

# Synthese eines Terramycin-Bausteins

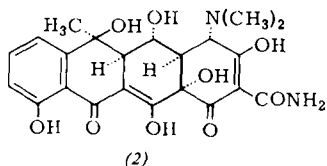
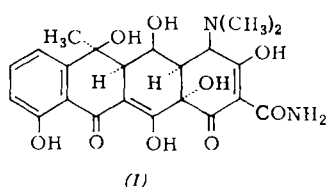
VON PROF. DR. H. MUXFELDT

UNIVERSITY OF WISCONSIN, DEPARTMENT OF CHEMISTRY, MADISON, WISC. (USA)

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Dr. e. h. Dr. h. c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Eine stereospezifische Synthese der Ringe C und D des Terramycins mit einer Aldehydfunktion für die Angliederung des Ringes A wird beschrieben.

Für das aus *Streptomyces rimosus* isolierte Antibiotikum Terramycin wurde 1952 die Konstitutionsformel (1) aufgestellt [1]. Das 1960 veröffentlichte Ergebnis einer Röntgenstrukturanalyse hat diese Konstitution bestätigt, jedoch an den C-Atomen 4 und 5 eine andere Konfiguration ergeben und zum Vorschlag (2) geführt [2]. Da die chemischen Eigenschaften des Terramycins nach wie vor besser mit (1) als mit (2) im Einklang stehen, scheint uns eine Synthese von (1) und (2) erstrebenswert.



Von unseren Versuchen zur Synthese von Verbindungen der Tetracyclin-Reihe haben wir u.a. bereits über folgende Resultate zusammenfassend berichtet [3]:

1. Überführung von 12a-Desoxy-tetracyclinen in Tetracycline [3-6]
2. Einführung einer Aminocarbonylgruppe in Dihydroresorcin-Derivate [3]
3. Eine vierstufige Reaktionsfolge zur Überführung des Aldehyds (3) in die tetracyclische Verbindung (4) [3, 7].

[1] Ausführliche Mitteilung: F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternack, P. N. Gordon, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings u. R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 75, 5455 (1953).

[2] Y. Takeuchi u. M. J. Buerger, Proc. nat. Acad. Sci. USA 46, 1366 (1960).

[3] H. Muxfeldt, Angew. Chem. 74, 443 (1962).

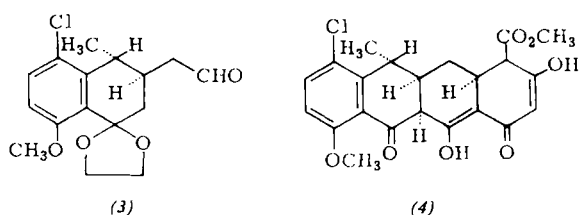
[4] H. Muxfeldt u. A. Kreutzer, Naturwissenschaften 46, 204 (1959); Chem. Ber. 94, 881 (1961).

[5] H. Muxfeldt, G. Buhr u. R. Bangert, Angew. Chem. 74, 213 (1962).

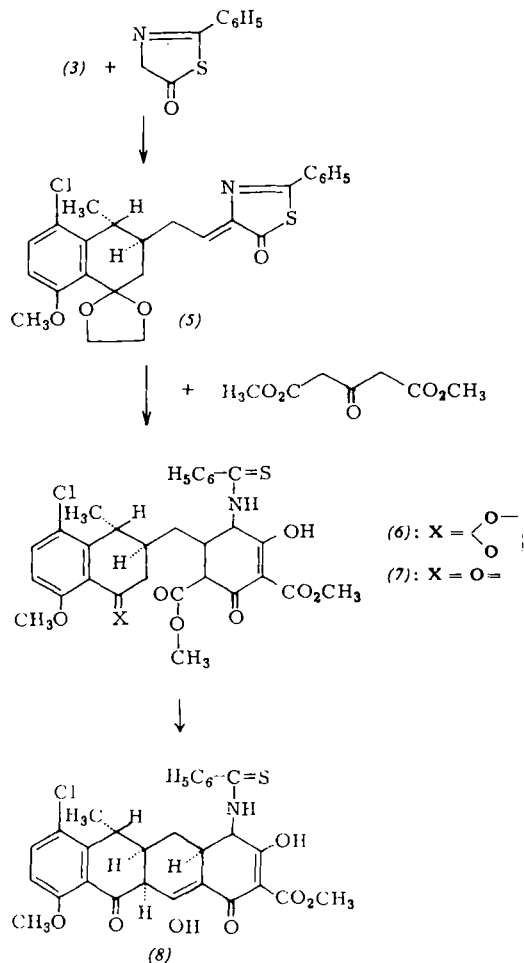
[6] Zwei weitere Methoden wurden von C. E. Holmlund, W. W. Andres u. A. J. Shay beschrieben; J. Amer. chem. Soc. 81, 4748 4750 (1959).

