

**Chemie der Pleuromutiline, 11. Mitt.¹:
Konfigurationsumkehr der Vinylgruppe am Kohlenstoff 12
durch reversible Retro-En-Spaltung**

Heinz Berner*, Hermann Vypel, Gerhard Schulz und Helmut Schneider

Sandoz-Forschungsinstitut, Wien, Österreich

(Eingegangen 14. Oktober 1985. Angenommen 12. November 1985)

*Inversion of Configuration of the Vinylgroup at Carbon 12 by Reversible Retro-En-
Cleavage*

The reaction of pleuromutilin-22-0-tosylat(2) with *EtZnI* afforded a mixture of the 12-epimeric compounds 2 and 3. A reversible retro-en-reaction of the homoallylic system is discussed as a possible mechanistic pathway. The structure assignment is based on ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopic data.

(*Keywords: Pleuromutilin; Inversion of configuration; Reversible retro-en-cleavage; Simmons-Smith-reaction; Type I-“metallo-en”-reaction*)

Einleitung

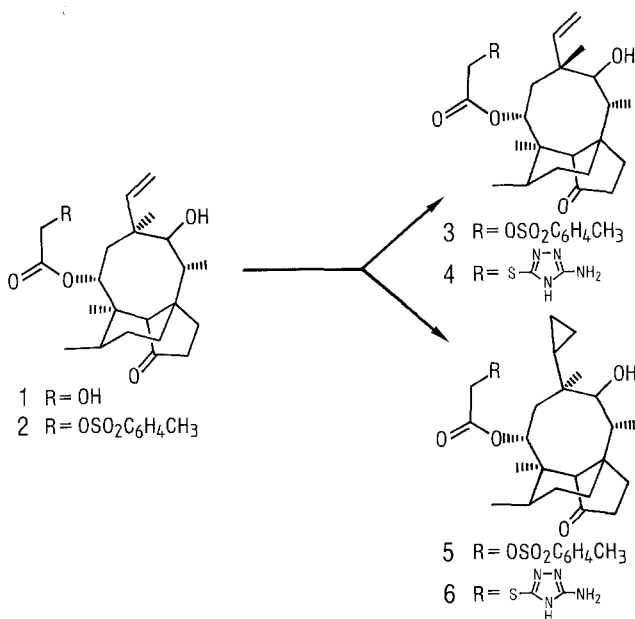
Der Strukturbereich um die Vinylgruppe des Diterpens Pleuromutilin ist von wesentlicher Bedeutung für die Bindungsfähigkeit des Moleküls am bakteriellen ribosomalen Enzymkomplex² und die damit verbundene antimikrobielle Aktivität. Im Rahmen ausgedehnter Studien über Struktur-Aktivitätsbeziehungen³⁻⁵ wurde unter anderem auch die Vinylgruppe in Position 12 durch einen Cyclopropylrest **6*** ersetzt. Im Verlaufe der synthetischen Arbeiten zur Cyclopropanierung beobachtete man eine gleichzeitig verlaufende Konfigurationsumkehr am Kohlenstoff 12. Dieses zunächst erstaunliche Phänomen ist Gegenstand der folgenden Ausführungen.

* Für Verbindungen dieser Substanzklasse, die auf ihre antibakterielle Aktivität geprüft werden, ist erfahrungsgemäß eine basisch substituierte Acylgruppierung in Position 14 erforderlich⁴. Heterocyclische Acylgruppierungen erwiesen sich dabei als besonders wirkungsvoll.

Ergebnisse und Diskussion

Führt man die Cyclopropanierung von **2** nach der Methode von *Simmons* und *Smith*⁶ (Zn/Cu-Paar, CH₂I₂) durch, erhält man neben dem zu erwartenden Cyclopropylderivat **5** eine zur Ausgangsverbindung **2** diastereomere Verbindung **3**. Dieses Reaktionsprodukt zeigt lediglich am quartären C-12-Kohlenstoffatom umgekehrte Konfiguration (Schema 1).

