

- 7 D. Swern, J. Am. Chem. Soc. 70, 1235 (1948).
 8 M. C. Mani, D. H. Rector, H. D. Christensen, G. L. Kimmel und C. E. Cook, J. Med. Chem. 18, 982 (1975).
 9 R. W. Hartmann, G. Kranzfelder, E. v. Angerer und H. Schönenberger, J. Med. Chem. 23, 841 (1980).

[Ph 462]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 519–525 (1982)

Synthese von 6-Thia-minocyclin, einem Thiaanalogon des Antibiotikums Minocyclin

Richard Kirchlechner^{*)} und Jürgen Seubert

Pharma Forschung, Pharmazeutische Chemie, E. Merck, Frankfurter Straße 250, D-6100 Darmstadt

Eingegangen am 9. Juli 1981

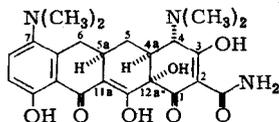
6-Thia-minocyclin, das 6-Thiaanalogon des Antibiotikums Minocyclin wurde in 14-stufiger Synthese, ausgehend von 2-Nitro-5-methoxy-phenol, dargestellt; seine antibakterielle Wirksamkeit ist mit der des Minocyclins vergleichbar.

Synthesis of 6-Thiaminocycline, a Thia Analogue of the Antibiotic Minocycline

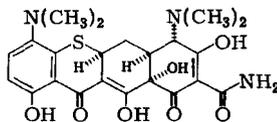
6-Thiaminocycline, the 6-thia analogue of the antibiotic minocycline, has been synthesized in a fourteen step synthesis starting from 2-nitro-5-methoxyphenol; its antibacterial activity is comparable to that of minocycline.

Minocyclin (**1**), ein halbsynthetisches Tetracyclin, zeigt neben Doxycyclin von allen, in die medizinische Therapie eingeführten Tetracyclinantibiotika das beste antibakterielle Wirkungsspektrum.

Wir berichteten vor kurzem über die Synthese von 6-Thia-^{1,2,3}) und 6-Oxatetracyclin⁴), und waren im Rahmen unserer Untersuchungen an heteroanalogen Tetracyclinen daran interessiert, wie sich das 6-Thiaderivat des Minocyclins, 6-Thia-minocyclin (**2**), (= 7-Dimethylamino-6-thiatetracyclin), in seiner antibakteriellen Aktivität verhalten würde.



1



2

^{*)} Neue Anschrift: Fa. Dr. Theodor Schuchardt u. Co., Eduard-Buchner-Str., 8011 Hohenbrunn

Zur Darstellung dieser Verbindung konzipierten wir einen 14stufigen Weg, der sich ab Aldehyd **8** an dem Syntheseprinzip nach *Muxfeldt*⁵⁾ orientiert, jedoch wie bei unseren Synthesen üblich, bereits mit freier phenolischer Hydroxylgruppe.

Für die spätere Generierung der Dimethylaminogruppe am aromatischen Ring verwendeten wir im ersten Teil der Synthese eine Nitrogruppe, die uns durch den basischen Stickstoff bedingte Syntheseschwierigkeiten ersparte (ein früheres Konzept, Beginn der Synthese mit *p*-Anisidin, *Herz*-Reaktion mit Schwefeldichlorid, usw., mußte wieder aufgegeben werden).

Die Synthese beginnt mit der Acylierung von 2-Nitro-5-methoxy-phenol⁶⁾ mit Dimethylthiocarbamoylchlorid in Pyridin zu **4a**. *Newman-Kwart*-Umlagerung⁷⁾ des *O*-Esters **4a** zum *S*-Ester **4b** bei 210° verläuft fast quantitativ, alkalische Verseifung liefert das Thiophenolderivat **4c**. Basenkatalysierte Addition an Glutaconester ergibt den Diester **5a**, der mit Salzsäure zur Dicarbonsäure **5b** verseift wird. In flüssigem Fluorwasserstoff tritt Cyclisierung zu **6a** ein; die Etherspaltung mit HBr/Eisessig zu **6b** gelingt bereits bei Raumtemperatur.