[7] H. Muxfeldt, W. Rogalski u. K. Striegler, Angew. Chem. 72, 170 (1960).

Damit stehen Methoden zur Verfügung, Verbindungen aufzubauen, die die Substituenten des Terramycins mit Ausnahme der 4-Dimethylaminogruppe und der zwei

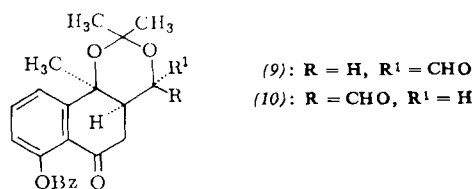


Hydroxygruppen an C-5 und C-6 enthalten. Da Versuche, die Methoxycarbonylgruppe in (4) in eine Dimethylaminogruppe umzuwandeln, erfolglos waren, haben wir den Aldehyd (3) in die tetracyclische Ver-

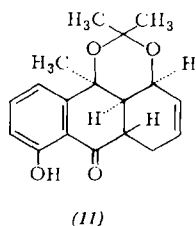


bindung (8) mit einer Stickstofffunktion an C-4 übergeführt. Dazu wurde der Aldehyd (3) mit einem Thioazlacton [8] zu (5) kondensiert, das beim Umsatz mit Acetondicarbonsäureester in Gegenwart von Basen bereits bei Raumtemperatur in kurzer Zeit zu (6) reagiert. Entketalisierung von (6) in Aceton, das eine Spur p-Toluolsulfonsäure enthält, liefert die Verbindung (7), die zu (8) cyclisiert werden konnte [9].

Um diese Reaktionen für eine Synthese des Terramycins nutzbar machen zu können, hatten wir einen (3) entsprechenden Aldehyd mit den zwei zusätzlichen Hydroxygruppen des Terramycins zu synthetisieren und diese Hydroxygruppen so zu schützen, daß die Schutzgruppe nach dem Aufbau tetracyclischer Verbindungen entfernt werden kann [3]. Wir hielten es für angebracht, die beiden stereoisomeren Aldehyde (9) und (10) aufzubauen, denn wenn Terramycin die Konfiguration (1) besitzt, sollte man von (10) aus zu Verbindungen der Terramycin-Reihe gelangen können. Trifft dagegen die Konfiguration (2) für Terramycin zu, so wäre (9) das geeignete Ausgangsmaterial.



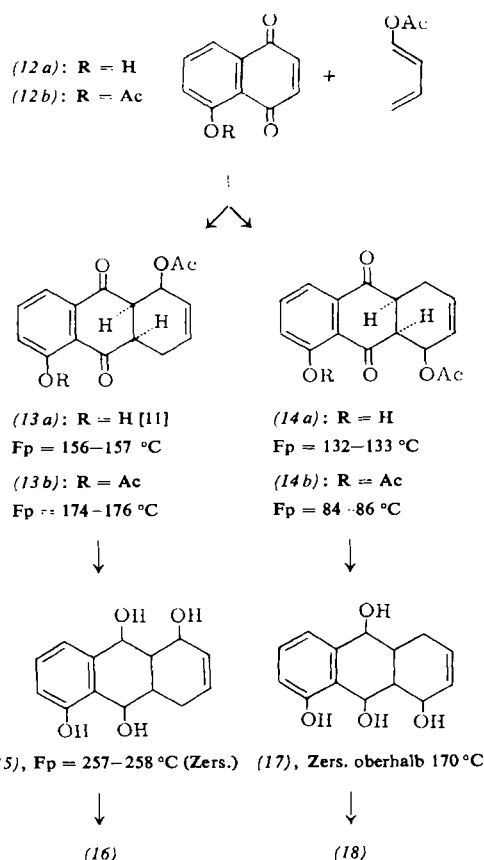
Zur Darstellung von (9) und (10) haben wir uns zunächst mit einer stereospezifischen Synthese der Verbindung (11) beschäftigt, wobei wir den Plan verfolgten, die C-Atome 3 und 4 im Hexahydroanthracen-System von (11) anschließend zu entfernen.



