

Chemie der Pleuromutiline, VII.
Basisch induzierte transanulare 1,4-Hydridverschiebung in
8-substituierten Pleuromutilinderivaten

Heinz Berner*, Hermann Vypel und Gerhard Schulz

Sandoz-Forschungsinstitut, A-1235 Wien, Österreich

(Eingegangen 25. November 1982. Angenommen 9. Dezember 1982)

Basic Induced Transanular 1,4-Hydrids Shift in 8-Substituted Pleuromutilin Derivatives

The syntheses of the pleuromutilin derivatives **12** and **16** are described. Both compounds on treatment with base rearrange to the isomeric ketol **13**. The results of the deuteration experiment as well as the kinetic measurements are in agreement with the hypothesis of an intramolecular 1,4-hydride shift.

(Keywords: Ketol-isomerization; Tricyclic diterpene)

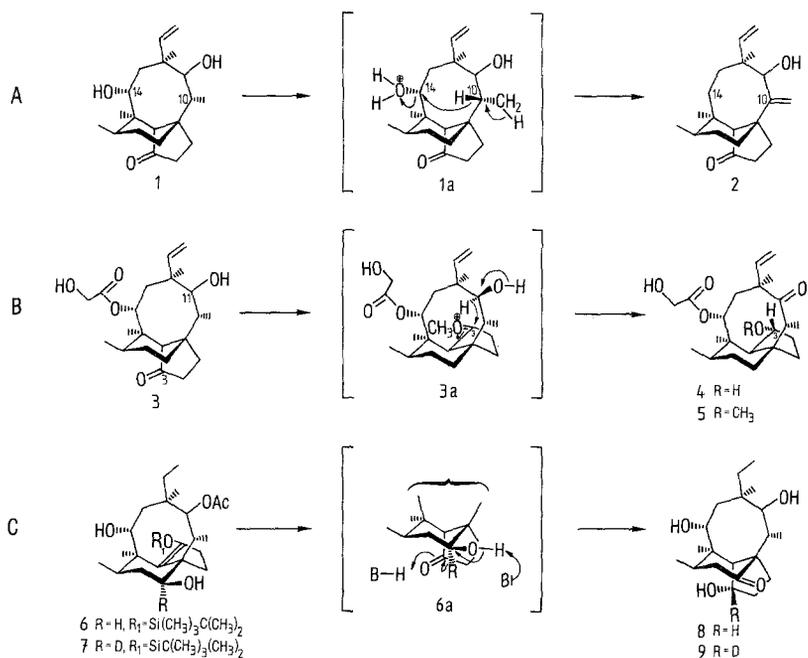
Einleitung

Das tricyclische Kohlenstoffgerüst des Diterpens Pleuromutilin (**3**) bietet ideale Voraussetzungen für eine Vielfalt transanularer Wechselwirkungen: *Nägeli*¹ berichtete 1961 über eine 1,5-Hydridwanderung zwischen den C-Atomen 10 und 14, die unter stark sauren Bedingungen abläuft (Schema A). In einer vorangegangenen Arbeit berichteten wir über einen weiteren 1,5-Hydridtransfer², der ebenso unter stark sauren Bedingungen zwischen den C-Atomen 3 und 11 zu beobachten ist (Schema B). In beiden Fällen verläuft die Reaktion über ein intermediär auftretendes Carboniumion (**1 a**, **3 a**), das sich in einem Fall als Alken (**2**), im anderen als Methyläther (**5**) stabilisiert*. In dieser Arbeit nun beschreiben wir einen basisch induzierten 1,4-Hydridtransfer zwischen den C-Atomen 3 und 8 (Schema C, **6** → **6 a** → **8**):

Alkalimetallsalze von Hydroxyketonen (Ketole) isomerisieren durch intramolekulare Hydridübertragung zwischen den Sauerstoff-

* Die 3-Hydroxyverbindung **4** ist nicht isolierbar.

tragenden C-Atomen³⁻⁵. Dieser Reaktionstyp, dessen intermolekulares Pendant die *Meerwein-Ponndorf-Oppenauer*-Reaktion darstellt, wurde mit einigen Ausnahmen⁶ vor allem an cyclischen Systemen beobachtet. Die Reaktivität dieser Ketolsalze wird nicht nur durch eine mögliche sterische Entspannung⁷ des Kohlenstoffgerüsts, sondern maßgeblich auch durch ihr Aggregationsverhalten und die Art des Ionenpaares⁸ bestimmt.



