

**Chemie der Pleuromutiline, 3. Mitt.¹:
Synthese des 14-O-Acetyl-19,20-dihydro-A-nor-mutilins**

Heinz Berner*, Gerhard Schulz und Gernot Fischer

Sandoz-Forschungsinstitut, A-1235 Wien, Österreich

(Eingegangen 21. April 1981. Angenommen 26. Mai 1981)

Chemistry of Pleuromutilins, 3. Comm.¹ Synthesis of 14-O-Acetyl-19,20-dihydro-A-nor-mutilin

Derivatives of the antibiotic pleuromutilin are rapidly metabolised in animals. This phenomenon is responsible for the lack of biological activity of these compounds *in vivo* although their activities *in vitro* are extremely high ($MHK^* = 0,005\text{—}0.1\ \mu\text{g/ml}$). In order to reduce the rate of metabolism a compound with slightly modified conformation (**15**) in the appropriate region of the molecule (C-1, C-2)^{3a} was chosen for biological tests. The synthesis of this compound is described in detail.

(*Keywords: Contraction of ring A; Photo-Wolff-rearrangement; Pleuromutilin; Tricyclic diterpene*)

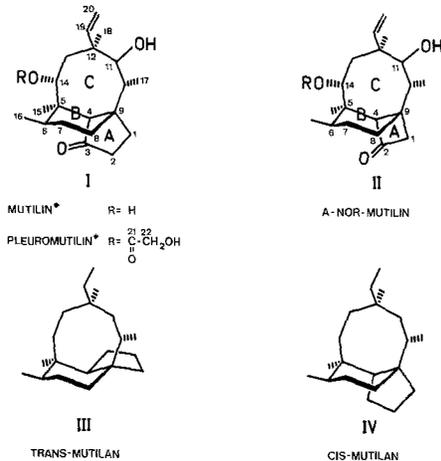
Einleitung

Zur vollen Entfaltung der biologischen Aktivität eines Antibiotikums ist es notwendig, daß der Wirkstoff oder dessen aktive Metabolite über längere Zeitspannen im Organismus verfügbar sind². Obwohl das tricyclische Diterpen Pleuromutilin (I)^{3,5,6} und seine Derivative *in vitro* hohe antibiotische Aktivität⁴ aufweisen, findet man bei entsprechenden Untersuchungen *in vivo* nur sehr schwache Wirksamkeit. Dieses Verhalten der Pleuromutilinderivate führt man auf eine beim Versuchstier (Maus) festgestellte rasche Metabolisierungsrate und den damit verbundenen Verlust an biologischer Aktivität zurück⁷.

Man überlegte nun in der Folge, inwieweit durch chemische Manipulation am Grundgerüst die Geschwindigkeit des Metabolismus beeinflußt werden kann. In erster Linie versuchten wir, diejenigen

* MHK = Minimale Hemmkonzentration.

Positionen im 5-Ring des Gerüsts, an denen der oxydative Abbau einsetzt⁷, zu substituieren, um damit die enzymatische Übertragung des Sauerstoffs zu behindern. Mit dieser Vorgangsweise erzielte man allerdings nicht den gewünschten Effekt, da eine Substitution der erwähnten Positionen jeweils zu einer drastischen Verringerung der biologischen Aktivität führt. Dies zeigte, daß die Raumerfüllung und



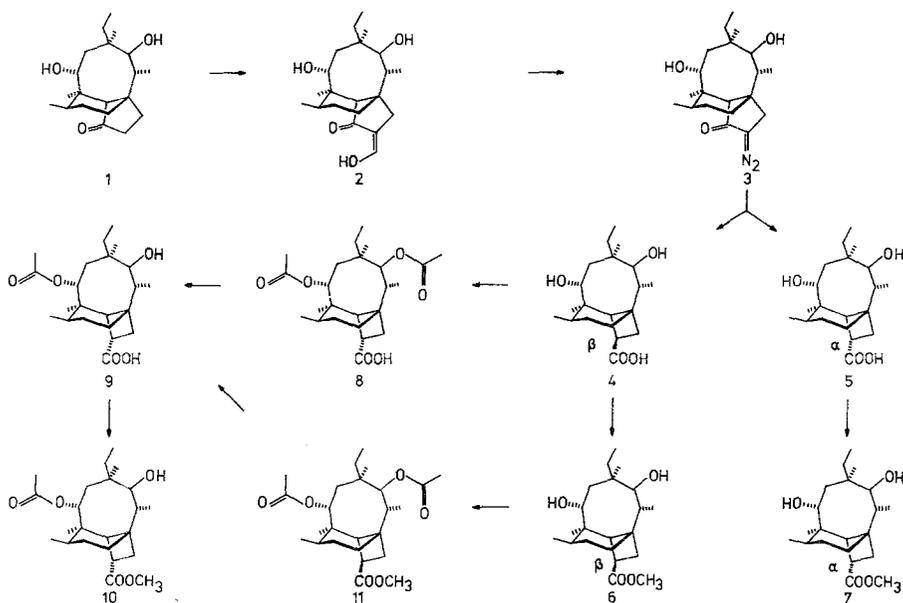
die sterischen Verhältnisse in diesem Teil des Moleküls das Ausmaß der biologischen Aktivität maßgeblich mitbestimmen.

