

Synthese eines Thiotetramycin-Isomers

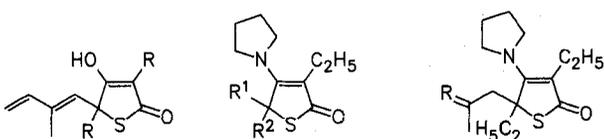
Synthesis of a Thiotetramycin Isomer

Hans-Dietrich Stachel* und Anton Fendl

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,
Sophienstraße 10, D-8000 München 2

Eingegangen am 15. Februar 1988

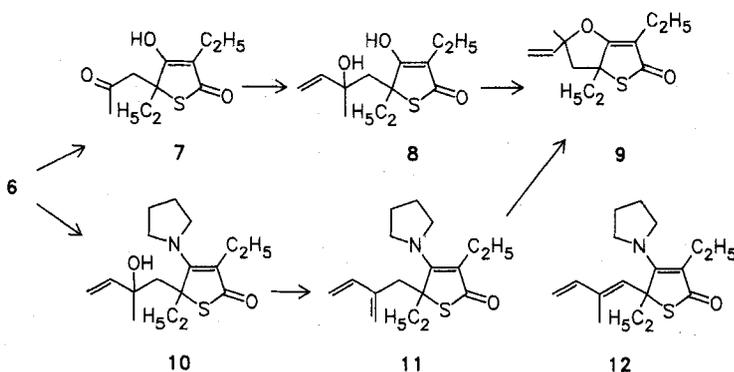
Thiolactomycin (**1a**) und Thiotetramycin (**1b**) sind strukturell interessante Antibiotika^{1, 2}. Vor kurzem wurde die Totalsynthese von **1a** beschrieben², ausgehend von 3,5-Dimethylthiophen-2,4-dion, das aus einer offenkettigen Vorstufe synthetisiert wurde. 3,5-Dialkylierte Thiophendione (3,5-Dialkylthiotetronsäuren) können, wie von uns beschrieben, allgemein durch regioelektrive Alkylierung von Thiotetronsäuren hergestellt werden³, so daß ein variabler Weg zur Gewinnung von Analogen der genannten Antibiotika offensteht.



1a: R = CH₃ **2:** R¹, R² = H **5:** R = N-O-CH₂C₆H₅
1b: R = C₂H₅ **3:** R¹ = C₂H₅, R² = H **6:** R = O
4: R¹, R² = CH₃CH

Unsere Versuche zur Synthese von Thiotetramycin und ähnlichen Verbindungen gingen aus von α -Ethylthiotetronsäure, dessen Enamin **2** zur Diethylverbindung **3** umgesetzt wurde. Da die notwendige Isoprenylierung in γ -Stellung direkt nicht gelingt², muß die Einfügung dieser Gruppe in Stufen erfolgen. Dazu wird das Lithiumsalz von **3** zunächst mit Jodacetone umgesetzt. Hierbei entsteht die erwartete Trialkylverbindung **6** jedoch nur in schlechter Ausbeute. Hauptprodukt ist überraschenderweise die Ethylidenverbindung **4**. Die Bildung dieser Verbindung läßt sich vermeiden, wenn man statt Jodacetone dessen O-Benzoyloxim verwendet. Man erhält das Oxim **5**, das in guter Gesamtausbeute stufenweise in die gewünschten Ketone **6** und **7** übergeführt werden kann. Die Verlängerung der Seitenkette um 2 C-Atome gelingt durch Umsetzung von **7** mit Vinylmagnesiumbromid zu **8**; die Thiolactongruppierung stört dabei offenbar nicht. Dehydratisierung von **8** sollte zu Thiotetramycin **1b** führen. Tatsächlich isolierten wir bei Versuchen mit Säuren oder Thionylchlorid jedoch die Verbindung **9**, das bisher noch nicht beschriebene bicyclische Isomer von **1b**.

Führt man die Seitenkettenverlängerung mit Vinylmagnesiumbromid auf der Stufe des Enamins **6** durch, so erhält man, ebenfalls ohne Störung durch die Thiolactongruppierung, den Alkohol **10**. Mit Thionylchlorid/Pyridin erfolgt glatte Dehydratisierung. Das erhaltene Dien hat jedoch nicht die erwartete Struktur **12**, wie das Fehlen eines Methyl-Singulets im NMR zeigt. Es muß daher das isomere Dien **11** vorliegen. Bei der sauren Hydrolyse des Enamins **11** entsteht das isomere Thiotetramycin **9**.



