

HANS MUXFELDT und ARMIN KREUTZER

Tetracycline, II¹⁾

Synthese des Desdimethylamino-anhydro-aureomycins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 11. Mai 1960)

Die Darstellung des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-10.11-dimethyläthers (VI) aus Aureomycin (I) und seine Überführung in Desdimethylamino-anhydro-aureomycin (II) werden beschrieben.

Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin (VIII), über dessen Synthese wir in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ berichtet haben, ist eine aus Aureomycin (I) leicht darstellbare Verbindung²⁾. Wir haben daher untersucht, ob man in dieses Abbauprodukt eine Hydroxygruppe am C-12a³⁾ sowie eine Dimethylaminogruppe am C-4 wieder einführen kann, und beschreiben im folgenden zunächst eine Partialsynthese des Desdimethylamino-anhydro-aureomycins (II)⁴⁾. Daran anschließend berichten wir über einige Versuche, die nicht zum Ziel geführt haben.

PARTIALSYNTHESE DES DESDIMETHYLAMINO-ANHYDRO-AUREOMYCINS (II)^{4,5)}

Da alle Verbindungen der Anhydro-aureomycin-Reihe relativ ungünstige Löslichkeitseigenschaften besitzen, haben wir als erstes versucht, Methyläther mit festlegbarer Konstitution darzustellen. Dazu wurde Desdimethylamino-anhydro-aureomycin (II)^{2,6)} in Tetrahydrofuran mit Diazomethan umgesetzt, wobei als Hauptprodukt ein Monomethyläther und in geringerer Ausbeute ein Dimethyläther erhalten wurden, die sich chromatographisch sauber trennen ließen. Das Absorptionsspektrum des Monomethyläthers weist gegenüber dem des Ausgangsmaterials (II) eine starke hypsochrome Verschiebung des längstwelligsten Absorptionsmaximums auf (Abbild. 1). Da dieses Maximum von der Absorption der Ringe B, C und D³⁾ herrührt^{7,1)}, muß in dem Monomethyläther eine der phenolischen Hydroxygruppen von II methyliert

¹⁾ I. Mitteil.: H. MUXFELDT, Chem. Ber. 92, 3122 [1959].

²⁾ C. R. STEPHENS, L. H. CONOVER, R. PASTERNAK, F. A. HOCHSTEIN, W. T. MORELAND, P. P. REGNA, F. J. PILGRIM, K. J. BRUNINGS und R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. 76, 3569 [1954].

³⁾ Bezifferung siehe I. c. ⁷⁾ oder I. c. ¹⁾.

⁴⁾ Vgl. vorl. Mitteil.: H. MUXFELDT und A. KREUTZER, Naturwissenschaften 46, 204 [1959].

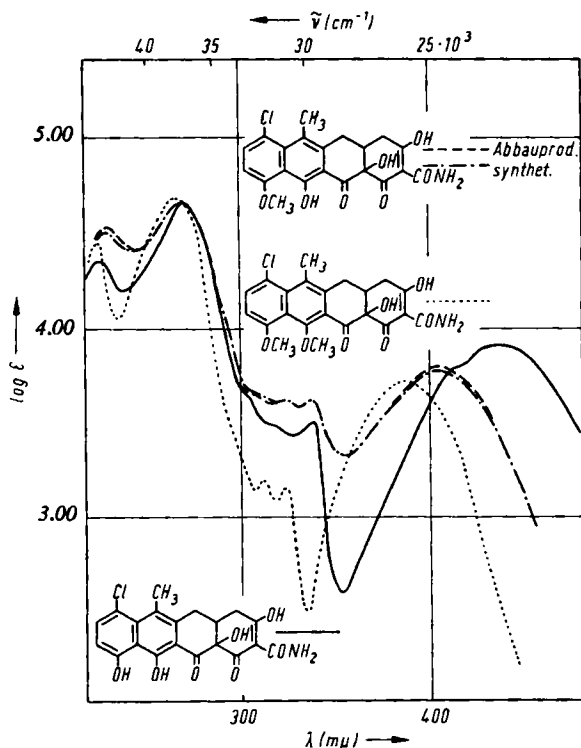
⁵⁾ Alle in diesem Abschnitt angeführten Versuche haben wir zunächst an den entsprechenden Verbindungen der Anhydro-tetracyclin-Reihe, in der Formelübersicht als a-Reihe bezeichnet, durchgeführt, da uns Aureomycin (I) zu Beginn dieser Arbeit nicht zur Verfügung stand. Der Einfachheit halber beschreiben wir diese Versuche nur im experimentellen Teil.

⁶⁾ J. H. BOOTHE, G. E. BONVICINO, C. W. WALLER, J. P. PETISI, R. W. WILKINSON und R. B. BROSHARD, J. Amer. chem. Soc. 80, 1654 [1958].

⁷⁾ F. A. HOCHSTEIN, C. R. STEPHENS, L. H. CONOVER, P. P. REGNA, F. J. PILGRIM, R. PASTERNAK, P. N. GORDON, K. J. BRUNINGS und R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. 75, 5455 [1953].

sein. Dieser Befund und die Tatsache, daß der Monomethyläther mit Pyroboracetat⁸⁾ eine rote Farbreaktion zeigt, erlauben es, ihm die Konstitution des Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10-methyläthers (IV) zuzuordnen *).

Der bei der Methylierung als Nebenprodukt anfallende Dimethyläther zeigt ebenfalls eine hypsochrome Verschiebung seines längstwelligigen Absorptionsmaximums (Abbild. 1), gibt mit Pyroboracetat nicht sofort eine Farbreaktion⁹⁾ und läßt sich auch durch Einwirkung von Diazomethan auf den Monomethyläther IV gewinnen. Daraus ergibt sich seine Konstitution als Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10.11-dimethyläther (III).



Abbild. 1. Absorptionsspektren von Desdimethylamino-anhydro-aureomycin (II), Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10-methyläther (IV) aus II, partiellsynthetisch gewonnenem IV und von Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10.11-dimethyläther (III) in Methanol

Die Methyläther III und IV sind gelbe, intensiv grün fluoreszierende Verbindungen mit auffallender Sauerstoff- und Lichtempfindlichkeit, die wir auf eine Deformation des aromatischen Ringsystems durch die sperrigen Substituenten in 6-, 7-, 10- und 11-Stellung zurückführen.