Der Gedanke lag daher nahe, mit Hilfe einer geringfügigen Konformationsänderung und nicht durch Einführung zusätzlicher Substituenten den gewünschten Effekt zu erzielen: Eine Verengung des Ringes A unter Beibehaltung der Ketonfunktion neben der angulären Position 4 sollte nun neben einer geringfügigen Änderung der Raumerfüllung auch die gewünschte Konformationsänderung bewirken. Wir beschreiben in dieser Arbeit die Synthese des 14-O-Acetyl-19,20-dihydro-A-nor-mutilins (**15**), das als Substrat für die entsprechenden biologischen Untersuchungen herangezogen wurde. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden an anderer Stelle diskutiert⁷.

* Wir halten uns an Bezifferung und Nomenklatur, die *Arigoni* und *Nägeli*⁵ einführten (s. Formelbild) und verwenden ebenso die Kurzbezeichnung Mutilin und Pleuromutilin. In Erweiterung dieser Übereinkunft bezeichnen wir den Kohlenwasserstoff, der dem Tricyclus zugrunde liegt, als *cis*- oder *trans*-Mutilan (III, IV) entsprechend der Verknüpfung der Ringe A und B. Ebenso wie bei den Steroiden verwenden wir auch hier die *Homo/Nor*-Nomenklatur (II) und können somit bei Ringverengungen oder Erweiterungen die Bezifferung des Restmoleküls beibehalten.

Ergebnisse und Diskussion

Eine *Favorskii*-Umlagerung^{9,10} des 4- oder 2-Halogenketons sowie eine *Photo-Wolff*-Umlagerung^{11,12} des 2-Diazoketons **3** wurden als mögliche Reaktionswege in Erwägung gezogen. Es erwies sich aber, daß die entsprechenden 2-Halogenketone auf direktem Wege äußerst schlecht, über die Diazoketonstufe **3** hingegen sehr gut zugänglich sind. Damit ergab sich aber zwangsläufig eine gewisse Präferenz für die photochemische Variante, die ja im Gegensatz zur *Favorskii*-Umlagerung unter äußerst milden Reaktionsbedingungen abläuft.

