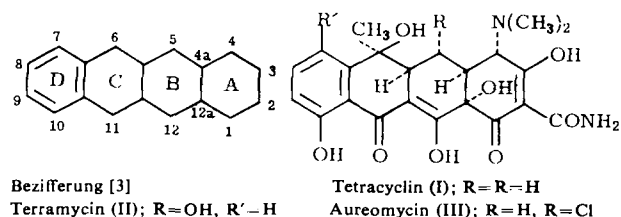
*Tetracycline sind Antibiotika, die in der Chemotherapie von Infektionskrankheiten besonders häufig verwendet werden. Zahlreiche Abbau- und Umwandlungsprodukte natürlicher Tetracycline sind hergestellt und auf ihre biologischen Eigenschaften geprüft worden. Außerdem hat man sich in mehreren Laboratorien damit beschäftigt, Tetracycline oder ihre biologisch aktiven Abbauprodukte zu synthetisieren. Einige unter diesem Gesichtspunkt durchgeführte Untersuchungen aus dem Arbeitskreis des Verfassers werden referiert.*

### Einleitung

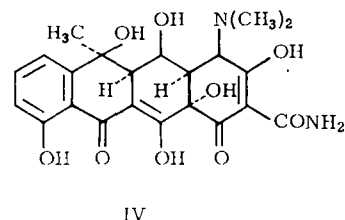
Tetracycline sind blaßgelbe, kristallisierte Antibiotika, die von *Streptomyces*-Stämmen produziert werden. Sie zeichnen sich durch besonders vorteilhafte chemotherapeutische Eigenschaften aus und sind eine neue Klasse strukturell interessanter Naturstoffe, deren chemisches und physikalisches Verhalten während des letzten Jahrzehnts eingehend untersucht wurde.

Seit B. M. Duggar 1948 das Aureomycin aus Kulturlösungen von *Streptomyces aureofaciens* isolierte [1], sind sieben weitere Vertreter dieser Stoffklasse aus natürlichen Streptomyceten oder künstlichen Mutanten tetracyclin-bildender Mikroorganismen gewonnen worden. Von diesen war das 1950 in den Laboratorien der Chas. Pfizer & Co. isolierte Terramycin [2] das erste Tetracyclin, dessen Konstitution gemeinsam mit R. B. Woodward aufgeklärt werden konnte [3]. Wie kurz darauf vom gleichen Arbeitskreis sowie in den Lederle-

Laboratories gezeigt wurde [4, 5], sind Aureomycin und Terramycin sehr nah verwandte Substitutionsprodukte des ebenfalls natürlich vorkommenden Tetracyclins (I): Terramycin ist ein 5-Hydroxy-tetracyclin (II) und Aureomycin das 7-Chlor-tetracyclin (III).



Bereits die während der Konstitutionsaufklärung des Terramycins (II) erarbeiteten Befunde erlaubten es, Aussagen über die Konfigurationen an den sechs Asymmetriezentren dieser Verbindung zu machen [3]. Eine Röntgenstrukturanalyse hat den Strukturvorschlag IV zum größten Teil bestätigt und die in Formel II dargestellte



[\*] Nach Vorträgen am 4. 9. 1959 auf dem IUPAC-Symposium in München, am 30. 4. 1960 auf der GDCh-Hauptversammlung in Stuttgart, am 4. 8. 1960 auf einer Gordon-Research-Conference in New Hampton sowie nach Karl-Folkers-Lectures an der University of Wisconsin am 19. und 20. 10. 1960.

[1] B. M. Duggar, Ann. N.Y. Acad. Sci. 51, 175 (1948); US-Patent 248 2055 (1949); R. W. Broschard, A. C. Dornbush, S. Gordon, B. L. Hutchings, A. R. Kohler, G. Krupka, S. Kushner, D. V. Lefemine u. C. Pidacks, Science (Washington) 109, 199 (1949).

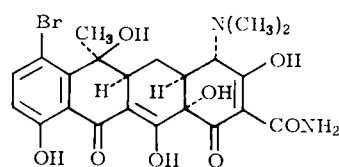
[2] A. C. Finlay, G. L. Hobby, S. Y. Plan, P. P. Regna, J. B. Roulien, D. B. Seeley, G. M. Shull, B. A. Sobin, I. A. Solomons, J. W. Vinson u. J. H. Kane, Science (Washington) 111, 85 (1950).

[3] F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternack, P. N. Gordon, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings u. R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 75, 5455 (1953).

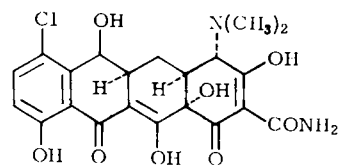
[4] C. R. Stephens, L. H. Conover, R. Pasternack, F. A. Hochstein, W. T. Moreland, P. P. Regna, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings u. R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 76, 3568 (1954).

[5] C. W. Waller, W. L. Hutchings, R. W. Broschard, A. A. Goldmann, W. J. Stein, C. F. Wolf u. J. A. Williams, J. Amer. chem. Soc. 74, 4981 (1952).

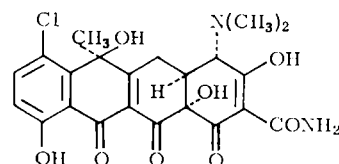
Konfiguration ergeben [6, 7]. Eine Röntgenstrukturanalyse des Aureomycins (III) [8] zeigte außerdem, daß diese Verbindung und Terramycin (II) an allen gemeinsamen Asymmetriezentren die gleiche Konfiguration besitzen, was auch für alle übrigen aus Streptomyceten isolierten Tetracycline (V–IX) als wahrscheinlich angesehen werden darf.



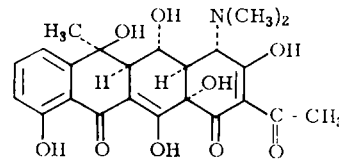
7-Brom-tetracyclin (V) [9]



6-Desmethyl-tetracyclin (VI, H statt Cl) [10]  
6-Desmethyl-7-chlor-tetracyclin (VII) [10]



Dehydro-7-chlor-tetracyclin (VIII) [11]



Descarbamoyl-2-acetyl-5-hydroxy-tetracyclin (IX) [12]

Die in den letzten zehn Jahren auf dem Tetracyclin-Gebiet durchgeführten Untersuchungen lassen sich in drei Gruppen teilen: 1. Isolierung und Konstitutionsaufklärung neuer Tetracycline; 2. Darstellung von Abbauprodukten natürlich vorkommender Tetracycline mit dem Ziel, Verbindungen mit neuen chemotherapeutischen Eigenschaften zu gewinnen; 3. Versuche zur Totalsynthese von Tetracyclinen oder ihren biologisch wirksamen Abkömmlingen.

[6] Y. Takeuchi u. M. J. Buerger, Proc. nat. Acad. Sci. USA 46, 1366 (1960).

[7] Die chemischen Eigenschaften des Terramycins und einiger Abbauprodukte sind besser mit Formel IV als mit Formel II vereinbar. Solange jedoch das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse nicht eindeutig widerlegt ist, benutzen wir für die Beschreibung der Konfiguration von Tetracyclinen Formeln, welche sich an II anlehnen.

[8] S. Hirokawa, Y. O. Okaya, F. M. Lovell u. R. Pepinsky: Vortrag, American Crystallographer's Association Meeting, Juli 1959, Abstracts, S. 44.

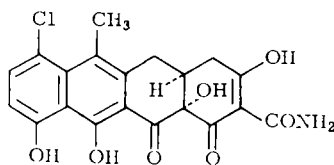
[9] A. P. Doerschuk, B. A. Bittler u. J. R. D. McCormick, J. Amer. chem. Soc. 77, 4687 (1955); P. Sensi, G. A. DeFerrari, G. G. Gallo u. G. Rolland, Farmaco (Pavia), Ed. sci. 10, 337 (1955).