Durch katalytische Hydrierung und unmittelbar folgende hydrierende Methylierung mit Formaldehyd wandeln wir die Nitrogruppe in einer „Eintopfreaktion“ in die Dimethylaminogruppe um und erhalten **7**. Mit Thionylchlorid läßt sich daraus das Säurechlorid als Hydrochlorid darstellen, das wegen seiner Schwerlöslichkeit in üblichen Lösungsmitteln in Chloroform der *Rosenmund*-Reduktion zum Aldehyd **8** unterworfen wird.

Kondensation von **8** mit dem aus Thiohippursäure gewonnenem 2-Phenyl-3-thiazolion-5 führt zu **9**, Reaktion mit Acetondicarbonestermonoamid und Natriumhydrid schließlich zum Gemisch **10a,b,c,d** der vier möglichen stereoisomeren Tetracyclen.

Auch hier läßt sich, wie bei der Synthese des 6-Thia- und 6-Oxatetracyclins bei 50° in Piperidin⁸⁾ sowohl die H-4- α - β Umlagerung, als auch die H-5a- β - α Umlagerung durchführen, wobei letztere natürlich nur unter intermediärer Lösung der S-C-5a-Bindung erfolgen kann (ähnlich einer *Retro-Michael*-Addition) und der erneute Ringschluß zum anscheinend thermodynamisch stabileren Produkt mit 4a,5a-synständigen H-Atomen führt. Letztlich wird als einziges Isomer **10d**, das Produkt mit der gewünschten Stereochemie gewonnen (als Racemat).

Hydroxylierung mit Sauerstoff unter Bedingungen wie bei der Synthese des Oxatetracyclins führt (neben etwas 11a-hydroxyliertem Produkt) zur Verbindung **11** mit α -ständiger 12a-OH-Gruppe (eine β -ständige 12a-OH-Gruppe würde *trans* zum 4a-H-Atom stehen, wodurch Dehydratisierung mit Aromatisierung des A-Ringes sehr begünstigt wäre; diese Reaktion tritt z. B. bei Behandlung mit Polyphosphorsäure nach *Muxfeldt* hier nicht ein).

Alkylierung von **11** mit *Meerweins* Reagens liefert den Thioiminoether, der ohne weitere Isolierung mit Salzsäure zum Amin **12** gespalten wird. Reduzierende Methylierung mit Formaldehyd/Natriumcyanoborhydrid führt schließlich zum gewünschten Endprodukt, racemischem 6-Thia-minocyclin (**2**), das in schönen gelben Nadeln kristallisiert.

Im ¹H-NMR-Spektrum zeigt **2** eine hohe H-4, H-4a-Kopplungskonstante von 9 Hz, was bedeutet, daß H-4 und H-4a *trans* zueinander stehen müssen, und somit der A-Ring dieselbe, sogenannte nichtionische Konformation⁹⁾ wie bei 6-Thia- und 6-Oxatetracyclin aufweist.

men getestet¹⁰⁾. Dabei zeigte sich, daß beide Verbindungen eine fast identische antibakterielle Wirksamkeit aufweisen, womit demnach die überragende Aktivität des 6-Thiatetracyclins von 6-Thia-minocyclin nicht erreicht wird.

Wir danken Herrn Dr. Rogalski für Diskussion und Anregungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur nach Dr. Tottoli (unkorr.). *Elektronenspektren*: Zeiss DMR 21. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 397. – ¹H-NMR: Varian EM-360, Bruker WH-90, Bruker WM-250. (TMS als inn. Stand.). – *MS*: Varian CH7. – *Elementaranalysen*: Mikroanalyt. Labor der Fa. Merck.