Wie bereits gezeigt wurde [10], entstehen bei der Diene-Reaktion von Juglon mit Acetoxybutadien die Dienaddukte (13a) und (14a) etwa im Verhältnis 1:4. Die Konstitution dieser Addukte wurde durch ihre Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid zu den Tetrolen (15) und (17) und deren Oxydation zu 1.5-Dihydroxy-anthrachinon (16) bzw. 1.8-Dihydroxy-anthrachinon (18) bewiesen.

Da wir zum Aufbau von (11) ein Dien-Addukt vom Typ (13) benötigen, haben wir versucht, das Verhältnis der beiden Addukte zugunsten des Typs (13) zu verschieben. Dies gelang mit Juglonacetat (12b) als Aus-

gangsmaterial: die Addukte (13b) und (14b) fielen etwa im Verhältnis 3:1 an [12]. Ihre Konstitution wurde durch Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid und Vergleich der Produkte mit (15) und (17) bewiesen.



#### Spektroskopische Daten

	UV (in Methanol) $\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	IR (in CHCl <sub>3</sub> ) $\lambda_{\max}$ [ $\mu$ ]
(13a)	230 346	20900 4850	5,78 5,95 6,09
(13b)	225 253 306–309	28000 10000 2400	5,66 5,75 5,87
(14a)	229 347	20500 4800	5,75 5,85 6,09
(14b)	224 253 307	31400 9800 2600	5,66 5,75 5,91

Zur Einführung einer Methylgruppe an C-9 in (13b) wurde dieses mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Mit einem Äquivalent Methylmagnesiumjodid entstand in hoher Ausbeute (21b), während fünf Äquivalente Methylmagnesiumjodid gut reproduzierbar mit 85 % Ausbeute (21a) lieferten.

Die hohe Selektivität dieser Grignard-Reaktion führen wir auf einen Nachbargruppeneffekt der Acetoxygruppe an C-1 zurück, der sich so auswirkt, daß über Übergangs-

[8] Diese Verbindung wurde durch Umsatz von Thiobenzoylglycin mit Phosphortribromid und anschließende Behandlung mit Natriumacetat-Lösung erhalten.

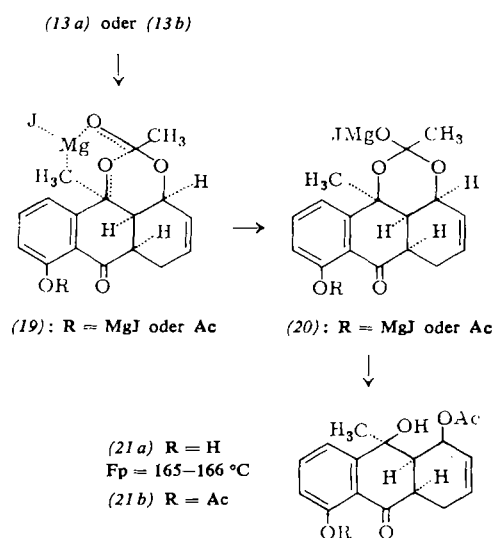
[9] Die an C-4 angegebene Konfiguration ist willkürlich gewählt.

[10] H. H. Inhoffen, H. Muxfeldt, H. Schaefer u. H. Krämer, Kroatika chim. Acta 29, 329 (1957).

[11] Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztisch unter dem Mikroskop bestimmt.

[12] P. Schmidt, Diplomarbeit, Technische Hochschule Braunschweig, 1960.

zustände vom Typ (19) Produkte des Typs (20) entstehen, die bei der Aufarbeitung (21a) oder (21b) liefern. Neben mehreren, bereits diskutierten Fakten [10] spricht für diese Annahme, daß wir niemals auch nur Spuren einer Verbindung mit freier Hydroxygruppe an C-1 finden konnten.

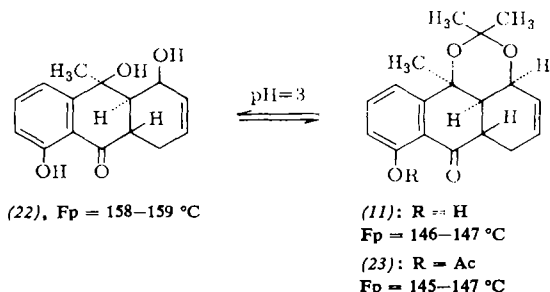


#### Spektroskopische Daten

	UV (in Methanol)		IR (in CHCl <sub>3</sub> )
	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	$\lambda_{\max}$ [ $\mu$ ]
(21a)	261 330	8100 3900	5,85 6,10

Die Konfiguration am neuen Asymmetriezentrum (C-9) ergibt sich aus zahlreichen Analogiefällen [13] und kann auch, wie sogleich gezeigt wird, bewiesen werden.

