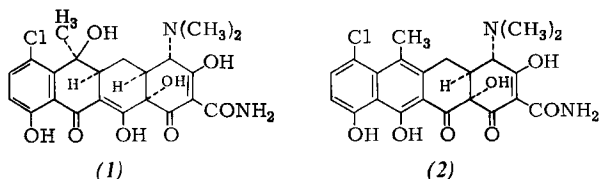


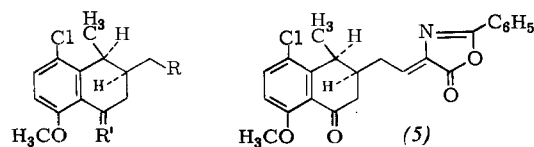
Totalsynthese des Anhydro-aureomycins^[**]

Von Hans Muxfeldt, Heinrike Döpp, John E. Kaufman, Joachim Schneider, Philip E. Hansen, Andrew Sasaki und Timothy Geiser^[*]

Anhydro-aureomycin (2), das durch Behandlung von Aureomycin (1)^[1] mit Mineralsäuren leicht zugänglich ist^[2], läßt sich durch eine bemerkenswerte Photooxidation und folgende Reduktion in Aureomycin (1) rückverwandeln^[3]. Damit kann eine Totalsynthese von (1) auf eine Totalsynthese von (2) beschränkt werden.



Reduktion des rac. Nitrils (3)^[4] mit Diisobutylaluminiumhydrid und anschließende saure Aufarbeitung liefert den Aldehyd (4) (Fp = 120–124 °C), welcher beim Umsatz mit Hippursäure und Bleiacetat in Acetanhydrid zum Oxazon (5) [Fp = 157–159 °C, UV (Acetonitril): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222$ (33300), 242 (16600), 255 (10300) und 299 nm (26100)] kondensiert wurde.



(3), R = CN, R' = -O-CH₂-CH₂-O-

(4), R = CHO, R' = O



Als weiterer Baustein diente das *N*-tert.-Butylamid (6) des 3-Oxo-glutarsäure-monomethylesters. Diese Verbindung wurde aus 3-Oxo-glutarsäure-dimethylester mit tert.-Butylamin in siedendem Dioxan und *p*-Toluolsulfonsäure gewonnen (Fp = 65–66 °C).

[*] Prof. Dr. H. Muxfeldt und T. Geiser
Institut für Organische Chemie, Biochemie und
Isotopenforschung der Universität
7 Stuttgart, Pfaffenwaldring 55

Dr. H. Döpp
Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe

Dr. J. E. Kaufman
Eastman Kodak and Co., Inc.,
Rochester, N. Y. (USA)

Dr. J. Schneider,
Badische Anilin- und Soda-Fabrik AG,
Ludwigshafen

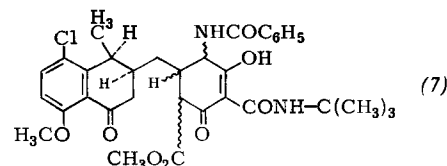
Dr. P. E. Hansen
Sterling Winthrop Research Institute
Rensselaer, N. Y. (USA)

Dr. A. Sasaki
E. Merck AG.,
Darmstadt

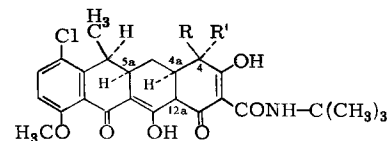
[**] Tetracycline, 8. Mitteilung. – 7. Mitteilung: H. Muxfeldt, G. Hardtmann, E. Vedejs, F. Kathawala u. J. B. Mooberry, J. Amer. Chem. Soc. 90, 6534 (1968).

Diese Arbeit wurde an der University of Wisconsin, Madison, Wis. und an der Cornell University, Ithaca, N. Y., in dankenswerter Weise von den National Institutes of Health, der National Science Foundation, der Hoffmann La Roche Anniversary Foundation, Chas. Pfizer & Co., Inc., und dem Deutschen Akademischen Austauschdienst finanziert.

Setzt man (5) und (6) in einem siedenden Gemisch von Tetrahydrofuran und Äther mit einem Äquivalent Natriumhydrid um, so entsteht analog zu bereits beschriebenen Reaktionen^[5] ein Gemisch der Stereoisomeren und Tautomeren (7). Die Struktur dieses Gemisches ergibt sich aus seinen Analysendaten, dem IR-Spektrum ($\lambda_{\max} = 3.30, 5.71, 5.95$ und $6.30 \mu\text{m}$ in Chloroform) und dem UV-Spektrum [$\lambda_{\max}(\epsilon) = 227$ (31400), 278 (16000) und 326 nm (3700) in 0.01 N methanolischer NaOH].