Schema 1

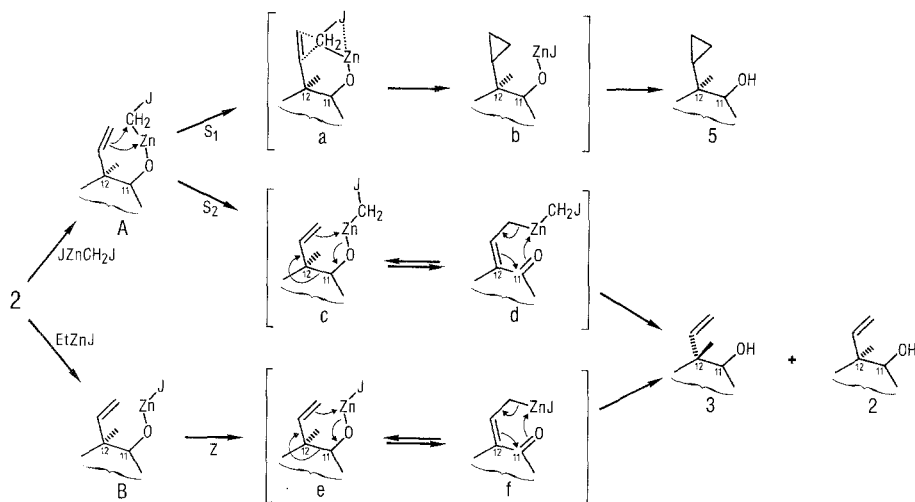


Der Methylentransfer in der *Simmons-Smith*-Reaktion verläuft in einem bimolekularen Prozeß über eine Organo-Zink-Zwischenstufe [(ICH₂)₂Zn · ZnI₂] unter Bildung von ZnI₂ und dem entsprechenden Cyclopropylderivat⁷. Bei Homoallylkoholen tritt zusätzlich noch die Sauerstofffunktion in direkte Wechselwirkung mit dem Reagens, wobei man beschleunigende sowie vor allem dirigierende Effekte der Hydroxylgruppe beobachtet⁸⁻¹⁰.

Der Strukturbereich, in dem unsere Cyclopropanierung abläuft, ist ein mehr oder weniger starres Homoallylsystem und somit ist bei der Methyleneübertragung auch eine Wechselwirkung mit der 11-Hydroxylgruppe zu erwarten. Als Teilreaktion erfolgt nun der Übertragungsschritt

auf die Doppelbindung unter gleichzeitigem Transfer des Jod auf das Zinkatom ($\mathbf{a} \rightarrow \mathbf{b} \rightarrow \mathbf{5}$, Reaktionsweg S1, Schema 2).

Schema 2



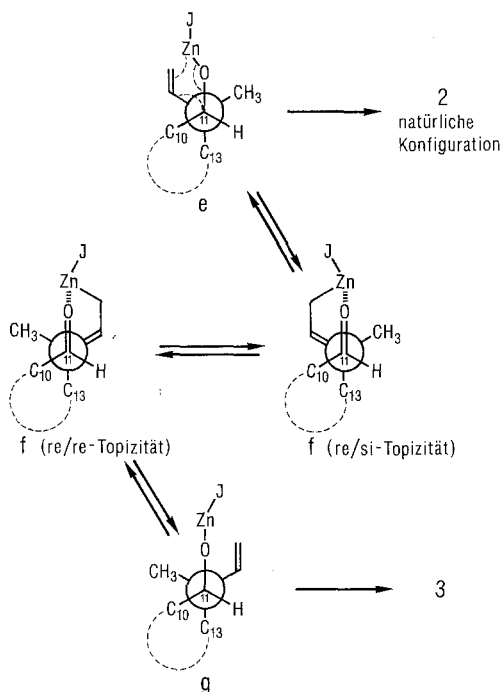
Neben der Wechselwirkung der π -Elektronen mit der Methylengruppe dürfte aber auch eine solche mit dem benachbarten Zinkatom stattfinden (Reaktionsweg S2). In einer electrocyclischen Transformation, wie sie bei Hetero-Retro-En-Reaktionen beobachtet wird, kommt es nun zu einem intermediären Bindungsbruch zwischen den Kohlenstoffatomen C-11 und C-12 ($\mathbf{c} \rightarrow \mathbf{d}$). In einer nachfolgenden Hetero-En-Reaktion wird diese Bindung wieder geschlossen, wobei im Cyclisierungsschnitt das Alken sowohl von der re- als auch von der si-Seite mit dem Carbonyl-Kohlenstoff in Wechselwirkung treten kann ($\mathbf{d} \rightarrow \mathbf{3}$, $\mathbf{d} \rightarrow \mathbf{2}$). Dementsprechend erhält man auch ein Gleichgewichtsgemisch der beiden Diastereomeren **2** und **3***.