N,N-Dimethylthiocarbaminsäure-0-(2-nitro-5-methoxyphenylester) (**4a**)

Eine Lösung von 169 g (1 mol) 2-Nitro-5-methoxy-phenol (**3**)⁶⁾ und 135 g (1.1 mol) *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid in 11 Pyridin wird 2 h bei 80° gehalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und wässr. Aufarbeitung Kristalle aus Methanol. Ausb. 211 g (82 % d. Th.); Schmp. 119–121°. IR (KBr): 1615 (C=S), 1595, 1490 (C=C), 1515, 1350 cm⁻¹ (NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.07 (d, H-3), 6.87 (dd, H-4, J_{H-3,H-4} = 9 Hz), 6.71 (d, H-6, J_{H-4,H-6} = 3 Hz), 3.90 (s, OCH₃), 3.47, 3.41 (2s, N(CH₃)₂) C₁₀H₁₂N₂O₄S (256.3) Ber.: C 46.9 H 4.72 N 10.9 S 12.5; Gef.: C 47.0 H 4.83 N 11.0 S 12.3.

N,N-Dimethylthiocarbaminsäure-S-(2-nitro-5-methoxyphenylester) (**4b**)

205 g (0.8 mol) **4a** werden in 300 ml Diphenylether 1 h auf 210–220° erhitzt; nach Abkühlen und Verdünnen mit 2l Petrolether (40°) wird abgesaugt. Ausb. 199 g (97 % d. Th.) noch etwas graue Kristalle vom Schmp. 100°, die so in die nächste Stufe eingesetzt werden. Probe aus Methanol umkrist.; Schmp. 101°. IR (KBr): 1680 (C=O), 1595, 1490 (C=C), 1505, 1340 cm⁻¹ (NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (d, H-3), 6.96 (dd, H-4, J_{H-3,H-4} = 9 Hz), 7.24 (d, H-6, J_{H-4,H-6} = 3 Hz), 3.78 (s, OCH₃), 3.08 (s, CH₃). C₁₀H₁₂N₂O₄S (256.3) Ber.: C 46.9 H 4.72 N 10.9 S 12.5 Gef.: C 47.1 H 4.75 N 11.2 S 11.8.

1-Nitro-5-methoxy-thiophenol (**4c**)

Eine Suspension von 192.2 (0.75 mol) **4b** in 1.5l Methanol wird 2 h unter Stickstoff mit 1l 10proz. NaOH gerührt. Nach saurer Aufarbeitung aus Dichlormethan/Petrolether farblose Kristalle. Ausb. 119.5 g (86 % d. Th.); Schmp. 86°. IR (KBr): 2560 (SH), 1590, 1480 (C=C), 1490, 1320 cm⁻¹ (NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.26 (d, H-3), 6.77 (dd, H-4, J_{H-3,H-4} = 8 Hz), 6.85 (d, H-6, J_{H-4,H-6} = 3 Hz), 4.11 (s, SH), 3.92 (s, OCH₃). C₇H₇NO₃S (185.2), Molmasse 185 (ms), Ber.: C 45.4 H 3.81 N 7.6 S 17.3 Gef.: C 45.7 H 3.74 N 7.4 S 17.6.

3-(2-Nitro-5-methoxyphenylthio)-glutarsäuredimethylester (**5a**)

92.6 g (0.5 mol) **4c**, 94.9 (0.6 mol) Glutarsäuredimethylester, 50 mg Hydrochinon und 1,5 g DABCO werden unter N₂ 3 h auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen, Zusatz von 20 ml ether. HCl und 75 ml Methanol werden die Kristalle abgesaugt. Ausb. 120.3 g (70 % d. Th.); Schmp. 88–90°. IR (KBr): 1740 (C=O), 1605 (C=C), 1510, 1320 cm⁻¹ (NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.14 (d, H-3), 6.75 (dd, H-4, J_{H-3,H-4} = 9 Hz), 7.06 (d, H-6, J_{H-4,H-6} = 3 Hz), 4.15 (quint, CH), 3.92 (s, OCH₃), 3.70 (s, OCH₃, Ester), 2.79 (d, CH₂, J = 6.5 Hz). C₁₄H₁₇NO₇S (343.4) Ber.: C 49.0 H 4.99 N 4.1 S 9.3 Gef.: C 48.9 H 4.97 N 4.3 S 9.3.