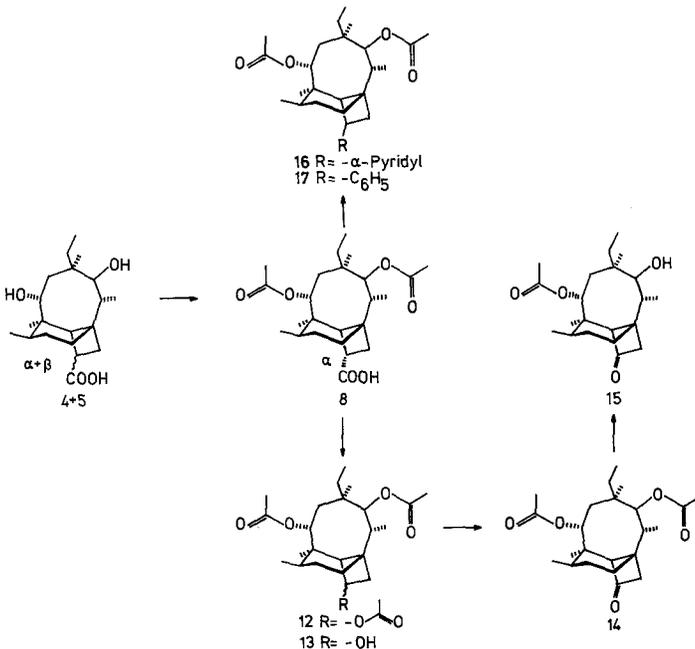


Nach Umsetzung von Mutilin mit Ameisensäureethylester in alkalischem Milieu erhält man die 2-Formylverbindung **2**. Anschließender Diazogruppentransfer⁸ mit Tosylazid¹³ führt über eine 1,3-Cycloadditions-Eliminierungsreaktion zum 2-Diazomutilin (**3**). Nach Bestrahlung von **3** mit einer Hg-Hochdrucklampe in wäßrigem oder alkoholischem Dioxan erhält man in guten Ausbeuten ein Gemisch der beiden diastereomeren Cyclobutancarbonsäuren **4** und **5** sowie das der entsprechenden Ester **6** und **7**. Da in unserem Falle das Diazoketon **3** in starrer *s-Z* Konformation vorliegt, läuft die konzertierte Umlagerungsreaktion praktisch ohne Störung ab. Die bekannten Nebenreaktionen wie Insertion und 1,2-Hydrid-Umlagerung werden weitgehend zurück-

drängt, da der dafür erforderliche Singulett-Zustand des angeregten *s-E*-Konformeren nicht durchlaufen werden kann.

Eine prinzipielle, strukturelle Voraussetzung³ für ein biologisch aktives Pleuromutilinderivat ist eine Acylgruppe in Stellung 14. Um nun die biologische Aktivität des 4-Ring-Analogen mit der entsprechenden 5-Ring-Verbindung vergleichen zu können, was es nötig, eine Methodik zur selektiven Einführung von Acylgruppen in Position 14 zu entwickeln: Mit Hilfe einer partiellen Verseifung (LiOH/Dioxan/H₂O) gelingt es, problemlos zwischen Acylgruppen in den Positionen 2, 11 und 14 in gewünschter Art zu differenzieren. Dabei wird sowohl bei den Diacetylverbindungen **8**, **11** und **14** sowie auch bei der Triacetylverbindung **12** vorzugsweise immer nur eine Acetylgruppe verseift. Der ungewöhnlich große Unterschied in der Reaktivität der Acetylgruppen ist sicherlich durch die sterischen Verhältnisse im Molekül bedingt und erlaubt auch, andere Acylgruppen selektiv in Stellung 14 einzuführen.

Behandelt man die 2 β -konfigurierte Säure **4** mit Pyridin/Acetanhydrid, beobachtet man neben der Acetylierung der beiden Hydroxylgruppen in Stellung 11 und 14 auch eine Konfigurationsumkehr in Stellung 2 (**8**). Unterwirft man den Ester **6** den gleichen Reaktionsbedingungen, wird wohl acetyliert (**11**), die Konfigurationsumkehr allerdings beobachtet man erst im Laufe der nachfolgenden partiellen



Verseifung mit LiOH (**11** → **9**). Damit war es möglich, ausgehend vom Diastereomerengemisch **4**, **5** in einem Reaktionsschritt zu acetylieren und gleichzeitig den Anteil der β -konfigurierten Säure in die thermodynamisch stabilere α -Form umzuwandeln (**8**).

Nach oxydativer Decarboxylierung¹⁵ der Carbonsäure **8** mit Bleitetraacetat in Eisessig erhält man die Triacetoxyverbindung **12**. Obwohl man annimmt^{15,16}, daß derartige Reaktionen über enge Ionenpaare (z. B. Kation/ OAc^- , Kation/ $Pb(OAc)_3^-$) verlaufen, scheint doch das Lösungsmittel eine wichtige Rolle zu spielen. Setzt man dem Reaktionsgemisch Benzol oder Pyridin zu, so findet in beträchtlichem Maße Wechselwirkung mit Lösungsmittelmolekülen statt und man erhält 2-Phenyl- oder 2- α -Pyridyl substituierte Verbindungen **16**, **17**. Nach selektiver Verseifung der Acetoxygruppen in Position 2, anschließender Oxidation und weiterer Verseifung der Acetylgruppe in Stellung **11** gelangt man schließlich zur gewünschten A-Norverbindung **15**.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte (0 °C) wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop 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 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), dem UV-Spektrometer DK 2 (Beckmann), 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. Die ¹³C-NMR-Spektren wurden bei 22,63 MHz aufgenommen. Die Akkumulation der FID-Signale erfolgte mit einem 8K-Datenspeicher. Es wurde ein Sweepwidth von 5 500 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, *E* = Essigsäureethylester, *M* = Methanol, *C* = Chloroform.