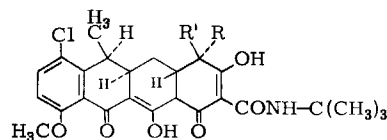


Mit überschüssigem Natriumhydrid bei 48 h Reaktionsdauer entsteht in 76-proz. Ausbeute durch Weiterkondensation der intermediär gebildeten Verbindungen (7) ein Stereoisomeren- und Tautomerengemisch der tetracyclischen Substanzen (8), (9), (10) und (11). Daß es sich um tetracyclische Produkte handelt, ergibt sich aus den Analysendaten des Gemisches und seiner charakteristischen Absorption [λ_{\max} in methanolischer Natriumboratlösung bei 462 nm ($\epsilon = 50000$), Absorption vollkonjugierter Boratkomplexe]. Alle vier Isomere konnten durch Kristallisation und Chromatographie rein isoliert und dann charakterisiert werden. Eine wesentliche Erleichterung der Gewinnung von (9) und (11) in guter Ausbeute ergab sich durch den Befund, daß beim Lösen in Pyridin unter Stick-



(8), R = NHCOC₆H₅, R' = H

(9), R = H, R' = NHCOC₆H₅



(10), R = NHCOC₆H₅, R' = H

(11), R = H, R' = NHCOC₆H₅

stoff (8) zu (9) und (10) zu (11) epimerisiert wird. Eine Trennung des Gemisches von (9) und (11) gelang dann glatt durch Kristallisation und anschließende Chromatographie der Mutterlaugen an Kieselgel.

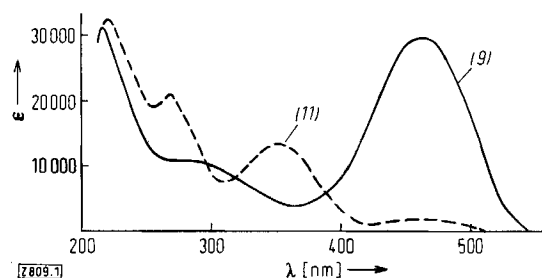
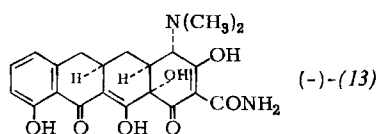
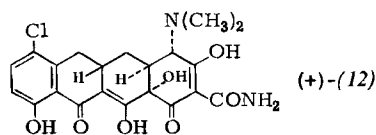


Abb. 1. Elektronenspektren von (9) und (11) in 0.01 N methanolischer NaOH.

Einen guten Hinweis für die Konfiguration an C-4a in (8) und (9) sowie (10) und (11) ergeben die Elektronenspektren dieser Verbindungen in 0.01 N methanolischer Natronlauge. (8) und (9) können in alkalischer Lösung in ein koplanares, torsionsspannungsfreies, durch Enolisierung vollkonjugiertes Anion übergehen, während in (10) und (11) C-12a weitgehend tetraedisch bleibt, weil eine durchgehende Konjugation mit Torsionsspannung verbunden ist (Abb. 1).

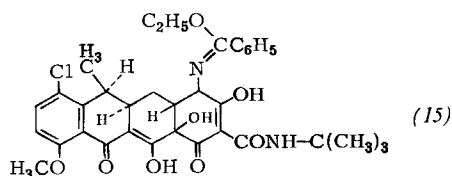
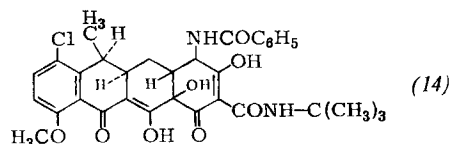
Weiterhin zeigt eine zu (11) in der Konfiguration seines Ringsystems analoge optisch aktive Verbindung (+)-(12) ein CD-Spektrum, das von dem des (-)-6-Desoxy-6-desmethyl-tetracyclins (13)^[6] eindeutig verschieden ist.



Über die Konfiguration an C-4 in (8) bis (11) geben ¹H-NMR-Spektren Auskunft. (10), 4-H in CDCl₃: τ=4.5 (q), J=4 Hz und in CF₃COOD: τ=4.6 (d), J=4 Hz; (11), 4-H in CF₃COOD: τ=5.2 (d), J=12 Hz. Diese Daten zeigen, daß in (10) 4-H und 4a-H äquatorial und in (11) *trans*-diaxial angeordnet sein müssen. (8) und (9) verhalten sich analog (10) bzw. (11).