Verseifung von (21a) oder (21b) ergab unter Isomerisierung an C-4a [10] das Triol (22). Umsatz von (22) mit absolutem Aceton und wasserfreiem Kupfersulfat lieferte mit annähernd quantitativer Ausbeute das Acetonid (11). Diese Reaktion beweist zugleich die Konfiguration am C-9, da sich die Konfiguration an C-4 aus den Alderschen Auswahlregeln ergibt und die Bildung eines Acetonids nur möglich ist, wenn die in (11) angegebene Konfiguration am C-9 zutrifft.



Um zu prüfen, ob sich die Schutzgruppe ohne Eliminierung der Sauerstoff-Funktion an C-9 entfernen läßt, wurde (11) in einem Gemisch von Tetrahydrofuran und

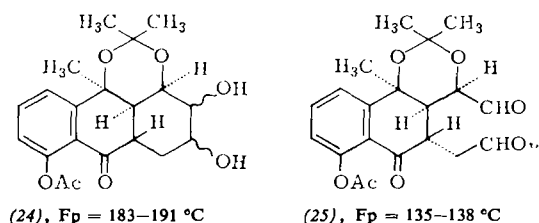
[13] Vgl. z.B.: R. E. Beyler u. I. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 74, 1406 (1952); D. J. Cram u. F. A. Abd Elhafez, ibid. 74, 5828 (1952); D. J. Cram u. J. D. Knight, ibid. 74, 5839 (1952); R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey u. R. W. Kierstead, Tetrahedron 2, 1 (1958).

verdünnter Salzsäure bei pH = 3 und Raumtemperatur einige Stunden aufbewahrt. Es bildete sich mit annähernd quantitativer Ausbeute (22) zurück.

#### Spektroskopische Daten der Verbindungen 11, 22 und 23

	UV (in Methanol)		IR (in CHCl <sub>3</sub> )
	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	$\lambda_{\max}$ [ $\mu$ ]
(11)	217 256 333	18 300 8 200 4 400	6,15 6,37
(22)	218 255 334	19 000 8 400 4 500	2,88 3,00 6,12 6,19 6,35
(23)	240–242 289–291	8 200 1 700	5,70 5,95 6,28

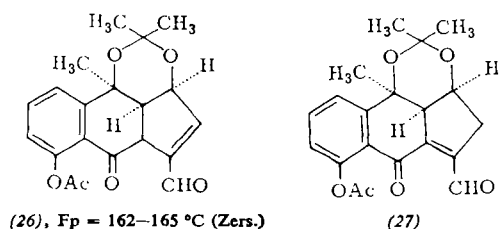
Zur Entfernung von C-3 und C-4 wurde (11) in sein Acetat (23) übergeführt und dieses mit Kaliumchlorat und katalytischen Mengen Osmiumtetroxyd [14] zum Gemisch der beiden isomeren cis-Glykole (24) oxydiert. Oxydation dieser Glykole mit Bleitetraacetat ergab mit guter Ausbeute den kristallisierten Dialdehyd (25).



#### Spektroskopische Daten

	UV (in Methanol)		IR (in CHCl <sub>3</sub> )
	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	$\lambda_{\max}$ [ $\mu$ ]
(24)	241 288–290	9 100 1 800	2,85 5,70 5,95 6,28
(25)	241 287–289	6 600 1 600	3,55 3,68 5,72 5,82 5,95 6,28

Als nächstes hatten wir den Dialdehyd (25) zu (26) zu cyclisieren, ohne die Doppelbindung zu isomerisieren, da anderenfalls die für weitere Arbeiten unbrauchbare Verbindung (27) entstanden wäre. Als wir den Dialdehyd (25) unter schonenden Bedingungen mit Piper-



[14] K. A. Hofmann, O. Ehrhart u. O. Schneider, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 1657 (1913).