[10] J. R. D. McCormick, N. O. Sjolander, U. Hirsch, E. R. Jensen u. A. P. Doerschuk, J. Amer. chem. Soc. 79, 4561 (1957).

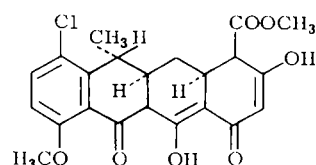
[11] J. R. D. McCormick, P. A. Miller, J. A. Growich, N. O. Sjolander u. A. P. Doerschuk, J. Amer. chem. Soc. 80, 5572 (1958).

[12] F. A. Hochstein, M. Schach von Wittenau, F. W. Tanner u. K. Muray, J. Amer. chem. Soc. 82, 5934 (1960).

Wir haben uns vorwiegend mit der Synthese von Tetracyclinen beschäftigt und beschreiben hier diejenigen Versuche, die 1959 zur Synthese des Desdimethylamino-anhydro-aureomycins (X) [13] und im Frühjahr 1960 zum stereospezifischen Aufbau der tetracyclischen Verbindung XI [14] führten.

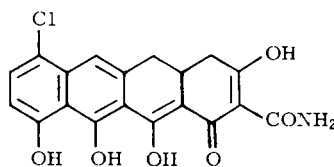


X

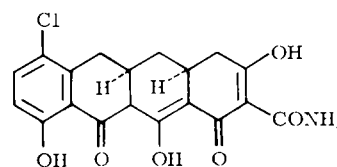


XI

Die umfangreichen Arbeiten in den Lederle-Laboratorien über die Synthese des Desdimethylamino-12a-desoxy-desmethyl-7-chlor-anhydrotetracyclins (XII) [15] und des Desdimethylamino-6.12a-bisdesoxy-desmethyl-7-chlor-tetracyclins (XIII) [16] werden nicht behandelt.



XII

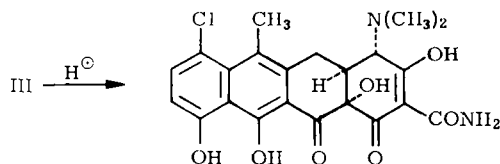


XIII

## Einige chemische Eigenschaften der Tetracycline

Die vielen Substituenten am Ringsystem der Tetracycline und ihre relative Stellung zueinander machen diese Verbindungen gegenüber sauren, alkalischen und reduzierenden Agentien reaktionsfähig.

Während die Reaktionen in stark alkalischem Medium von komplexer Natur sind, werden die meisten Tetracycline durch Säuren lediglich zu Anhydro-tetracyclinen dehydratisiert. So geht Aureomycin (III) bereits bei milder Einwirkung von Mineralsäuren in Anhydro-aureomycin (XIV) über [4].



XIV

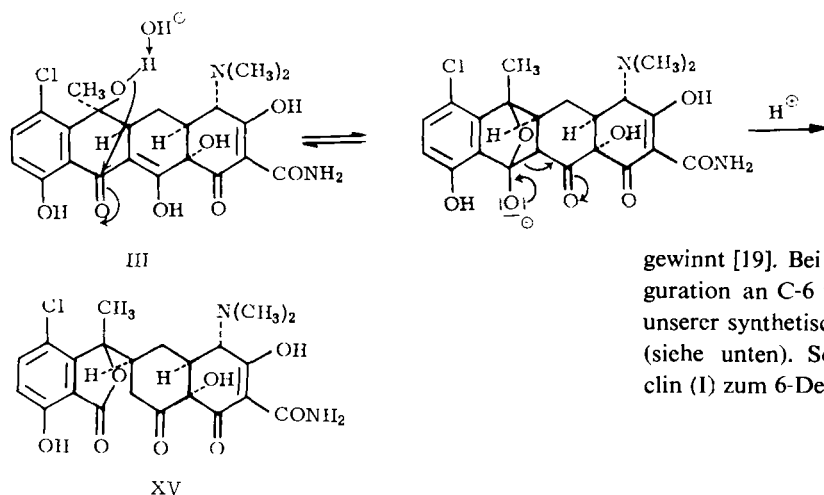
[13] H. Muxfeldt, Chem. Ber. 92, 3122 (1959); H. Muxfeldt u. A. Kreutzer, Chem. Ber. 94, 881 (1961); vorläufige Mitteilungen: Naturwissenschaften 46, 204 (1959) und Vortrag, 17. Internationaler Kongreß für Reine und Angewandte Chemie München, Sept. 1959, Zusammenfassungen, Bd. II, S. 19.

[14] H. Muxfeldt, W. Rogalski u. K. Striegler, Angew. Chem. 72, 170 (1960).

[15] A. S. Kende, T. L. Fields, J. H. Boothe u. S. Kushner, J. Amer. chem. Soc. 83, 439 (1961); vorläufige Mitteilung: J. H. Boothe, A. S. Kende, T. L. Fields u. R. G. Wilkinson, J. Amer. chem. Soc. 81, 1006 (1959).

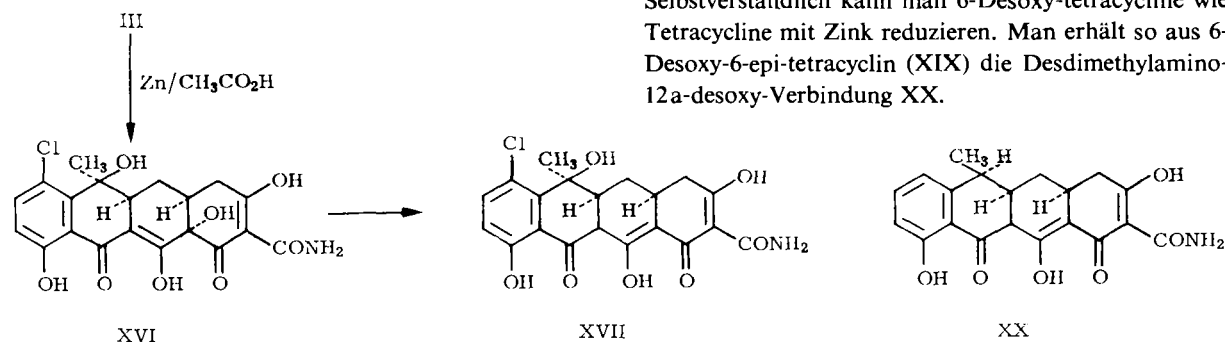
[16] T. L. Fields, A. S. Kende u. J. H. Boothe, J. Amer. chem. Soc. 82, 1250 (1960); 83, 4612 (1961).

Durch 5-proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wird Aureomycin (III) bei Zimmertemperatur bereits in etwa zwei Stunden zur Hälfte zum Iso-aureomycin (XV) abgebaut [4]. Diese selektive Spaltung einer C–C-Bindung im System von

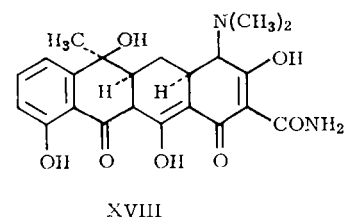


vier  $\beta$ -ständigen Carbonylgruppen macht es zusammen mit zahlreichen anderen Fakten deutlich, daß an der Alkalispaltung die 6-OH-Gruppe beteiligt ist.

Sowohl die Dimethylaminogruppe als auch die 12a-OH-Gruppe lassen sich mit Zink in verschiedenen Medien entfernen; mit Zink in Eisessig gelingt es in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer, entweder die Dimethylaminogruppe selektiv zu entfernen [4, 17] (XVI) oder Desdimethylamino-12a-desoxy-tetracycline zu gewinnen [3, 4] (XVI  $\rightarrow$  XVII).



In Ammoniak wird zuerst die 12a-OH-Gruppe reduziert. So liefert Tetracyclin (I) unter gleichzeitiger Epimerisierung an C-4 12a-Desoxy-4-epi-tetracyclin (XVIII) [18, 29].