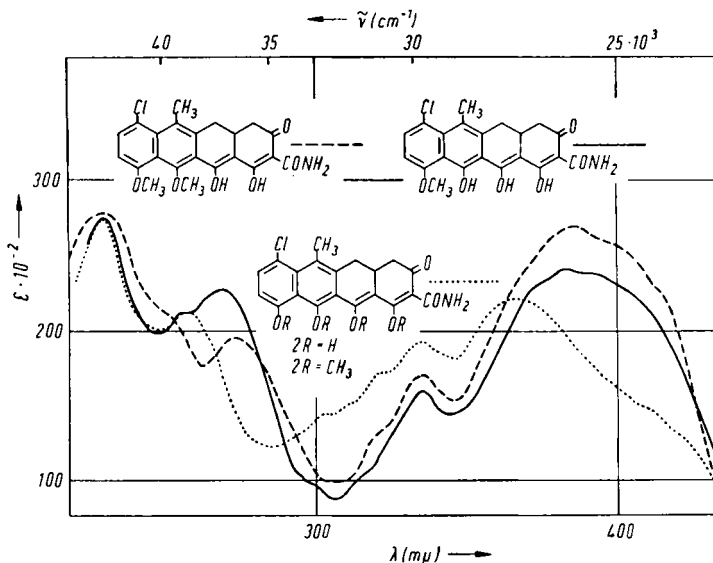
*) Dagegen sind die IR-Absorptionsspektren besser mit der Konstitutionsformel eines 11-Methyläthers vereinbar.

⁸⁾ O. DIMROTH, Liebigs Ann. Chem. **446**, 97 [1925].

⁹⁾ Bei mehrstündiger Einwirkung von Pyroboracetat auf III tritt langsam eine rote Farb-reaktion auf, die wir auf eine Entmethylierung von III durch dieses Reagenz zurückführen.

Dementsprechend ist der Dimethyläther III sehr viel weniger stabil als der Monomethyläther IV, während Desdimethylamino-anhydro-aureomycin (II), in dem sich die phenolischen Hydroxygruppen durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen spannungsfrei koplannar mit dem aromatischen Ringsystem anordnen können, gegen Sauerstoff und Licht praktisch resistent ist.

Reduktion des Monomethyläthers IV und des Dimethyläthers III mit Zink in Eisessig^{2,7)} ergab die entsprechenden Methyläther VII und VI des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycins (VIII), von denen der Dimethyläther VI mit einem totalsynthetisch gewonnenen Präparat identisch war¹⁾. Da diese Verbindung wegen ihrer großen Empfindlichkeit für Versuche zur Einführung einer Hydroxygruppe in 12a-Stellung wenig geeignet zu sein schien, haben wir sie zunächst zum Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin (VIII) entmethyliert¹⁾ und anschließend versucht, VIII in den gegenüber VI stabileren Monomethyläther VII zu verwandeln. Als wir dementsprechend VIII in Tetrahydrofuran mit Diazomethan methylierten, erhielten wir in guter Ausbeute den Monomethyläther VII und daneben einen Dimethyläther, der sich in allen Eigenschaften, besonders seinem Absorptionsspektrum (Abbild. 2), von dem Dimethyläther VI unterschied. Wir haben die Konstitution dieses Nebenproduktes nicht näher untersucht, sondern uns im folgenden



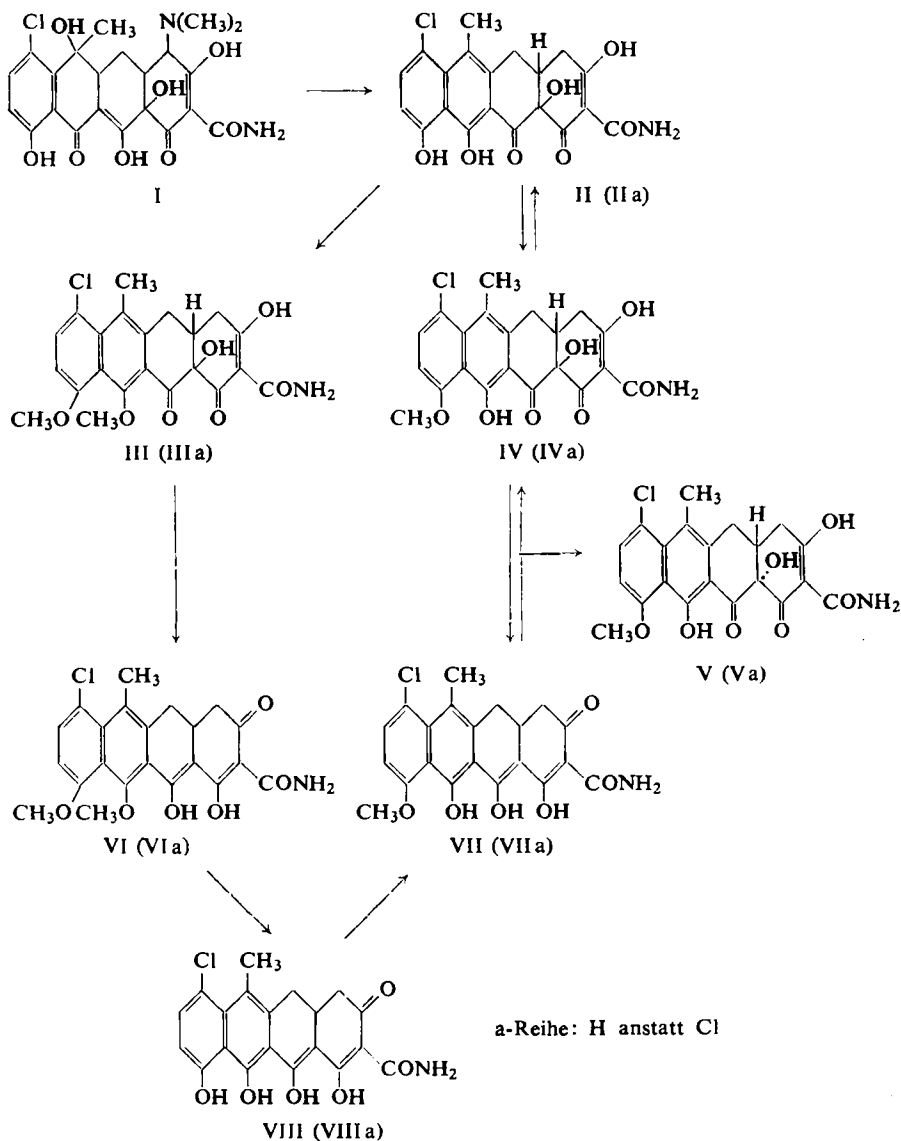
Abbild. 2. Absorptionsspektren von Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-10-methyläther (VII), Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-10.11-dimethyläther (VI) und Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-x.x-dimethyläther in Methanol

mit Versuchen zur Überführung des Monomethyläthers VII in den Monomethyläther IV des Desdimethylamino-anhydro-aureomycins (II) beschäftigt.

