

CHEMIE DER PLEUROMUTILINE—V

PHOTOISOMERISIERUNG AB-TRANS-ANELLIERTER 11-OXO-MUTILANE

HEINZ BERNER*, HERMANN VYPLEL, GERHARD SCHULZ und HELMUT SCHNEIDER
Sandoz Forschungsinstitut, Brunner Strasse 59, A-1235 Wien, Österreich

(Received in Germany 5 August 1982)

Zusammenfassung—Durch Bestrahlung (280–320 nm) eines AB-*trans*-Mutilan-11-*on* 3 in Cyclohexan erhält man das *E/Z*-Gemisch des cyclischen Halbacetals 10. Im Gegensatz dazu entstehen unter den gleichen Bedingungen aus der entsprechenden acylierten Verbindung 4 das Alkenal 14 und die umgelagerten Produkte 12 und 13. Der Reaktionsverlauf wird mit dem Mechanismus einer α -Spaltung und einer nachfolgenden 1,7-Wasserstoffübertragung erklärt.

Abstract—Irradiation (280–320 nm) of AB-*trans*-mutilane-11-one 3 in cyclohexane results in its conversion to the *E/Z*-mixture of the cyclic semiacetal 10. On the other hand, the corresponding acylated 4 gave under the same conditions the alkenal 14 together with the rearranged compounds 12 and 13. The reaction is interpreted in terms of an α -cleavage mechanism followed by a 1,7-hydrogen-transfer.

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Derivierung des Diterpens Pleuromutilin interessierten wir uns vor allem für den Bereich des 8-Ringes, da dieser für die biologische Wirksamkeit des Moleküls von großer Bedeutung ist.^{1–3} Die Möglichkeiten, in diesem Teil des Gerüsts gezielt zu funktionalisieren, sind allerdings verhältnismässig begrenzt. Eine Öffnung des 8-Rings, Modifikation der beiden Kettenenden und nachfolgende Recyclisierung sollte den Bereich der synthetisch präparativen Möglichkeiten stark erweitern. Da nun 11-Keto-derivate 3, 4 und 15 durch intramolekulare Hydridverschiebung im tricyclischen Gerüst sehr gut zugänglich sind,¹ lag es nahe, die Regioselektivität einer photochemischen α -Spaltung (Norrish-I-Reaktion)⁴ dieser 8-Ring-Ketone näher zu untersuchen. Bei Bestrahlung unsymmetrisch substituierter cyclischer Ketone mit UV-Licht im Wellenlängenbereich von 280–320 nm ($n-\pi^*$ -Anregung) wird vorzugsweise die schwächere α -Bindung gespalten.⁵ Das heisst, dass sich in der Regel dasjenige Diradikal ausbildet, das die meisten Substituenten am Alkyl-C trägt. Nach diesem Primärschritt stehen dem Radikalpaar verschiedene miteinander konkurrierende Reaktionen zur Stabilisierung offen.^{6,7} Neben der Rekombination folgt meist über einen cyclischen Übergangszustand eine Disproportionierung zu Alkenalen oder Ketenen. Das Produktverhältnis wird durch die jeweiligen Energien des Übergangszustandes bestimmt.^{8,9}

