

SYNTHESE DES 6-DESOXY-CRYPTOSPORINS

K. Krohn<sup>†</sup>, G. Brückner und H. P. Tietjen

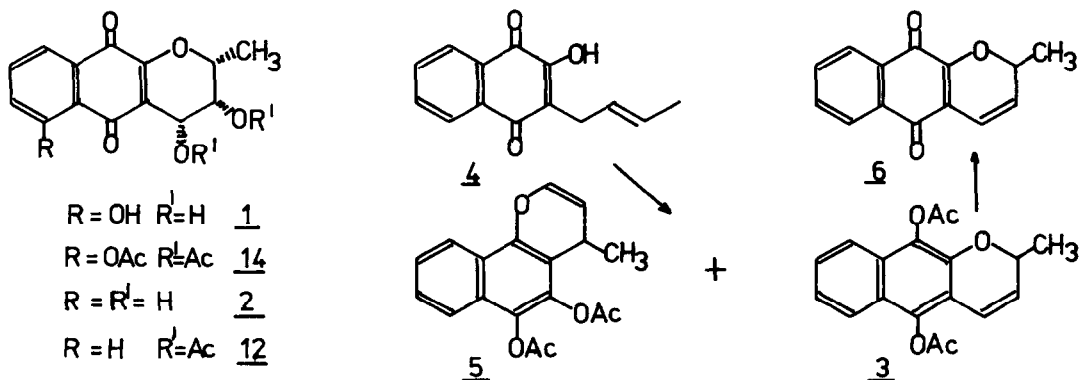
Institut für Organische Chemie und Biochemie, Abt. Biochemie

2 Hamburg 13, Martin-Luther-King-Platz 6

(Received in Germany 14 February 1977; received in UK for publication 2 March 1977)

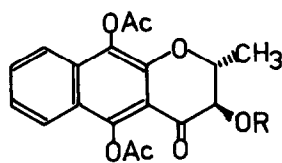
Cryptosporin (1) ist ein Antibiotikum mit grampositiver Aktivität, das von Closse und Sigg<sup>1)</sup> aus *Cryptosporium pinicola* isoliert und in seiner Struktur durch Abbau und spektroskopische Methoden aufgeklärt wurde. Wir haben zunächst einen Syntheseweg für das 6-Desoxy-cryptosporin (2) und einige isomere Verbindungen ausgearbeitet.

Zentrales Zwischenprodukt unserer Synthese ist das Naphthopyran 3, aus dem 6-Desoxy-cryptosporin durch cis-Hydroxylierung zugänglich sein sollte. Das 5,10-Diacetoxy-2-methyl-2H-[2,3-b]-Naphthopyran (3) vom Schmp. 137° erhält man in Analogie zur Cyclisierung des Lapachols<sup>2)</sup> durch Erhitzen des 2-(2-Butenyl)-3-hydroxy-1,4-naphthalindions (4)<sup>3)</sup> mit Acetanhydrid/Natriumacetat in 56% Ausbeute. Daneben kann das anguläre Cyclisierungsprodukt 5 vom Schmp. 125° durch fraktionierte Kristallisation in 35% Ausbeute abgetrennt werden. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren erlauben die Strukturzuordnung der isomeren Naphthopyrane. Im Spektrum der niedrig schmelzenden Verbindung 5 ist die Verschiebung nur eines aromatischen Protons zu tiefem Feld ( $\delta = 8.2$  ppm) und die Aufspaltung der Signale für die Acetatgruppen charakteristisch. Im linearen Naphthopyran 3 ist der Unterschied in der chemischen Umgebung dagegen weniger deutlich, und die Signale für die aromatischen Protonen ( $\delta = 7.3-6.9$ ) und die Acetatgruppen ( $\delta = 2.24$  ppm) fallen zusammen.

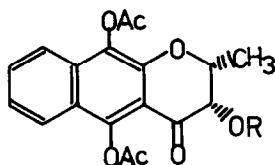


Neben dem Leuco-diacetat 3 kommt noch das entsprechende Chinon 6 für Hydroxylierungsversuche in Betracht. Wie Burnett und Thomson<sup>4)</sup> jedoch am Leuco-dehydro- $\alpha$ -lapachon-diacetat gezeigt haben, führt weder die alkalische noch die saure Verseifung wegen teilweiser Ringöffnung und Umlagerung in befriedigenden Ausbeuten zum Chinon. Dagegen liefert die Umsetzung mit überschüssigem Ethylmagnesiumbromid nach Hydrolyse und Oxydation das Chinon 6 vom Schmp.  $86^{\circ}$  in guten Ausbeuten.