Diese Versuche führten zum Ziel, als wir VII in Chloroform mit Benzopersäure¹⁰⁾ oxydierten. Bei der Chromatographie des so erhaltenen Reaktionsproduktes an

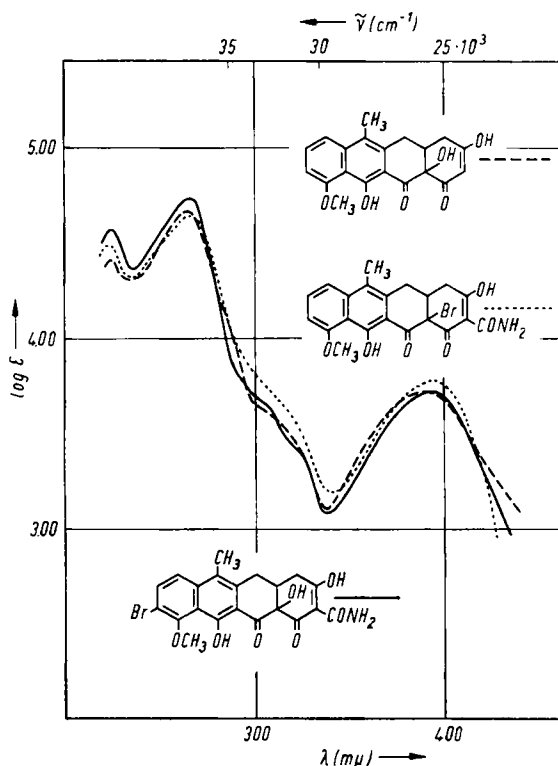
¹⁰⁾ Die Oxydation von β -Dicarbonylverbindungen mit Benzopersäure wurde erstmals von J. BOESEKEN und J. JACOBS (Recueil Trav. chim. Pays-Bas **55**, 804 [1936]) sowie P. KARRER, J. KEBRLE und R. M. THAKKAR (Helv. chim. Acta **33**, 1711 [1950]) untersucht.

Kieselgel wanderte eine Ausgangsmaterial enthaltende Zone schnell durch die Säule. Ihr folgte eine zweite schmale, gelbe Zone, deren Eluat ein Kristallisat ergab, das in allen Eigenschaften identisch mit dem Monomethyläther IV war (vgl. Abbild. 1). Das Hauptprodukt der Reaktion enthielt dagegen eine dritte, langsamer wandernde



Zone, aus der eine kristallisierte Verbindung mit der gleichen Summenformel wie IV. isoliert wurde. Das Absorptionsspektrum dieses Präparates ist denen der Methyläther III und IV sehr ähnlich. Daraus folgt, daß eine Wechselwirkung des

chromophoren Systems der Ringe B, C und D mit dem des Ringes A blockiert ist und dementsprechend der Verbindung die Konstitution des Desdimethylamino-anhydro-12a-epi-aureomycin-10-methyläthers (V) zuzuordnen ist¹¹⁾.



Abbild. 3. Absorptionsspektren in Methanol von Desdimethylamino-12a-desoxy-12a-brom-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (IX), x-Brom-desdimethylamino-anhydro-tetracyclin-10-methyläther und Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (IVa) (ergänzt in der zugehörigen, oberen Formel in 2-Stellung die fehlende CONH₂-Gruppe)

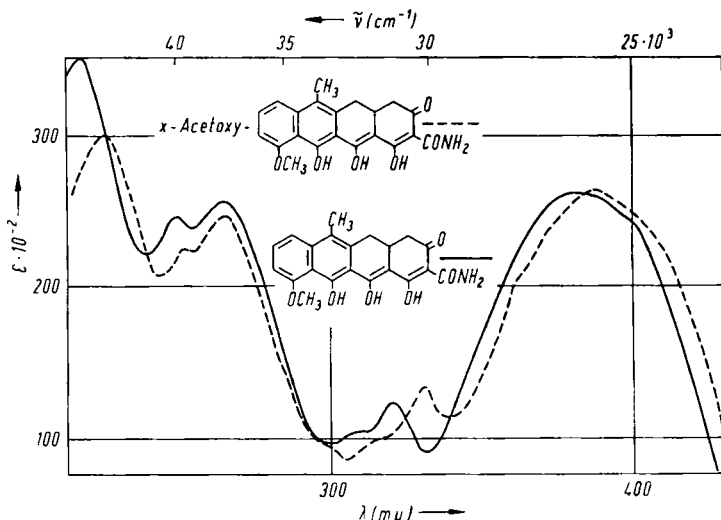
Da der Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10-methyläther (IV) sich mit Eisessig/Salzsäure ohne Schwierigkeiten zum Desdimethylamino-anhydro-aureomycin (II) entmethylieren ließ, ist durch diese und die in der vorhergehenden Mitteilung genannten Ergebnisse eine Totalsynthese von II realisiert.

WEITERE VERSUCHE ZUM AUFBAU VON ANHYDRO-TETRACYCLINEN

Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebene Hydroxylierung des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-10-methyläthers (VII) liefert den Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10-methyläther (IV) nur in relativ geringer

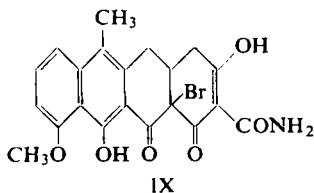
¹¹⁾ Einem Vortrag von L. H. CONOVER (Special Publications of the Chemical Society [London] Nr. 5, 48 [1956]) zufolge wurde von R. B. WOODWARD bei der Oxydation von Desdimethylamino-12a-desoxy-terracyclin Desdimethylamino-12a-epi-terracyclin erhalten. Zu ähnlichen Resultaten ist auch A. GREEN gekommen, vgl. C. A. HOLMLUND, W. W. ANDRES und A. J. SHAY, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4748 [1959].

Ausbeute. Wir haben daher nach weiteren Möglichkeiten zur Hydroxylierung am C-12a gesucht¹²⁾ und zuerst versucht, den Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (VIIa) in 12a-Stellung zu bromieren, von der Annahme ausgehend, daß auch bei dieser Reaktion bevorzugt eine Verbindung mit *trans*-verknüpften Ringen A und B entstünde. Die Solvolyse einer solchen 12a-Brom-Verbindung sollte, wenn sie trotz des Einflusses der beiden benachbarten Carbonylgruppen und des nachbarständigen tert. Kohlenstoffatoms noch möglich wäre, unter Konfigurationsumkehr am C-12a verlaufen und so Derivate des Desdimethylamino-anhydro-tetracyclins (IIa) liefern.