Nach dieser Vorstellung sollte die Methylengruppe der Organo-Zink-Verbindung **A** für die Konfigurationsumkehr (Reaktionsweg S2) ohne Bedeutung sein. Eine modifizierte Organo-Zink-Verbindung vom Typ **B** ermöglichte die Überprüfung dieser Hypothese unter gleichzeitiger Ausschaltung des Reaktionsweges S1:

* Die Zuordnung der Konfiguration am Kohlenstoff 12 erfolgte auf Grund entsprechender NOE-Effekte sowie ^{13}C -NMR-spektroskopischer Daten, die im Verlauf der Arbeit diskutiert werden. Die Größe der jeweiligen NOE-Effekte bei **3** und **6** sind im experimentellen Teil detailliert angeführt.

Durch Umsatz von **2** mit EtZnI gelangt man zu **B** (Reaktionsweg Z)*, das nun den gleichen Reaktionsbedingungen wie **A** unterworfen wurde. Man erhält auch hier nach zweistündigem Erwärmen in Dimethoxyethan (80°) ein Gleichgewichtsgemisch der beiden Diastereomeren **2** und **3** im Verhältnis 46 : 54. Zu einem Gemisch gleicher Zusammensetzung gelangt man auch, wenn man in einem Kontrollversuch das Diastereomere **3** mit EtZnI behandelt. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das Zinkatom als Akzeptor und die Vinylgruppe als Donator eine electrocyclische Transformation vom Typ einer Metallo-Retro-En-Reaktion einleiten**.

Schema 3



* Da Organo-zink-halogenide mit zinkorganischen Verbindungen und Zinkhalogeniden im Gleichgewicht stehen ($2\text{ZnRX} \rightleftharpoons \text{ZnR}_2 + \text{ZnX}_2$)¹⁷, wären beim Reaktionsweg Z neben **e** auch Spezies wie $11 > \text{O} - \text{Zn} - \text{C}_2\text{H}_5$ zu diskutieren. In Donatorlösungsmitteln wie Dimethoxyethan liegt das Gleichgewicht allerdings überwiegend auf der Seite des monomeren Organozinkhalogenids^{18, 19}.

** Neben der bekannten Wasserstoffübertragung bieten intramolekulare En-Reaktionen auch die Möglichkeit Metalle zu übertragen. *Oppolzer et al.*²⁰⁻²² nützten zum Beispiel eine Typ I- Mg-En -Reaktion zur Synthese verschiedener Naturstoffe.

Bemerkenswert ist die hohe Stereospezifität hinsichtlich Position 11 im Gegensatz zur vollständigen Aquilibrierungstendenz am Kohlenstoff 12. Anscheinend löst sich im Verlaufe der Reaktion das Zinkatom nie vollständig vom Sauerstoff, so daß die Drehbarkeit um die C₁₀-C₁₁-Bindung behindert wird, diejenige um die C₁₃-C₁₂-Bindung hingegen bestehen bleibt. Anhand der *Newman*-Projektionen läßt sich zeigen, daß bei **f** einmal re/re-Topizität zum anderen re/si-Topizität vorliegt. Die beiden anderen theoretisch möglichen Lagen si/si und si/re werden auf Grund der starken Koordination des Zinkatoms an den Sauerstoff nicht eingenommen (siehe Schema 3: *Newman*-Projektionen der Zwischenstufen **e**, **f** und **g**).