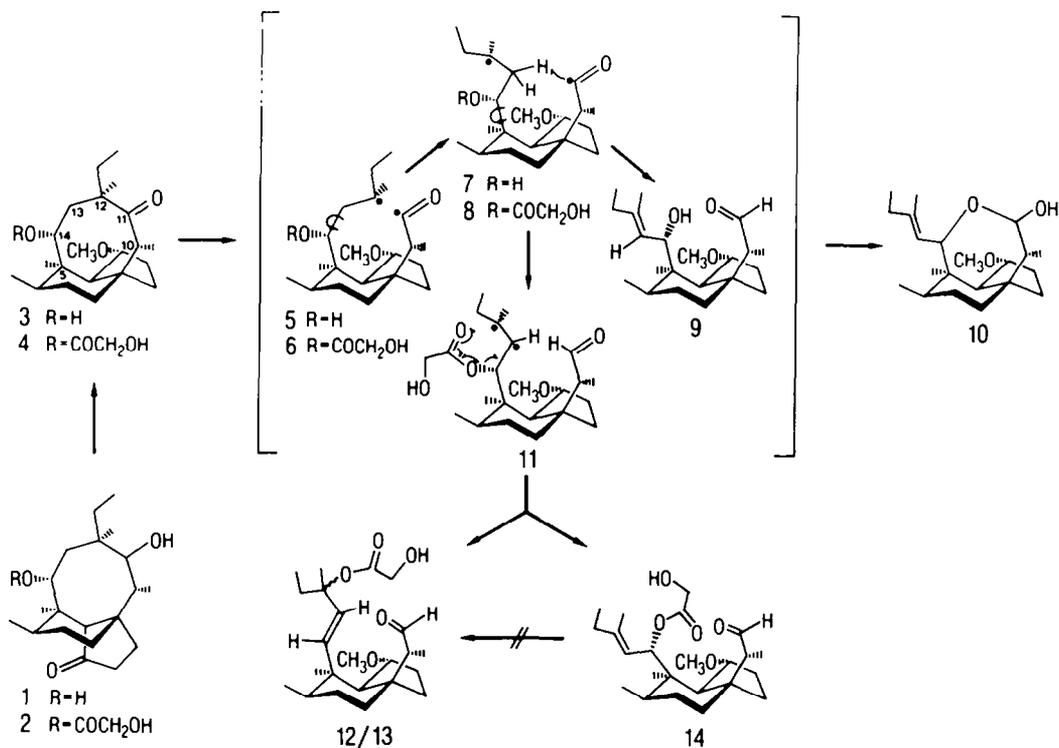
Unterwirft man 11-Oxomutilan 3 in Cyclohexan-Lösung den oben erwähnten Bedingungen, so erhält man neben unveränderter Ausgangsverbindung (10%) das *E, Z*-Gemisch des cyclischen Halbacetals 10 (66%). Aus dem regioselektiv gebildeten Acyl-Alkyl-Radikalpaar 5 entsteht nach konformationeller Äquilibrierung der Übergangszustand 7, der die 1,7-Wasserstoffübertragung von C-13 auf das Acyl-Radikal ermöglicht. Die hohe

Regioselektivität der α -Spaltung ist in diesem Falle bedingt durch die unterschiedliche Substitution der benachbarten Kohlenstoffatome (C-12 und C-10). Die günstige Stellung des Aldehyd-Carbonyls sowie die freie Drehbarkeit der Alkylkette um die Bindung C-5–C-14 begünstigen die Folgereaktion des intermediär entstehenden allylischen Alkohols zum cyclischen Halbacetal 10. Die Addition der C-14-Hydroxylgruppe an die Carbonylgruppe verläuft sterisch einheitlich, lediglich an der Doppelbindung ist die zu erwartende *E/Z* Isomerie zu beobachten.

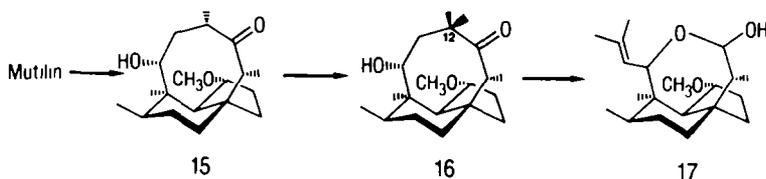
Durch Photoisomerisierung eines an C-12 symmetrisch substituierten Derivates 16 erhält man hingegen das isomerenfreie Halbacetal 17. Eine Zuordnung der *E*- und *Z*-ständigen Methylgruppen in dieser Verbindung mit Hilfe eines Nuclear Overhauser Effektes (NOE) erleichterte in der Folge die Bestimmung der *E*- und *Z*-Form in 10 (*E*:*Z* = 4:1). Aus den spektroskopischen Daten der zurückgewonnenen Ausgangsverbindung 3 ist keinerlei Veränderung der Chiralität am Kohlenstoff C-12 ersichtlich, wie es bei langsamer Rekombination des primär gebildeten Acyl-Alkyl-Radikals 5 zu erwarten wäre.^{10,11} Die ebenso zu erwartenden Folgeprodukte einer α -Spaltung zwischen C-11 und C-10 sowie solche einer vorangegangenen Disproportionierung zum Keten treten im Reaktionsgemisch nicht auf.