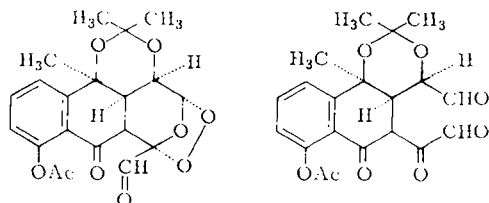
idiniumacetat in Benzol behandelten, erhielten wir bereits nach zwei Stunden (26) neben Verharzungsprodukten mit weniger als 1 % Ausbeute. Von der Annahme ausgehend, daß mit Piperidiniumacetat katalysierte „Aldol-Kondensationen“ möglicherweise nicht über

Spektroskopische Daten der Verbindung 26

	UV (in Methanol)		IR (in CHCl <sub>3</sub> )
	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	$\lambda_{\max}$ [ $\mu$ ]
(26)	247–248	7600	3,65
	290–292	1800	5,70
			5,90
			6,18

Aldole sondern über Mannich-Basen verlaufen, versuchten wir eine Cyclisierung mit Triäthylammoniumacetat zu erzielen. Dabei erhielten wir in wesentlich langsamerer Reaktion (36 Stunden in siedendem Benzol) die Verbindung (26) mit 20 % Ausbeute neben wenig Verharzungsprodukten, Aldolen und Ausgangsmaterial. Cyclisierungsversuche mit dem Acetat des Endoäthylenpiperazins ergaben bei gleicher Reaktionszeit etwa die gleiche Ausbeute an (26), weniger Aldole und Ausgangsmaterial und dafür erhebliche Mengen des Isomerisierungsproduktes (27). Überraschenderweise erhielten wir (26) mit guter Ausbeute, als wir den Dialdehyd (25) nur 20 min in siedendem Benzol mit dem Acetat des Endoäthylen-diamins behandelten, dem 5 % Piperidiniumacetat beigemischt worden waren. Unter diesen Bedingungen wurden kein Ausgangsmaterial, keine Aldole und kein Isomerisierungsprodukt sondern nur (26) und wenig Verharzungsprodukte isoliert. Diese überraschende Beschleunigung der Reaktion deuten wir so, daß der Dialdehyd (25) mit den katalytischen Mengen Piperidin zunächst das Salz der entsprechenden Mannich-Base bildet, aus der mit dem großen Überschuß an Endoäthylenpiperazin schnell Piperidin eliminiert wird, das wieder für die Mannich-Kondensation zur Verfügung steht.

Die Verbindung (26) ließ sich schließlich mit sehr guter Ausbeute in das kristallisierte Ozonid (28) überführen, das bei der Reduktion mit Ascorbinsäure ein Tautomerengemisch der Verbindung (29) lieferte.



(28), Fp = 104 °C (Zers.)

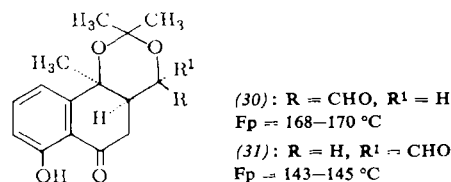
(29), Fp = 126–130 °C

Die Verbindung (29) erfüllt alle Voraussetzungen für eine Entfernung der C-Atome 3 und 4 des ehemaligen Hexahydroanthracen-Gerüsts: bei schonender Behandlung mit Sodalösung wird die  $\alpha$ -Ketoaldehyd-Seitenkette abgespalten, wobei der Aldehyd (30) entsteht.

Spektroskopische Daten der Verbindungen 28 und 29

	UV (in Äther)		IR (in CHCl <sub>3</sub> )
	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	$\lambda_{\max}$ [ $\mu$ ]
(28)	244–245	6900	5,70
	289–291	1700	5,78
			5,97
			6,28
	UV (in 0,01 N methanol. NaOH)		
	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	
(29)	220	23 800	5,70
	250	11 800	6,09
	348–352	11 500	6,20
			6,28

Durch etwas energischere Einwirkung von Alkali kann dieser teilweise zu (31) isomerisiert werden.



Spektroskopische Daten

	UV (in Methanol)		IR (in CHCl <sub>3</sub> )
	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	$\lambda_{\max}$ [ $\mu$ ]
(30)	258–259	8300	5,80
	335	3900	6,15
(31)	258	9400	5,78
	335	4500	6,12

Die Reaktion zur Darstellung der stickstoffhaltigen Verbindung (8) haben Dr. Günter Grethe und Dr. Werner Rogalski ausgearbeitet. Erste Versuche in der Terramycin-Reihe unternahmen Dr. Hans Schäfer und Dr. Peter Schmidt. Der größte Teil der hier beschriebenen Ergebnisse entstammt der Arbeit von Dr. Götz Hardtmann und Frau Brigitte Hardtmann. Die Untersuchungen wurden in großzügiger Weise vom Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, den National Institutes of Health (grant no 484 -3719) und der Farbwerke Hoechst AG unterstützt, denen allen bestens gedankt sei.

Eingegangen am 16. August 1962 [A 236]