

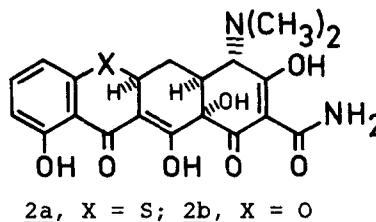
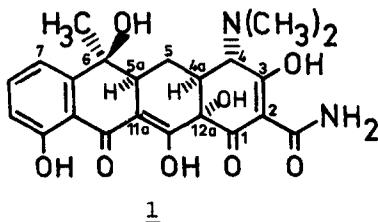
## SYNTHESE VON 6-OXATETRACYCLIN, EINEM WEITEREN HETEROANALOGEN TETRACYCLIN

Richard Kirchlechner

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

6-Oxatetracycline, a further analogue of the antibiotic tetracycline, has been synthesized. Finding a short and general new way to the intermediate aldehyde, we were able to accomplish this synthesis in only 7 steps.

Kürzlich berichteten wir<sup>1,2,3)</sup> über die Synthese von 6-Thiatetracyclin, 2a, X = S, einem hochwirksamen Heteroanalogon des Antibiotikums Tetracyclin, 1.



Dieses 6-Thiatetracyclin liegt in der nichtionisierten Konformation mit C<sub>4</sub>, C<sub>4a</sub>-transdiaxial ständigen Protonen vor, was sich bereits im NMR-Spektrum zeigte und durch die Röntgenstrukturanalyse<sup>3,4)</sup> bestätigt wurde, während die bekannten Tetracycline normalerweise die ionisierte Form einnehmen<sup>5)</sup>.

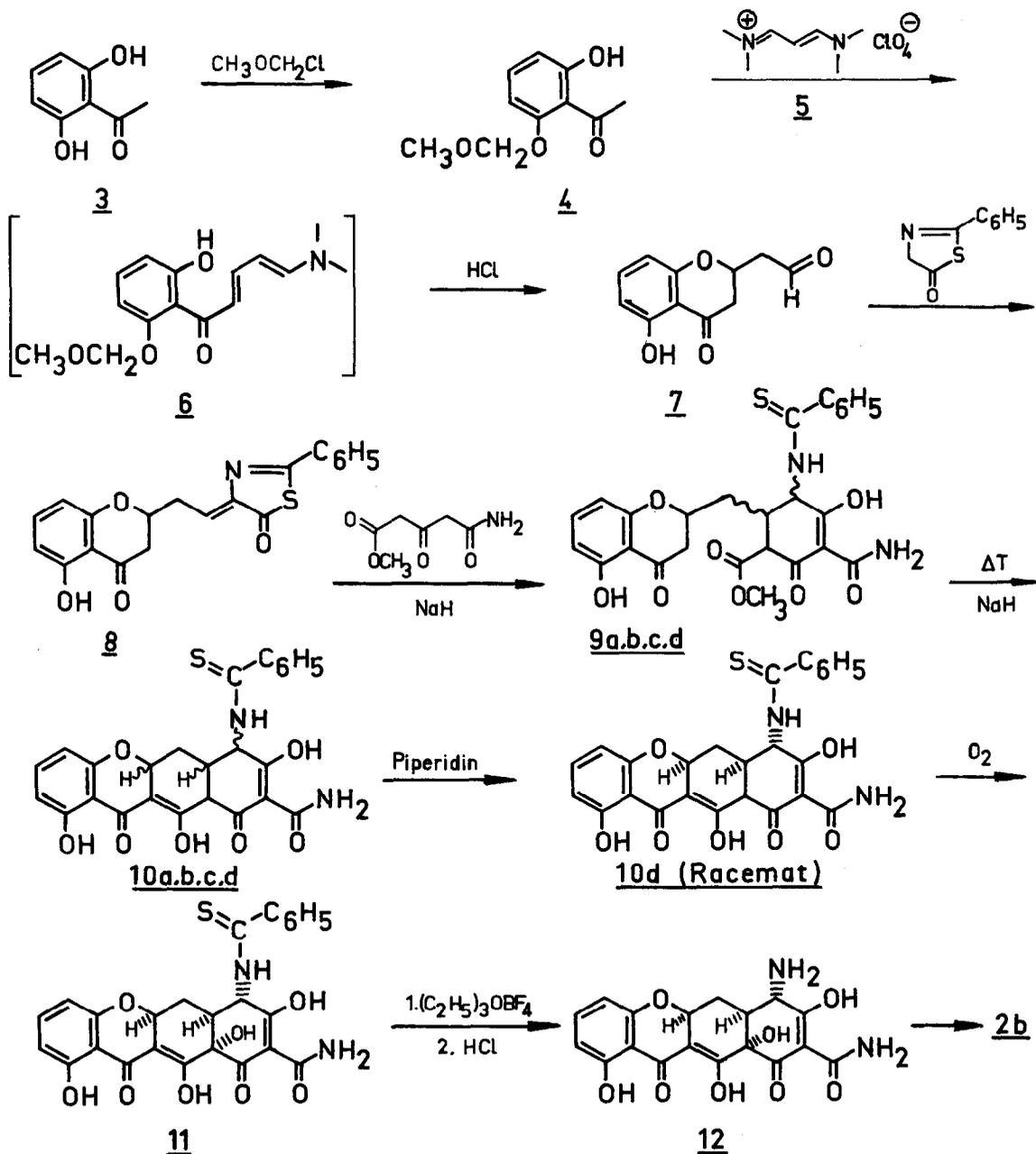
Wir waren nun sehr an der Frage interessiert, wie sich ein weiteres Heteroanalogon des Tetracyclins, 6-Oxatetracyclin, 2b, hinsichtlich seiner antibakteriellen Wirksamkeit und molekularen Konformation verhalten würde, und berichten hier über die Synthese dieser Verbindung.