Ein anderer Reaktionsverlauf zeigt sich bei Umsetzungen mit Substraten, deren Hydroxylgruppe in Position C-14 acyliert vorliegt 4. Durch die Blockierung der Hydroxylgruppe wird der Cyclisierungsschritt zum Halbacetal 9 \rightarrow 10 unterbunden, gleichzeitig aber wird ein neuer Weg zur Stabilisierung der diradikalischen Zwischenstufe gebahnt. Erwartungsgemäss bildet sich auch das Alkenal 14, vorwiegend erhält man jedoch das Diastereomergemisch der veresterten allylischen Alkohole 12 und 13. Es ist anzunehmen, dass die Übertragung der Glykolyoxy-Gruppe auf das γ -C-Atom unter gleichzeitiger Wanderung der Doppelbindung über einen radikalischen konzertierten Mechanismus verläuft. Offen bleiben muss hingegen die Frage, in welcher Reihenfolge Umlagerung und 1,7-Wasserstoffübertragung ablaufen

*Die Bezifferung und die Nomenklatur dieser Verbindungsklasse wurde in einer vorausgegangenen Arbeit¹³ ausführlich diskutiert.



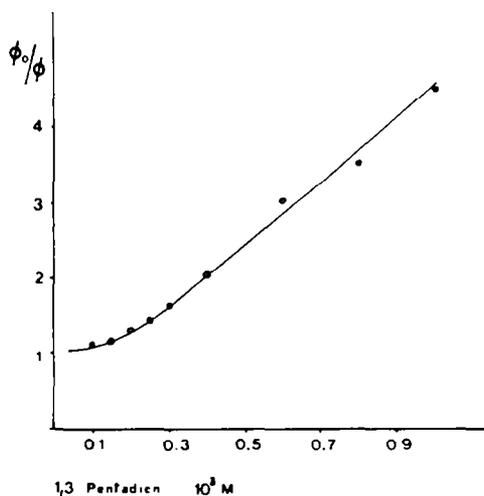
Scheme 1.



Scheme 2.

(6→8→11→12/13 oder 6→11→8→12/13). Mit einer gewissen Sicherheit ist der Reaktionsschritt 14→12/13 auszuschliessen, da die Gruppierung des Allylestere im Alkenal 14 stabil ist und sich unter den Bedingungen der Photoisomerisierung nicht umlagern lässt. Bei photolysen dieser Art unterliegen Aldehyde in gleicher Weise wie Ketone einer $n-\pi^*$ Anregung¹⁴ und es ist daher zu erwarten, dass die Verbindungen 12, 13 und 14 Folgereaktionen^{15,16} eingehen werden. Dies erklärt auch die eher mässigen Ausbeuten bei der Photoisomerisierung des Acylderivates 4. Beim Umsatz des 14-Hydroxyderivates 3 hingegen wird der intermediär entstehende Aldehyd 9 durch Acetalisierung weiteren Spaltungsreaktionen entzogen.

Aus Löschexperimenten während der Reaktion 3→10 mit 1,3-Pentadien^{17,18} ergibt sich das in Abb. 1 angeführte Bild der Stern-Vollmer-Beziehung. Der Kurvenverlauf entspricht einer unimolekularen photochemischen Umlagerung, die sowohl Singulett als auch Triplettzustände durchläuft. Die allgemeine kinetische Behandlung dieses Reaktionstyps wurde von Dalton und Turro beschrieben.¹⁹

Abb. 1. ϕ , ϕ_0 = Reaktionsquantenausbeuten in An- und Abwesenheit eines Löschers.

Die vorher erwähnte hohe Regioselektivität der Primärsplaltung sowie der stabilisierende Acetalisierungsschritt erlauben es, die Photolyse der 11-Mutilone für präparative Zwecke heranzuziehen. Darüber werden wir in einer nachfolgenden Arbeit berichten.

EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Schmelzpunkte (°C) wurden am Kofler-Heiztischmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurden Kieselgel G und HPTLC-Kiesel-gel-Fertigplatten (Merck), zur Säulenchromatographie wurden Kieselgel (0,05–0,2 mm, Merck) sowie die Kieselgel-Fertigsäulen (Type A, B und C, Merck) verwendet. Als Dosierungspumpe diente die 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 über 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 Bestrahlungsversuche wurden in einer mit Argon gespülten Cyclohexan-Lösung bei Zimmertemperatur ausgeführt. Als Lichtquelle diente ein Hg-Hochdruckbrenner (500 W) (Quarzlampen G.m.b.H., Hanau) der in einem zylindrischen Reaktionsgefäß zentral angeordnet und von einem mit Wasser gekühlten Pyrexfinger umschlossen ist. Die Quantenausbeuten wurden mit dem Aktinometerpaar Cyclopentanon/4—Pentalen^{20,21} gemessen. Als Aktinometerlösung wurde reines Cyclopentanon verwendet, das unter den gleichen Bedingungen wie 11-Oxomutilan 3 bestrahlt wurde. Als Abkürzungen werden verwendet: T = Toluol, E = Essigsäureethylester, C = Chloroform, H = n-Hexan, M = Methanol, DMF = Dimethylformamid.

