

Synthesen in der Tetracyclinreihe, I \*

Totalsynthese von d,1-7-Chlor-6-desoxytetracyclinen und d,1-7-Chlor-6-desmethyl-6-desoxytetracyclinen der natürlichen, der 5a-epi- und der 6-epi-Reihe

W. Martin, H. Hartung, H. Urbach und W. Dürckheimer

(Received in Germany 13 July 1973; received in UK for publication 26 July 1973)

Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning

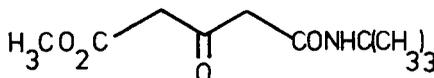
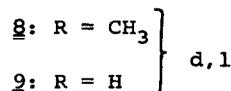
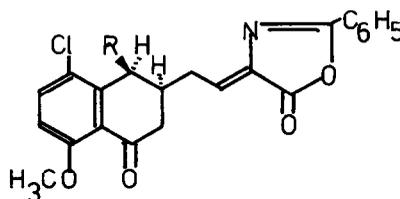
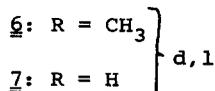
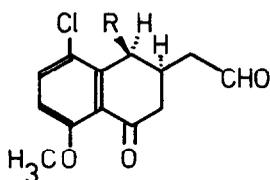
Frankfurt/Main-Höchst

(Received in Germany 13 July 1973; received in UK for publication 26 July 1973)

Die Totalsynthese von d,1-Desmethyl-6-desoxytetracyclin <sup>1,2)</sup>, d,1-Terramycin <sup>3)</sup> und d,1-Anhydroaureomycin <sup>4)</sup> wurden beschrieben.

Zur Klärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen haben wir die neuen, biologisch aktiven d,1-Chlortetracyclinderivate 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a und 5b hergestellt.

Der Aufbau des Grundgerüsts erfolgte nach dem von H. Muxfeldt entwickelten Syntheseprinzip <sup>2,4)</sup>. Die racemischen Aldehyde 6 <sup>3)</sup> bzw. 7 <sup>5)</sup> reagieren mit Hippursäure in Tetrahydrofuran in Gegenwart von basischem Bleiacetat und Essigsäureanhydrid zu den Oxazolonderivaten 8 und 9 <sup>3,5)</sup>.



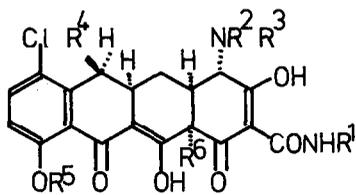
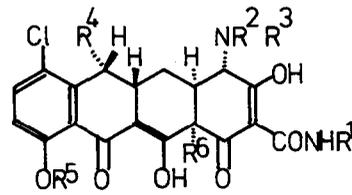
10

Die Kondensation von 8 mit dem N-tert. Butylamid des 3-Oxoglutar säuremonomethyl-esters (10) in THF unter Einwirkung von 2 Mol Natriumhydrid liefert vier racemische, tetracyclische Isomere als Gemisch <sup>6)</sup>, aus dem nach pyridinkatalysierter Epimerisierung in 4-Stellung 11a und 11b aus Aceton fraktioniert kristallisiert werden können <sup>4)</sup>.

Aus 9 und 10 erhält man durch analoge Reaktionsschritte die Tetracyclen 12a und 12b <sup>7)</sup>.

Die C<sub>12a</sub>-cis-Hydroxylierung von 11b und 12b durch basenkatalysierte Autoxidation führt zu 13b und 14b <sup>4)</sup>. Die Autoxidation von 11a bzw. 12a ergibt C<sub>12a</sub>-cis/trans-Gemische. 11a liefert 22 % cis-, 29 % trans-, 12a 24 % cis- und 48 % trans-Verbindung. Durch Chromatographie (SiO<sub>2</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; CHCl<sub>3</sub>) isoliert man daraus die cis-Isomeren 13a [22 % Ausb.; Zers.P. 255°; λ<sub>max</sub> (nm): 277 (42500), 266 (31200), 360 (21000) in 0,01 n methanol. HCl] und 14a. Die Abspaltung sämtlicher Schutzgruppen von 13a und 13b durch einstündiges Kochen mit 48 %iger Bromwasserstoffsäure führt zu den neuen, biologisch aktiven Nortetracyclinen 1a [HBr-Salz, 55 % Ausb.; Zers.P. 200°; λ<sub>max</sub> (nm): 227 (32600), 267 (31000), 367 (20600) 0,01 n methanol. HCl], 1b [HBr-Salz, 63 % Ausb.; Zers.P. 240°; λ<sub>max</sub> (nm): 227 (40800), 258 (40400) 335 (21750), 370 (20500) in 0,01 n methanol. HCl], 2a [HBr-Salz, 70 % Ausb.; m/e = 420; λ<sub>max</sub> (nm): 228 (18200), 260 (19900), 337 (10600), 370 (9900) in 0,01 n methanol. HCl] und 2b [HBr-Salz, 90 % Ausb.; m/e = 420; λ<sub>max</sub> (nm): 203 (21300), 227 (22600), 259 (22400), 335 (12400) in 0,01 n methanol. HCl].