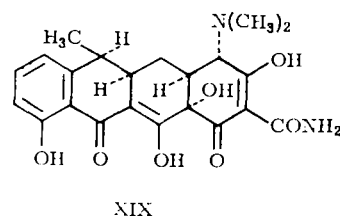


[17] Ausgezeichnete Ausbeuten an Desdimethylamino-tetracyclinen erhält man, wenn man die Tetracycline zunächst mit Methyljodid quaternisiert und dann mit Zink in verd. Essigsäure behandelt. J. H. Boothe, G. E. Bonvicino, C. W. Waller, J. P. Petisi, R. W. Wilkinson u. R. B. Broschard, J. Amer. chem. Soc. 80, 1654 (1958).

[18] A. Green u. J. H. Boothe, J. Amer. chem. Soc. 82, 3950 (1960).

Alle bisher genannten Abbauprodukte besitzen in vivo entweder keine oder nur eine geringe antibiotische Aktivität. Das gilt nicht für Verbindungen, die man durch katalytische Hydrierung (Entfernung der 6-OH-Gruppe)

gewinnt [19]. Bei der Hydrierung kehrt sich die Konfiguration an C-6 um, wie die spektralen Eigenschaften unserer synthetischen Zwischenprodukte gezeigt haben (siehe unten). So führt die Hydrierung von Tetracyclin (I) zum 6-Desoxy-6-epi-tetracyclin (XIX).

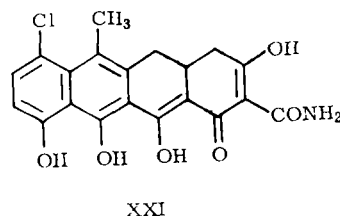


6-Desoxy-tetracycline unterscheiden sich von den natürlich vorkommenden Tetracyclinen durch ihre höhere Stabilität gegenüber Säure und Alkali (die 6-OH-Gruppe, welche die Säurelabilität bedingt und die Alkalilabilität erhöht, fehlt).

Selbstverständlich kann man 6-Desoxy-tetracycline wie Tetracycline mit Zink reduzieren. Man erhält so aus 6-Desoxy-6-epi-tetracyclin (XIX) die Desdimethylamino-12a-desoxy-Verbindung XX.

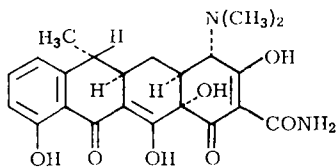
## Synthesen

Unser erstes Ziel war die Synthese des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycins (XXI). Diese Verbindung ist durch Abbau von Aureomycin (III) leicht zugänglich und konnte somit auch als Ausgangsmaterial für partialsynthetische Studien benutzt werden, die zur Darstellung von Desdimethylamino-anhydro-aureomycin (X) geführt haben.



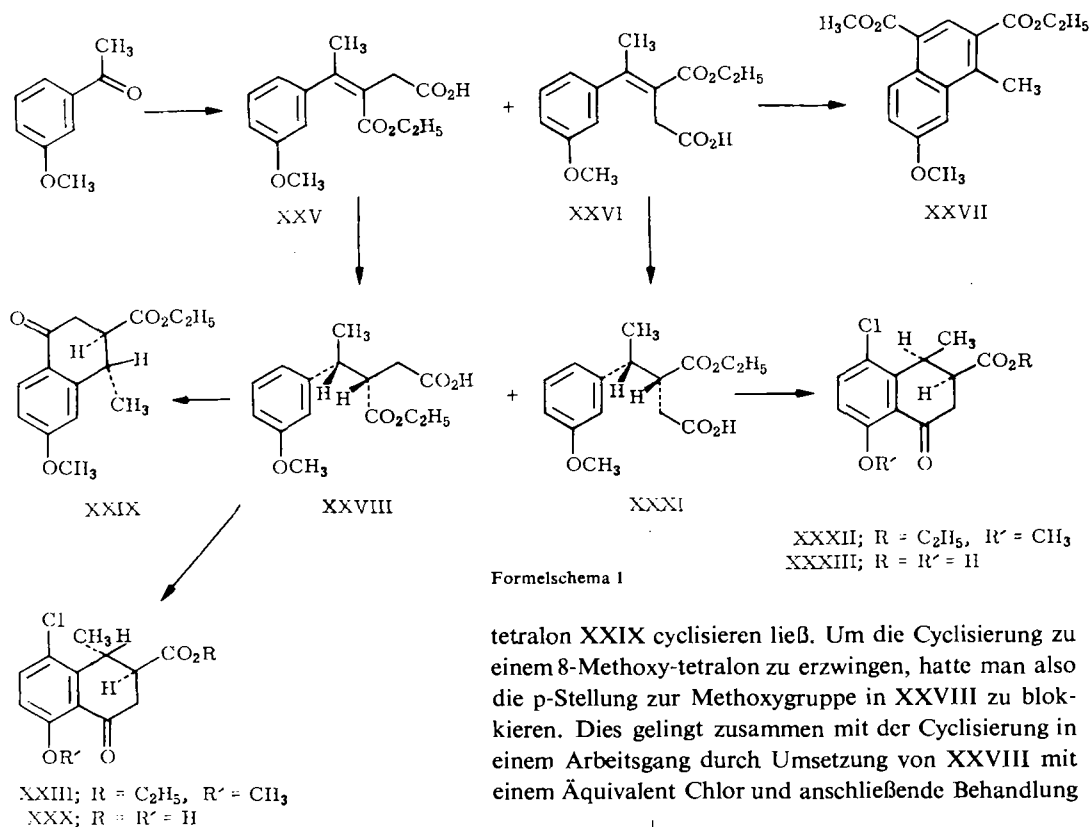
[19] C. R. Stephens, K. Muray, H. H. Rennhard, L. H. Conover u. K. J. Brunings, J. Amer. chem. Soc. 80, 5324 (1958).

Später beschäftigten wir uns mit der Synthese des 6-Desoxy-tetracyclins (XXII). Diese Arbeiten haben uns



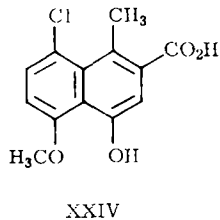
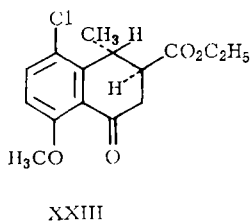
XXII

wertvolle Erfahrungen für eine Synthese des Terramycins (II) geliefert. Eine Synthese des XXII zugrundeliegenden Ringsystems beschreiben wir im letzten Kapitel dieses Beitrags.



#### Synthese des Desdimethylamino-anhydro-aureomycins (X)

Ausgangsmaterial für den Aufbau des Ringgerüsts des 6-Desoxy-tetracyclins (XXII) war trans-3-Äthoxycarbonyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1) (XXIII). Aus dieser Verbindung sollte sich durch Aromatisierung das zur Synthese von Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin (XXI) geeignete Naphthalin-Derivat XXIV gewinnen lassen. Es lag daher nahe, zunächst XXIII herzustellen, um so ein Zwischenprodukt für beide Synthesen zu erhalten.



Die Stobbe-Kondensation von 3-Methoxy-acetophenon mit Bernsteinsäure-diäthylester lieferte in hoher Ausbeute ein Gemisch der cis-trans-isomeren Halbestere XXV und XXVI (Formelschema 1). Da nur einer dieser beiden Ester kristallisierte, gelang ihre Trennung leicht. Um die Konfiguration der Ester zu bestimmen, behandelten wir sie mit Natriumacetat in Essigsäureanhydrid [20]. Dabei entstand aus dem öligen Halbester in hoher Ausbeute das Naphthalin-Derivat XXVII, während der kristallisierte Halbester unverändert blieb. Ihm kommt demnach die Konfiguration XXV zu, der öligen Verbindung die Konfiguration XXVI.