Experimenteller Teil

3-Ethyl-2,5-dihydro-4-pyrrolidino-2-thiophenon (**2**)

2.88 g (20 mmol) 3-Ethyl-Thiotetronsäure³ werden mit 2.1 g (30 mmol) Pyrrolidin in 8 ml Toluol 12 h am Wasserabscheider erhitzt. Man dampft das Flüchtige i. Vak. ab und kristallisiert aus Isopropanol um. Farblose Kristalle, Schmp. 79 °C (aus Diisopropylether/Isopropanol), Ausb. 2.88 g (59 %). C₁₀H₁₅NOS (197.3) Ber. C 60.9 H 7.66 N 7.1 S 16.3 Gef. C 60.9 H 7.50 N 7.1 S 16.3 Mol.-Masse 197 (ms). – IR (KBr): 2960; 2870; 1638; 1562; 1545 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.8 (s; 2H), 3.74–3.38 (m; 4H), 2.45 (q; 2H); 2.15–1.8 (m; 4H), 1.03 (t; 3H).

2,5-Diethyl-2,5-dihydro-4-pyrrolidino-2-thiophenon (**3**)

Zu einer Lösung von 280 mg (2.5 mmol) Lithiumdiisopropylamid (LDA) in 15 ml THF unter N₂ spritzt man bei 0 °C durch ein Gummiseptum 495 mg (2.5 mmol) **2** in 3 ml THF, kühlt die Lösung nach 45 min auf –30 °C und gibt 390 mg (2.5 mmol) Ethyliodid zu. Die langsam auf Raumtemp. erwärmte Lösung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird mit etwa 10 ml NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Gelblich-orange Kristalle, Schmp. 53 °C (aus Diisopropylether), Ausb. 400 mg (71 %). C₁₂H₁₉NOS (225.3) Ber. C 64.0 H 8.5 N 6.2 S 14.2 Gef. C 63.7 H 8.54 N 6.5 S 14.2 Mol.-Masse 225 (ms). – IR (KBr): 2960; 2930; 2870; 1645; 1560 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.01 (dd; 1H; J = 10/4 Hz), 3.79–3.46 (m; 4H), 2.46 (q; 2H), 2.5–1.4 (m; 2H), 2.15–1.8 (m; 4H), 1.03 (t; 6H).

3-Ethyl-5-ethyliden-2,5-dihydro-4-pyrrolidino-2-thiophenon (**4**)

Die Verbindung entsteht bei der Herstellung von **6** nach Methode I. Gelbliches Öl, Sdp. 150 °C/0.1 Torr, Ausb. 375 mg (53 %). C₁₂H₁₇NOS (223.3) Ber. C 64.5 H 7.67 N 6.3 S 14.4 Gef. C 64.6 H 8.0 N 6.0 S 14.0 Mol.-Masse 223 (ms). – IR (KBr): 2960; 2930; 2870; 1715; 1670–1600 (breit); 1580–1500 (breit) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.55 (q; 1H; J = 7 Hz), 3.86–3.55 (m; 4H), 2.55 (q; 2H), 2.11–1.8 (m; 4H), 1.95 (d; 3H; J = 7 Hz), 1.04 (t; 3H).

5-(2-Benzoyloxyiminopropyl)-3,5-diethyl-2,5-dihydro-4-pyrrolidino-2-thiophenon (5)

Die Herstellung erfolgt analog **3** aus 2.5 mmol LDA in 15 ml THF mit 563 mg (2.5 mmol) **3** und 720 mg (2.5 mmol) Iodaceton-O-benzyloxim⁴⁾. Reinigung über Kieselgelsäule (Elution mit Chloroform). Gelbliches Öl, Sdp. 240 °C/0.1 Torr, Ausb. 795 mg (80 %). C₂₂H₃₀N₂O₂S (386.6) Ber. C 68.4 H 7.82 N 7.3 S 8.3 Gef. C 68.3 H 8.05 N 7.0 S 8.4 Mol.-Masse 386 (ms). – IR (KBr): 2970; 2940; 2880; 1650; 1565 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 und 7.38 (2s; 5H; E/Z Isomere, 6:4), 5.13 (s; 2H), 3.95–3.2 (m; 4H), 3.05 (d; 1H; J = 11 Hz), 2.8 (d; 1H; J = 11 Hz), 2.7–1.43 (m; 8H), 2.08 (s; 3H), 1.3–0.7 (m; 6H).