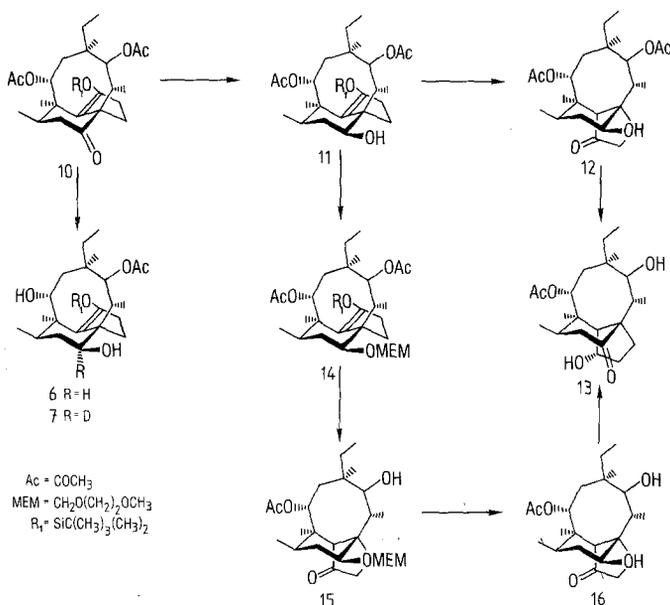
Ergebnisse und Diskussion

Das Diketon **10**⁹, dessen 3-Ketogruppe als Silylenolether geschützt ist, läßt sich mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ zur 8- β -Hydroxyverbindung **11** stereoselektiv reduzieren. Die nachfolgende Spaltung des Enolethers mit Bu_4NF führt zum Keton **12**, das in der thermodynamisch stabilen *AB-cis*-Konfiguration² vorliegt. Im Laufe der selektiven Verseifung der 11-Acetoxygruppierung (**12** \rightarrow **13**)* tritt nun gleichzeitig eine basisch indu-

* Für Verbindungen dieser Substanzklasse, die auf ihre antibakterielle Wirksamkeit geprüft werden, ist erfahrungsgemäß^{10,11} eine freie Hydroxylgruppe in Stellung 11 erforderlich.

zierte Ketol-Isomerisierung zwischen den C-Atomen 3 und 8 auf. Man gelangt somit nicht zur gewünschten Verbindung **16**, sondern erhält das Isomerisierungsprodukt **13**. Schützt man hingegen die 8- β -Hydroxylgruppe als Acetal (*MEM*-Gruppierung)¹² und spaltet dieses nach dem Verseifungsschritt (**14** \rightarrow **15**) unter neutralen Bedingungen [(CH₃)₃SiI], so erhält man in guten Ausbeuten das Ketol **16**. Dieses wiederum läßt sich unter alkalischen Bedingungen ebenso wie **12** zur thermodynamisch stabilen Ketolform **13** isomerisieren.

Die üblicherweise leicht verlaufenden Hydridumlagerungen sind 1,2-, 1,3- und 1,5-Übergänge in 7,8- und höhergliedrigen Ringen. Hier werden die für den Übergang günstigen Konformationen über sehr niedrige Energieschwellen erreicht¹³. Bei weitem seltener sind 1,4-Übergänge, welche vornehmlich bei Ketolen mit starren Konformationen anzutreffen sind. Aus *ab initio*-Rechnungen weiß man, daß bei solchen Verbindungen Wasserstoff und Carbonyl-Kohlenstoff nicht weiter als 1,9 Å voneinander entfernt sind^{14,15}.