¹³C-NMR-SpektrenTabelle 1. ¹³C-NMR-Daten* für **2**, **3** und **5**

Nr.	C-10	C-11	C-12	C-13	C-17	C-18	C-19	C-20
2	36.2	74.7	44.2	44.7	11.4	26.6	138.9	117.3
3	34.4	71.9	45.1	43.4	10.8	14.2	146.9	115.1
	(-1.8)	(-2.8)	(0.9)	(-1.3)	(-0.6)	(-12.4)	(8.0)	(-2.2)
5	35.2	77.0	39.4	45.6	11.4	31.7	11.7	2.4 und 1.1
	(-1.0)	(2.3)	(-4.8)	(+0.9)		(-4.9)		

* Es sind nur die Signale angegeben, bei denen deutliche Verschiebungen (> 0.5 ppm) gegenüber Pleuromutilintosylat (**2**) auftreten. In Klammer sind die jeweiligen Differenzen zu **2** angeführt.

Die Zuordnung der Signale (s. Tab. 1) von Pleuromutilintosylat (**2**) ergibt sich durch direkten Vergleich mit denen des zugeordneten Spektrums des Pleuromutilins (**1**)¹². Zwischen den Signalen von C-Atomen mit gerader bzw. ungerader Anzahl direkt gekoppelter Protonen wurde bei **3** und **5** durch Aufnahme *J*-modulierter Spinechos unterschieden. Durch Vergleich der Spektren ergibt sich auch hier eine klare Zuordnung der Signale. Die starke Verschiebung des Signals von C-18 zu höherem Feld beim Übergang von **2** zu **3** läßt sich zumindest teilweise dadurch erklären, daß bei dieser Isomerisierung die Methylgruppe aus einer pseudo-äquatorialen Stellung in eine sterisch stärker behinderte pseudo-axiale Stellung gelangt. Der umgekehrte Effekt (Verschiebung zu tieferem Feld) tritt am C-19 auf.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte (°C) wurden am *Kofler*-Heiztisch-Mikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurden Kieselgel G und HPTLC-Kieselgel-Fertigplatten (Merck), zur Säulenchromatographie wurden Kieselgel (0.05–0.2 mm Merck) sowie Kieselgel-Fertigsäulen (Type A, B und C, Merck) verwendet. Als Dosierungspumpe diente eine CFG-Duramat-Membranpumpe für Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie (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), dem UV-Spektrometer DK 2 (Beckmann), den NMR-Spektrometern WH-90 DS sowie WM 250 (Bruker) und dem Massenspektrometer CH-7 (Varian-MAT) aufgenommen. Die NMR-Daten wurden in δ -Werten (*TMS* als innerer Standard) angeführt. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei 62.90 MHz aufgenommen. Die Akkumulation der FID-Signale erfolgte mit einem 32 K-Datenspeicher. Es wurde eine Sweepwidth von 15000 Hz und ein Pulswinkel von ca. 30° benützt. Die Protonen wurden breitbandentkoppelt.

Die Analysen entsprachen den geforderten Werten und sind nicht eigens angeführt.

Als Abkürzungen werden verwendet; *T* = Toluol, *EE* = Essigsäureethylester, *M* = Methanol, *C* = Chloroform, *H* = Hexan (Fraktion 60–70°).