19,20-Dihydromutilin (**1**)⁵

Durch katalytische Hydrierung (Pd/C 10%, Ethanol) von Mutilin^{1,4,5}.

2-Diazo-19,20-dihydromutilin (**3**)

Eine Lösung von 16,1 g (50 mmol) Dihydromutilin (**1**) in 500 ml absolutem Benzol wird bei 50° portionsweise mit 4,37 g (100 mmol) Natriumhydrid

(55–60% in Öl) versetzt und zur Ausbildung des Dianions noch 1 h bei 50° gerührt. Nach Zugabe von 30 ml Ameisensäureethylester (über P₂O₅ destilliert) läßt man 4 h bei 20° reagieren, kühlt das Reaktionsgemisch anschließend auf 5° und versetzt mit 14,7 g (75 mmol) Tosylazid⁸. Nach einer Reaktionszeit von 18 h bei 5° wird auf Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Zur Abtrennung des N-Formyl-Toluolsulfonamids wird die organische Phase wiederholt mit 5%iger NaOH durchgeschüttelt, anschließend mit NaCl-gesättigtem Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 24 g eines gelben Öls, das über Kieselgel (Lfm. *T/E* 10:1) chromatographiert wird. Ausbeute: 14,2 g (81%) eines gelblichen Öls, das durchkristallisiert. Schmp. 208–211 °C (Zers.).

NMR (CDCl₃/DMSO): 3,73 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 7$ Hz), 2,85 (d, 1 H, H₁, $J_{H_{11},H_{1'}} = 13$ Hz), 2,25 (d, 1 H, H_{1'}, $J_{H_{11},H_{1'}} = 13$ Hz), 2,42 (b, 1 H, H₄), 1,32 [s, 3 H, (CH₃)₁₅], 0,92 [s, 3 H, (CH₃)₁₈].

IR (KBr): 3 480 (OH), 2 080 (C=N₂), 1 650 (CO) cm⁻¹.

UV (CH₃OH): 245 nm ($\epsilon = 11\,300$), 297 (3 260).

11,14-Dihydroxy-A-nor-mutilan-2-carbonsäure

2 α -Form (5), 2 β -Form (4)

2 g Diazoketon **3** werden in einem Gemisch aus 250 ml Dioxan und 20 ml Wasser gelöst und in einer Umlaufapparatur (Fa. Normag) unter Argon-Spülung mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (TQ 150/Pyrex-Filter, Quarz-lampengesellschaft Hanau) 2,5 h bestrahlt. Nach Beendigung der N₂-Entwicklung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum bei 50° eingedampft (1,8 g) und anschließend über Kieselgel chromatographiert (Gradient *C/M* 20:1 bis 7:1). Man erhält 1,1 g (56,5%) **5** (amorph) und 390 mg (20%) **4**. Schmp.: 258–260° (Ethanol/H₂O).

5 (2 α -Form)

NMR (CDCl₃/DMSO): 3,76 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{18},H_{13}} = 8,1$ Hz), 3,4 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 9$ Hz), 2,66–2,95 (dt, 1 H, H₂, $J_{H_2,H_4} = 10$ Hz, $J_{H_{11},H_2} + J_{H_{1'},H_2} = 9$ Hz + 7,25 Hz), 2,4 (d, 1 H, H₄, $J_{H_2,H_4} = 10$ Hz), 1,0 [s, 3 H, (CH₃)₁₅], 0,68 [s, 3 H, (CH₃)₁₈].

IR (KBr): 3 400 (OH, COOH), 1 700 (CO) cm⁻¹.

4 (2 β -Form)

NMR (CDCl₃/CD₃OD): 3,85 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8,1$ Hz), 3,35 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 9$ Hz), 2,38–2,64 (dt, 1 H, H₂, $J_{H_2,H_4} = 10,75$ Hz, $J_{H_{11},H_2} + J_{H_{1'},H_2} = 5,25 + 5,25$ Hz), 2,53 (d, 1 H, H₄, $J_{H_4,H_2} = 10,75$ Hz), 1,03 [s, 6 H, 2 × CH₃, (CH₃)₁₅(CH₃)₁₈], 0,95 [d, 3 H, (CH₃)₁₇, $J = 6,3$ Hz], 0,76 [d, 3 H, (CH₃)₁₆, $J = 6,3$ Hz].