Sowohl (9) als auch (11) ließen sich in Anhydro-aureomycin (2) umwandeln. Hier sollen nur die von (11) zu (2) führenden Umsetzungen beschrieben werden.

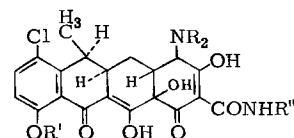
Zur *cis*-Hydroxylierung^[7] an C-12a wurde (11) in Dimethylformamid und Triäthylphosphit bei -9°C unter kräftigem Rühren durch eine Glasfritte mit Sauerstoff begast. Nach wenigen min wurden 1.2 Äquivalente Kalium-tert.-butanolat zugesetzt und weitere 20 min mit Sauerstoff behandelt. Nach saurer Aufarbeitung konnten 76% (14) isoliert werden, das durch sein ¹H-NMR-Spektrum und die für 12a-*cis*-hydroxylierte Verbindungen typischen UV-Spektren bei verschiedenen pH-Werten charakterisiert wurde. ¹H-NMR-Spektrum: 4-H in CDCl₃, Pyridin und D₂O: τ=4.95 (d), J=11.5 Hz. UV-Spektrum in 0.1 M methanolischer Natriumboratlösung: λ_{max}(ε)=218 (30500), 269 (17200) und 338 nm (12750); in 0.01 N methanolischer HCl: 220 (29700), 268 (23750) und 356 nm (15100); in 0.01 N methanolischer NaOH: 218 (29000), 268 (19150) und 367 nm (9140).



Die Spaltung der Amidfunktion an C-4 in (14) durch Alkylierung mit Meerweins Reagens^[8] und anschließende Hydrolyse des Iminoäthers (15) mit verdünnter HCl verlief unter den üblichen Bedingungen sehr unbefriedigend. Einerseits wurde durch die anwesende Tetrafluoroborsäure eine vollständige Alkylierung von (14) verhindert und andererseits trat teilweise säurekatalysierte Epimerisierung von (15) ein. Schließlich verlief die Hydrolyse von (15) nicht einheitlich. Es wurden nur in geringer Ausbeute das Amin (16) und sein C-4-Epimer gebildet, während Rückspaltung zu den Amiden überwog.

Die folgende Methode ergibt annähernd quantitative Ausbeuten an (16): (14) wurde in Methylenchlorid, welches einen Überschuß an 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin^[9] enthielt, mit ca. 5 Äquivalenten Meerweins Reagens bei Raumtemperatur alkylert. Dabei fiel die Base als schwerlösliches Tetrafluoroborat aus. Nach der Alkylierung wurde das Reaktionsgemisch mit wasserfreiem Methanol versetzt und nach einigen Stunden aufgearbeitet.

Unter diesen Bedingungen entsteht naturgemäß kein Amid (14), und außerdem wird die Epimerisierung von (15) in dem säurefreien Medium verhindert^[10]. (16) kann leicht als kristallines Salz der Tetrafluoroborsäure isoliert und mit Natriumacetat freigesetzt werden. Die Konfiguration an C-4 von (16) ergibt sich aus der Konfiguration der Folgeprodukte. Massenspektrum von (16): m/e=504 (M).



(16), R = H, R' = CH₃, R'' = C(CH₃)₃

(17), R = R' = CH₃, R'' = C(CH₃)₃

(18), R = CH₃, R' = R'' = H

Die Methylierung der 4-Aminogruppe lieferte mit den üblichen Alkylierungsmitteln wie Methyljodid nur Gemische von *N*-Mono-, *N,N*-Di- und *N,N,N*-Trimethylverbindungen, die sich schlecht trennen ließen. In guter Ausbeute konnte (17) gewonnen werden, als (16) in Gegenwart eines Überschusses an Hünigs Base und Formaldehyd mit Natriumtrihydridocyanoborat^[11] behandelt wurde. Bei saurer Aufarbeitung erhielt man kristallines Hydrochlorid von (17); Massenspektrum von (17): m/e=532 (M).