Zu den gleichen Verbindungen gelangt man auch durch stufenweise Abspaltung der Schutzgruppen, indem man zunächst die Benzoylgruppe über die mittels Triäthyl-oxoniumfluoroborat intermediär erzeugten Iminoäther hydrolytisch entfernt und die erhaltenen Verbindungen 15a, 15b <sup>4)</sup>, 16a und 16b <sup>7)</sup> mittels Bromwasserstoffsäure spaltet. Die geschützten Nortetracycline 15a und 15b werden durch Dimethylsulfat in Chloroform (Raumtemp., 8 - 12 Stdn.) zu 17a [54 % Ausb.; Zers.P. 156°; λ<sub>max</sub> (nm): 222 (19800), 262 (17700), 355 (13200) in 0,01 n methanol. HCl] und 18a [43 % Ausb.; Fp.: 241 - 245° (Zers.); λ<sub>max</sub> (nm): 203 (20700), 225 (21500), 245 (19000), 269 (23500), 349 (13200) in 0,01 n methanol. HCl] methyliert. Die Alky-

**a** (d, 1)**b** (d, 1)

	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$
<u>1a</u>	H	H	H	$CH_3$	H	OH
<u>1b</u>	"	"	"	"	"	"
<u>2a</u>	H	H	H	H	H	OH
<u>2b</u>	"	"	"	"	"	"
<u>3a</u>	H	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	H	OH
<u>4a</u>	H	$CH_3$	$CH_3$	H	H	OH
<u>5b</u>	H	$C_2H_5$	$C_2H_5$	H	H	OH
<u>11a</u>	$C(CH_3)_3$	H	$C_6H_5CO$	$CH_3$	$CH_3$	H
<u>11b</u>	"	"	"	"	"	"
<u>12a</u>	$C(CH_3)_3$	H	$C_6H_5CO$	H	$CH_3$	H
<u>12b</u>	"	"	"	"	"	"
<u>13a</u>	$C(CH_3)_3$	H	$C_6H_5CO$	$CH_3$	$CH_3$	OH
<u>13b</u>	"	"	"	"	"	"
<u>14a</u>	$C(CH_3)_3$	H	$C_6H_5CO$	H	$CH_3$	OH
<u>14b</u>	"	"	"	"	"	"
<u>15a</u>	$C(CH_3)_3$	H	H	$CH_3$	$CH_3$	OH
<u>15b</u>	"	"	"	"	"	"
<u>16a</u>	$C(CH_3)_3$	H	H	H	$CH_3$	OH
<u>16b</u>	"	"	"	"	"	"
<u>17a</u>	$C(CH_3)_3$	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	OH
<u>18a</u>	$C(CH_3)_3$	$CH_3$	$CH_3$	H	$CH_3$	OH
<u>19b</u>	$C(CH_3)_3$	$C_2H_5$	$C_2H_5$	H	$CH_3$	OH

lierung von 16b mittels Diäthylsulfat in Chloroform zu 19b [12 % Ausb.; Fp. 166 - 168°; m/e = 546;  $\lambda_{\max}$  (nm): 238 (15300), 268 (14500), 340 (9100) in 0,1 m methanol  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ] gelingt unter verschärften Bedingungen ( 8 Stdn. Rückfluß). Die Verbindungen 17a, 18a und 19b werden durch siedende Bromwasserstoffsäure (1 Std.) zu den biologisch aktiven Tetracyclinen 3a [HBr-Salz, 53 % Ausb.; Zers.P. 210°; m/e = 462;  $\lambda_{\max}$  (nm): 227 (17150), 265 (18100), 330 (13300) in 0,01 n methanol. HCl] , 4a [HBr-Salz, 99 % Ausb.; m/e = 448;  $\lambda_{\max}$  (nm): 225 (13100), 263 (11600), 340 (5800) in 0,01 n methanol. HCl] und 5b [HBr-Salz, 65 % Ausb.: Fp. 260 - 262° (Zers.);  $\lambda_{\max}$  (nm): 228 (22400), 261 (23100), 337 (12200) in 0,01 n methanol. HCl] gespalten.

\* Herrn Prof. Karl Winnacker zum 70. Geburtstag gewidmet.

Herrn Prof. H. Muxfeldt sei für Anregungen und Diskussionen bei der Durchführung dieser Arbeit gedankt. Herrn Dr. Cavagna danken wir für die Aufnahme und Diskussion von Spektren, Herrn Dr. Schrinner für biologische Tests.

#### Literatur

- 1) J.J.Korst et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 439 (1968)
- 2) H.Muxfeldt et al., J. Am. Chem. Soc. 87, 933 (1965)
- 3) H. Muxfeldt et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 6534 (1968)
- 4) H. Muxfeldt et al., Angew. Chem. 85, 508 (1973)
- 5) H. Muxfeldt et al., Chem. Ber. 95, 2901 (1962)
- 6) Dissertation J.E. Kaufman. Cornell Universität, Ithaca, N.Y. 1968
- 7) Dissertation J. Michael, University of Wisconsin, Madison, Wisc., 1968