IR (KBr): 3 500 (scharf, OH), 3 400–2 500 (OH, COOH), 1 700 (CO) cm⁻¹.

11,14-Dihydroxy-A-nor-mutilan-2-carbonsäuremethylester

2 α -Form (7), 2 β -Form (6)

Durch Umsetzen der jeweiligen Carbonsäuren mit Diazomethan in einem Gemisch aus Methanol und Ether.

7 (2 α -Form)

NMR (CDCl₃): 3,68 (s, 3 H, OCH₃), 3,88 (m, 1 H, H₁₄), 3,56 (dd, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6$ Hz, $J_{H_{11},OH} = 10$ Hz), 2,46 (d, 1 H, H₄, $J_{H_4,H_2} = 10$ Hz), 2,95 (dt, 1 H, H₂, $J_{H_2,H_4} = 10$ Hz, $J_{H_{1'},H_2} + J_{H_1,H_2} = 7,5 + 7,5$ Hz), 1,1 [s, 3 H, (CH₃)₁₉], 0,7 [s, 3 H, (CH₃)₁₅].

IR (KBr): 3520 (OH), 1720 (CO), 1045, 1020, 1000, 975, 945 cm⁻¹.

6 (2 β -Form)

NMR (CDCl₃): 3,72 (s, 3 H, OCH₃), 3,9 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8$ Hz), 3,4 (d, 1 H, $J_{H_{11},H_{10}} = 7$ Hz), 3,06 (ddd, 1 H, H₂, $J_{H_1,H_2} + J_{H_{1'},H_2} = 4,5 + 6,5$ Hz, $J_{H_2,H_4} = 10,75$ Hz), 2,6 (d, 1 H, H₄, $J_{H_4,H_2} = 10,75$ Hz), 1,04, 1,0 [s, s, 2 \times CH₃, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₅].

IR (KBr): 3500 (OH), 1720 (CO), 1045, 1020, 1000, 970, 945 cm⁻¹.

11,14-Diacetoxy-A-nor-mutilan-2 α -carbonsäure (8)

a) 1 g **4** wird in einer Lösung von 9 ml Pyridin, 9 ml Acetanhydrid und 50 mg 4-Dimethylaminopyridin (*Steglich*-Base) aufgenommen und 23 h bei 25 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,6 g eines bräunlichen Öls, das über Kieselgel (Gradient C \rightarrow C/M 20:1) chromatographiert wird. Ausbeute 992 mg (79,5%) **8**.

b) Setzt man für die Acetylierung das Diastereomeregemisch der beiden Carbonsäuren **4** und **5** ein, erhält man ebenso **8** ohne Anteile von 2 β -konfigurierter Verbindung.

NMR (CDCl₃): 5,24 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8,1$ Hz), 5,1 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 9$ Hz), 2,63 (d, 1 H, H₄, $J_{H_4,H_2} = 9,9$ Hz), 2,98 (dt, 1 H, H₂, $J_{H_1,H_2} + J_{H_{1'},H_2} = 8 + 8$ Hz, $J_{H_2,H_4} = 9,9$ Hz), 1,98, 2,06 [s, s, 2 \times CH₃, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₅].

IR (KBr): 3500—2700 (breit, COOH), 1730 (CO-Ester), 1700 (CO-Säure), 1230, 1240 (C—O—C) cm⁻¹.

11,14-Diacetoxy-A-nor-mutilan-2 β -carbonsäuremethylester (11)

Aus **6** mit Acetanhydrid analog zu **8**. Ausbeute (85%).

NMR (CDCl₃): 5,2 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 9$ Hz), 4,94 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 8,1$ Hz), 3,69 (s, 3 H, OCH₃), 2,69 (d, 1 H, H₄, $J_{H_4,H_2} = 10,8$ Hz), 3,17 (ddd, 1 H, H₂, $J_{H_1,H_2} + J_{H_{1'},H_2} = 8,1 + 2,7$ Hz, $J_{H_4,H_2} = 10,8$ Hz), 1,95, 2,05 (s, s, 2 \times CH₃, CH₃COO—), 0,84, 1,1 [s, s, 2 \times CH₃, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₅].

IR (CHCl₃): 1720 (CO) cm⁻¹.