Die Abspaltung der Schutzgruppen R' und R'' in (17) gelang durch einfaches Erhitzen dieser Verbindung in 48-proz. HBr auf 100°C. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches kristallisierte das Hydrobromid von (18) direkt aus. Massenspektrum von (18): m/e=462 (M). Elektronenspektren in 0.1 M methanolischer Natriumboratlösung: λ_{max}(ε)=220 (13900), 244 (15800), 268 (12500) und 384 nm (16240); in 0.01 N methanolischer NaOH: 228 (13800), 244 (15600), 264 (13600) und 386 nm (14900); in 0.01 N methanolischer HCl: 231 (14300), 268 (17000), 347 (11800) und 368 nm (11800). Die im ¹H-NMR-Spektrum auftretende Absorption bei τ=5.98 ist charakteristisch für Tetracycline mit *trans*-ständigem 4-H und 4a-H^[12].

(18) wird mit Dichlor-dicyano-benzochinon in Dioxan spontan dehydriert^[13]. Das Dehydrierungsprodukt ist in seinem chromatographischen Verhalten an Polyamid identisch mit Anhydro-aureomycin (2) und deutlich verschieden von der 4-*epi*-Verbindung. IR-, Elektronen-, Massen- und ¹H-NMR-Spektren sind ebenfalls identisch. Elektro-

nenspektrum in 0.01 N HCl: $\lambda_{\max}(\epsilon)=228$ (28 600), 274 (50 000), 337 (4 300) und 435 nm (8 300). $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (100 MHz) in CF_3COOD : $\tau=7.32$ (s) C-6-Methyl, 6.72 (s) N-Methyl, 6.65 (s) N-Methyl, 5.83 (d) 4-H ($J=2\text{Hz}$)^[12]. Massenspektrum: $m/e=460$ (M).

Die niedrige Kopplungskonstante von 4-H im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von aus natürlichem Material gewonnenem (2) und synthetischem (2) lassen darauf schließen, daß in (2) eine Konformation (durch H-Brückenbindung zwischen dem Stickstoff an C-4 und der OH-Gruppe an C-12a bedingt?) vorliegt, in dem 4-H und 4a-H einen Diederwinkel von $65\text{--}105^\circ$ zueinander einnehmen.

Eine Totalsynthese von (1) kann als vollständig gelten, wenn eine Racematspaltung des synthetischen (2) gelingt, welche durch die leichte Epimerisierbarkeit am C-4 erschwert wird.

Eingegangen am 19. Februar 1973 [Z 809]

[1] „Aureomycin“ ist ein Warenzeichen der Lederle Laboratories in Pearl River, N. Y., für 7-Chlor-tetracyclin.

[2] C. R. Stephens, L. H. Conover, R. Pasternak, F. A. Hochstein, W. T. Moreland, P. P. Regna, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings u. R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc. 76, 2271 (1954).

[3] A. I. Scott u. C. T. Bedford, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2271 (1962).

[4] H. Muxfeldt, E. Jacobs u. K. Uhlig, Chem. Ber. 95, 2901 (1962).

[5] H. Muxfeldt, J. Behling, G. Grethe u. W. Rogalski, J. Amer. Chem. Soc. 89, 4991 (1967).

[6] J. R. D. McCormick, E. Jensen, P. Miller u. A. Doerschuk, J. Amer. Chem. Soc. 82, 3381 (1960).

[7] Unter *cis*-Hydroxylierung verstehen wir die Einführung einer Hydroxygruppe an C-12a *cis*-ständig zu 4a-H.

[8] H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kronig u. E. Pfeil, J. Prakt. Chem. 147, 257 (1937).

[9] R. W. Alder, P. S. Bowman, W. R. S. Steele u. D. R. Winterman, Chem. Commun. 1968, 723.

[10] Diese Methode zur Amidspaltung ist unseres Wissens neu und scheint allgemein anwendbar zu sein.

[11] F. R. Borch, M. D. Bernstein u. H. D. Durst, J. Amer. Chem. Soc. 93, 2897 (1971).

[12] M. Schach von Wittenau u. R. K. Blackwood, J. Org. Chem. 31, 613 (1966).

[13] Es ist bemerkenswert, daß eine zu (18) isomere Verbindung mit *syn*-ständigem 4a-H und 5a-H gegen Dicyano-dichlor-benzochinon inert ist.

Diradikale als Intermediärprodukte chemischer Reaktionen; 2,3-Dimethylen-1,4-cyclohexadiyl^[1]

Von Wolfgang R. Roth und Gerhard Erker^[*]

Tetramethylenäthan (1) ist wiederholt als Intermediärprodukt bei thermischen Umlagerungen postuliert worden^[3]. Für seine Struktur wurde eine ebene sowie eine orthogonale Anordnung der Allyltriaden diskutiert^[4]. Wir haben uns für ein Derivat von (1) interessiert, das 2,3-Dimethylen-1,4-cyclohexadiyl (2), in dem die Äthanobrücke eine ebene oder fast ebene Geometrie erzwingt.