3,5-Diethyl-2,5-dihydro-5-(2-oxopropyl)-4-pyrrolidino-2-thiophenon (6)

I. Aus 560 mg (2.5 mmol) **3** wird analog **3** mit LDA/THF das Li-Salz hergestellt. Nach Zugabe von 460 mg (2.5 mmol) Iodaceton⁴⁾ und 1 h Reaktionszeit bei Raumtemp. wird ebenfalls wie bei **3** aufgearbeitet. Als Nebenprodukt tritt Verbindung **4** auf. Trennung über Kieselgelsäule (Elution mit Diethylether). Rf **4**: 0.86; Rf **6**: 0.56. Ausb. 245 mg (35 %). – II.⁴⁾ 770 mg (2 mmol) **5** werden in einer Mischung von 8 ml THF, 0.8 ml 35proz. Formaldehyd-Lösung und 1.5 ml konz. HCl 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 15 ml Eiswasser wird mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen der org. Phase wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt (Elution mit Diethylether). Ausb. 450 mg (80 %). – Farbloses Öl, Sdp. 180 °C/0.1 Torr. C₁₅H₂₄NO₂S (282.4) Ber. C 63.8 H 8.57 N 5.0 S 11.4 Gef. C 63.8 H 8.42 N 5.1 S 11.2 Mol.-Masse 283 (ms). – IR (KBr): 2960; 2925; 2870; 1715; 1635; 1560; 1540 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.74–3.38 (m; 4H), 3.3 (d; 1H; J = 16 Hz), 2.95 (d; 1H; J = 16 Hz), 2.58–1.75 (m; 8H), 2.2 (s; 3H), 1.17–0.7 (2t; 6H).

3,5-Diethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-(2-oxopropyl)-2-thiophenon (7)

280 mg (1 mmol) **6** werden mit einer Mischung aus 1.5 ml konz. HCl und 1.5 ml H₂O in 3 ml Dioxan 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des org. Lösungsmittels wird mit Wasser verdünnt und mit Methylchlorid extrahiert. Man trocknet über Na₂SO₄, destilliert das Methylchlorid ab und reinigt den Rückstand über eine Kieselgelsäule (Elution mit Chloroform). Gelbliches Öl, Sdp. 200 °C/0.1 Torr, Ausb. 140 mg (62 %); schwache FeCl₃-Reaktion. C₁₁H₁₆O₃S (228.3) Ber. C 57.9 H 7.06 S 14.0 Gef. C 57.9 H 6.98 S 13.9 Mol.-Masse 228 (ms). – IR (KBr): 3500–2600 (breit); 2960; 2930; 1720; 1660–1550 (breit) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.5 (d; 1H; J = 18 Hz), 3.12 (d; 1H; J = 18 Hz), 2.3 (s; 3H), 2.48–1.65 (2q; 4H), 1.28–0.61 (2t; 6H).

3,5-Diethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-(2-hydroxy-2-methyl-3-butenyl)-4-pyrrolidino-2-thiophenon (8)

145 mg (6 mmol) Mg-Späne werden unter N₂ in 6 ml wasserfreiem THF vorgelegt. Dazu tropft man zunächst 10 mg Ethylbromid als „Starter“ und anschließend die Lösung von 640 mg (6 mmol) Vinylbromid in 6 ml THF. Man rührt ca. 2 h, bis sich das Mg aufgelöst hat, kühlt die Lösung auf 0 °C und gibt 456 mg (2 mmol) **7** in 5 ml THF zu. Nach 4 h Reaktion bei Raumtemp. wird mit einem Überschuß an gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden gegen NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Farblose Nadeln, Schmp. 47 °C (aus Methanol), Ausb. 384 mg (75 %). C₁₃H₂₀O₃S (256.4) Ber. C 60.9 H 7.86 S 12.5 Gef. C 61.2 H 7.62 S 12.4 Mol.-Masse 256 (ms). – IR (KBr): 3600–3200; 2985; 2965; 2880; 1700; 1685; 1635; 1625 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.09 (dd; 1H; J = 10/17 Hz), 5.15 (dd; 1H; J = 17/2 Hz), 5.0 (dd; 1H; J = 10/2 Hz), 3.1–1.6 (m; 6H), 1.53 (s; 3H), 1.35–0.85 (m; 6H).