14-Acetoxy-11-hydroxy-A-nor-mutilan-2 α -carbonsäure (9)

a) 119 mg (0,28 mmol) **8** und 500 mg LiOH werden in einem Gemisch aus 10 ml Methanol und 3 ml Wasser gelöst und 24 h bei 60° gehalten. Man gießt das Reaktionsgemisch anschließend auf verdünnte HCl (*pH* 1—2) und extrahiert wiederholt mit Essigester. Nach Rückwaschen der organischen Phase mit NaCl-gesättigtem Wasser und Eindampfen im Vakuum erhält man 84 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (Gradient: C/M 30:1 \rightarrow C/M 10:1) chromatographiert wird. Ausbeute 39 mg (36,3%).

b) Durch alkalische Behandlung von **11** mit 5%iger methanolischer NaOH (5 h, 25°) erhält man nach Chromatographie (analog zu a) **9** in 65%iger Ausbeute.

NMR (CDCl_3): 5,2 (d, 1 H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 8,1$ Hz), 3,58 (d, 1 H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 9$ Hz), 2,5 (d, 1 H, H_4 , $J_{\text{H}_4,\text{H}_2} = 10,8$ Hz), 2,96 (dt, 1 H, H_2 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} + J_{\text{H}'_1,\text{H}_2} = 8 + 8$ Hz), $J_{\text{H}_4,\text{H}_2} = 10,8$ Hz), 1,96 (s, 3 H, CH_3COO —), 1,04, 0,83 [s, s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$, $(\text{CH}_3)_{18}$, $(\text{CH}_3)_{15}$].

IR (KBr): 2700—3500 (breit, COOH, OH), 1700 (breit, CO-Säure, CO-Ester) cm^{-1} .

14-Acetoxy-11-hydroxy-A-nor-mutilan-2 α -carbonsäuremethylester (10)

Aus **9** mit Diazomethan in Diethylester analog zu **6** und **7** Ausbeute (64%).

NMR (CDCl_3): 5,2 (d, 1 H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 8,1$ Hz), 3,67 (s, 3 H, OCH_3), 3,58 (d, 1 H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 8$ Hz), 2,47 (d, 1 H, H_4 , $J_{\text{H}_4,\text{H}_2} = 10,8$ Hz), 2,94 (dt, 1 H, H_2 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} + J_{\text{H}'_1,\text{H}_2} = 8 + 8$ Hz, $J_{\text{H}_2,\text{H}_4} = 10,8$ Hz), 1,95 (s, 3 H, CH_3COO —), 1,03, 0,77 [s, s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$, $(\text{CH}_3)_{18}$, $(\text{CH}_3)_{15}$].

IR (CHCl_3): 1730 (CO), 1000, 970, 905 cm^{-1} .

2,11,14-Triacetoxy-A-nor-mutilan (12)

11,14-Diacetoxy-2-phenyl-A-nor-mutilan (17)

422 mg (1 mmol) **8** werden in einem Gemisch aus 25 ml absolutem Benzol (H_2O wird vorher azeotrop abdestilliert) und 0,12 ml (1,5 mmol) Pyridin gelöst und mit 885 mg (2 mmol) vorgetrocknetem $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 h unter Rückfluß (Argonspülung) gekocht, anschließend über Celite filtriert und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 475 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (Gradient: T/C 20:1 $\rightarrow C$) chromatographiert wird. Ausbeute 156 mg (34,3%) **17** und 105 mg (24%) **12**, das zur vollständigen Reinigung nochmals über Kieselgel (Laufmittel: T/E 16:1) chromatographiert wird.

17:

NMR (CDCl_3): 7,3 (m, 5 H, C_6H_5 —), 5,3 (d, 1 H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 9$ Hz), 5,26 (d, 1 H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 8,1$ Hz), 2,36 (d, 1 H, H_4 , $J_{\text{H}_4,\text{H}_2} = 9,9$ Hz), 3,32 (dt, 1 H, H_2 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} + J_{\text{H}'_1,\text{H}_2} = 7,2 + 7,2$ Hz, $J_{\text{H}_2,\text{H}_4} = 9,9$ Hz), 2,07, 1,92 (s, s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3\text{COO}$ —), 0,88, 0,57 [s, s, 6 H, $(\text{CH}_3)_{18}$, $(\text{CH}_3)_{15}$].

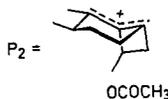
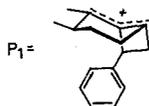
IR (CHCl_3): 1715 (CO), 1015, 965 cm^{-1} .