22-*O*-Tosyl-12-*epi*-pleuromutilin (**3**)

12-*Desvinyl*-12-cyclopropyl-22-*O*-tosyl-pleuromutilin (**5**)

a) In einer Lösung von 0.8 ml (0.01 mol) CH_2I_2 und 8 mg I_2 (0.03 mmol) in 20 ml absolutem Ether wird 1 g Zn/Cu Paar¹³ (0.015 g-Atom Zn) suspendiert und 30 min unter Rückfluß gekocht. Dieser Suspension fügt man anschließend eine Lösung von 1.04 ml (0.01 mol) Monoglym und 5.32 g (0.01 mol) Pleuromutilin-22-*O*-tosylat (**2**)⁴ in 10 ml absolutem *THF* langsam zu und kocht das Reaktionsgemisch weitere 38 h unter Rückfluß. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4.85 g Rohprodukt, das über Kieselgel (*H/EE* 2 : 1) chromatographiert wird. Fraktion 1 enthält 1.28 g (24.2%) **3**, Fraktion 2 enthält 2.8 g eines Gemisches aus Ausgangsverbindung **2** und 12-Cyclopropylderivat **5**, Fraktion 2 konnte in der Folge durch präparative HPLC getrennt werden. Man erhält 1.8 g (32.1%) **5** und 0.65 g (12.2%) **2**.

b) Zu einem Gemisch aus 2 ml etherischer *EtZnI*-Lösung (= 0.002 mol) in 30 ml Dimethoxyethan werden 530 mg (0.001 mol) **2** gelöst in 5 ml Dimethoxyethan langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Rückfluß gekocht und anschließend auf 0.1 *n* HCl gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man ein Gemisch der beiden Diastereomeren **2** und **3** (46 : 54)*. Nach Chromatographie über Kieselgel (*T/E* 8 : 1) erhält man 198 mg (37.4%) **2** und 210 mg (39.4%) **3**.

c) Behandelt man das Diastereomere **3** mit *EtZnI* unter Reaktionsbedingungen analog zu b) erhält man ebenso die beiden Diastereomeren **2** und **3** im Verhältnis 48 : 52*.

* Nach HPLC-Analyse des Rohgemisches.

3: ¹H-NMR (CDCl₃): 7.36 (d, 2 H, arom. H, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (d, 2 H, arom. H, $J = 7.5$ Hz), 5.65 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14}H_{13}} = 8.75$ Hz), 5.72 (dd, 1 H, H₁₉, $J_{H_{19}H_{20cis}} = 11$ Hz, $J_{H_{19}H_{20trans}} = 17.5$ Hz), 5.23 (d, 1 H, H_{20cis}), 5.20 (d, 1 H, H_{20trans}), 4.48 (s, 2 H, H₂₂), 3.43 (dd, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11}H_{10}} = 6.25$ Hz, $J_{H_{11}OH} = 11.25$ Hz), 2.45 (s, 3 H, CH₃—C₆H₄—), 1.4 [s, 3 H, (CH₃)₁₅], 2.02 (dd, 1 H, H₁₃, $J_{H_{13}H_{13'}} = 15.5$ Hz, $J_{H_{13}H_{14}} = 8$ Hz), 1.35 (d, 1 H, H_{13'} = 15.5 Hz), 1.19 [s, 3 H, (CH₃)₁₈], 0.96 [d, 3 H, (CH₃)₁₇, $J = 7.5$ Hz], 0.64 [d, 3 H, (CH₃)₁₆, $J = 7.5$ Hz].

IR (KBr): 3 560—3 200 (breit, OH), 1 760 (CO-Ester), 1 730 (3-CO), 1 370, 1 175 (SO₂) cm⁻¹.

$[\alpha]_D = 20.1^\circ$ ($c = 10$, CHCl₃).

Bei Bestrahlung der (CH₃)₁₈-Protonen treten bei H₁₄ (+ 6%), H₁₉ (10%) und H₁₀ (9.5%) Nuclear-Overhauser-Effekte auf.