XXV wurde katalytisch zu XXVIII hydriert, das sich erwartungsgemäß mit Polyphosphorsäure zum 6-Methoxy-

tetralon XXIX cyclisieren ließ. Um die Cyclisierung zu einem 8-Methoxy-tetralon zu erzwingen, hatte man also die p-Stellung zur Methoxygruppe in XXVIII zu blockieren. Dies gelingt zusammen mit der Cyclisierung in einem Arbeitsgang durch Umsetzung von XXVIII mit einem Äquivalent Chlor und anschließende Behandlung

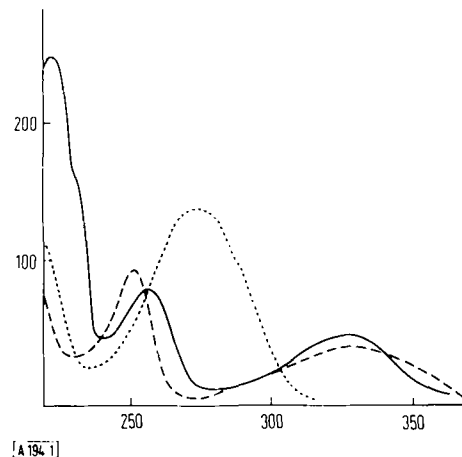
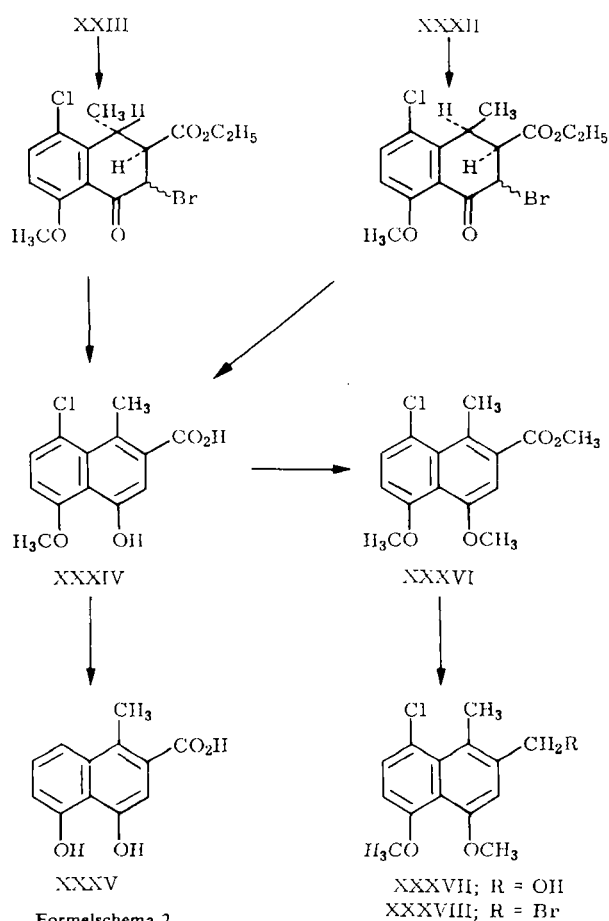


Abb. 1. UV-Spektren von (—) o-Hydroxy-acetophenon, (.....) p-Hydroxy-acetophenon und (---) trans-3-Äthoxycarbonyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1) (XXIII) in Methanol. Abszisse: Wellenlänge (mμ) Ordinate: Extinktionskoeffizient ε · 10<sup>-2</sup> [cm<sup>2</sup>/Mol]

[20] W. S. Johnson u. A. Goldman, J. Amer. chem. Soc. 66, 1030 (1944).

mit Polyphosphorsäure. Es entsteht in guter Ausbeute eine Verbindung, deren UV-Spektrum dem des o-Hydroxy-acetophenons sehr ähnlich, vom Spektrum des p-Hydroxy-acetophenons aber verschieden ist (Abb. 1). Dies zeigt, daß die Cyclisierung eine Verbindung der Konstitution XXIII ergeben haben muß, was auch aus einem Vergleich der IR-Spektren von XXIII und dem 8-Hydroxy-tetralon XXX hervorgeht. Diese Verbindung läßt sich durch Entalkylierung von XXIII mit Bromwasserstoffsäure gewinnen. Sie zeigt in verdünnter Lösung eine verglichen mit XXIII um 0,13  $\mu$  bathochrom verschobene Absorption des Ketoncarbonyls bei 6,09  $\mu$ , wodurch die Stellung der Hydroxygruppe bewiesen ist. Die Konfiguration der beiden Tetralone XXIII und XXX folgt aus der Konfiguration des Ausgangsmaterials XXV, unter der Voraussetzung, daß während der Reaktionen keine Isomerisierung eingetreten ist. Um den Beweis für die Konfiguration von XXIII und XXX eindeutig zu führen, wurde der ölige Halbester XXVI wie der kristallisierte Halbester XXV behandelt. Die Produkte sind auf Grund ihres spektroskopischen Verhaltens 8-Hydroxy-tetralone und mit XXIII und XXX nicht identisch. Sie müssen somit die Verbindungen XXXII und XXXIII mit cis-ständigen Substituenten sein, wodurch auch die Konfiguration der 8-Hydroxy-tetralon-Derivate XXIII und XXX festgelegt ist.

Die zum Aufbau des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycins (XXI) notwendige Aromatisierung der Tetralone XXIII und XXXII gelang durch lichtkatalysierte Bromierung und anschließende Eliminierung von Bromwasserstoffsäure mit 10-proz. Na-



tronlauge (Formelschema 2). Man erhält in 86-proz. Ausbeute Chlor-terrannaphthoesäure-monomethyläther (XXXIV). Diese Verbindung läßt sich durch Behandlung mit Jodwasserstoffsäure in Terrannaphthoesäure (XXXV) überführen [21], die erstmals beim Abbau von Terramycin (II) mit Alkali erhalten wurde [3].

Aus dem Chlor-terrannaphthoesäure-monomethyläther (XXXIV) entsteht mit guter Ausbeute der Dimethyläther-methylester XXXVI, wenn man das kristallisierte Kaliumsalz in Aceton mit Dimethylsulfat reagieren läßt. LiAlH<sub>4</sub> reduziert XXXVI zum Terrannaphthol-Derivat XXXVII und dieses bildet mit Phosphortribromid in Chloroform das Bromid XXXVIII.

Zur Angliederung des Ringes B wurde XXXVIII in siedendem Toluol mit dem Natriumsalz des Äthoxycarbonylmethyl-malonsäure-di-tert.-butylesters umgesetzt (Formelschema 3). Im Kondensationsprodukt XXXIX ließ sich die Äthoxycarbonylgruppe partiell verseifen. Cyclisierung der Säure XL lieferte die tricyclische Verbindung XLI [22]. Durch den Nachbargruppeneffekt der in XLI neu entstandenen Carbonylgruppe sind die tert.-Butylester-Gruppierungen extrem leicht zu verseifen. Die Dicarbonsäure XLII entsteht bei Einwirkung von siedender 5-proz. Natronlauge auf den Ester XLI bereits in 5 Minuten in annähernd quantitativer Ausbeute. Zur Decarboxylierung wurde XLII kurze Zeit in Phthalsäure-diäthylester auf 170 °C erhitzt, wobei in ebenfalls hoher Ausbeute die tricyclische Monocarbonsäure XLIII anfiel. Versuche, die jetzt notwendige Verlängerung der Seitenkette durch eine Arndt-Eistert-Reaktion zu erreichen, waren lange Zeit erfolglos, da das aus XLIII leicht erhältliche Diazoketon XLIV unter den üblichen Bedingungen einer Wolff-Umlagerung unverändert blieb. Die thermische Zersetzung von XLIV nach A. L. Wilds und A. L. Meader [23] in einem Gemisch von Dimethylanilin und Benzylalkohol bei 180 °C lieferte den Ketoläther XLV. Das Produkt einer Wolff-Umlagerung entstand erst, als das Diazoketon XLIV in reinstem Benzylalkohol oder besser noch in Cyclohexanol thermisch zersetzt wurde.