3-(2-Nitro-5-methoxyphenylthio)-glutarsäure (5b)

120.2 g (0.35 mol) **5a** werden in 750 ml 25proz. HCl und 450 ml Wasser 2.5 h am Rückfluß gekocht. Cremefarbene Nadeln aus Aceton. Ausb. 98.2 g (89 % d. Th.); Schmp. 158–160°. IR (KBr): 3300–2400 (COOH), 1700–1680 (C=O), 1600 (C=C), 1510, 1320 cm^{-1} (NO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 8.11 (d, H-3), 6.78 (dd, H-4, $J_{\text{H-3,H-4}} = 9$ Hz), 7.10 (d, H-6, $J_{\text{H-4,H-6}} = 3$ Hz), 4.13 (quint, CH), 3.91 (s, OCH_3), 2.80 (d, CH_2 , $J = 6.5$ Hz). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{S}$ (315.3) Ber.: C 45.7 H 4.16 N 4.4 S 10.2 Gef.: C 46.2 H 4.20 N 4.6 S 10.3.

5-Methoxy-8-nitro-thiochroman-4-on-2-essigsäure (6a)

315.3 g (1 mol) **5b** werden in 3 l flüss. Fluorwasserstoff gelöst und 4 h bei 20° stehen gelassen; nach Rühren in Eiswasser wird abgesaugt. Aus Aceton cremefarbene Kristalle. Ausb. 275.6 g (93 % d. Th.); Schmp. 182–183°. IR (KBr): 3400–2400 (COOH), 1700 (breit, beide C=O), 1580 (C=C), 1500, 1340 cm^{-1} (NO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 13.20–11.03 (s, sehr breit, COOH), 8.35, 7.11 (dd, H-6, H-7, $J_{\text{AB}} = 9$ Hz), 4.00 (s, OCH_3), 4.0–3.6 (m, CH), 3.2–2.5 (m, 2 CH_2). $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_6\text{S}$ (297.3), Molmasse 297 (ms), Ber.: C 48.5 H 3.73 N 4.7 S 10.8 Gef.: C 49.1 H 4.02 N 4.7 S 10.5.

5-Hydroxy-8-nitro-thiochroman-4-on-2-essigsäure (6b)

267.6 g (0.9 mol) **6a** werden in 1.6 l 40proz. HBr in Eisessig suspendiert. Nach 18 stdg. Rühren wird die Lösung in 16 l Wasser gerührt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Aus Essigester hellgelbe Kristalle; Ausb. 216.2 g (85 % d. Th.), Schmp. 174–176°. IR (KBr): 3420 (OH, H-Brücke), 3300–2500 (breit, COOH), 1710 (C=O, Carbonsäure), 1640 (C=O, Keton), 1585 (C=C), 1500, 1330 cm^{-1} (NO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 14.01 (s, phenol. OH), 13.45–10.37 (s, sehr breit, COOH), 8.40–6.93 (d, H-6, H-7, $J_{\text{AB}} = 9$ Hz), 4.13–3.74 (m, CH), 3.32–2.64 (m, 2 CH_2). $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_6\text{S}$ (283.3) Ber.: C 46.6 H 3.20 N 4.9 Gef.: C 46.7 H 3.22 N 4.9.

8-Dimethylamino-5-hydroxy-thiochroman-4-on-2-essigsäure (7)

212.5 g (0.75 mol) **6b** werden in 2 l Methanol gelöst und mit 40 g 5proz. Pd/C bis zur Beendigung der H_2 -Aufnahme hydriert (ca. 15 h), dann werden 250 ml 35proz. Formaldehydlösung und 75 ml Eisessig zugesetzt und weiter hydriert (ca. 20 h). Aus Toluol orangefarbene Kristalle; Ausb. 151.8 g (72 % d. Th.); Schmp. 152–154°. IR (KBr): 3400 (OH, H-Brücke), 3300–2500 (breit, COOH), 1715 (C=O, Carbonsäure), 1625 (C=O, Keton), 1465 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 12.52 (s, phenol. OH), 7.47, 6.68 (d, H-6, H-7, $J_{\text{AB}} = 9$ Hz), 3.97–3.80 (m, CH), 3.33–2.63 (m, 2 CH_2), 2.58 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ (281.3) Ber.: C 55.5 H 5.37 N 5.0 Gef.: C 55.3 H 5.32 N 4.8.