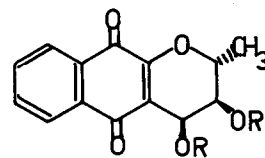
Wir haben die cis-Hydroxylierung der Vorstufen 3 und 6 nach verschiedenen Methoden untersucht. Bei der Reaktion des Chinons 6 mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid (1 mg/g Substrat) und Natriumchlorat in Tetrahydrofuran/5% Wasser kann die Bildung der epimeren Hydroxylierungsprodukte 2 und 7 im Dünnschichtchromatogramm beobachtet werden. Das instabile Chinon 6 zersetzt sich jedoch zu einer Vielzahl von Folgeprodukten. Auch das Diacetat 3 führt unter den gleichen Bedingungen zu mindestens sechs verschiedenen Produkten. Bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden können die in Wasser schwerlöslichen epimeren Ketole 8 (Schmp.  $206^{\circ}$ ) und 9 (Schmp.  $180^{\circ}$ ) in 81 % Ausbeute isoliert werden. Das Hauptprodukt 8 läßt sich durch Kristallisation aus Chloroform/Petrolether rein abtrennen. Das nur wenig polarere Epimere 9 kann durch Schichtchromatographie der Mutterlauge bei mehrfacher Entwicklung in 9 % Ausbeute bezogen auf das Gemisch der Ketole isoliert werden. Die Ketole sind durch die Triacetate 10 (Schmp.  $210^{\circ}$ ) und 11 (Schmp.  $179^{\circ}$ ) charakterisiert.



R = H 8  
R = Ac 10



R = H 9  
R = Ac 11



R = H 7  
R = Ac 13

Die Bildung von Ketolen bei der Umsetzung mit Osmiumtetroxid/Natriumchlorat ist eine oft beobachtete Weiterreaktion bei der cis-Hydroxylierung<sup>5)</sup>. Die primär gebildete benzyliche Hydroxylgruppe ist im Falle des Naphthopyrans 3 für eine Oxydation zum Ketol prädestiniert. Wird die Reaktion sofort nach der vollständigen Umsetzung des Ausgangsmaterials unterbrochen, kann die Menge der Ketole auf 50 % herabgesetzt werden. Die polaren Dirole werden aus der Mutterlauge nach Abtrennung der Ketole durch mehrfache Extraktion mit Methylchlorid gewonnen. Aus dem Extrakt lassen sich die blaßgelben isomeren Chinone 2 (Schmp.  $142^{\circ}$ ) und 7 (Schmp.  $183^{\circ}$ ) mittels Schichtchromatographie in geringer Ausbeute isolieren. Offenbar wird die Verseifung der aromatischen Acetylgruppen in wässrigem Tetrahydrofuran durch die OH-Gruppe an C-4 durch einen Nachbargruppeneffekt eingeleitet. Die Hydrochinone gehen dann rasch durch Oxydation (Natriumchlorat oder Luft) in die Chinone über.

Neben den Chinonen 2 und 7 wird ein Gemisch im UV-Licht blau-weiß fluoreszierender auf Kieselgel zersetzlicher Produkte isoliert. Diese primären Hydroxylierungsprodukte lassen sich durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (Dibah) und anschließende Luftoxydation in das Gemisch der Chinone 2 und 7 überführen. Die reduktive Abspaltung der Acetatreste bietet Vorteile, da Behandlung mit Säure oder Alkali wiederum zu teilweiser Zersetzung führt.

Der Angriff des voluminösen Osmiumtetroxids wird überwiegend von der weniger behinderten Rückseite in Bezug auf die Methylgruppe an C-2 erfolgen. Da die Reaktion von der Vorderseite nur zu etwa 9 % stattgefunden hat, kann dem Nebenprodukt die all-cis-Struktur 2 zugeordnet werden. In Tabelle 1 sind die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Cryptosporintriacetats 14<sup>1)</sup> den Daten der epimeren Diacetate 12 und 13 gegenübergestellt. Die große Übereinstimmung der NMR-Daten nach chemischer Verschiebung und Multiplizität der Verbindung 12 mit dem Acetat 14 des Naturstoffs 1 bestätigt den Strukturvorschlag von Clossé und Sigg<sup>1)</sup> und die synthetische Verbindung 2 ist als 6-Desoxy-cryptosporin zu bezeichnen.

Tabelle 1.  $^1\text{H-NMR}$ -Daten für 12, 13, 14 und 17 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  = ppm, J in Hz)