Um zum Ausgangsmaterial XLVII für die letzte Cyclisierung zu gelangen, waren die Ester XLVIa oder XLVIb zur Carbonsäure XLVIc zu verseifen und diese über ihr Säurechlorid mit Malonester zum Acylmalonester XLVII umzusetzen. Diese Reaktionen gelangen glatt, doch waren viele Versuche nötig, um XLVII mit basischen Kondensationsmitteln zu cyclisieren. Erst die Behandlung von XLVII mit Natriumhydrid in Anisol oder Hydrochinon-dimethyläther lieferte die kristallisierte, gelbe, tetracyclische Verbindung XLVIII.

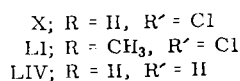
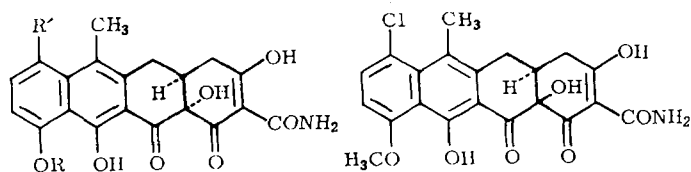
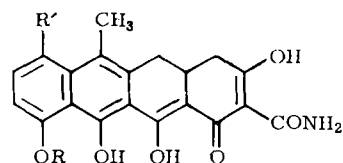
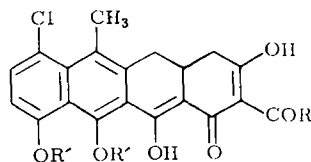
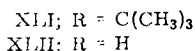
Die noch verbliebene Aufgabe, in XLVIII die Äthoxycarbonylgruppe in eine Carbamoylgruppe umzuwan-

[21] Nach einer Privatmitteilung von R. B. Woodward wurde Terrannaphthoesäure (XXXV) auch in seinem Laboratorium von E. F. Ullmann dargestellt (Dissertation, Harvard University, 1956). Eine weitere Synthese gelang Zen-ichi Horii, Ichiya Ninomiya u. Yasumitsu Tamura. Chem. pharmac. Bull. (Japan) 7, 444 (1959).

[22] Im Gegensatz zu den Angaben in unserer ersten Mitteilung [13] haben sich diese Verbindung und einige ihrer Folgeprodukte als ein Gemisch von Mono- und Dimethyläthern erwiesen. Die physikalischen und chemischen Daten der reinen Verbindungen werden demnächst an anderer Stelle beschrieben.

[23] A. L. Wilds u. A. L. Meader, J. org. Chemistry 13, 763 (1948).

Die Überführung von XXI in Desdimethylamino-anhydro-aureomycin (X) gelang anfangs nur in einer dreistufigen, präparativ wenig befriedigenden Reaktionsfolge: Methylierung mit Diazomethan zum leichter lös-

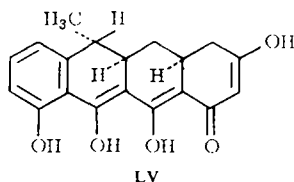


mehr als 6-proz. Ausbeute zu gewinnen. Immerhin konnten so ausreichende Mengen an kristallisiertem IL dargestellt werden, um die Identität seiner UV- und IR-Spektren mit denen eines aus Aureomycin (III) gewonnenen Vergleichspräparates festzustellen und um es mit Salzsäure/Eisessig in kristallisiertes ( $\pm$ )-Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin (XXI) zu überführen, dessen UV-Spektrum gleichfalls mit dem des Aureomycin-Abbauproduktes XXI übereinstimmt.

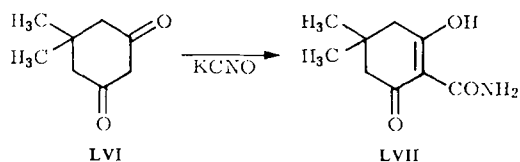
12a-desoxy-anhydro-tetracyclinen mit Sauerstoff [29]. So erhält man aus Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin (LIII) in sehr viel besserer Ausbeute Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin (LIV) als einziges kristallisiertes Produkt.

#### Zur Synthese von 6-Desoxy-tetracyclinen

Neben Arbeiten zur Synthese des Desdimethylamino-descarbamoyl-6,12a-bisdesoxy-tetracyclins (LV) haben wir nach Reaktionen zur Einführung einer Carbamoylgruppe in 2-Stellung, einer Dimethylaminogruppe in 4-Stellung sowie einer Hydroxygruppe in 12a-Stellung gesucht.



Eine Methode zur Darstellung von Verbindungen vom Typ des 2-Carbamoyl-cyclohexan-1,3-dions, wie er im Ring A der meisten Tetracycline vorliegt, haben erstmals *M. M. Schemjakin* et al. [24] ausgearbeitet. Sie erhielten beim Umsatz von Dimedon (LVI) mit Äthoxycarbonyl- oder Acetyl-isocyanat und Behandlung des Produktes mit Ammoniak Carbamoyl-dimedon (LVII). Wir erhielten die gleiche Verbindung, als wir Lösungen von Dimedon in Dimethylformamid und Wasser oder in Acetonitril mit Metallcyanaten (Kaliumcyanat oder Bleicyanat) versetzten. Auch durch Erwärmen mit einem Gemisch von Harnstoff und Dimethylformamid konnte Dimedon in Carbamoyl-dimedon übergeführt werden [25, 26]. Diese Reaktionen verlaufen unter Bedingungen, die ihre Anwendbarkeit für die Darstellung tetracyclischer Verbindungen mit einer Carbamoylgruppe in 2-Stellung erwarten lassen.



Die Synthese von Tetracyclinen aus 12a-Desoxy-tetracyclinen gelingt mikrobiologisch [27], mit Natriumnitrit [28] oder durch edelmetallkatalysierte Oxydation mit Sauerstoff [29] (siehe oben).

[24] *M. M. Schemjakin, Ju. A. Arbusow, M. N. Kolossow, G. A. Schatenschtein, W. W. Onopienko u. Ju. W. Konnowa*, J. allg. Chem. (russ.) 30, 542 (1960).

[25] *G. Grethe*, Diplomarbeit, Technische Hochschule Braunschweig, 1960.

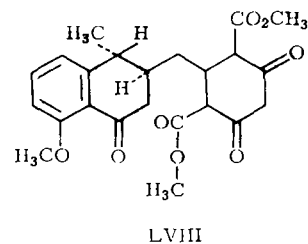
[26] Die Darstellung von LVII mit Harnstoff wurde während der Abfassung dieses Manuskriptes auch von *H. C. Scarborough u. W. A. Gould*, J. org. Chemistry 26, 3720 (1961), beschrieben.

[27] *C. E. Holmlund, W. W. Andres u. A. J. Shay*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4748 (1959).

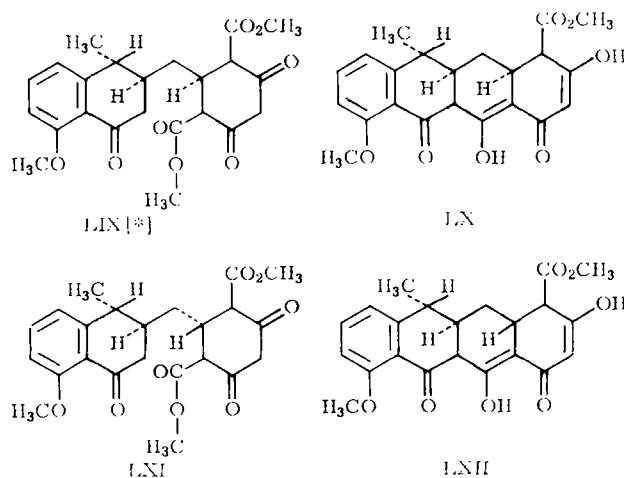
[28] *C. E. Holmlund, W. W. Andres u. A. J. Shay*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4750 (1959).