Abbild. 4. Absorptionsspektren von Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (VIIa) und Desdimethylamino-12a-desoxy-x-acetoxy-anhydro-tetracyclin-10-methyläther in Methanol

Bei der Umsetzung von VIIa mit einem Äquiv. *N*-Bromsuccinimid entstand in guter Ausbeute ein kristallisiertes Bromierungsprodukt mit einem Absorptionsspektrum vom Typ desjenigen von IVa (Abbild. 3). Daraus folgt, daß die Bromierung am C-12a angegriffen hat und dem Reaktionsprodukt die Konstitution IX zukommt¹³⁾.



Alle Versuche, das Brom in IX mit Natriumacetat, Silberacetat oder Bleiacetat gegen eine Acetoxygruppe auszutauschen, sind jedoch ohne Erfolg gewesen.

Wir haben daher noch versucht, VIIa mit Bleitetraacetat zu acetoxylieren, und erhielten auch ohne Schwierigkeiten ein kristallisiertes Acetoxylierungsprodukt, dessen Absorptionsspektrum dem des Ausgangsmaterials jedoch so ähnlich ist

¹²⁾ Über eine zweite chemische sowie eine mikrobiologische Methode zur Hydroxylierung von 12a-Desoxy-tetracyclinen wurde kürzlich aus den LEDERLE-Laboratorien berichtet. C. F. HOLMLUND, W. W. ANDRES und A. J. SHAY, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4750, 4748 [1959].

¹³⁾ 12a-Desoxy-12a-brom-tetracycline wurden auch in den LEDERLE-Laboratorien dargestellt. A. GREEN, Privatmitteil.

(Abbild. 4), daß man einen Angriff der Acetoxylierung am C-12a ausschließen kann. Da die Verbindung im IR-Absorptionsspektrum neben der Absorption des Carbonyls der Acetoxygruppe (5.73μ) kein isoliertes Carbonyl erkennen läßt, kann sie auch kein 2-Acetoxy-Derivat von VIIa sein, ganz abgesehen davon, daß sich eine Substitution in 2-Stellung erheblich mehr im Spektrum des sichtbaren und UV-Bereichs bemerkbar machen sollte.

Schließlich sei erwähnt, daß man Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin (IIa) sowie seinen Monomethyläther IVa mit *N*-Bromsuccinimid in Monobrom-Verbindungen überführen kann. Aus diesen ließ sich jedoch weder mit Zink in Eisessig das Brom wieder herausreduzieren, noch war es möglich, das Brom mit Dimethylamin gegen eine Dimethylaminogruppe auszutauschen. Wir vermuten daher, daß die Bromierung zu 9-Brom-Derivaten von IIa und IVa geführt hat¹⁴⁾.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sowie der FARBERWERKE HOECHST AG danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten. Unser Dank gilt weiterhin den Herren Dr. HEINRICH RUSCHIG, Farbwerke Hoechst AG, Dr. ARTHUR GREEN, American Cyanamid Company, und Dr. KARL BRUNINGS, Chas. Pfizer & Comp., für die Überlassung von Aureomycin.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmp. wurden auf einem Heitzischmikroskop bestimmt. Die UV-Absorptionsspektren sind in Methanol aufgenommen worden. Zur Chromatographie verwandte man Kieselgel, das zunächst mit 20-proz. Salzsäure vorbehandelt, durch häufiges Aufschlännen in Wasser von feinkörnigen Anteilen befreit, abgesaugt und neutral gewaschen wurde¹⁵⁾. Zur Bereitung der im folgenden als Kieselgel A und B bezeichneten Adsorptionsmittel schlämmte man das neutrale Kieselgel in $n/_{10}$ HCl auf, saugte nach einigen Stdn. ab und aktivierte das lufttrockene Material durch 30 Min. langes (Kieselgel A) bzw. 60 Min. langes (Kieselgel B) Erhitzen auf 140° . Zur Bereitung von Kieselgel C wurde neutrales Kieselgel in gleicher Weise mit $m/_{10}$ KH_2PO_4 -Lösung vorbehandelt und 30 Min. auf 140° erhitzt.

Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10-methyläther (IV): 3.2 g *Desdimethylamino-anhydro-aureomycin* (II) wurden in 600 ccm frisch dest. absol. Dioxan mit einer äther. Lösung von 650 mg dest. *Diazomethan* versetzt. Nach 15 Min. engte man die Lösung i. Vak. unter Stickstoff bis auf etwa 30 ccm ein und fällte das Reaktionsprodukt mit Petroläther. Das hellgelbe, amorphe Reaktionsprodukt (3.2 g) wurde in Benzol/Chloroform/Butanol (120:60:1) gelöst und an Kieselgel C adsorbiert. Beim Nachwaschen mit diesem Lösungsmittelgemisch wanderte eine 80 mg Ausgangsmaterial enthaltende Zone schnell durch die Säule. Ihr folgte eine grün-gelbe Zone, deren Eluat unter Stickstoff i. Vak. eingedampft wurde. Den Rückstand löste man in der eben nötigen Menge Aceton und versetzte die Lösung tropfenweise mit Cyclohexan. Dabei kristallisierten 1.90 g IV (57% d. Th.) vom Schmp. $196-199^\circ$ (Zers.) aus.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_7$ (431.7) Ber. C 58.43 H 4.17 OCH_3 7.19 Gef. C 58.26 H 4.30 OCH_3 6.98

UV-Absorption: λ_{max} 402–404 $m\mu$ ($\epsilon = 6200$), 336–338 $m\mu$ ($\epsilon = 4200$), 324 $m\mu$ ($\epsilon = 4300$), 268 $m\mu$ ($\epsilon = 47000$), 228–230 $m\mu$ ($\epsilon = 34000$). $[\alpha]_D^{25}$: -74° (Aceton).

Der Kopf der Säule enthielt eine dritte gelbe, den Dimethyläther III enthaltende Zone.

¹⁴⁾ Das von P. SENSI, G. A. DE FERRARI, G. G. GALLO und G. ROLLAND beschriebene 7-Brom-anhydro-tetracyclin absorbiert erheblich längerwellig als unser Bromierungsprodukt von IIa. *Farmaco* [Pavia], Ed. sci. 10, 337 [1955].

¹⁵⁾ H. BROCKMANN und H. MUXFELDT, *Chem. Ber.* 89, 1393 [1956].

Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10.11-dimethyläther (III): 600 mg *II* versetzte man in 250 ccm frisch dest. absol. Dioxan mit einer äther. Lösung von 182 mg *Diazomethan*, rührte das Gemisch 1 Stde. bei Raumtemp., destillierte das Lösungsmittel i. Vak. unter Stickstoff bis auf 30 ccm ab und versetzte den Rückstand mit Petroläther. Das gelbe, amorphe Rohprodukt löste man in Benzol/Aceton (99:1) und adsorbierte es an Kieselgel C. Beim Nachwaschen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wanderte eine IV enthaltende Zone durch die Säule. Die am Kopf der Säule haftende gelbe Zone eluierte man anschließend mit Benzol/Aceton/Butanol (93:6:1). Ihr Eluat wurde unter Stickstoff i. Vak. eingedampft und der gelbe, amorphe Rückstand in einer Soxhlet-Apparatur mit Methanol/Aceton (95:5) extrahiert. Beim Einengen des Extraktes schieden sich 247 mg *III* (39% d. Th.) in gelben Nadeln vom Schmp. 227–231° (Zers.) ab.

