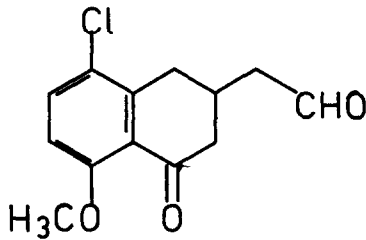


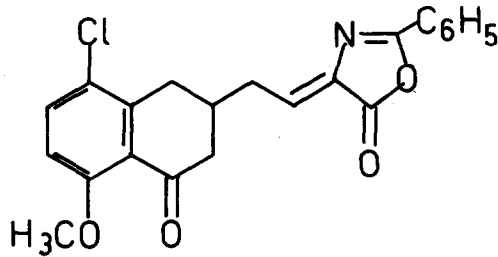


Die Synthese wurde nach dem von H. Muxfeldt entwickelten und mehrfach beschriebenen Syntheseprinzip <sup>2,3)</sup> durchgeführt.

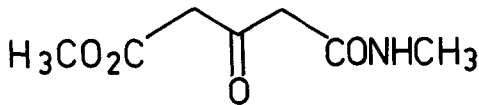
Der racemische Aldehyd 2 <sup>4)</sup> kondensiert mit Hippursäure in Tetrahydrofuran in Gegenwart von basischem Bleiacetat und Essigsäure zu dem Oxazolinon 3 <sup>2)</sup>.



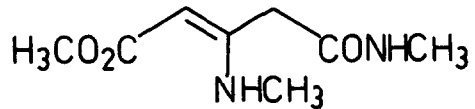
2



3



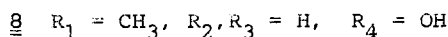
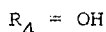
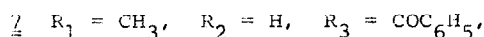
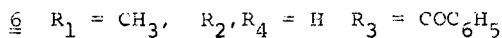
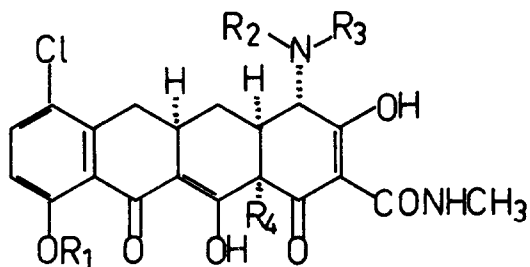
4



5

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>, δ): 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>, δ): 2.80 (d, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.6 - 7.6 (1 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 pyridin-katalysierter Epimerisierung <sup>3)</sup> 6 in 33 % Ausbeute aus Aceton kristallisiert [Fp: 260 - 265° (Zers.); m/e = 536 (M);  $\lambda_{\max}$ , nm, ( $\epsilon$ ) = 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 0,1 molarer methanolischer Natriumboratlösung].



Durch Oxidation von 6 mit Sauerstoff in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriumhydrid und Triäthylphosphit <sup>5)</sup> erhält man 11a- 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-Hydroxylierungsprodukt 7 isoliert [Fp: 211 - 214° (Zers.); m/e 552 (M);  $\lambda_{\max}$ , nm ( $\epsilon$ ): 226 (26 600), 268 (17 100), 337 (14 700) in 0,1 molarer methanolischer Natriumboratlösung]. Die Umwandlung der Benzamidgruppe in eine Aminogruppe am C-4 gelingt durch Alkylierung der Amidfunktion in Methylchlorid mit Meerweins Reagens <sup>6)</sup> und anschließender Hydrolyse des entstandenen Iminoäthers in Tetrahydrofuran mit 2 n wässriger Salzsäure <sup>5)</sup>. Man erhält 8 in 47 % Ausbeute als Hydrochlorid [Fp: ab 210° Zers.;  $\lambda_{\max}$ , nm ( $\epsilon$ ): 223 (22 300), 267 (17000), 338 (14 500) in 0,1 molarer methanolischer Natriumboratlösung]. Die anschließende Ätherspaltung am C-10-Atom von 8 zum racemischen Endprodukt 1 gelingt mit 48 %iger HBr in 78 % Ausbeute als Hydrochlorid [Fp: ab 245° Zers. m/e = 434 (M);,  $\lambda_{\max}$ , nm ( $\epsilon$ ): 225 (17 800), 245 (sh 16 100), 266 (16 100), 375 (11 300) in 0,1 molarer methanolischer Natriumboratlösung].

\* Herrn Prof. W. Schultheis zum 70. Geburtstag gewidmet.

Herrn Prof. Muxfeldt sei für Anregungen 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:

- 1) W. Martin, H. Hartung, H. Urbach, W. Dürckheimer, Tetrahedron Letters, Tetrahedron Lett. 1973, 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. 85, 508 (1973)
- 4) H. Muxfeldt, E. Jacobs, K. Uhlig, Chem. Ber. 95, 2901 (1962)
- 5) Dissertation J. Michael, University of Wisconsin, Madison, Wisc. 1968
- 6) H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kronig, E. Pfeil, J. Prakt. Chem. 147, 257 (1937)