[29] *H. Muxfeldt, G. Buhr u. R. Bangert*, Angew. Chem. 74, 213 (1962). Einer Privatmitteilung von *K. J. Brunings* zufolge wurde die gleiche Reaktion in den Laboratorien der Chas. Pfizer u. Co. gefunden.

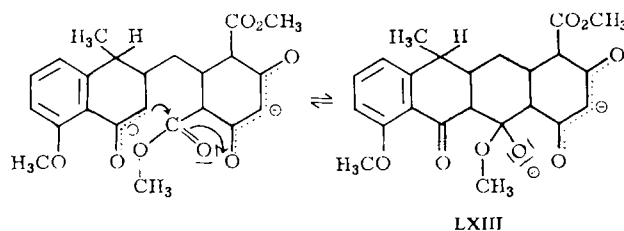
Zum Aufbau der tetracyclischen Verbindung LV stand das im vorangehenden Abschnitt beschriebene trans-3-Äthoxycarbonyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxytetralon-(1) (XXIII) zur Verfügung. Wir hatten die Absicht, aus dieser Verbindung zunächst die tricyclische, Ring A enthaltende Substanz LVIII darzustellen und dann den Ring B zu schließen.



Dieser Weg schien verschiedene Vorteile zu bieten: man durfte erwarten, daß LVIII aus dem Tetralon mit relativ wenigen Schritten zugänglich wäre und daß bei der Cyclisierung von LVIII bevorzugt eine Verbindung LX mit der gleichen Konfiguration wie 6-Desoxy-tetracyclin (XXII) gebildet würde. Diese Annahme basierte auf den folgenden Überlegungen: für LVIII sind zwei Cyclisierungsmöglichkeiten denkbar: LIX  $\rightarrow$  LX und LXI  $\rightarrow$  LXII. Die Verbindungen LX und LXII unterscheiden sich in der Konfiguration an C-4a.



Nimmt man an, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt einer Dieckmann-Kondensation die Bildung der neuen C-C-Bindung ist, und daß die Geometrien der Übergangszustände denen der Zwischenstufen vom Typ LXIII weitgehend ähnlich sind; so kann man aus den relativen Stabilitäten der Zwischenstufen Rückschlüsse auf deren Bildungsgeschwindigkeiten und damit auch auf die Geschwindigkeiten der zu LX und LXII führenden Reaktionen ziehen.

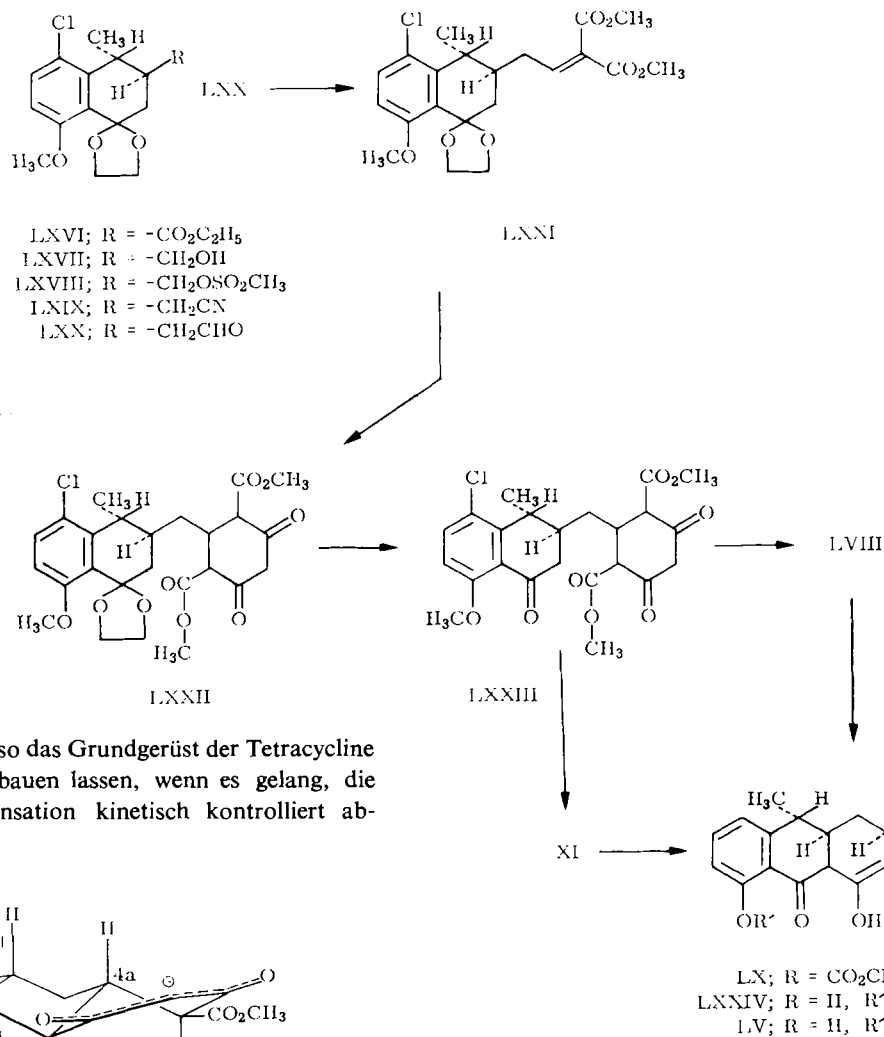


[\*] In allen Formeln sind die Konfigurationen an äquilibrierbaren Asymmetriezentren willkürlich dargestellt, wenn nicht anders vermerkt.

Eine Konstellationsanalyse aller denkbaren Zwischenstufen ergibt nun, daß die stabilste Zwischenstufe auf dem Weg zu LX um mehrere kcal energieärmer sein sollte als die stabilste Zwischenstufe auf dem Weg zu LXII: in der Zwischenstufe LXIV sind die abstoßenden Wechselwirkungen zwischen dem Sauerstoff an C-12 und den Substituenten an C-4a wesentlich geringer als in der Zwischenstufe LXV. Aus der tricyclischen Verbindung

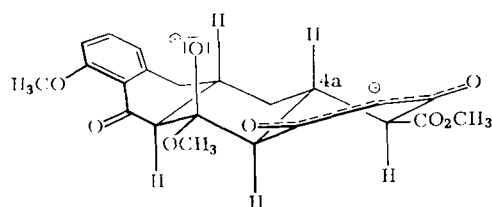
mann-Kondensation unterworfen werden sollte. Die Ketalisierung der Carbonylfunktion in LXXI war notwendig, weil eine freie Carbonylgruppe die Synthese auf dem noch zu diskutierenden Weg unmöglich gemacht hätte, und weil ein Alkylidenmalonester mit freier Keto-Gruppe nicht alkalistabil ist.

Die Ketalisierung des Tetraloncarbonsäureesters XXIII gelang mit Äthylenglykol und katalytischen Mengen

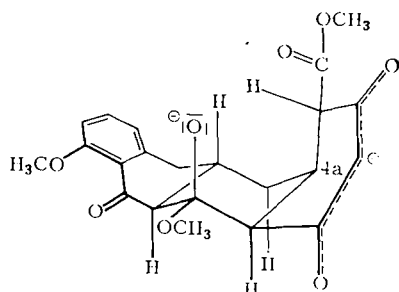


Formelschema 4

LXVIII mußte sich also das Grundgerüst der Tetracycline stereospezifisch aufbauen lassen, wenn es gelang, die Dieckmann-Kondensation kinetisch kontrolliert ablaufen zu lassen.