Die oben erwähnte *cis*-Anellierung von 5- und 6-Ring bringt den 8- α -Wasserstoff und das Kohlenstoffatom 3 zwangsläufig in eine für den Hydridübergang günstige Lage (1,8 Å nach *Dreiding*-Modellen). Markiert man nun die 8- α -Position mit Deuterium und unterwirft diese Verbindung (**7**) den Bedingungen der Umlagerung, so findet man im

Reaktionsprodukt **9** das Deuterium in Position 3- β wieder. Verbindung **7** erhält man in mäßigen Ausbeuten durch Reduktion des Ketons **10** mit $\text{Li}(\text{Et})_3\text{BD}^{16}$.

Dieses Deuterierungsexperiment ist allerdings noch kein hinreichender Beweis für den intramolekularen Übergang des Hydrids. Die Möglichkeit eines bimolekularen Mechanismus mit zwei aufeinander folgenden intermolekularen Schritten wäre ebenso zu diskutieren. Diese Frage ließ sich mit der Bestimmung der Reaktionsordnung des Isomerisierungsschrittes **16** \rightarrow **13** klären: Die NMR-spektroskopisch bestimmten Daten der Kinetik weisen eindeutig auf eine Reaktion 1. Ordnung (siehe Abbildung) und somit auf einen unimolekularen Mechanismus der 1,4-Hydridverschiebung.

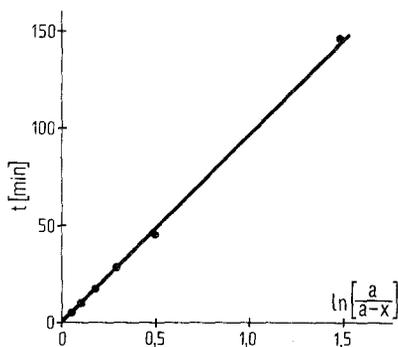


Abb. 1

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte ($^{\circ}\text{C}$) wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurden Kieselgel (0,05–0,2 mm, Merck) sowie die Kieselgel-Fertigsäulen (Type A, B und C, Merck) verwendet. Als Dosierungspumpe für die Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie diente die CFG-Duramat-Membranpumpe (Pro-Minent electronic, Typ 1001 SC + Duramat Pulsationsdämpfer).

Unter üblicher Aufarbeitung verstehen wir: Extraktion der wäßrigen Phase mit Essigester, Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 und Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum. Die Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer 421 (Perkin-Elmer), den NMR-Spektrometern WH-90 DS (Bruker) sowie HA-100 (Varian) und dem Massenspektrometer CH-7 (Varian-MAT) aufgenommen. Die NMR-Daten wurden in δ -Werten (*TMS* als innerer Standard) angeführt.

Als Abkürzungen werden verwendet: *T* = Toluol, *E* = Essigsäureethylester, *M* = Methanol, *C* = Chloroform.

11-Acetoxy-3-(t-butyl-dimethylsilyloxy)-8,14-dihydroxy-8 α -d-mutila-3-en (7)

1,0 g (1,87 mmol) **10** werden in 5 ml absol. *THF* gelöst und bei 0°C mit 3,9 ml (3,9 mmol) einer 1 *M* Li(C₂H₅)₂BD-Lösung in *THF* versetzt. Nach 1 h gießt man auf 2,5 ml D₂O und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (*H/E* = 2:1) erhält man 120 mg (13%) **7**.

NMR (CDCl₃): 4,61 (d, 1 H, H₁₁, *J*_{H₁₁,H₁₀} = 5,6 Hz), 4,16 (m, 1 H, H₁₄), 2,08 (s, 1 H, COCH₃).

IR (KBr): 3 500 (OH), 1 700 (CO), 1 635 cm⁻¹.

MS (70 eV, 90°) *m/e* (%): 493 (4,9, *M*), 434 (10,4 *M*-CH₃COOH), 296 (56,04)*, 73 (100).

3,11,14-Trihydroxymutilan-8-on (8)

100 mg (0,23 mmol) **6** werden in 5 ml 5% methanol. NaOH gelöst und 72 h bei 25°C gerührt. Man gießt auf Wasser, arbeitet wie üblich auf und erhält nach Chromatographie über Kieselgel 20 mg (25,8%) **8**.