$C_{22}H_{20}ClNO_7$ (445.7) Ber. C 59.28 H 4.49 OCH_3 13.91

Gef. C 59.49 H 4.84 OCH_3 13.41

UV-Absorption: λ_{max} 398–400 m μ ($\epsilon = 5900$), 336 m μ ($\epsilon = 4500$), 324 m μ ($\epsilon = 4500$), 270 m μ ($\epsilon = 53000$), 239 m μ ($\epsilon = 30000$). $[\alpha]_D^{25}$: -86° (Methylglykol).

Aus *IV*: 100 mg *IV* wurden in 50 ccm Dioxan mit 12 mg dest. *Diazomethan* in Äther versetzt, 15 Min. bei Raumtemp. gerührt, i. Vak. unter Stickstoff bis auf wenige ccm eingengt und mit Petroläther versetzt. Das gelbe, amorphe Rohprodukt wurde an Kieselgel C adsorbiert und mit Benzol/Butanol (98:2) zunächst eine Ausgangsmaterial enthaltende Zone eluiert. Mit Benzol/Aceton/Butanol (93:6:1) wurde dann *III* eluiert. Der Rückstand des Eluats dieser Zone wurde aus Methanol/Aceton (95:5) kristallisiert. Ausb. 61 mg (58% d. Th.). Schmp. und Misch-Schmp. mit aus *II* gewonnenem *III* 227–231° (Zers.).

Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (IVa): 5 g *Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin* (*IIa*) versetzte man in 700 ccm frisch dest. absol. Dioxan mit einer äther. Lösung von 1.09 g *Diazomethan*. Nach 90 Min. wurde das Lösungsmittel i. Vak. unter Stickstoff bis auf 50 ccm abdestilliert und das Reaktionsprodukt mit Petroläther gefällt. Das gelbe amorphe Rohprodukt (5.09 g) löste man in Benzol/Chloroform/Butanol (200:100:1) und adsorbierte es an Kieselgel A. Beim Nachwaschen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wanderte eine 118 mg Ausgangsmaterial (*IIa*) enthaltende Zone schnell durch die Säule. Ihr folgte eine orangefarbene Zone, deren Eluat i. Vak. unter Stickstoff eingedampft wurde. Der Rückstand (4.01 g) wurde aus Aceton/Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 3.61 g *IVa* (69% d. Th.). Schmp. 226–228° (Zers.).

$C_{21}H_{19}NO_7$ (397.4) Ber. C 63.47 H 4.82 OCH_3 7.80 Gef. C 63.51 H 5.01 OCH_3 6.70

UV-Absorption: λ_{max} 388 m μ ($\epsilon = 6200$), 268 m μ ($\epsilon = 58000$), 223 m μ ($\epsilon = 36000$). $[\alpha]_D^{25}$: -178° (Methylglykol).

Der in Acetanhydrid gelöste Monomethyläther *IVa* zeigte auf Zusatz von Pyroboracetat sofort eine rote Farbreaktion.

Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin-10.11-dimethyläther (IIIa): 2 g *IIa* versetzte man in 200 ccm frisch dest. absol. Dioxan mit einer äther. Lösung von 657 mg dest. *Diazomethan*, destillierte nach 2 Stdn. das Lösungsmittel i. Vak. unter Stickstoff bis auf ca. 50 ccm ab und fällte das Reaktionsprodukt mit Petroläther. Der Niederschlag (2.1 g) wurde in Chloroform gelöst und an Kieselgel B adsorbiert. Beim Nachwaschen mit Chloroform wanderte zuerst eine *IVa* enthaltende Zone durch die Säule, der eine zweite gelbe Zone folgte, deren Eluat eingengt wurde. Dabei schieden sich 637 mg *IIIa* (34% d. Th.) vom Schmp. 215–218° (Zers.) kristallin ab.

$C_{22}H_{21}NO_7$ (411.2) Ber. C 64.29 H 5.15 N 3.50 OCH_3 15.08

Gef. C 64.47 H 5.30 N 3.37 OCH_3 14.39

UV-Absorption: λ_{\max} 388 m μ ($\epsilon = 5200$), 324 m μ ($\epsilon = 1450$), 312 m μ ($\epsilon = 1550$), 266 m μ ($\epsilon = 48500$), 224 m μ ($\epsilon = 27700$). $[\alpha]_D^{25}$: -204° (Methylglykol).

Aus IVa: 100 mg IVa wurden in 50 ccm absol. Dioxan wie IV methyliert und das Rohprodukt an Kieselgel C adsorbiert. Mit Benzol/Butanol (92:7:1) eluierte man IIIa, das aus Methanol/Aceton umkristallisiert wurde. Ausb. 53 mg (45% d. Th.). Schmp. und Misch-Schmp. mit aus IIa gewonnenem IIIa 214–218° (Zers.).

Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-10-methyläther (VII)

a) Aus IV: 1.5 g IV und 6.5 g Kaliumacetat löste man in 800 ccm Eisessig und versetzte die Lösung unter Rühren portionsweise mit 15 g Zinkstaub (Merck). Nach 5 Stdn. saugte man vom Zinkstaub ab, verdünnte das Filtrat mit 800 ccm Wasser und extrahierte das Gemisch mit Chloroform. Der Chloroformextrakt wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Den Rückstand nahm man in Benzol/Chloroform (1:1) auf und adsorbierte ihn an Kieselgel C. Beim Nachwaschen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wanderte eine gelbe, VII enthaltende Zone zuerst durch die Säule. Ihr folgte eine schmale Zone, die Ausgangsmaterial enthielt. Das Eluat der ersten Zone wurde i. Vak. unter Stickstoff eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Cyclohexan kristallisiert. Ausb. 0.84 g VII (52% d. Th.). Schmp. 224–228° (Zers.).