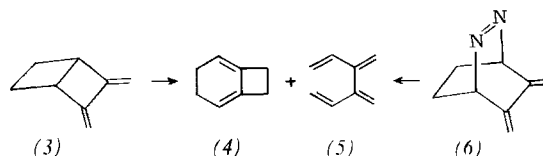
Das Anhydrid der Bicyclo[2.2.0]hex-5-en-2,3-dicarbonensäure^[5] wurde nach katalytischer Hydrierung, Reduktion zum



[*] Prof. Dr. W. R. Roth und Dipl.-Chem. G. Erker
Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität
4630 Bochum, Universitätsstraße 150

Diol, Überführung in das Ditosylat und Eliminierung mit Kalium-*tert*.-butanolat/DMSO in das 2,3-Dimethylenbicyclo[2.2.0]hexan (3) überführt^[6]. (3) lagert sich in der Gasphase bei 110°C in ein Gemisch (67:33) aus Bicyclo[4.2.0]octa-1,5-dien (4)^[7] und 3,4-Dimethylen-1,5-hexadien (5) um^[8].

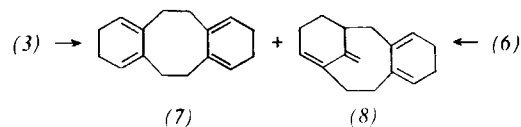
Ein Produktengemisch genau gleicher Zusammensetzung wird auch bei der Gasphasenthermolyse (110°C) des 5,6-Dimethylen-2,3-diaza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ens (6) erhalten, das ausgehend von 1,2-Dihydrophthalsäuredimethylester über die Zwischenstufen des Diols, Ditosylats, *N*-Phenyl-triazolindion-Adduktes durch katalytische Hydrierung, alkalische Verseifung bzw. Eliminierung und Oxidation mit CuCl_2 in ca. 8% Ausbeute ($F_p=40^\circ\text{C}$) gewonnen wurde.



Bei der Zersetzung von (6) kann die intermediäre Bildung von (3) ausgeschlossen werden. Obwohl (3) und (6) vergleichbare thermische Stabilität besitzen, wird (3) bei der Thermolyse von (6) – weder im stationären noch im Strömungssystem – gebildet (Nachweis durch Gaschromatographie).

Die Bildung eines genau gleichen Produktengemisches, ausgehend von (3) sowie von (6), dessen Zusammensetzung weder durch die Reaktionstemperatur noch den Druck beeinflusst wird, deutet auf ein gemeinsames Intermediärprodukt, dem wir die Struktur des Diradikals 2,3-Dimethylen-1,4-cyclohexadiyl (2) zuschreiben.

Im Gegensatz zur Reaktion in der Gasphase erhält man beim Erhitzen von (3) sowie von (6) auf 110°C in verdünnten Cyclohexanlösungen hauptsächlich (ca. 65%) Dimere von (2), begleitet von ca. 5% des Produktgemisches (4)+(5) (67:33) und ca. 30% Polymeren. Aus der Dimerenfraction wurden die beiden Hauptprodukte, die zusammen etwa 80% ausmachen, gaschromatographisch isoliert. Aufgrund ihrer spektroskopischen Eigenschaften werden sie als Tricyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-4,8,12,16-tetraen (7) und 15-Methylentriacyclo[9.3.1.0^{3,8}]pentadeca-3,7,11-trien (8) angesehen^[9].



Die gleichen Dimere werden frei von den Umlagerungsprodukten (4) und (5) auch bei der Photolyse (Philips HPK 125, Pyrex-Filter) von (6) (0.1-proz. Pentanlösung) neben Polymeren gebildet.

Bei der Bestrahlung einer 1 M Lösung von (6) in Hexafluorbenzol bei -180°C in einem EPR-Gerät beobachtet man auf dem Hintergrund eines sich zunehmend verbreiternden Singulets ein Triplett-Spektrum, das (2) zugesprochen werden kann: Zentriert um 3300 Gauß erscheint ein 6-Linien-Spektrum ($D=0.0204\text{ cm}^{-1}$; $E=0.00159\text{ cm}^{-1}$) und bei 1650 Gauß mit geringerer Intensität der ($\Delta m=2$)-Übergang^[10].

Diese im EPR-Spektrometer beobachtete Triplett-Spezies scheint für die Bildung der Dimere verantwortlich zu