LXIV



LXV

Um die Verbindung LXVIII darzustellen, war der Tetraloncarbonsäureester XXIII in den Alkylidenmalonester LXXI (Formelschema 4) zu überführen, der mit Natriumacetessigester einer kombinierten Michael-Dieck-

p-Toluolsulfosäure in siedendem Benzol. Das extrem säurelabile Ketal LXVI konnte mit LiAlH<sub>4</sub> zum Alkohol LXXVII reduziert werden, der mit Mesylchlorid in Pyridin das Mesylat LXVIII lieferte. Solvolyse mit Kaliumcyanid, Dimethylformamid und Wasser ergab das Nitril LXIX, das nach H. C. Brown et al. [30] mit Lithium-triäthoxy-aluminiumhydrid zum Aldehyd LXX reduziert wurde. Dieser Aldehyd konnte mit Malonester kondensiert werden, indem man die Komponenten in einem siedenden Gemisch von Benzol, Piperidin und Eisessig reagieren ließ. Der so in guter Ausbeute zugängliche kristallisierte Alkylidenmalonester LXXI wurde mit Natrium- oder Kalium-acetessig-säure-methylester in Methanol und Äther in das kristalline Alkalisalz der Verbindung LXXII verwandelt.

[30] H. C. Brown, C. J. Shoaf u. C. P. Garg, Tetrahedron Letters Nr. 3, S. 9 (1959).



Lange Zeit gelang es nicht, die freie Verbindung LXXII in kristalliner Form zu gewinnen. Ursache dafür dürfte die auch in relativ unpolaren Lösungsmitteln sehr schnelle Einstellung eines Tautomeriegleichgewichtes sein, in dem offenbar viele der insgesamt 21 für LXXII denkbaren Tautomere vorhanden sind. Die Kristallisation eines Tautomers gelang erst, als man das kristallisierte Kaliumsalz in Wasser löste und nach vorsichtigem Ansäuern sofort mit Äther extrahierte. Die sich spontan abscheidenden Kristalle konnten jedoch wegen der in Lösung schnellen Einstellung des Tautomeriegleichgewichtes nicht umkristallisiert werden. Daß diesem Kristalliat die Konstitution eines Tautomers von LXXII zukommt, ergab sich aus der Analyse und dem UV-Spektrum. Wie Abb. 2 zeigt, stimmt das UV-Spektrum in 0,01 N-methanol. Natronlauge gut mit demjenigen eines Gemisches äquivalenter Mengen von LXIX und 5-Phenyl-4.6-dimethoxycarbonyl-cyclohexan-1.3-dion überein [31, 32].

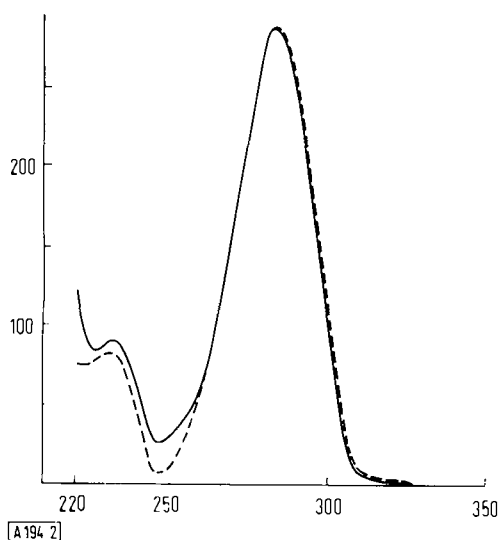


Abb. 2. UV-Spektren von LXXII (---) und einem Gemisch (—) äquivalenter Mengen von LXIX und 5-Phenyl-4.6-dimethoxycarbonyl-cyclohexan-1.3-dion in 0,01 N methanol. Natronlauge.  
Abszisse: Wellenlänge [mμ]  
Ordinate: Extinktionskoeffizient  $\epsilon \cdot 10^{-2}$  [cm<sup>2</sup>/Mol]

Zur Darstellung der für die letzte Cyclisierung benötigten tricyclischen Verbindung LVIII war jetzt lediglich die Ketalgruppierung in LXXII zu spalten und das Chlor im aromatischen Ring hydrogenolytisch zu entfernen. Beide Reaktionen gelangen ohne Schwierigkeiten: LXXII wurde bei Zimmertemperatur mit Spuren p-Toluolsulfonsäure in Aceton behandelt und die in annähernd quantitativer Ausbeute anfallende amorphe Verbindung LXXIII katalytisch hydriert.

LVIII wurde dann mit Natriumhydrid in Anisol cyclisiert, wobei in 41-proz. Ausbeute nur eine tetracyclische Verbindung (LX) entstand. Das in 0,1 M methanol. Natriumtetraborat-Lösung aufgenommene Elektronenspektrum dieser Substanz ist dem Spektrum des Desdimethylamino-6.12a-bisdesoxy-6-epi-tetracyclins (XX) bereits ähnlich (Abb. 3). Noch geringer sind die Unter-

[31] H. Beylich, Diplomarbeit, Technische Hochschule Braunschweig, 1961.

[32] G. Grethe, Dissertation, Technische Hochschule Braunschweig, 1961.

schiede gegenüber den Absorptionskurven der Verbindungen LXXIV und LV, die aus LX mit Eisessig und Salzsäure bzw. aus LX oder LXXIV mit Eisessig und Bromwasserstoffsäure erhalten wurden (Abb. 3).

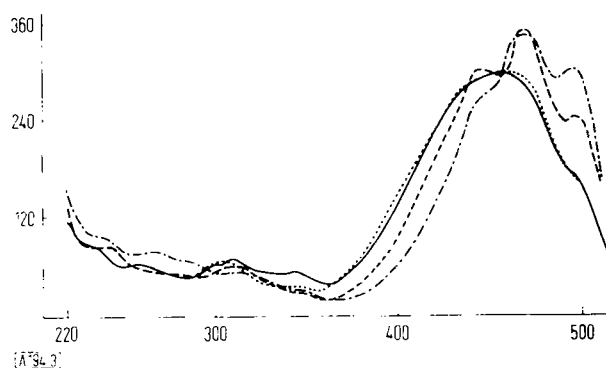


Abb. 3. Elektronenspektren von (—) Desdimethylamino-6.12a-bis-desoxy-6-epi-tetracyclin (XX), (---) Desdimethylamino-descarbamoyl-6.12a-bis-desoxy-4-methoxycarbonyl-tetracyclin-10-methyläther (LX), (·····) Desdimethylamino-descarbamoyl-6.12a-bis-desoxy-tetracyclin-10-methyläther (LXXIV) und (- · - ·) Desdimethylamino-descarbamoyl-6.12a-bis-desoxy-tetracyclin (LV) in 0,1 M methanol. Natriumtetraborat-Lösung nach Einstellung der Tautomeriegleichgewichte.  
Abszisse: Wellenlänge [mμ]  
Ordinate: Extinktionskoeffizient  $\epsilon \cdot 10^{-2}$  [cm<sup>2</sup>/Mol]

Diese Kurven entsprechen der Absorption von Borat-komplexen, die infolge der Enolisierung der Carbonylgruppen einen über alle vier Ringe konjugierten Chromophor enthalten. Die relativ langwellige Absorption ist also ein Kriterium dafür, daß C-11a trigonal zu werden vermag. [33]. Das ist den UV-Spektren zufolge bei allen bislang aus natürlich vorkommenden Tetracyclinen dargestellten 12a-Desoxytetracyclinen der Fall. Umso überraschender war es daher, daß die chlorhaltige, tricyclische Verbindung LXXIII bei der Cyclisierung ein Produkt ergibt, dessen Spektrum in Natriumtetraborat-Lösung die langwellige Absorption um 460 mμ nicht zeigt (Abb. 4). Das Produkt ist die tetracyclische, chlorhaltige Verbindung XI, denn sie kann durch katalytische Hydrierung in die Deschlor-Verbindung LX übergeführt werden. Das Chloratom in 7-Stellung verhindert also eine meßbare Enolisierung in