$C_{21}H_{18}ClNO_6$ (415.7) Ber. C 60.67 H 4.33 Cl 8.53 Gef. C 60.93 H 4.56 Cl 8.39

UV-Absorption: λ_{\max} 382–384 m μ ($\epsilon = 23500$), 336 m μ ($\epsilon = 15500$), 268–270 m μ ($\epsilon = 22500$), 228–230 m μ ($\epsilon = 27000$). $[\alpha]_D^{25}$: $+155^\circ$ (Dimethylsulfoxyd).

b) Aus VIII: Eine Suspension von 3.1 g VIII in 1 l absol. Dioxan versetzte man mit einer äther. Lösung von 630 mg dest. Diazomethan und rührte das Gemisch 15 Min. Die dann klare Lösung wurde i. Vak. unter Stickstoff bis auf 30 ccm eingengt und das Reaktionsprodukt mit Petroläther gefällt. Das Rohprodukt (3.04 g) löste man in einem Gemisch von Benzol/Chloroform (1:1) und adsorbierte es an Kieselgel C. Beim Nachwaschen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wanderte zuerst eine VII enthaltende Zone durch die Säule. Ausb. 1.81 g (58% d. Th.).

Eine zweite gelbe Zone enthielt einen Dimethyläther von VIII. Ausb. 602 mg (19% d. Th.). Schmp. 236–238° (Zers.) aus Chloroform/Benzol. Auf Zusatz von Pyroboracetat wurde nach wenigen Min. eine rote Farbreaktion erkennbar.

$C_{22}H_{20}ClNO_6$ (429.7) Ber. C 61.48 H 4.65 OCH₃ 14.77 Gef. C 61.61 H 4.92 OCH₃ 13.93

UV-Absorption: λ_{\max} 408–410 m μ ($\epsilon = 14500$), 366 m μ ($\epsilon = 22000$), 258–260 m μ ($\epsilon = 21000$), 230–232 m μ ($\epsilon = 27000$). $[\alpha]_D^{25}$: $+45^\circ$ (Dimethylsulfoxyd).

Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (VIIa): 2.42 g IVa und 5.52 g Kaliumacetat löste man in 200 ccm Eisessig und versetzte die Lösung unter Rühren mit 8 g Zinkpulver. Nach 8 Stdn. wurde vom Zink abfiltriert, das Filtrat mit 1 l Wasser verdünnt und das Reaktionsprodukt mit Benzol/Äther (2:1) extrahiert. Der Extrakt wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. unter Stickstoff eingengt. Das Reaktionsprodukt fällte man mit Petroläther und löste es in Chloroform/Benzol (1:1), um es anschließend an Kieselgel A zu adsorbieren. Beim Nachwaschen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch trennte sich eine breite, gelbe, VIIa enthaltende Zone von einer langsamer wandernden, geringe Mengen Ausgangsmaterial enthaltenden Zone. Das Eluat der ersten Zone wurde i. Vak. eingedampft und der kristallisierte Rückstand aus Aceton/Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 1.42 g (61% d. Th.). Schmp. 215–217° (Zers.).

$C_{21}H_{19}NO_6$ (381.2) Ber. C 66.13 H 5.02 N 3.67 OCH₃ 7.78

Gef. C 66.52 H 5.00 N 3.67 OCH₃ 7.01

UV-Absorption: λ_{\max} 380–386 m μ (ϵ = 26200), 320 m μ (ϵ = 12300), 265 m μ (ϵ = 25800), 250 m μ (ϵ = 24700), 218 m μ (ϵ = 35200). $[\alpha]_D^{25}$: +68° (Methylglykol).

Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-10.11-dimethyläther (VI): 900 mg *III* wurden in einer Lösung von 4 g Kaliumacetat in 150 ccm Eisessig gelöst und unter Rühren portionsweise mit 9.3 g Zinkstaub versetzt. Nach 5 Stdn. wurde vom Zinkstaub abfiltriert und, wie bei der Darstellung von *VII* beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt (910 mg) löste man in Benzol/Chloroform (1:1) und adsorbierte es an Kieselgel C. Beim Nachwaschen mit Benzol/Butanol (98:2) wanderte zuerst eine Ausgangsmaterial enthaltende Zone durch die Säule. Ihr folgte eine zweite, gelb-grüne Zone, deren Eluat unter Stickstoff eingedampft wurde. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden aus dem Rückstand des Eluats 217 mg (25% d. Th.) *VI* vom Schmp. 232–234° (Zers.) erhalten.

$C_{22}H_{20}ClNO_6$ (429.7) Ber. C 61.48 H 4.65 Cl 8.25 OCH₃ 14.77
Gef. C 61.50 H 4.74 Cl 8.03 OCH₃ 13.77

UV-Absorption: λ_{\max} 384–386 m μ (ϵ = 26500), 336 m μ (ϵ = 16800), 274 m μ (ϵ = 19200) 230 m μ (ϵ = 27500). $[\alpha]_D^{25}$: +33° (Dimethylsulfoxyd).

Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin-10.11-dimethyläther (VIa): 1.4 g *IIIa* wurden in einer Lösung von 8 g Kaliumacetat in 200 ccm Eisessig mit 20 g Zinkstaub versetzt. Nach 5 Stdn. wurde vom Zinkstaub abfiltriert und, wie bei der Darstellung von *VIIa* beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt löste man in Benzol/Chloroform (2:1) und adsorbierte es an Kieselgel C. Beim Eluieren mit Benzol/Butanol (97:3) folgte einer schmalen, Ausgangsmaterial enthaltenden Zone eine breite, gelbe Zone, deren Eluat i. Vak. unter Stickstoff eingedampft wurde. Ausb. 214 mg (16% d. Th.). Schmp. 215–218° (Zers.) (aus Aceton/Cyclohexan).

$C_{22}H_{21}NO_6$ (395.4) Ber. C 66.82 H 5.35 OCH₃ 17.60 Gef. C 68.86 H 7.18 OCH₃ 14.33

Die Substanz scheint Cyclohexan zu enthalten, das sich auch durch energisches Trocknen nicht entfernen läßt. Da sie mit Eisessig/Salzsäure in *VIIIa* übergeführt werden kann, ist ihre Konstitution gesichert.

UV-Absorption: λ_{\max} 386–390, 322, 248 m μ . $[\alpha]_D^{25}$: +54° (Dimethylsulfoxyd) *).

*) Dieser Wert muß wegen des wahrscheinlichen Lösungsmittelgehaltes von *VIa* mit Vorbehalt angegeben werden.