3a,6-Diethyl-3a,3-dihydro-2-methyl-2-vinyl-2H,5H-thienol[3,2-b]furan-5-on (9)

I. 325 mg (1 mmol) **8** werden in 5 ml trockenem Toluol mit 500 mg wasserfreiem Na₂SO₄ und 250 mg Oxalsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren wird die flüssige Phase i. Vak. zur Trockene eingedampft. Man löst den Rückstand in Methylchlorid und extrahiert dreimal mit NaHCO₃-Lösung. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Die Reinigung geschieht über eine Kieselgelsäule (Elution mit Diisopropylether). Ausb. 135 mg (53 %). – II. 291 mg (1 mmol) **11** werden in einer Mischung aus 1.5 ml konz. HCl und 1.5 ml H₂O in 3 ml Dioxan 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des org. Lösungsmittels i. Vak. wird mit Wasser verdünnt und mit Methylchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen reinigt man sc. Ausb. 50 mg (20 %). Farbloses Öl, Sdp. 140 °C/0.1 Torr. C₁₃H₁₈O₂S (238.4) Ber. C 65.5 H 7.61 S 13.5 Gef. C 65.8 H 7.68 S 13.7 Mol.-Masse 238 (ms). – IR (KBr): 2950; 2910; 2865; 1740; 1685; 1650 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.07 (dd; 1H; J = 19/8 Hz), 5.38 (dd; 1H; J = 8/3 Hz), 5.2 (dd; 1H; J = 19/3 Hz), 2.43 (s; 2H), 1.82 (s; 3H), 2.62–1.42 (m; 4H), 1.25–0.6 (m; 6H).

3,5-Diethyl-2,5-dihydro-5-(2-hydroxy-2-methyl-3-butenyl)-4-pyrrolidino-2-thiophenon (10)

Die Herstellung erfolgt analog **8** aus 73 mg (3 mmol) Mg-Spänen, 320 mg (3 mmol) Vinylbromid und 565 mg (2 mmol) **6** in 5 ml THF. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt über eine Kieselgelsäule (Elution mit Diethylether). Gelbliches Öl, Sdp. 210 °C/0.1 Torr, Ausb. 420 mg (65 %). C₁₇H₂₇NO₂S (309.5) Ber. C 66.0 H 8.79 N 4.5 S 10.4 Gef. C 65.7 H 8.42 N 4.4 S 10.1 Mol.-Masse 309 (ms). – IR (KBr): 3600–3200 (breit); 2970; 2950; 2880; 1705; 1640; 1620; 1545 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.9 (dd; 1H; J = 19/8 Hz), 5.2 (dd; 1H; J = 19/2 Hz), 4.98 (dd; 1H; J = 8/2 Hz), 3.86–3.38 (m; 4H), 3.10–2.66 (breit; 1H), 2.55–1.80 (m; 8H), 2.39 (s; 2H), 1.31 (s; 3H), 1.2–0.7 (2t; 6H).

3,5-Diethyl-2,5-dihydro-5-(2-methylen-3-butenyl)-4-pyrrolidino-2-thiophenon (11)

310 mg (1 mmol) **10** werden in 5 ml trockenem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 475 mg (4 mmol) Thionylchlorid versetzt. Nach 30 min Reaktionsdauer wird auf Eis gegossen und mit Methylchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen der org. Phase erfolgt die Reinigung über eine Kieselgelsäule (Elution mit Chloroform). Gelbliches Öl, Sdp. 185 °C/0.1 Torr, Ausb. 220 mg (76 %). C₁₇H₂₅NOS (291.5) Ber. C 70.1 H 8.65 N 4.8 S 11.0 Gef. C 69.9 H 8.52 N 4.6 S 10.7 Mol.-Masse 291 (ms). – IR (KBr): 2950; 2910; 2850; 1635; 1545 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.2 (dd; 1H; J = 10/18 Hz), 5.75–4.55 (m; 4H), 3.88–3.36 (m; 4H); 2.88 (s; 2H), 2.68–1.68 (2q; 4H), 2.15–1.68 (m; 4H), 1.2–0.5 (2t; 6H).

Literatur

- 1 a) S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, R. Iwata, Y. Takahashi, H. Shimizu und H. Tanaka, *J. Antibiotics* **36**, 109 (1983).
- b) S. Miyakawa, K. Suzuki, T. Noto, Y. Harada und H. Okazaki, *J. Antibiotics* **35**, 411 (1982).
- 2 C.-L. Wang und J. M. Salvino, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 5243.
- 3 H.-D. Stachel und A. Fendl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 439 (1988).
- 4 T. Severin und H. Lerche, *Synthesis* **1982**, 305.

[KPh 467]