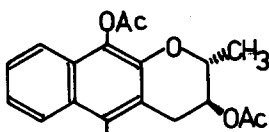
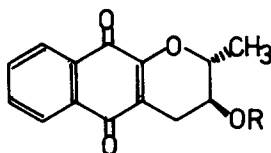
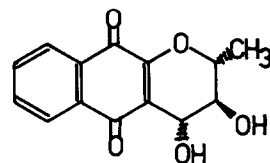
Nr. (Schmp.)	2-H	3-H	4-H	$\text{CH}_3$	$\text{OCOCH}_3$
<u>13</u> (200 <sup>0</sup> )	4.49 mc	4.99 dd $J_{2,3}=10.7$ $J_{3,4}=3.5$	6.39 d $J_{3,4}=3.5$	1.55 d $J=6.2$	2.12 s
<u>12</u> (182 <sup>0</sup> )	4.56 mc	5.46 dd $J_{2,3}=2.2$ $J_{3,4}=5.0$	6.34 dd $J_{2,4}=1$ $J_{3,4}=5.0$	1.55 d $J=6.3$	2.05 s, 2.09 s
<u>14</u>	4.54 mc	5.43 dd $J_{2,3}=1.7$ $J_{3,4}=4.5$	6.3 dd $J_{2,4}=0.8$ $J_{3,4}=4.5$	1.55 d $J=6.5$	2.07 s, 2.12 s
<u>17</u> (181 <sup>0</sup> )	4.7 mc	5.11 q $J_{2,3}=4.4$ $J_{3,4}=4.4$	2.82 d(2 H) $J_{3,4}=4.4$	1.40 d $J=6.9$	2.06 s

Zur Vermeidung von Ketolbildung bei Hydroxylierungen mit Osmiumtetroxid/Natriumchlorat haben VanRheenen, Kelly und Cha<sup>5)</sup> kürzlich N-Oxide als Oxydationsmittel vorgeschlagen. In der Tat bleibt die Bildung der Ketole 8 und 9 bei der Umsetzung von 3 und 6 mit  $\text{OsO}_4/\text{N-Methyl-morpholin-N-oxid}$  in THF/Wasser aus. Die chromatographische Verfolgung des Reaktionsgeschehens zeigt jedoch neben anfänglicher Bildung der Diole 2 und 7 eine Abreaktion zu Produkten, die möglicherweise durch Reaktion des freigesetzten Amins mit dem Chinon entstehen. Versuch zur cis-Hydroxylierung nach Woodward<sup>6)</sup>, die letztlich zu einem inversen Verhältnis der Isomeren 2 und 7 führen sollten, blieben bislang erfolglos.

Das mit der Ketogruppe an C-4 funktionalisierte Ketol 8 ist Ausgangsmaterial für eine Reihe von Derivaten, die für die Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung nützlich sind. Die Reduktion des Ketols 8 sowie des Acetats 10 mit Natriumborhydrid führt bei Raumtemperatur nach Acetylierung zum Triacetat 15 vom Schmp.  $181^{\circ}$ . Diese bemerkenswerte Reduktion zur benzyllischen Methylengruppe steht in Einklang mit dem Befund von Conover und Tarbell<sup>7)</sup>, die die Hydrogenolyse substituierter Benzphenone mit  $\text{LiAlH}_4$  beobachtet hatten. Je besser das benzyllische Carbenium-Ion stabilisiert war, je leichter erfolgte Hydrogenolyse. Offenbar ist der Aromat beim Naphthopyran 3 so elektronenreich, daß die Reduktion zur Methylengruppe schon mit Natriumborhydrid bei  $0^{\circ}\text{C}$  erfolgt.

Die Reduktion des Ketols 8 mit dem sterisch gehinderten und weniger nucleophilen Dibah liefert durch gleichzeitige Reduktion der Acetatgruppen als Hauptprodukt die Monohydroxyverbindung 16 vom Schmp.  $150^{\circ}$  und in 44 % Ausbeute das bekannte Hydroxy-chinon 7. Die NMR-Daten des Acetats 17 sind in Tabelle 1 aufgeführt. Mit dieser Reaktion wird einerseits 7 in größeren Mengen verfügbar. Andererseits ist durch die Identität des Reduktionsprodukts mit dem vorher isolierten Hydroxylierungsprodukt 7 die trans-Konfiguration des Ketols 8 auch chemisch abgesichert.

Die katalytische Hydrierung (10% Pd/C, Ethanol/THF) liefert nach Reduktion mit Dibah und Luftoxydation die bekannten Chinone 7 und 16. Daneben wird ein neuer Stoff der trans-Konfiguration 18 (Schmp.  $175^{\circ}$ ) isoliert.

15R = H 16R = Ac 1718

#### Literatur

- 1) A. Closse und H. -P. Sigg, *Helv. Chim. Acta* 56, 619 (1973).
- 2) S. C. Hooker, *J. Chem. Soc.* 61, 611 (1892) und *J. Amer. Chem. Soc.* 58, 1190 (1936).
- 3) L. F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* 49, 857 (1927).
- 4) A. R. Burnett und R. H. Thomson, *J. Chem. Soc. (C)* 1967, 1261.
- 5) V. VanRheenen, R. C. Kelly und D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1973.
- 6) R. B. Woodward und F. V. Brutcher, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 209 (1958).
- 7) L. H. Conover und D. S. Tarbell, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 3586 (1950).