MS (70 eV, 50°), m/e (%): 454 (3) (M), 394 (8) ($M - \text{CH}_3\text{COOH}$), 334 (20) ($M - 2 \text{CH}_3\text{COOH}$), 305 (11) (334 — C_2H_5), 211 (29) (P_1)*, 43 (100).

12:

NMR (CDCl_3): 5,24 (d, 1 H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 9$ Hz), 4,98 (d, 1 H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 9$ Hz), 4,14 (dt, 1 H, H_2 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} + J_{\text{H}'_1,\text{H}_2} = 7 + 7$ Hz),

*



$J_{H_2, H_4} = 8$ Hz), 2,2 (d, 1 H, H_4 , $J_{H_4, H_2} = 8$ Hz), 2,05 (s, 6 H, $2 \times CH_3COO-$), 1,97 (s, 3 H, CH_3COO-), 0,88 [s, 6 H, $(CH_3)_{18}$, $(CH_3)_{15}$].

IR ($CHCl_3$): 1715 (CO), 1015, 965 cm^{-1} .

MS (70 eV, 80°) m/e (%): 436 (0,8) (M), 394 (0,8) ($M - CH_2CO$), 316 (18), ($M - 2 \times CH_3COOH$), 193 (75), (P_2)*, 151 (94) (193- CH_2CO), 43 (100) (CH_3CO).

11,14-Diacetoxy-2-(2-pyridyl)-*A-nor-mutilan* (16)

Setzt man **8** mit Bleitetraacetat (bei 0,1 Torr vorgetrocknet) in reinem Pyridin um (analog zu **12**), so erhält man in geringer Ausbeute (14%) **16** ohne nennenswerte Anteile von 1-Acetoxyverbindung **12**.

NMR ($CDCl_3$): 7,08 (ddd, 1 H, Pyridin H_5 , $J_{H_4, H_5} = 7,2$ Hz, $J_{H_6, H_5} = 5,4$ Hz, $J_{H_5, H_3} = 1,5$ Hz), 7,4 (m, 1 H, Pyridin, H_3 , $J_{H_3, H_4} = 8,1$ Hz), 7,66 (dt, 1 H, Pyridin H_4 , $J_{H_4, H_5} = 7,2$ Hz, $J_{H_3, H_4} = 8,1$ Hz, $J_{H_4, H_6} = 1,8$ Hz), 8,52 (m, 1 H, Pyridin H_6 , $J_{H_6, H_5} = 4,5$ Hz), 5,3 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14}, H_{13}} = 9$ Hz), 5,27 (d, 1 H, H_{11} , $J_{H_{11}, H_{10}} = 9$ Hz), 2,6 (d, 1 H, H_4 , $J_{H_4, H_2} = 9,9$ Hz), 3,58 (dt, 1 H, H_2 , $J_{H_2, H_4} = 9,9$ Hz, $J_{H_1, H_2} + J_{H_{11}, H_2} = 9,9$ Hz + 7,2 Hz), 2,09, 1,94 (s, s, 6 H, $2 \times CH_3COO-$).

IR ($CHCl_3$): 1715 (CO), 1590, 1565 (Arom.), 1015, 970, 910 cm^{-1} .

11,14-Diacetoxy-2-hydroxy-*A-nor-mutilan* (13)

Eine Lösung von 247 mg **12** in 10 ml CH_3OH und 0,8 ml gesättigter wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung wird 45 min bei 45° Badtemperatur gerührt. Man gießt anschließend auf $NaCl$ -gesättigtes Wasser und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (Gradient: T/E 4:1 \rightarrow T/E 2:1) erhält man 119 mg (53,3%) **13** und weitere 77 mg etwas verunreinigten Produktes.

NMR ($CDCl_3$): 5,22 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14}, H_{13}} = 9$ Hz), 4,98 (d, 1 H, H_{11} , $J_{H_{11}, H_{10}} = 9$ Hz), 4,2 (d, 1 H, H_2), 2,06, 1,98 (s, s, 6 H, $2 \times CH_3COO-$), 1,03, 0,86 [s, s, 6 H $(CH_3)_{18}$, $(CH_3)_{15}$].

IR (KBr): 3400 (OH), 1715 (CO), 1075, 970, 910 cm^{-1} .