14-Hydroxy-3-methoxy-mutilan-11-on (3)

Durch Verseifung von 4 mit 10% iger Natronlauge analog zur Vorschrift von 1. NMR (CDCl₃): 4.61 (dd, 1H, H₁₄, J_{H₁₄H₁₃} = 9 Hz, J_{H₁₄OH} = 6 Hz), 3.45 (m, 1H, H₃), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 3.08 (q, 1H, H₁₀, J_{H₁₀H₁₁} = 7.2 Hz), 2.37 (dd, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₂} = 15 Hz, J_{H₁₁H₁₄} = 9 Hz), 1.04, 1.14 (s, 2 × CH₃, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇), 0.84 (t, 3H, (CH₃)₂₀), 0.96, 1.1 (dd, 2 × CH₃, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₉).—IR (KBr): 3650 (OH), 1695 (CO), 1095 (C—O—C) cm⁻¹.

14-Glykoyloxy-3-methoxy-mutilan-11-on (4)

Aus 19,20-Dihydropleuromutilin (2)¹ analog zur Herstellung des Pleuromutilinderivates.² Ausbeute 93%.—C₂₃H₃₆O₅ (394, 55) Ber. C, 70.01; H, 9.70; Gef. C, 69, 95; H, 9.40%.—NMR (CDCl₃): 5.94 (d, 1H, H₁₄, J_{H₁₄H₁₃} = 10 Hz), 4.1 (d, 2H, HO—CH₂—CO, J_{H₂₂OH} = 5 Hz), 4.45 (m, 1H, H₃), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (q, 1H, H₁₀, J_{H₁₀H₁₁} = 6 Hz), 1.22, 1.02 (s, 2 × CH₃, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇), 0.77 (t, 3H, (CH₃)₂₀), 1.0, 0.8 (d, 2 × CH₃, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₉).—IR (KBr): 3420 (OH), 1720 (O—C=O), 1685 (CO), 1220, 1090 (C—O—C) cm⁻¹.

5-Hydroxy-1-methoxy-7-(1-butenyl(2-methyl-4,8,9-trimethyl-hexahydro-6-oxa-3,8-propano-3aH,8H-cyclopenta-cyclohepten)-10-Z)-E (1,4)

5.0 g 3 werden in 800 ml Cyclohexan (Fluka, Nr. 28932) gelöst und 85 mm bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. zur Trockene eingedampft und über Kieselgel (Laufmittel H/E 4:1) chromatographiert. Man erhält 3.2 g (66%) 10 und 0.5 g Ausgangs Verbindung 3—C₂₃H₃₆O₅ (336, 51) Ber. C, 74.95; H, 10.78; Gef. C, 75.22; H, 10.84%.—NMR (CDCl₃): 5.55 (m, 1H, H₁₃, J_{H₁₃H₁₄} = 1.25 Hz, J_{H₁₃H₁₄} = 10 Hz), 4.44 (d, 1H, H₁₄, J_{H₁₄H₁₃} = 10 Hz), 4.43 (dd, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀} = 10 Hz, J_{H₁₁OH} = 5 Hz), 3.87 (m, 1H, H₃), 3.3 (s, 3H, OCH₃, E-Form), 3.29 (s, 3H, OCH₃, Z-Form), 2.6 (d, 1H, 11-OH, E-Form), 2.45 (d, 1H, 11-OH,

Z-Form), 1.73 (d, 3H, (CH₃)₁₈, J_{H₁₈H₁₇} = 1.25 Hz, Z-Form), 1.68 (d, 3H, (CH₃)₁₉, J_{H₁₉H₁₈} = 1.25 Hz, E-Form).—IR (CHCl₃): 3580, 3400, breit (OH), 1050 (C—O—C), 1450, 1380 cm⁻¹.—MS (70 eV, 80°) m/e(%): 336 (0.54) (M⁺), 318 (2.1) (M—H₂O), 237 (53.5) (M—C₄H₈O), 179 (92.1), 163 (67.2), 149 (100)³.