8-Dimethylamino-5-hydroxy-thiochroman-4-on-2-acetaldehyd (8)

140.6 g (0.5 mol) **7** werden in 2.5 l (ethanolfreiem!) Chloroform gelöst und mit 59.5 g (0.5 mol) Thionylchlorid und 2 ml Dimethylformamid versetzt. Nach 1 h Rühren wird i. Vak. abgezogen, 2.5 l Chloroform zugeben und an 40 g 2proz. Pd/BaSO₄ ca. 24 h hydriert. Nach Aufarbeitung mit Hydrogencarbonat und SC an Kieselgel mit Chloroform/Toluol 1:1, hellrotes Öl. Ausb. 96.7 g (73 % d. Th.); IR (KBr): 3450 (OH, H-Brücke), 2850, 2750 (CHO), 1715 (C=O, Aldehyd), 1625 cm^{-1} (C=O, Keton). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 12.55 (s, phenol. OH), 9.75 (s, CHO), 7.27, 6.61 (d, H-6, H-7, $J_{\text{AB}} = 9$ Hz), 4.06–3.73 (m, CH), 3.24–2.67 (m, 2 CH_2), 2.63 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (265.3) Ber.: C 58.8 H 5.70 N 5.3 Gef.: C 58.4 H 5.72 N 4.9.

2-Phenyl-4[2-(8-dimethylamino-5-hydroxy-thiochroman-4-on-2-yl)-ethyliden]-2-thiazolin-5-on (9)

53.1 g (0.2 mol) **8** werden in 1 l THF gelöst, mit 160 g MgSO₄ und 66 g $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ versetzt, und 35.5 g (0.2 mol) 2-Phenyl-3-thiazolinon-5⁴) zugetropft. Nach Absaugen und Abdestillation des Lösungsmit-

tels i. Vak. aus Aceton gelbe Kristalle; Ausb. 58.6 g (69 % d. Th.); Schmp. 150–152°. IR (KBr): 1695 (C=O, Thiolacton), 1635 (C=O, Keton), 1595 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 12.56 (s, phenol. OH), 8.04–7.86 (m, 2 arom. H), 7.63–7.47 (m, 3 arom. H), 7.31, 6.72 (d, H-6, H-7, $J_{\text{AB}} = 9$ Hz), 6.70 (t, C=CH, $J = 8$ Hz), 3.79–3.46 (m, S-CH), 3.32–2.91 (m, 2 CH_2), 2.64 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (424.5) Ber.: C 62.2 H 4.75 N 6.6 S 15.1 Gef.: C 62.1 H 4.75 N 6.4 S 14.3.

7-Dimethylamino-4-thiobenzamido-3,10,12-trihydroxy-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-1,11-dioxo-6-thianaphthacen-2-carboxamid, Stereoisomerengemisch 10a,b,c,d

21.2 g (0.05 mol) **9** und 8.75 g (0.055 mol) Acetondicarbonsäuremethylestermonoamid⁵⁾ werden unter N_2 in 500 ml Pyridin gelöst, mit 0.5 g 80proz. NaH versetzt und 3 h gerührt. Dann werden weitere 4.75 g (insgesamt nun 0.35 mol) 80proz. NaH und 200 ml DMF zugesetzt und 2 h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von wenig Methanol wird in salzsaures Eiswasser gerührt. Gelbbraunes Rohprodukt; 25.5 g (93 % d. Th.); besteht aus einem Gemisch der 4 Stereoisomeren und Verunreinigungen. IR ab dieser Stufe, auch bei Reinsubstanzen uncharakteristisch, UV nun aussagekräftiger. UV (0.1 N-methanol. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$): λ max (log ϵ) = 475 (4.19), d. h. log ϵ = 44 % des log ϵ von reinem **10d**.