Schlüsselprodukt der Tetracyclinsynthesen nach dem Muxfeldt'schen Prinzip<sup>6)</sup> ist jeweils der entsprechende bicyclische Aldehyd. Während wir diesen in der Thiareihe noch in relativ aufwendiger Weise herstellen mußten, gelang uns nun in der Oxareihe die Synthese dieses Aldehydes 7 nach einem neuartigen Verfahren in 2 Stufen.

2',6'-Dihydroxyacetophenon 3 wird mit Chlormethylether<sup>7)</sup> in Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit 74 % Ausbeute zu 4 alkyliert, Sdp. 152-55°C/10 mm. Wegen starker Wasserstoffbrückenbindung im Monoether 4 bleibt die Alkylierung auf dieser Stufe stehen. Umsetzung mit dem vinylogenen Formamidiumsals 5<sup>8)</sup> in Pyridin unter Zusatz von 10%iger Natriummethylatlösung<sup>9)</sup>

und saure Aufarbeitung liefern den gewünschten Aldehyd 7, Schmp. 42°C, in 67 % Ausbeute.

Diese Reaktion dürfte über den primären elektrophilen Angriff des Kations an der aciden Methylgruppe erfolgen, wobei sich 6 bildet. Bei der sauren Hydrolyse wird dann das Dienamin zum Dienol verseift, worauf sich die phenolische OH-Gruppe an die  $\alpha, \beta$ -Doppelbindung addiert. Zugleich wird der säureempfindliche Methoxymethylether gespalten und man erhält 7. Die direkte Umsetzung von 3 mit 5 führte zu keinem Erfolg.



Wie sich zeigte, ist dieses neue Syntheseprinzip für derartige Aldehyde auch in der Thiareihe anwendbar und scheint von allgemeiner Bedeutung zu sein; eine ausführlichere Publikation darüber ist vorgesehen.