Hexahydro-1-methoxy-7(3-glykoyloxy-3-methyl-1-pentanyl)- α -6,7-trimethyl-3a-indanacetaldehyd (12/13) und Hexahydro-1-methoxy-7(1-glykoyloxy-3-methyl-2-pentanyl)- α -6,7-trimethyl-3a-indanacetaldehyd (14)

Herstellung analog zu 10. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgel (Laufmittel T/E 4:1) chromatographiert. Man erhält 160 mg (4%) 12, 320 mg (8%) 13 und 50 mg (1%) 14: 12: C₂₃H₃₆O₅ (394,55) Ber. C, 70.01; H, 9.70; Gef. C, 70.20; H, 9.38%.—NMR (CDCl₃): 9.66 (d, 1H, H—C=O, J_{H₁₀H₁₁} = 1.8 Hz), AB-System: ν_A = 5.94, ν_B = 5.7 HC=CH, J_{AB} = 16.2 Hz), 4.04 (s, 2H, CO—CH₂—OH), 3.45 (m, 1H, H₃), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (dq, 1H, H₁₀, J_{H₁₀H₁₁} = 6.3 Hz, J_{H₁₀H₁₁} = 1.8 Hz), 1.59 (s, 3H, (CH₃)₁₆), 1.22 (s, 3H, (CH₃)₁₇), 0.89 (t, 3H, (CH₃)₂₀).—IR (Film): 3600–3200 (OH), 1710 (H—C=O), 1735 (O—C=O), 1090 cm⁻¹.

13: C₂₃H₃₆O₅ (394,55) Ber. C, 70.01; H, 9.70; Gef. C, 70.31; H, 9.62%.—NMR (CDCl₃): 9.8 (d, 1H, H₁₁, J_{H₁₀H₁₁} = 1.8 Hz), AB-System: ν_A = 5.93, ν_B = 5.81, HC=CH, J_{AB} = 16.2 Hz), 4.08 (s, 2H, CO—CH₂—OH), 3.55 (m, 1H, H₃), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (dq, 1H, H₁₀, J_{H₁₀H₁₁} = 1.8 Hz, J_{H₁₀H₁₁} = 6.3 Hz), 1.56 (s, 3H, (CH₃)₁₆), 1.24 (s, 3H, (CH₃)₁₇), 0.9 (t, 3H, (CH₃)₂₀), 1.0, 0.84 (s, 2 × CH₃, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₉).—IR (Film): 3600–3200 (OH), 1730 (O—C=O), 1700 (H—C=O), 1090 cm⁻¹.

14: (E + Z) C₂₃H₃₆O₅ (394,55) Ber. C, 70.01; H, 9.70; Gef. C, 70.10; H, 9.85%.—NMR (CDCl₃): 9.67, 9.65 (d, 1H, H—C=O, J = 1.8 Hz), 6.12, 6.07 (d, 1H, H₁₄, J_{H₁₄H₁₃} = 9.9 Hz), 5.55 (d, breit, 1H, H₁₃), 3.9 (m, 1H, H₃), 3.28 (s, 3H, OCH₃).—IR (CHCl₃): 1730 (breit: H—C=O, O—C=O), 1090 cm⁻¹.

14-Hydroxy-3-methoxy-20-nor-mutilan-11-on (16)

12.7 g (41.4 mmol) 15 werden in 20 ml abs. DMF gelöst und bei -10°C mit 5.4 g (135 mmol) Kaliumhydrid versetzt. Nach Ausbildung des Enolates (15 Minuten) fügt man 8.5 g (60 mmol) CH₃I zu, lässt die Temperatur auf 25°C steigen, giest das Reaktionsgemisch nach 1 h auf NaCl-gesättigtes Wasser und arbeitet wie üblich auf. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel H/E 5:1) 1.27 g (9%) 16—C₂₀H₂₈O₅ (322,43) Ber. C, 74.48; H, 10.62; Gef. C, 74.38; H, 10.75%.—NMR (CDCl₃): 4.6 (dd, 1H, H₁₄, J_{H₁₄H₁₃} = 9.1 Hz, J_{H₁₄OH} = 6.3 Hz), 3.35 (m, 1H, H₃), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (q, 1H, H₁₀, J_{H₁₀H₁₁} = 6.3 Hz), 2.43 (dd, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₂} = 15.4 Hz, J_{H₁₁H₁₄} = 9.1 Hz), 2.03 (d, 1H, H₂, J_{H₂H₃} = 12.6 Hz).—IR (CHCl₃): 1690 (CO), 1455, 1090, 985 cm⁻¹.