7-Dimethylamino-4-thiobenzamido-3,10,12-trihydroxy-1,4 β ,4 $\alpha\alpha$,5,5 $\alpha\alpha$,6,11,12 $\alpha\alpha$ -oktahydro-1,11-dioxo-6-thianaphthacen-2-carboxamid (10d), Racemat

25.5 g des Rohproduktes von **10a,b,c,d** werden in 400 ml Piperidin gelöst und 3 h unter N_2 bei 50° gehalten. Nach Rühren auf Eis/Salzsäure wird abgesaugt und getrocknet. SC mit Chloroform/Petrolether, Gradient, an mit HCl gewaschenem Kieselgel gibt nach Kristallisation aus Aceton orangefarbene Kristalle; Ausb. 9.65 g (35 % d. Th. bez. auf **9**), Schmp. 222–223°. UV (0.1 N-methanol. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$): λ max (log ϵ) = 507 (4.38 sh), 477 (4.68), 452 (4.46 sh). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 12.03 (s, phenol. OH), 10.41 (d, NH, $J = 9$ Hz), 9.45, 9.33 (2s, CONH_2), 7.87–7.82 (m, 2 arom. H), 7.58–7.45 (m, 3 arom. H), 7.49, 6.67 (2d, H-8, H-9, $J_{\text{AB}} = 9$ Hz), 5.61 (dd, H-4, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 9$ Hz), 4.26 (dd, H-5a, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 5$ Hz), 4.15 (d, H-12a, $J = 5$ Hz), 2.59 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (551.6) Ber.: C 58.8 H 4.57 N 7.6 Gef.: C 58.4 H 4.61 N 7.3.

7-Dimethylamino-3,10,12,12 α -tetrahydroxy-4-thiobenzamido-1,4 β ,4 $\alpha\alpha$,5,5 $\alpha\alpha$,6,11,12a-oktahydro-1,11-dioxo-6-thianaphthacen-2-carboxamid (11), Racemat

2.76 g (5 mmol) **10d** werden in 100 ml DMF gelöst, 1.8 ml Triethylphosphit zugefügt, auf –14° gekühlt, 1.08 g (20 mmol) Na-methylat zugesetzt und 1 h gerührt. Nach Entfernen der Kühlung werden bei –2° 1.4 g (12.5 mmol) K.-tert. butylat und unter kräftigem Rühren und Durchleiten von Sauerstoff 0.09 ml (5 mmol) Wasser zugegeben. Nach 5 min wird in Eis/Salzsäure gerührt, abgesaugt und getrocknet; 2.5 g Rohprodukt. SC an mit HCl gewaschenem Kieselgel mit Dichlormethan/THF/Methanol = 98:1.5:0.5. Hellgelbe Kristalle aus Dichlormethan; Ausb. 1.2 g (42 % d. Th.); Schmp. 199–200°. UV (0.1 N-methanol. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) λ max (log ϵ) = 371 (4.06). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 11.55 (s, phenol. OH), 10.40 (d, NH, $J = 9$ Hz), 9.46, 9.33 (2s, CONH_2), 7.82–7.72 (m, 2 arom. H), 7.59–7.40 (m, 3 arom. H), 7.43, 6.67 (2d, H-8, H-9, $J_{\text{AB}} = 9$ Hz), 5.82 (t, H-4, $J = 9$ Hz), 4.57 (dd, H-5a, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 5$ Hz), 2.55 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ (567.7) Ber.: C 57.1 H 4.44 N 7.4 Gef.: 56.8 H 4.39 N 7.2.

4-Amino-7-dimethylamino-3,10,12,12 α -tetrahydroxy-1,4 β ,4 $\alpha\alpha$,5,5 $\alpha\alpha$,6,11,12a-oktahydro-1,11-dioxo-6-thianaphthacen-2-carboxamid (12), Racemat.