5: ¹H-NMR (CDCl₃): 7.36 (d, 2 H, arom. H, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (d, 2 H, arom. H, $J = 7.54$ Hz), 5.84 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14}H_{13}} = 8.75$ Hz), 4.5 (s, 2 H, H₂₂), 3.39 (dd, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11}H_{10}} = 6.25$ Hz, $J_{H_{11}OH} = 11.25$ Hz), 2.46 (s, 3 H, CH₃—C₆H₄—), 1.39 [s, 3 H, (CH₃)₁₅], 0.65 [s, 3 H, (CH₃)₁₈], 0.98 [d, 3 H, (CH₃)₁₇, $J = 7.5$ Hz], 0.63 [d, 3 H, (CH₃)₁₆, $J = 7.5$ Hz], 0.64 [s, 3 H, (CH₃)₁₈], 1.96 (dd, 1 H, H₁₃, $J_{H_{13}H_{13'}} = 15.5$ Hz, $J_{H_{13}H_{14}} = 8$ Hz), 1.24 (d, 1 H, H_{13'}, $J_{H_{13}H_{13'}} = 15.5$ Hz), —0.08—0.03 (m, 1 H, Cyclopropyl H), 0.18—0.28 (m, 1 H, Cyclopropyl H), 0.5—0.6 (m, 2 H, Cyclopropyl H).

14-O-[(3-Amino-1,2,4-triazol-5-yl)-thioacetyl]-12-epi-mutillin (**4**)

Eine Lösung von 8.6 mg (0.36 mmol) Na in 10 ml absolutem Methanol wird einer Suspension von 44 mg (0.36 mmol) 3-Amino-5-mercapto-1,2,4-triazol¹⁶ in 5 ml absolutem Methanol bei 25 °C zugetropft. Das Natriumsalz des Mercapto-triazols geht allmählich in Lösung und wird anschließend mit einer Lösung aus 200 mg (0.36 mmol) **3** in 5 ml Ethylmethylketon versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wird wie üblich aufgearbeitet und über Kieselgel (*EE*) chromatographiert. Man erhält 120 mg (68.5%) **4**.

¹H-NMR (CDCl₃): 5.63 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14}H_{13}} = 8.75$ Hz), 4.53 (b, 2 H, NH₂), 5.75 (dd, 1 H, H₁₉, $J_{H_{19}H_{20cis}} = 11$ Hz, $J_{H_{19}H_{20trans}} = 17.5$ Hz), 5.19 (dd, 1 H, H_{20cis}, $J_{H_{20cis}H_{20trans}} = 1$ Hz), 5.17 (dd, 1 H, H_{20trans}), 3.72 (s, 2 H, S—CH₂—CO), 3.43 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11}H_{10}} = 6.25$ Hz), 1.44 [s, 3 H, (CH₃)₁₅], 1.18 [s, 3 H, (CH₃)₁₈], 0.95 [d, 3 H, (CH₃)₁₇, $J_{H_{17}H_{10}} = 7.5$ Hz], 0.72 [d, 3 H, (CH₃)₁₆, $J_{H_{16}H_6} = 7.5$ Hz].

IR (KBr): 3 580—2 800 (breit, OH), 1 730, 1 705, 1 650, 1 580, 1 280 cm⁻¹.

12-Desvinyl-12-cyclopropyl-14-O-[(3-amino-1,2,4-triazol-5-yl)-thioacetyl]-mutillin (**6**)

Aus dem 22-O-Tosylat **5** analog zu **4**. Ausbeute 65% d. Th.

¹H-NMR (CDCl₃): 5.83 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14}H_{13}} = 8.5$ Hz), 5.1 (b, 2 H, NH₂), 3.83, 3.84 (AB-System, $J_{AB} = 15$ Hz, H₂₂, H_{22'}), 3.47 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11}H_{10}} = 6.5$ Hz), 2.56 (q, 1 H, H₁₀, $J_{H_{10}H_{11}} = 6.5$ Hz), 1.86 (dd, 1 H, H₁₃, $J_{H_{13}H_{13'}} = 16$ Hz, $J_{H_{13}H_{14}} = 8.5$ Hz), 1.23 (d, 1 H, H_{13'}, $J_{H_{13}H_{13'}} = 16$ Hz), 1.19 (m, 1 H, H₁₉), 1.40 [s, 3 H, (CH₃)₁₅], 0.99 [d, 3 H, (CH₃)₁₇, $J_{H_{17}H_{10}} = 7$ Hz], 0.70 [d, 3 H, (CH₃)₁₆, $J_{H_{16}H_9} = 6.5$ Hz], 0.62 [s, 3 H, (CH₃)₁₈], 0.58—0.78 (m, 2 H, Cyclopropyl-H), —0.12—0.08 (m, 2 H, Cyclopropyl-H).