Der Aldehyd 7 wird nun in Tetrahydrofuran mit 2-Phenyl-3-thiazolinon-5<sup>10)</sup> zu 8, Schmp. 143-45°C, in 79 % Ausbeute umgesetzt. Weitere Reaktion mit Acetondicarbonestermonoamid<sup>11)</sup> und 1 Mol Natriumhydrid bei Raumtemp. in Dioxan ergibt das Isomerengemisch 9a,b,c,d, dessen Dieckmann-Ringschluß nach Zugabe von Dimethylformamid und weiteren 3 Mol Natriumhydrid in 1 Std. bei 100°C zum Gemisch der vier stereoisomeren Tetracyclen 10a,b,c,d führt.

Wie bei der Synthese des 6-Thiatetracyclins läßt sich auch hier mit Piperidin nicht nur die  $\beta \rightarrow \alpha$ -Epimerisierung des C<sub>4</sub>-Substituenten, sondern auch die ungewöhnliche C<sub>5a</sub>-Epimerisierung durchführen<sup>12)</sup>: die Isomeren mit C<sub>4a</sub>, C<sub>5a</sub> antiständigen H-Atomen werden in die anscheinend thermodynamisch stabileren Isomeren mit C<sub>4a</sub>, C<sub>5a</sub> synständigen H-Atomen umgewandelt, was nur unter intermediärer Lösung der C<sub>5a</sub>-O Bindung möglich ist. Auf diese Weise erhalten wir durch einstündiges Erwärmen von 10a,b,c,d auf 50°C in Piperidin das gewünschte Isomere 10d vom Schmp. 206-07°C in 52 % Ausbeute bezogen auf 8.

Zur Einführung der 12a-OH-Gruppe wird 10 in Dimethylformamid gelöst, und nach Zugabe von Natriummethylat, Kalium-t.butylat und Triethylphosphit kräftig Sauerstoff durchgeleitet; man erhält 11 vom Schmp. 212°C in 39,5 % Ausbeute, aus der Mutterlauge kann etwas 11a-hydroxyliertes Material gewonnen werden. Dieses Hydroxylierungsverfahren ist eine Variante des Michaelischen<sup>13)</sup>, bei dem man mit Natriumhydrid arbeitet.

Nun löst man in Dichlormethan und versetzt mit Triethyloxoniumfluoborat, worauf sich der Ethylthioiminoether bildet, der in Tetrahydrofuran/Salzsäure zum Aminhydrochlorid 12, Schmp. 260°C (Zers.), in 85 % Ausbeute gespalten wird. Methylierung mit Formaldehyd/Natriumcyanoborhydrid<sup>14)</sup> in Tetrahydrofuran führt schließlich zum gewünschten 6-Oxatetracyclin in 51 % Ausbeute, Schmp. 199-200°C nach Kristallisation aus Methanol/Ether (Racemat).

UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ), 333 (11 650), 262 (18 700); UV (0,1 M methanol. Boraxlösung) 364 (17 700), 277 (15 050), 227 (21 500).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,50 (NMe<sub>2</sub>, 6 H, s), 3,68 (H<sub>4</sub>, d, J = 9,5 Hz), 5,06 (H<sub>5a</sub>, dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz), 6,45, 6,54 (H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>, 2d, beide J = 8 Hz), 7,36 (H<sub>8</sub>, t, J = 8 Hz), 11,18 (OH<sub>10</sub>, s), 18,15 (OH<sub>12</sub>, s), MS m/e P<sup>+</sup> 416.

Aus der Mutterlauge kann auch etwas 5a-epi-Oxatetracyclin gewonnen werden<sup>15)</sup>; gelbe Nadeln vom Schmp. 195°C nach Krist. aus Dichlormethan/Methanol.

UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ), 332 (11 250), 261 (18 700); UV (0,1 M methanol. Boraxlösung) 364 (17 100), 277 (14 500), 226 (20 600).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 2,56 (NMe<sub>2</sub>, 6 H, s), 3,32 (H<sub>4</sub>, d, J = 11 Hz), 5,07 (H<sub>5a</sub>, dd, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 10 Hz), 6,46, 6,54 (H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>, 2d, beide J = 8 Hz), 7,36 (H<sub>8</sub>, t, J = 8 Hz), 11,16 (OH<sub>10</sub>, s), 18,36 (OH<sub>12</sub>, s); MS m/e P<sup>+</sup> 416.

Eine an 5a-epi-6-Oxatetracyclin durchgeführte Röntgenstrukturanalyse<sup>16)</sup> bestätigte die Struktur und zeigte, daß das Molekül in der nichtionisierten Form vorliegt. 6-Oxatetracyclin selbst konnte nicht in für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristallen erhalten werden; auf Grund seiner mit der 5a-epi-Verbindung fast identischen  $H_4, H_{4a}$ -Kopplungskonstante (trans-diaxiale H-Atome) liegt sicherlich auch 6-Oxatetracyclin zumindest in Lösung in der nichtionisierten Konformation vor.

6-Oxatetracyclin weist eine hohe, den Tetracyclinen überlegene antibakterielle Aktivität auf, kommt jedoch an die überragende Wirksamkeit von 6-Thiatetracyclin nicht heran<sup>17)</sup>.

#### Literatur und Anmerkungen

- 1) R. Kirchlechner, Kurzvortrag, Seventeenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, Oct. 1977.
- 2) R. Kirchlechner und W. Rogalski, Tetrahedron Letters, 21, 247 (1980).
- 3) R. Prewo, J.J. Stezowski und R. Kirchlechner, J.Am.Chem.Soc., 102, 7021 (1980).
- 4) R. Prewo und J.J. Stezowski, Tetrahedron Letters, 21, 251 (1980).
- 5) J.J. Stezowski, J.Am.Chem.Soc., 98, 6012 (1976).
- 6) W. Dürckheimer, Angew. Chem., 87, 751 (1975), Übersichtsartikel.
- 7) Handhabung von Chlormethylether unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen!
- 8) S.S. Malhotra und N.C. Whiting, J.Chem.Soc., 1960, 3812; C. Jutz und H. Amschler, Chem. Ber., 97, 3331 (1964).
- 9) Unter ähnlichen Bedingungen haben wir bereits früher das Salz 5 bzw. sein 2-Azaanaloges mit CH-aciden Verbindungen umgesetzt: R. Kirchlechner und C. Jutz, Angew. Chem., 80, 367 (1968); C. Jutz, R. Kirchlechner und H.J. Seidel, Chem. Ber., 102, 2301 (1969); siehe insbesondere C. Jutz, Topics in Current Chemistry, Vol. 73, 125 (1978).
- 10) H. Muxfeldt, J. Behling, G. Grethe und W. Rogalski, J.Am.Chem.Soc., 89, 4991 (1967).
- 11) H. Muxfeldt, G. Hardtmann, F. Kathawala, E. Vedejs und J.B. Mooberry, J.Am.Chem.Soc., 90, 6534 (1968).
- 12) R. Kirchlechner, Deutsches Bundespatent 27 46 044 (1979).
- 13) J. Michael, Ph.D.Thesis, University of Wisconsin, Madison, Wisc., 1968.
- 14) R.F. Borch und H.D. Durst, J.Am.Chem.Soc., 91, 3996 (1969).
- 15) Durch teilweise 5a-Epimerisierung in Lösung entstanden. In der Thiareihe hatte sich auch das Endprodukt in sein 5a-Epimeres umlagern lassen<sup>3)</sup>, das heißt, daß nach der Einführung der 12a-OH-Gruppe und der damit vorliegenden cis-Verknüpfung der Ringe A und B, nun im Gegensatz zu vorher, die 5a-epi-Verbindungen thermodynamisch begünstigt zu sein scheinen.
- 16) J.J. Stezowski, noch unveröffentlicht.
- 17) V. Rudolph, unveröffentlichte Versuche.