NMR (CDCl₃): 4,49 (dd, 1 H, H₁₄, *J*_{H₁₄,OH} = 6,5 Hz, *J*_{H₁₄,H₁₃} = 8 Hz), 4,16 (m, 1 H, H_{3 β}); 3,47 (dd, 1 H, H₁₁, *J*_{H₁₁,H₁₀} = 7,5 Hz, *J*_{H₁₁,OH} = 5,3 Hz), 1,11 (s, 3 H, CH₃), 1,08 (d, 3 H, CH₃, *J* = 3,7 Hz), 0,72 (d, 3 H, CH₃, *J* = 7,2 Hz).

IR (KBr): 1 680 (CO), 1 570 cm⁻¹.

MS (70 eV, 90°) *m/e* (%): 320 (7,4, *M*), 302 (8,4, *M*-H₂O), 276 (7,8), 221 (17,4), 180 (43,2), 163 (57,2), 43 (100).

3,11,14-Trihydroxy-3 β -d-mutilan-8-on (9)

50 mg (0,1 mmol) **7** werden in 2,5 ml 5% methanol. NaOH gelöst und 6 Tage bei 25°C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung chromatographiert man über Kieselgel (*H/E* = 2:1) und erhält 35 mg **9**.

NMR (CDCl₃): 4,6 (dd, 1 H, H₁₄, *J*_{H₁₄,OH} = 6,8 Hz, *J*_{H₁₄,H₁₃} = 8,7 Hz), 3,49 (dd, 1 H, H₁₁, *J*_{H₁₁,H₁₀} = 7,2 Hz, *J*_{H₁₁,OH} = 6,3 Hz), 1,21 und 1,13 (s, s, 2 \times 3 H, 2 \times CH₃), 1,08 (d, 3 H, CH₃, *J* = 7 Hz), 0,72 (d, 3 H, CH₃, *J* = 7 Hz).

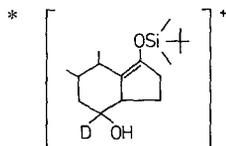
IR (KBr): 3 400, 1 685 cm⁻¹.

MS (70 eV, 120°) *m/e* (%): 321 (8,7, *M*), 303 (2,7, *M*-H₂O), 222 (26,9), 181 (37,1), 164 (72,4), 43 (100).

11,14-Bis-acetoxy-8-hydroxy-3-(t-butyl-dimethylsilyloxy)mutila-3-en (11)

a) Zn(BH₄)₂-Reduktion von **10**⁹.

b) Zu einer Lösung von 2,68 g (5 mmol) **10** in 35 ml absol. *THF* tropft man bei 0°C langsam 15 ml (15 mmol) einer 1-*M*-Lösung von Li(C₂H₅)₂BH in *THF* zu. Man läßt noch 1 h bei 0°C rühren und arbeitet dann wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (*H/E* = 3:1) erhält man 1,5 g (55%) **11**. IR- und NMR-Spektrum sind mit dem auf anderem Weg erhaltenen Produkt identisch.



11,14-Bis-acetoxy-8-hydroxy-mutilan-3-on (12)

600 mg (1,12 mmol) **11** werden in 15 ml absol. *THF* gelöst und mit 1,2 ml (1,2 mmol) einer 1-*M*-Lösung von $(C_4H_9)_4N^+F^-$ in *THF* versetzt. Man rührt 1 h bei 25 °C, gießt dann auf ges. NaCl-Lösung und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (*H/E* = 2:1) erhält man 430 mg (91%) **12**.

NMR ($CDCl_3$): 5,92 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 5,6$ Hz), 4,85 (d, 1 H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 6,8$ Hz), 3,62–3,38 (m, 1 H, $H_{8\alpha}$), 2,77 (dq, 1 H, H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 7,5$ Hz, $J_{H_{10},H_{11}} = 6,8$ Hz), 2,3 (s, 1 H, H_4), 2,12 und 2,02 (s, s, 2×3 H, $2 \times COCH_3$), 1,48 (s, 3 H, CH_3), 1,15 (d, 3 H, CH_3 , $J = 7,5$ Hz), 0,86 (s, 3 H, CH_3), 0,81 (d, 3 H, CH_3 , $J = 7$ Hz).