568 mg (1 mmol) **11** werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 380 mg (2 mmol) Triethylxoniumfluorborat versetzt. Nach 15 min. Rühren wird mit Wasser gewaschen und das

Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand (= Thioiminoether) wird in 15 ml THF gelöst, 7.5 ml 10proz. Salzsäure zugefügt und 2 h gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Butanol wird abgezogen, wobei bereits Kristallisation eintritt. Mehrmaliges Digerieren mit Aceton gibt gelbe Kristalle; Ausb. 475 mg (91 % d. Th.) des Dihydrochlorids; Schmp. 240° (Zers.). UV (0.1 N-methanol. Na₂B₄O₇): λ max (log ε) = 373 (4.10), 256 (4.39). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO) der Base: δ (ppm) = 12.5 (s, phenol. OH), 8.81, 8.70 (2s, CONH₂), 7.38, 6.72 (2d, H-8, H-9, J_{AB} = 9 Hz), 4.41 (dd, H-5a, J₁ = 11 Hz, J₂ = 6 Hz), 3.84 (d, H-4, J = 12 Hz), 2.60 (s, N(CH₃)₂). C₂₀H₂₁N₃O₇S · 2 HCl · H₂O (538.4) Ber.: C 44.6 H 4.67 N 7.8 Gef.: C 44.2 H 4.63 N 7.8.

4,7-Bisdimethylamino-3, 10, 12, 12α-tetrahydroxy-1,4β, -
4α,5,5α,6,11,12a-oktahydro-1,11-dioxo-6-thianaphthacen-2-carboxamid =
7-Dimethylamino-6-thiatetracyclin = 7-Thia-minocyclin (**2**), Racemat.

269 mg (0.5 mmol) **12** (als Dihydrochlorid) werden in 10 ml Wasser gelöst, mit 90 ml THF versetzt und mit Triethylamin in THF auf pH 5 eingestellt. Nach Zugabe von 0.21 ml (2 mmol) 37 proz. Formaldehydlösung und 15 min Rühren werden 942 mg (1.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Mit 1 N-HCl wird der ansonsten laufend ansteigende pH-Wert bei 5 gehalten. Wenn er sich nicht mehr ändert, wird bis pH 0.5 angesäuert (zur Zerstörung des Cyanoborhydrids), dann mit Na₂HPO₄-Lösung auf pH 4 gebracht und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Kristallisation aus Ether/Petrolether gelbe Nadeln; Ausb. 85 mg (36 % d. Th.); Schmp. 221–222°. – DC: Dichlormethan/Aceton/THF/Wasser = 79:10:10:1, Rf = 0.51 (Rf von Minocyclin = 0.09). – UV (EtOH): λ max (log ε) = 357 (3.97), 253 (4.43); UV 0.1 N-methanol. Na₂B₄O₇): λ max (log ε) = 382 (4.12), 255 (4.39). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.39 (s, phenol. OH), 9.19, 8.94 (2 s, CONH₂), 7.18, 6.72 (2d, H-8, H-9, J_{AB} = 9 Hz), 4.39 (dd, H-5 a, J₁ = 8 Hz, J₂ = 2 Hz), 4.00 (d, H-4, J = 9 Hz), 2.56 (s, N(CH₃)₂), 2.52 (s, N(CH₃)₂). – C₂₂H₂₅N₃O₇S (475.5), Molmasse 475 (ms), Ber.: C 55.6 H 5.30 N 8.8 Gef.: C 55.4 H 5.35, N 8.7.

Literatur

- 1 R. Kirchlechner, Kurzvortrag, Seventeenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, Oct. 1977.
- 2 R. Kirchlechner und W. Rogalski, Tetrahedron Lett. 21, 247 (1980).
- 3 R. Prewo, J.J. Stezowski und R. Kirchlechner, J. Am. Chem. Soc. 102, 7021 (1980).
- 4 R. Kirchlechner, Tetrahedron Lett. 22, 1497 (1981).
- 5 W. Dürckheimer, Angew. Chem. 87, 751 (1975).
- 6 H. H. Hodgson und R. J. H. Dyson, J. Chem. Soc. 1935, 946.
- 7 M. S. Newman und H. A. Karnes, J. Org. Chem. 31, 3980 (1966); H. Kwart und E. R. Evans, J. Org. Chem. 31, 410 (1966).
- 8 Merck Patent GmbH (Erf. R. Kirchlechner), D. B. P. 2746044 (13.10.77); C. A. 90, 186798 (1979).
- 9 J. J. Stezowski, J. Am. Chem. Soc. 98, 6012 (1976).
- 10 E. Dingeldein und H. Wahlig, unveröffentl. Versuche

[Ph 463]