Benzopersäure-Oxydation des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-10-methyläthers (VII): Eine Lösung von 4.2 g *VII*¹⁶⁾ in 750 ccm absol. Chloroform wurde unter Eiskühlung und Rühren mit einer Lösung von 1.84 g Benzopersäure in 20 ccm absol. Chloroform versetzt. Nach 30 Min. entfernte man das Kühlbad und rührte das Gemisch weitere 4½ Stdn. bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Den Rückstand nahm man in Benzol auf und adsorbierte ihn an Kieselgel C. Beim Nachwaschen mit Benzol wanderte zuerst eine Ausgangsmaterial (180 mg) enthaltende Zone durch die Säule. Nachdem sich eine zweite schmale, *IV* enthaltende Zone von der am langsamsten wandernden Hauptzone abgetrennt hatte, wurde die Säule zerschnitten und jede Zone mit Benzol/Aceton (95:5) eluiert. Das Eluat der zweiten Zone ergab beim Eindampfen i. Vak. unter Stickstoff 120 mg *IV*, das in Benzol gelöst und nochmals an Kieselgel C adsorbiert wurde. Durch Eluieren mit Benzol/Aceton (98:2) konnte es von braunen Verunreinigungen abgetrennt werden und ließ sich dann aus Aceton/Cyclohexan kristallisieren. Nach mehrfachem Umkristallisieren wurden 98 mg (2.3% d. Th.) *IV*

¹⁶⁾ In diese Reaktion wurde durch dreimalige Chromatographie gereinigtes Material eingesetzt.

vom Schmp. 194–199° erhalten. Misch-Schmp. mit authent. IV ergab keine Depression. IR- und UV-Absorptionsspektren waren völlig identisch mit denen von authent. IV.

$C_{21}H_{18}ClNO_7$ (431.7) Ber. C 58.43 H 4.17 Gef. C 58.96 H 4.86

$[\alpha]_D^{25}$: –73° (Aceton).

Das Eluat der Hauptzone wurde in Benzol gelöst und nochmals an Kieselgel C mit Benzol/Aceton (97:3) chromatographiert. Der Rückstand des i. Vak. unter Stickstoff eingedampften Eluats ließ sich aus Aceton/Cyclohexan kristallisieren und ergab 2.32 g *Desdimethylamino-anhydro-12a-epi-aureomycin-10-methyläther* (V) (53% d. Th.) vom Schmp. 226–231° (Zers.).

$C_{21}H_{18}ClNO_7$ (431.7) Ber. C 58.43 H 4.17 Gef. C 58.81 H 4.44

UV-Absorption: λ_{max} 388–390 m μ (ϵ = 5500), 332–334 m μ (ϵ = 4500), 324 m μ (ϵ = 4500), 268 m μ (ϵ = 42000), 228 m μ (ϵ = 33000). $[\alpha]_D^{25}$: –33° (Aceton).

Benzopersäure-Oxydation von Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (VIIa): 0.690 g VIIa¹⁶ wurden in 90 ccm absol. Chloroform unter Eiskühlung und Rühren mit einer Lösung von 0.252 g Benzopersäure in 15 ccm Chloroform versetzt. Nach 30 Min. entfernte man das Kühlbad und rührte das Gemisch weitere 2 1/2 Stdn. bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde, wie im vorhergehenden Versuch beschrieben, aufgearbeitet und an Kieselgel A mit Benzol als Lösungsmittel chromatographiert. Nachdem die am schnellsten wandernde, Ausgangsmaterial enthaltende Zone aus der Säule eluiert war, hatte sich das Gemisch in eine zweite schmale und eine dritte breite Zone aufgetrennt. Die Säule wurde zerschnitten, und die beiden Zonen wurden mit Benzol/Aceton (95:5) eluiert. Das Eluat der zweiten Zone ergab beim Eindampfen unter Stickstoff i. Vak. 32 mg (4.5% d. Th.) kristallisiertes IVa, das, aus Aceton/Cyclohexan umkristallisiert, bei 226–228° schmolz (Zers.) und im Gemisch mit authent. IVa keine Schmp.-Depression zeigte. UV- und IR-Absorptionsspektren waren mit denen von authent. IVa identisch.

Die dritte Zone enthielt *Desdimethylamino-anhydro-12a-epi-tetracyclin-10-methyläther* (Va), der nach nochmaliger Chromatographie an Kieselgel A mit Benzol/Aceton (97:3) aus Aceton/Cyclohexan kristallisierte. Ausb. 285 mg (40% d. Th.). Schmp. 226–227°.

$C_{21}H_{19}NO_7$ (397.4) Ber. C 63.47 H 4.82 OCH₃ 7.80 Gef. C 63.66 H 4.81 OCH₃ 7.53

UV-Absorption: λ_{max} 382 m μ (ϵ = 5200), 264–265 m μ (ϵ = 51000), 223 m μ (ϵ = 63500). $[\alpha]_D^{25}$: –71° (Methylglykol).

Überführung von Desdimethylamino-anhydro-aureomycin-10-methyläther (IV) in Desdimethylamino-anhydro-aureomycin (II): 200 mg IV wurden in 40 ccm Eisessig gelöst und mit 30 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und an Kieselgel C adsorbiert. Beim Nachwaschen mit Benzol/Chloroform/Butanol (120:60:1) lief eine II enthaltende, orangefarbene Zone schnell durch die Säule. Beim Einengen des Eluats kristallisierte II aus. Ausb. 146 mg (75% d. Th.). UV- und IR-Absorptionsspektren waren mit denen von authent. II identisch.

$C_{20}H_{16}ClNO_7$ (417.8) Ber. C 57.49 H 3.86 Gef. C 57.33 H 3.77

UV-Absorption: λ_{max} 437 m μ (ϵ = 8600), 369–372 m μ (ϵ = 4100), 269–272 m μ (ϵ = 41500), 228 m μ (ϵ = 26900). $[\alpha]_D^{25}$: –226° (Dimethylformamid).

Überführung von Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (IVa) in Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin (IIa): 350 mg IVa wurden in 40 ccm Eisessig und 25 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure 1 Stde. auf siedendem Wasserbad erhitzt und, wie im vorher-

gehenden Versuch beschrieben, aufgearbeitet. Das nach Eindampfen des Chloroformextraktes erhaltene Rohprodukt wurde aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 125 mg (37% d. Th.). Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. *IIa* 256–258° (Zers.).

$C_{20}H_{17}NO_7$ (383.3) Ber. C 62.68 H 4.44 N 3.65 Gef. C 62.39 H 4.61 N 3.48

UV-Absorption: λ_{max} 427–428 m μ (ϵ = 9800), 270 m μ (ϵ = 55000), 223 m μ (ϵ = 35500). $[\alpha]_D^{25}$: –235° (Methylglykol).

Desdimethylamino-12a-desoxy-12a-brom-anhydro-tetracyclin-10-methyläther (IX): 1 g *VIIa* wurde in 400 ccm siedendem Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 150 mg *N-Bromsuccinimid* sowie einer Spur Dibenzoylperoxyd versetzt und 35 Min. auf 70° erhitzt. Die Lösung wurde nach dem Erkalten mehrfach mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Den Rückstand (1.08 g) nahm man in Chloroform/Benzol (1:1) auf und adsorbierte ihn an Kieselgel A. Beim Nachwaschen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wanderte eine 120 mg Ausgangsmaterial enthaltende Zone zuerst durch die Säule. Eine zweite Zone enthielt 700 mg *IX*, das aus Chloroform umkristallisiert wurde. Ausb. 650 mg (54% d. Th.). Schmp. 202–210° (Zers.) unter Gasentwicklung und Dunkelfärbung oberhalb von 170°. Die gleiche Verbindung wurde erhalten, wenn *VIIa* in Tetrachlorkohlenstoff/Eisessig (3:1) mit *N-Bromsuccinimid* umgesetzt wurde.