IR (KBr): 3560 (OH), 1730 (CO), 1710 (CO) cm^{-1} .

MS (70 eV, 50°), *m/e* (%): 362 (15,3, *M-CH_3COOH*), 302 (13,5, *M-2CH_3COOH*), 292 (23,06), 181 (100), 179 (98).

14-Acetoxy-3,11-dihydroxy-mutilan-8-on (13)

a) 100 mg (0,173 mmol) **11** werden in 5 ml 5% methanol. NaOH gelöst und 18 h bei 25 °C gerührt. Anschließend gießt man auf Wasser und erhält nach üblicher Aufarbeitung 76 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (*H/E* = 4:1) chromatographiert wird: 27 mg (41%) **13**.

b) 100 mg (0,23 mmol) **12** werden analog zu a) umgesetzt. Nach Chromatographie über Kieselgel (*H/E* = 4:1) erhält man 50 mg (55,5%) **13**.

c) Aus 100 mg (0,26 mmol) **16** erhält man nach Chromatographie 60 mg (60%) **13**.

NMR ($CDCl_3$): 5,89 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 8,3$ Hz), 4,16 (m, 1 H, $H_{3\beta}$), 3,48 (m, 1 H, H_{11}), 2,04 (s, 3 H, $COCH_3$).

IR ($CHCl_3$): 3600 (OH), 1720 (CO), 1695 (CO) cm^{-1} .

MS (70 eV, 140°), *m/e* (%): 380 (0,81, *M*), 363/362 (9,1/5,3), *M-OH/M-H_2O*), 320 (33,7, *M-CH_3COOH*), 303/302 (59,3/47,3), 43 (100).

*11,14-Bis-acetoxy-3-(*t*-butyl-dimethylsilyloxy)-8-(methoxyethoxy-methoxy)-mutila-3-en (14)*

510 mg (0,95 mmol) **11** werden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 187 mg (1,5 mmol) Methoxy-ethoxy-methylchlorid und 194 mg (1,5 mmol) Di-isopropyl-ethylamin versetzt und 4 Tage bei 25 °C gerührt. Man gießt auf Wasser und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (*H/E* = 4:1) erhält man 430 mg (72,6%) **14**.

NMR ($CDCl_3$): 5,41 (d, 2 H, H_{14} , $J_{H_{13},H_{14}} = 8,1$ Hz), 4,68 (d, 2 H, $-O-CH_2-O$), 4,6 (d, 1 H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 5$ Hz), 3,7–3,5 (m, 5 H, $H_{8\alpha}$ und $O-CH_2-CH_2-O-$), 3,4 (s, 3 H, OCH_3), 2,05 und 1,98 (s, s, 2×3 H, $2 \times COCH_3$).

IR ($CHCl_3$): 1720, 1638, 1460 cm^{-1} .

14-Acetoxy-8-(methoxy-ethoxy-methoxy)-11-hydroxy-mutilan-3-on (15)

430 mg (0,69 mmol) **14** werden in 15 ml 5% methanol. NaOH 24 h bei 40° gerührt, dann auf Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man chromatographiert über Kieselgel (*H/E* = 2,5:1) und erhält 130 mg (40,4%) **15**.

NMR ($CDCl_3$): 5,6 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 8,1$ Hz), 4,76 und 4,6 (AB-System, 2 H, OCH_2O , $J_{AB} = 14,4$ Hz), 3,8–3,46 (m, 4 H, OCH_2CH_2O), 3,38 (s, 3 H, OCH_3), 3,35 (m, 1 H, H_{11}), 2,25 (s, 1 H, H_4), 1,98 (s, 3 H, $COCH_3$).