5-Hydroxy-1-methoxy-7-(2-methyl-1-propenyl)-4,8,9-trimethyl-hexahydro-6-oxa-3,8-propano-3aH,8H-cyclopenta-cyclohepten (17)

Herstellung analog zu 10. Ausbeute 68%, bezogen auf umgesetztes 16. Schmp. 92–94°C—C₂₆H₃₄O₅ (322,43) Ber. C, 74.48; H, 10.62; Gef. C, 74.67; H, 10.61%.—NMR (CDCl₃): 5.57 (m, 1H, H₁₃, J_{H₁₃H₁₄} = 9 Hz, J_{H₁₃H₁₈} = 1.25 Hz), 4.44 (dd, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀} = 10 Hz), J_{H₁₁OH} = 5 Hz), 4.42 (d, 1H, H₁₄, J_{H₁₄H₁₃} = 9 Hz), 3.87 (m, 1H, H₃), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (d, 1H, OH, J_{OH}H₁₁ = 5 Hz), 1.75 (d, 3H, E—CH₃, J_{H₁₈H₁₇} = 1.25 Hz), 1.68 (d, 3H, Z—CH₃, J_{H₁₇H₁₈} = 1.25 Hz), 1.1, 1.01 (dd, 2 × CH₃, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇), 0.86 (s, 3H, (CH₃)₂₀).—IR (KBr): 3400–3500 (OH), 1450, 1380, 1090, 1040 cm⁻¹.—MS (70 eV, 70°) m/e(%): 304 (0.51) (M—H₂O), 237 (47.8) (M—C₄H₈O), 179 (87.2), 163 (60.6), 147 (42.3), 41 (100).

Danksagung—Den Herren P. Stuchlik und G. Fischer danken wir für ihren Einsatz und ihre geschickte und sorgfältige Arbeitsweise. Die Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie, die Massenspektren von Herrn A. Nikiforov und H. Bieler am Organisch-chemischen Institut der Universität Wien durchgeführt.

LITERATUR

¹H. Egger und H. Reinshagen, *J. Antibiot.* 29, 923 (1976).

- ¹H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, *Tetrahedron* **37**, 915 (1981).
- ²H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, *Ibid.* **36**, 1807 (1980).
- ³N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, S. 528. Benjamin/Cummings, Menlo Park (1978).
- ⁴J. C. Dalton und N. J. Turro, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **21**, 499 (1970).
- ⁵D. S. Weiss, N. J. Turro und J. C. Dalton, *Molec. Photochem.* **2**, 91 (1970).
- ⁶G. Quinkert, *Angew. Chem.* **77**, 229 (1965); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4**, 211 (1965).
- ⁷D. S. Weiss, M. Haslanger und R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1050 (1976).
- ⁸W. C. Agosta und S. Wolff, *Ibid.* **98**, 4182 (1976).
- ⁹F. D. Lewis und J. G. Magyar, *Ibid.* **95**, 5973 (1973).
- ¹⁰H. G. Heine, *J. Org. Chem.* **39**, 691 (1974).
- ¹¹P. Nageli, *Zur Kenntnis des Pleuromutilins*. Diss., ETH Zürich, Nr. 3206 (1968).
- ¹²H. Berner, G. Schulz und G. Fischer, *Monatsh. Chem.* **112**, 1441 (1981).
- ¹³J. G. Calvert und N. J. Pitts, *Photochemistry*, S. 369. Wiley, New York, (1966).
- ¹⁴M. S. Kharasch, W. H. Urey und B. M. Kuderna, *J. Org. Chem.* **14**, 248 (1949).
- ¹⁵H. H. Schlubach, V. Franzen und E. Dahl, *J. Liebigs Am. Chem.* **587**, 124 (1954).
- ¹⁶A. A. Lamola, *Technique of Organic Chemistry*, Vol. 14, S. 96. Wiley, New York (1969).
- ¹⁷L. M. Stephenson, D. G. Whitten, G. F. Vesley und G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3665 (1966).
- ¹⁸J. C. Dalton und N. J. Turro, *Molec. Photochem.* **2**, 133 (1970).
- ¹⁹J. C. Dunion und C. N. Trumbore, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4211 (1965).
- ²⁰J. C. Dalton, P. A. Wriede und N. J. Turro, *Ibid.* **92**, 1318 (1970).