Bei Bestrahlung der CH₃-18-Protonen treten bei H₁₁ (+ 5.3%), H₁₃ (+ 3%), H_{13'} (+ 6.2%) und bei —0.12—0.0 ppm (+ 6.8%) Nuclear-Overhauser-Effekte auf.

IR (CHCl₃): 3 600—2 800 (breit), 1 730, 1 640, 1 010 cm⁻¹.

Die Herstellung des Zn/Cu-Paars erfolgte nach der Methode von *Shank* und *Shechter*¹³, die der etherischen Vorratslösung des *EtZnI* nach der Methode von *Sawada* und *Inonye*¹⁴.

Die Analysen wurden von Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie ausgeführt.

Literatur

- ¹ 10. Mitteilung: *Berner H., Vyplel H., Schulz G., Fischer G.*, Monatsh. Chem. **116**, 1165 (1985).
- ² *Högenauer G.*, Antibiotics V-1, Tiamulin and Pleuromutilin (*Hahn F. E.*, ed.), S. 345. Springer. 1979.
- ³ *Berner H., Vyplel H., Schulz G., Stuchlik P.*, Monatsh. Chem. **114**, 1125 (1983), und dort zitierte Literatur.
- ⁴ *Egger H., Reinshagen H.*, J. Antibiot. **29**, 915 (1976).
- ⁵ *Vyplel H., Berner H., Stephen A., Hildebrandt J., Turnowsky F.*, 20. Rencontres Internationales de Chemie Therapeutique, 10. 7. 1984, Paris.
- ⁶ *Simmons H. E., Cairns T. L., Vladuchik S. A., Hoiness C. H.*, Org. React. **20**, 1 (1973).
- ⁷ *Blanchard E. P., Simmons H. E.*, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 1337 (1964).
- ⁸ *Corey E. J., Dawson R. L.*, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1782 (1963).
- ⁹ *Corey E. J., Uda H.*, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1788 (1963).
- ¹⁰ *Douben W. G., Ashcraft A. C.*, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 3673 (1963).
- ¹¹ *Hoffmann H. M. R.*, Angew. Chem. Int. Ed. **8**, 556 (1969).
- ¹² *Schulz G., Berner H.*, Tetrahedron **40**, 905 (1984).
- ¹³ *Shank R. S., Shechter H.*, J. Org. Chem. **4**, 1825 (1959).
- ¹⁴ *Sawada S., Inonye Y.*, Bull. Chem. Soc. Jap. **42**, 2669 (1969).
- ¹⁵ *Marvell E. N., Rusay R.*, J. Org. Chem. **42**, 3336 (1977).
- ¹⁶ *Hildebrandt J., Berner H., Laber G., Turnowsky F., Schütze E.*, Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proc. Int. Cong. of Cometherapy Vol. 1, S. 345 (1982).
- ¹⁷ *Dessy R. E., Coe G. R.*, J. Org. Chem. **28**, 3592 (1963).
- ¹⁸ *Abraham M. H., Rolfe P. H.*, Chem. Commun. **1965**, 325.
- ¹⁹ *Evans D. F., Wharf I.*, J. Organometal. Chem. **5**, 108 (1966).
- ²⁰ *Oppolzer W., Snieckus V.*, Angew. Chem. **90**, 506 (1978).
- ²¹ *Oppolzer W., Strauss H. F., Simmons D. P.*, Tetrahedron Lett. **23**, 4673 (1982).
- ²² *Oppolzer W., Begley T., Ashcroft A.*, Tetrahedron Lett. **25**, 825 (1984).