$C_{21}H_{18}BrNO_6$ (460.3) Ber. C 54.79 H 3.94 Br 17.36 Gef. C 54.42 H 3.91 Br 17.96

UV-Absorption: λ_{max} 390–398 m μ (ϵ = 6200), 268–270 m μ (ϵ = 43500), 223 m μ (ϵ = 34000). $[\alpha]_D^{25}$: –175° (Tetrahydrofuran).

Desdimethylamino-12a-desoxy-x-acetoxy-anhydro-tetracyclin-10-methyläther: 1 g *VIIa* wurde in 150 ccm Eisessig bei Raumtemp. unter Rühren mit 1.27 g *Bleitetraacetat* versetzt. Die nach 3 Stdn. rote Lösung verdünnte man mit 1 l Wasser, extrahierte erschöpfend mit Chloroform und dampfte den neutral gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Extrakt i. Vak. unter Stickstoff ein. Der Rückstand (1.12 g) wurde in Benzol/Chloroform (1:1) gelöst und an Kieselgel C adsorbiert. Das Eluat einer orangefarbenen Zone, die einer gelben, Ausgangsmaterial enthaltenden Zone folgte, wurde i. Vak. unter Stickstoff eingedampft, in Benzol/Butanol (98:2) aufgenommen und nochmals an Kieselgel C chromatographiert. Das Eluat lieferte beim Eindampfen ein Kristallisat, das aus Benzol umkristallisiert wurde. 380 mg (33% d. Th.). Schmp. 217–220°.

$C_{23}H_{21}NO_8$ (439.2) Ber. C 62.89 H 4.78 N 3.16 CH_3CO 9.79
Gef. C 62.69 H 3.48 N 3.48 CH_3CO 8.86

UV-Absorption: λ_{max} 386–388 m μ (ϵ = 26400), 330–332 m μ (ϵ = 13300), 265 m μ (ϵ = 24700), 252 m μ (ϵ = 22500), 226–228 m μ (ϵ = 30000).

IR-Absorption in Chloroform: 2.92, 3.08, 3.38, 3.42, 3.50, 3.55, 5.73, 6.21, 6.31, 6.48 μ . $[\alpha]_D^{25}$: +103° (Methylglykol).

9(?) -Brom-desdimethylamino-anhydro-tetracyclin: 1.23 g *IIa* wurden in 100 ccm Eisessig und 1 l absol. Tetrachlorkohlenstoff heiß gelöst und bei 70° mit 600 mg *N-Bromsuccinimid* versetzt. Man rührte das Gemisch 45 Min. bei dieser Temperatur. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den amorphen Rückstand nahm man in Benzol auf und adsorbierte ihn an Kieselgel C. Beim Nachwaschen mit Benzol/Aceton/Butanol (98:2:0.5) wanderte eine Ausgangsmaterial enthaltende Zone zuerst durch die Säule. Ihr folgte eine zweite Zone, aus deren Eluat sich die *Brom-Verbindung* von *IIa* beim Einengen kristallin abschied. Ausb. 395 mg (27% d. Th.). Schmp. 288–292° (Zers.).

$C_{20}H_{16}BrNO_7$ (462.1) Ber. C 52.21 H 3.48 Gef. C 52.16 H 3.81

UV-Absorption: λ_{\max} 430 m μ (ϵ = 8700), 271–272 m μ (ϵ = 38500), 227–228 m μ (ϵ = 26500). $[\alpha]_D^{22}$: -215° (Methylglykol).

Die gleiche Verbindung wurde erhalten, wenn IIa in reinem Tetrachlorkohlenstoff bromiert wurde.

9(?)-Brom-desdimethylamino-anhydro-tetracyclin-10-methyläther: 1.48 g IVa wurden in 100 ccm Eisessig und 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff, wie im vorhergehenden Versuch beschrieben, mit 610 mg *N*-Bromsuccinimid bromiert. Aus der neutral gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Lösung kristallisierten beim Einengen 958 mg (54% d. Th.) des Bromierungsproduktes aus, das aus Chloroform umkristallisiert wurde. Schmp. 252–255° (Zers.).

$C_{21}H_{18}BrNO_7$ (476.3) Ber. C 52.97 H 3.78 Br 16.78 N 2.94

Gef. C 51.91 H 3.52 Br 17.29 N 2.88

Das Präparat enthält offensichtlich geringe Mengen einer Dibrom-Verbindung, die sich durch Chromatographie nicht abtrennen ließ.

UV-Absorption: λ_{\max} 392–396 m μ (ϵ = 6100), 267–268 m μ (ϵ = 59900), 226 m μ (ϵ = 41500). $[\alpha]_D^{25}$: -125° (Dimethylsulfoxyd).

FRIEDRICH FISCHER

Konfigurative Zuordnung über sterisch definierte Epoxydringe, III¹⁾

Die hydrolytische Spaltung der optisch aktiven *cis*- und *trans*-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyde *)

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 30. August 1960)

Am Beispiel der optisch aktiven *cis*- und *trans*-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyde wird gezeigt, daß es zum Verständnis des Ablaufs der hydrolytischen Spaltungsreaktion bei Epoxyden dieses Typs notwendig ist, neben dem Einfluß der Benzylresonanz auch die sterischen Verhältnisse zu berücksichtigen. Die *cis*- und *trans*-Epoxyde verhalten sich bei saurer und bei alkalischer Hydrolyse verschieden. — Die Darstellung der optischen Antipoden des *threo*- und *erythro*-1,2-Dihydroxy-1-phenyl-propans wird beschrieben.

Mit Hilfe der Reaktionsfolge, die in der I. Mitteil.²⁾ beschrieben und zur Konfigurationsbestimmung der stereoisomeren 1,2-Dihydroxy-1-phenyl-propane benutzt wurde, ist es gelungen, die optischen Antipoden dieser Verbindungen darzustellen. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt **):

*) Vorgetragen auf der GDCh-Hauptversammlung Berlin 1957; vgl. Angew. Chem. **69**, 722 [1957].

**) In allen Formeln ist „Ph“ = Phenyl.

1) II. Mitteil.: F. FISCHER, Chem. Ber. **90**, 357 [1957].

2) F. FISCHER, Chem. Ber. **89**, 2438 [1956] (I. Mitteil.).