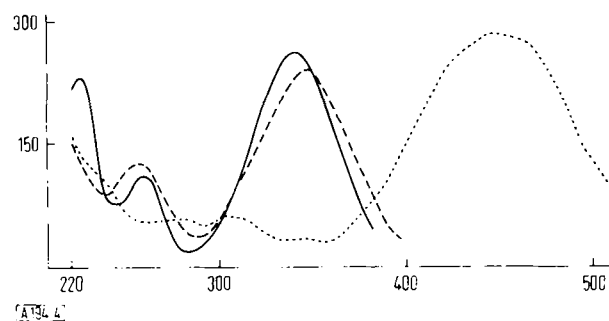
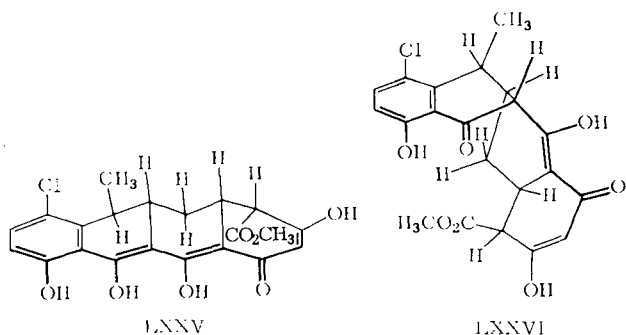


Abb. 4. Elektronenspektren von (—) Desdimethylamino-descarbamoyl-6.12a-bis-desoxy-4-methoxycarbonyl-7-chlor-tetracyclin-10-methyläther (XI), (---) Desdimethylamino-11a-hydroxy-12a-desoxy-tetracyclin und (·····) Desdimethylamino-descarbamoyl-6.12a-bis-desoxy-4-methoxycarbonyl-7-chlor-6-epi-tetracyclin-10-methyläther (LXXIX) in 0,1 M Methanol. Natriumtetraborat-Lösung nach Einstellung der Tautomeriegleichgewichte.  
Abszisse: Wellenlänge [mμ]  
Ordinate: Extinktionskoeffizient  $\epsilon \cdot 10^{-2}$  [cm<sup>2</sup>/Mol]

[33] Die Aufnahme der Elektronenspektren von 12a-Desoxytetracyclinen in Natriumtetraborat-Lösung wurde von T. L. Fields, A. S. Kende u. J. H. Boothe vorgeschlagen.

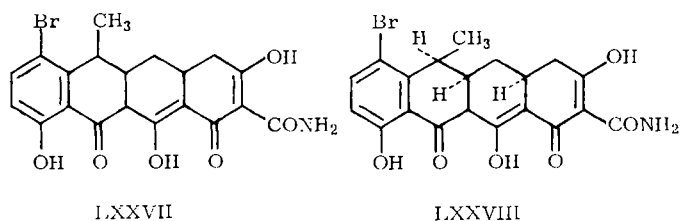
Richtung auf das Kohlenstoffatom 11a, was auch daraus hervorgeht, daß das Spektrum von XI dem des Desdimethylamino-11a-hydroxy-12a-desoxy-tetracyclins [29] gleicht (Abb. 4).

Warum das Chloratom eine  $sp^2$ -Hybridisierung des Kohlenstoffatoms 11a verhindert, zeigt eine Konstellationsanalyse aller für XI denkbaren Tautomere: in allen Tautomeren mit trigonalem C-11a, z. B. in LXXV, ist die 6-Methylgruppe quasi-äquatorial angeordnet und somit der Abstand zwischen dieser Gruppe und dem Chloratom minimal. Für einen maximalen Abstand zwischen Chloratom und Methylgruppe gibt es eine Möglichkeit, die ein tetragonales Kohlenstoffatom 11a zur Voraussetzung hat: wenn die Ringe B und C cis-verknüpft sind, kann die Methylgruppe in der Konstellation LXXVI eine quasi-axiale Stellung einnehmen.



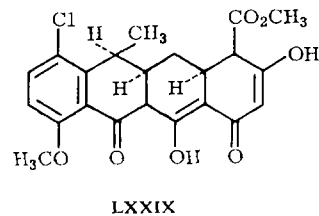
Das spektrale Verhalten und die Konstellationsanalyse der Tautomeren von XI zeigen also, daß abstoßende Wechselwirkungen zwischen Chloratom und Methylgruppe nur ein tetragonales C-11a zulassen.

Eine Verbindung der Konstitution LXXVII erhielt A. S. Kende [\*] durch Abbau von Tetracyclin (I) (u. a. hydrogenolytische Entfernung der 6-OH-Gruppe). Diese Substanz zeigt trotz des Bromatoms in 7-Stellung nicht ein Spektrum wie unsere Verbindung XI, sondern besitzt in alkalischer Lösung die langwellige Absorption eines über alle vier Ringe konjugierten Chromophors. Die Hydrogenolyse der 6-OH-Gruppe muß also unter Konfigurationsumkehr verlaufen sein, denn nur wenn LXXVII die Konfiguration eines 6-Desoxy-6-epi-tetracyclins (LXXVIII) besitzt, steht die Methylgruppe in Tautomeren mit trigonalem Kohlenstoffatom 11a quasi-axial, d. h. nur dann kann das Bromatom in 7-Stellung die Enolisierung in Richtung auf das Kohlenstoffatom 11a nicht verhindern.

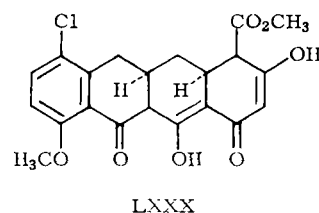


Für uns ergab sich daraus die Konsequenz, daß wir durch Fortführung unserer Synthese nicht zu Verbindungen gelangen konnten, die bei der katalytischen Hydrierung von Tetracyclinen entstehen. Wir hatten viel-  
[\*] A. S. Kende, Privatmitteilung.

mehr Verbindungen der 6-Desoxy-6-epi-tetracyclin-Reihe aufzubauen. Dazu wurde das cis-3-Äthoxycarbonyl-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1) (XXXII) analog zur Darstellung von XI in die tetracyclische Verbindung LXXIX übergeführt. Der Boratkomplex von



LXXIX zeigt die langwellige Absorption eines über alle vier Ringe konjugierten Chromophors. (Abb. 4) [34]. Da die tetracyclische Verbindung LXXX, die aus 3-Methoxycarbonyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1) gewonnen wurde, in Natriumtetraborat-Lösung ebenfalls



ein Absorptionsmaximum bei 450 m $\mu$  besitzt [35], ist die Hypothese über den Einfluß des Chloratoms auf die Hybridisierung des Kohlenstoffatoms 11a in XI bestätigt.

## Schluß

Aus unseren Befunden ergibt sich, daß man das  $\beta$ -Tetracarbonylsystem der Tetracycline in zwölf Stufen synthetisieren kann. Die Reaktionsbedingungen sind dabei so, daß man das Syntheseprinzip wahrscheinlich auf die Darstellung von Verbindungen übertragen kann, die sich vom Terramycin (II) herleiten und die zwei OH-Gruppen dieser Verbindung in 5- und 6-Stellung besitzen.

Die hier beschriebenen Ergebnisse wurden zusammen mit Dr. Armin Kreutzer, Dr. Klaus Striegler, Dr. Werner Rogalski, Dr. Günter Grethe, Konrad Uhlig, Eckhardt Jacobs, Renate Bangert, Gerhard Buhr und Heiner Beylich gewonnen. Wir erfreuten uns im Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig einer mehrjährigen und sehr großzügigen Unterstützung durch Professor Dr. H. H. Inhoffen, die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie und die Farbwerke Hoechst AG., denen allen aufrichtig gedankt sei.

Eingegangen am 27. Januar 1962 [A 194]

[34] K. Uhlig, Teil der Dissertation, Technische Hochschule Braunschweig, 1962.

[35] E. Jacobs, Diplomarbeit und Teil der Dissertation, Technische Hochschule Braunschweig, 1962.