IR ($CHCl_3$): 3500, 1725, 1455 cm^{-1} .

14-Acetoxy-8,11-dihydroxy-mutilan-3-on (16)

Eine Suspension von 200 mg (1,33 mmol) NaI in 3 ml absol. Acetonitril wird mit 0,1 ml (ca. 0,8 mmol) Trimethylchlorsilan versetzt und 5 min bei 25 °C kräftig gerührt. Dann tropft man eine Lösung von 100 mg (0,21 mmol) **14** in 3 ml absol. Acetonitril zu, rührt 10 min und gießt auf Wasser. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie über Kieselgel ($H/E = 1:1$) erhält man 50 mg (61,6%) **16**.

NMR ($CDCl_3$): 5,58 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14}, H_{13}} = 7,6$ Hz), 3,44 (m, 2 H, H_{11} und $H_{8\alpha}$), 2,63 (q, 1 H, H_{10} , $J = 6,3$ Hz), 2,33 (s, 1 H, H_4), 1,99 (s, 3 H, $COCH_3$).

IR ($CHCl_3$): 3 600 (OH), 1 726, 1 459 cm^{-1} .

Kinetische Messung der Ketolisomerisierung 16 → 13

Zu einer Lösung von 45 mg **16** in 0,5 ml $CDCl_3$ fügt man 50 μ l 20% NaOD-Lösung zu und mißt anschließend bei konstanter Temperatur (25 °) die zeitliche Veränderung des NMR-Spektrums: Man verfolgt die Reaktion durch periodische Integration des abnehmenden α -H-Signals (entsprechend $a-x$) und des entstehenden β -H-Signals (entsprechend x). Trägt man $\ln[a/(a-x)]$ gegen die Zeit auf, so ergibt die graphische Analyse eine Reaktion 1. Ordnung mit einer Halbwertszeit von 66,6 min.

Die Analysen entsprachen den geforderten Werten und sind nicht eigens angeführt. Sie wurden von Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie, die Massenspektren von Dr. *A. Nikiforov* und *H. Bieler* am Organisch-chemischen Institut der Universität Wien ausgeführt.

Literatur

- 1 *Nägeli P.*, Zur Kenntnis des Pleuromutilins, Dissertation ETH Zürich, Nr. 4189 (1968).
- 2 *Berner H., Schulz G., Schneider H.*, Tetrahedron **36**, 1807 (1980).
- 3 *Warnhoff E. W.*, Can. J. Chem. **55**, 1635 (1977).
- 4 *Craze G. A., Watt J.*, J. C. S. Chem. Comm. **1980**, 147.
- 5 *Cernik R., Craze G. A., Mills O. S., Watt J.*, J. Chem. Soc. Perkin I **1982**, 361.
- 6 *Warnhoff E. W., Wong M. Y. H., Raman P. S.*, Can. J. Chem. **59**, 688 (1981).
- 7 *Acklin W., Prelog V.*, Helv. Chim. Acta **42**, 1239 (1959).
- 8 *Craze G. A., Watt J.*, Tetrahedron Lett. **23**, 975 (1982).
- 9 *Berner H., Vyplel H., Schulz G., Stuchlik P.*, Chemie der Pleuromutiline IV. Tetrahedron, im Druck.
- 10 *Egger H., Reinshagen H.*, J. Antibiotics **29**, 923 (1976).
- 11 *Egger H., Reinshagen H.*, J. Antibiotics **29**, 915 (1976).
- 12 *Corey E. J., Gras J. L., Ulrich P.*, Tetrahedron Lett. **1976**, 809.
- 13 *Henry R. S., Ridell F. G., Parker W., Watt C. I. F.*, J. Chem. Soc. Perkin II **1976**, 1549 und dort zitierte Literatur.
- 14 *Burqi H. B., Dunitz J. D., Lehn J. M., Wipf G.*, Tetrahedron **30**, 1563 (1974).
- 15 *Burqi H. B., Lehn J. M., Wipf G.*, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 1956 (1974).
- 16 *Brown H. C., Krishnamurthy S.*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 1669 (1973).