Synthesen in der Tetracyclinreihe, II \*

## Totalsynthese von d,1 4-Amino-7-chlor-2-N-methylcarbamyl-2-descarbamyl-4-des-dimethylamino-6-desmethyl-6-desoxytetracyclin

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

Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius u. Brüning
Frankfurt/Main-Höchst

(Received in Germany 8 October 1973; received in UK for publication 23 October 1973)

Die erste Mitteilung beschreibt die 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. 1)

Um den Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirksamkeit im Ring A zu untersuchen, synthetisierten wir die am Stickstoff der
2-Carbamylgruppe methylsubstituierte bakteriostatisch stark wirksame Titelverbindung 1.

1

Die Synthese wurde nach dem von H. Muxfeldt entwickelten und mehrfach beschriebenen Syntheseprinzip 2,3) durchgeführt.

Der racemische Aldehyd  $\frac{2}{2}$  kondensiert mit Hippursäure in Tetrahydrofuran in Gegenwart von basischem Bleiacetat und Essigsäure zu dem Oxazolinon  $\frac{3}{2}$ .

$$H_3CO_2C$$
 CONHCH<sub>3</sub>  $H_3CO_2C$  CONHCH<sub>3</sub>

$$4 = \frac{5}{2}$$

Als zweiter Baustein diente das N-Methylamid 4 des 3-Oxo-glutarsäuremonomethylesters, das aus 5 hergestellt wird. 5 erhält man durch Umsetzung von 3-Oxoglutarsäuredimethylester mit Monomethylamin in Methanol in 34 % Ausbeute Fp: 125 - 127°; NMR (CDCl<sub>3</sub>, 6): 2.6 - 3.0 (m, 8 H), 3.64 (s, 3 H), 4.60 (s, 1 H), 5.4 - 6.2 (1 H). 5 wird in Chloroform mit konz. Salzsäure in 94 % Ausbeute zu 4 hydrolysiert stark viskoses Öl, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 6): 2.80 (d, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 3.67 (s 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.6 - 7.6 (l H); IR (Film, cm<sup>-1</sup>): 3300 (NH), 1750 (CO-Ester), 1720 (C=O), 1660 (Amid I), 1550 (Amid II).

3 kondensiert mit 4 in Tetrahydrofuran unter Einwirkung von Natriumhydrid zu einem racemischen tetracyclischen Isomerengemisch, aus dem nach pyridinkatalysierter Epimerisierung 3) 6 in 33 % Ausbeute aus Aceton kristallisiert [Fp:  $260 - 265^{\circ}$  (Zers.); m/e = 536 (M);  $\lambda_{\text{max}}$ , nm, ( $\xi$ ) = 218 (27 800), 242 (sh 17 600), 271 (10 400). 313 (sh 7 100), 441 (sh 29 000), 463 (39 600) 490 (31 200) in o,1 molarer methanolischer Natriumboratlösung.

Durch Oxidation von 6 mit Sauerstoff in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriumhydrid und Triäthylphosphit 5) erhält man lla- und 12a-hydroxylierte Tetracycline als Gemisch, aus dem man durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Chloroform/Aceton 4:1) in 16 % Ausbeute das C-12a-cis-Hydroxilierungsprodukt  $\frac{7}{2}$  isoliert [Fp: 211 - 214° (Zers.); m/e 552 (M);  $\lambda_{max}$ , nm (£): 226 (26 600), 268 (17 100), 337 (14 700) in o,1 molarer methanolischer Natriumboratlösung. Die Umwandlung der Benzamidgruppe in eine Aminogruppe am C-4 gelingt durch Alkylierung der Amidfunktion in Methylenchlorid mit Meerweins Reagens 6) und anschließender Hydrolyse des entstandenen Iminoäthers in Tetrahydrofuran mit 2 n wässriger Salzsäure 5). Man erhält 8 in 47 % Ausbeute als Hydrochlorid Fp: ab  $210^{\circ}$  Zers.;  $\lambda_{max}$ , nm (£): 223 (22 300), 267 (17000), 338 (14 500) in O,1 molarer methanolischer Natriumboratlösung. Die anschließende Ätherspaltung am C-10-Atom von  $\S$  zum racemischen Endprodukt  $\underline{\underline{1}}$ gelingt mit 48 %iger HBr in 78 % Ausbeute als Hydrochlorid Fp: ab 245° Zers. m/e = 434 (M);,  $\lambda_{max}$ , nm (E): 225 (17 800), 245 (sh 16 100), 266 (16 100), 375 (11 300) in O,1 molarer methanolischer Natriumboratlösung.

<sup>\*</sup> Herrn Prof. W. Schultheis zum 70. Geburtstag gewidmet.

Herrn Prof. Muxfeldt sei für Angegungen und Diskussion 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:

- W. Martin, H. Hartung, H. Urbach, W. Dürckheimer, Tetrahedron Letters, Tetrahedron Lett. <u>1973</u> 3513
- 2) H. Muxfeldt, W. Rogalski, J. Am. Chem. Soc. 87, 933 (1965)
- 3) H. Muxfeldt, H. Döpp, J.E. Kaufmann, J. Schneider, P.E. Hansen, A. Sasaki, T. Geiser, Angew. Chem. <u>85</u>, 508 (1973)
- 4) H. Muxfeldt, E. Jacobs, K. Uhlig, Chem. Ber. 95, 2901 (1962)
- 5) Dissertation J. Michael, University of Wisconsin, Madison, Wisc. 1968
- H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kronig, E. Pfeil, J. Prakt. Chem. 147, 257 (1937)