11,14-Bis-*O*-acetyl-19,20-dihydro-*A-nor-mutilin* (14)

Eine Lösung von 119 mg (0,3 mmol) **13** in 15 ml Aceton wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 0,3 ml (entspricht 4 Äquivalenten CrO_3) Jones-Reagenz versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 5 min wird mit Isopropanol das überschüssige Reagenz zerstört und das Reaktionsgemisch auf $NaCl$ -gesättigtes Wasser gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel: T/E 6:1) erhält man 103 mg (87%) **14**.

NMR ($CDCl_3$): 5,2 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14}, H_{13}} = 9$ Hz), 4,83 (d, 1 H, H_{11} , $J_{H_{11}, H_{10}} = 8,1$ Hz), 2,94 (d, 1 H, H_1 , $J_{H_1, H_{11}} = 13,5$ Hz), 2,92 (s, 1 H, H_4 , $w/2 = 5,4$ Hz), 2,08, 1,97 (s, s, 6 H, $2 \times CH_3COO-$), 1,21 (s, 3 H, CH_3), 0,86 (s, 3 H, CH_3).

IR ($CHCl_3$): 1765 (CO-4-Ring), 1715 (CO-Ester), 970 cm^{-1} .

14-*O*-Acetyl-19,20-dihydro-*A-nor-mutilin* (15)

20 mg **14** werden in einer Lösung von 5 ml CH_3OH , 0,5 ml H_2O und 100 mg Lithiumhydroxyd aufgenommen und bei 60° 3,5 h gehalten. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel: $T/E \rightarrow 4:1$) erhält man 6 mg (28%) **15**.

NMR (CDCl₃): 5,28 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8,1$ Hz), 3,3 (dd, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6,3$ Hz, $J_{H_{11},OH} = 8,1$ Hz), 2,64 (d, 1 H, H₁, $J_{H_1,H_{1'}} = 14$ Hz), 2,15 (d, 1 H, $J_{H_1,H_{1'}} = 14$ Hz), 2,76 (s, 1 H, H₄, $w_{1/2} = 5,4$ Hz), 1,97 (s, 3 H, CH₃COO—), 1,2, 1,03 [s, s, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₅], 0,97 [d, 3 H (CH₃)₁₇, $J_{H_{17},H_{10}} = 7$ Hz], 0,79 [t, 3 H, (CH₃)₂₀ $J = 7,2$ Hz], 0,75 (d, 3 H, H₁₆, $J_{H_{16},H_6} = 6,3$ Hz).

IR (CHCl₃): 1760 (4-Ring-CO), 1715 (CO-Ester) cm⁻¹.

Die Analysen 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.

Den Herren P. Stuchlik und H. Schneider danken wir für ihren uner-müdlichen Einsatz und ihre geschickte und sorgfältige Arbeitsweise, die diese Arbeit erst möglich machte. Frau Ch. Rabl danken wir für die Zeichnung der Formelbilder.

Literatur

- 1 2. Mitteilung, Berner H., Schulz G., Schneider H., Tetrahedron **37**, 915 (1981).
- 2 Ritschel W. A., Angewandte Biopharmazie, S. 199. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 1973.
- 3 Egger H., Reinshagen H., J. of Antibiotics **29**, 915 (1976), und dort zitierte Literatur.
- 3a Berner H., Czok R., Schulz G., J. of Antibiotics, in Vorbereitung.
- 4 Arigoni D., Gazz. Chim. Ital. **92**, 884 (1962).
- 5 Nägeli P., Zur Kenntnis des Pleuromutilins. Diss., ETH Nr. 3206 (1968).
- 6 Bonavia G., Stereochemie des Pleuromutilins. Diss., ETH Nr. 4189 (1968).
- 7 Berner H., Laber G., J. of Antibiotics, in Vorbereitung.
- 8 Regitz M., Synthesis **1972**, 351.
- 9 Turro N. J., Accts. Chem. Res. **2**, 25 (1969).
- 10 Goheen D. W., Vaughan W. R., Org. Synth. Coll. **4**, 594 (1963).
- 11 Tomioka H., Okuno H., Izawa Y., J. Org. Chem. **45**, 5278 (1980).
- 12 Wolff L., Ann. Chem. **23**, 394 (1912).
- 13 Döring W. E., De Puy C. H., J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5956 (1953).
- 14 Kaplan F., Meloy G. K., J. Amer. Chem. Soc. **88**, 950 (1966).
- 15 Corey E. J., Casanova J. jr., J. Amer. Chem. Soc. **85**, 165 (1963).
- 16 Cope A. C., Park C. H., Scheiner P., J. Amer. Chem. Soc. **84**, 4862 (1962).