

**Chemie der Pleuromutiline, 10. Mitt.¹:
1,2-Transposition der Carbonylfunktion im Cyclopentanonteil
des tricyclischen Gerüsts**

Heinz Berner*, Hermann Vypel, Gerhard Schulz und Gernot Fischer

Sandoz-Forschungsinstitut, A-1235 Wien, Österreich

(Eingegangen 11. Januar 1985. Angenommen 28. Januar 1985)

*Chemistry of Pleuromutilins, 10. Comm.¹ 1,2-Transposition of the Carbonylfunction
in the Cyclopentanone Moiety of the Tricyclic Skeleton*

2-Hydroxy-19,20-dihydropleuromutilin (**10**) undergoes a stereospecific ketol-isomerisation when treated with base under phase/transfer conditions (**11**, **12**). The subsequent reductive elimination of the 3-acetoxygroup afforded mutilin with a 1,2-transposed ketofunction (**13**).

(*Keywords: Pleuromutilin; Ketol-isomerization; 1,2-Hydride-shift; 1,2-Carbonyl-transposition; Photoaddition to enones*)

Einleitung

Wie wir in vorangegangenen Arbeiten¹⁻⁴ berichtet haben, werden antimikrobiell wirksame Pleuromutilinderivate im Organismus sehr rasch oxydativ abgebaut und verlieren im Verlauf dieses Metabolisierungsschrittes den Großteil ihrer biologischen Aktivität. Durch Einführung von Substituenten² und Veränderung der Konfiguration im Bereich der Bindungsstellen³ des Substrates gelang es aber in nur unbefriedigender Weise, die Geschwindigkeit dieses Abbaues zu retardieren.

Einen wesentlichen Beitrag zur Bindungsstärke des Enzym-Substratkomplexes liefert die 3-Ketofunktion im Fünfring⁴. Es lag nun der Gedanke nahe, durch Transposition dieser Ketogruppe um ein Kohlenstoffatom eine gewisse Umorientierung des Substrates im Bereich der „active site“ des Enzyms zu bewirken. Unter der Voraussetzung, daß diese Transposition die antimikrobiellen Eigenschaften des Substrates nicht verändert, durfte man annehmen, daß dadurch der Abbau des Tricyclus beeinflußt werden sollte.

Diskussion und Ergebnisse

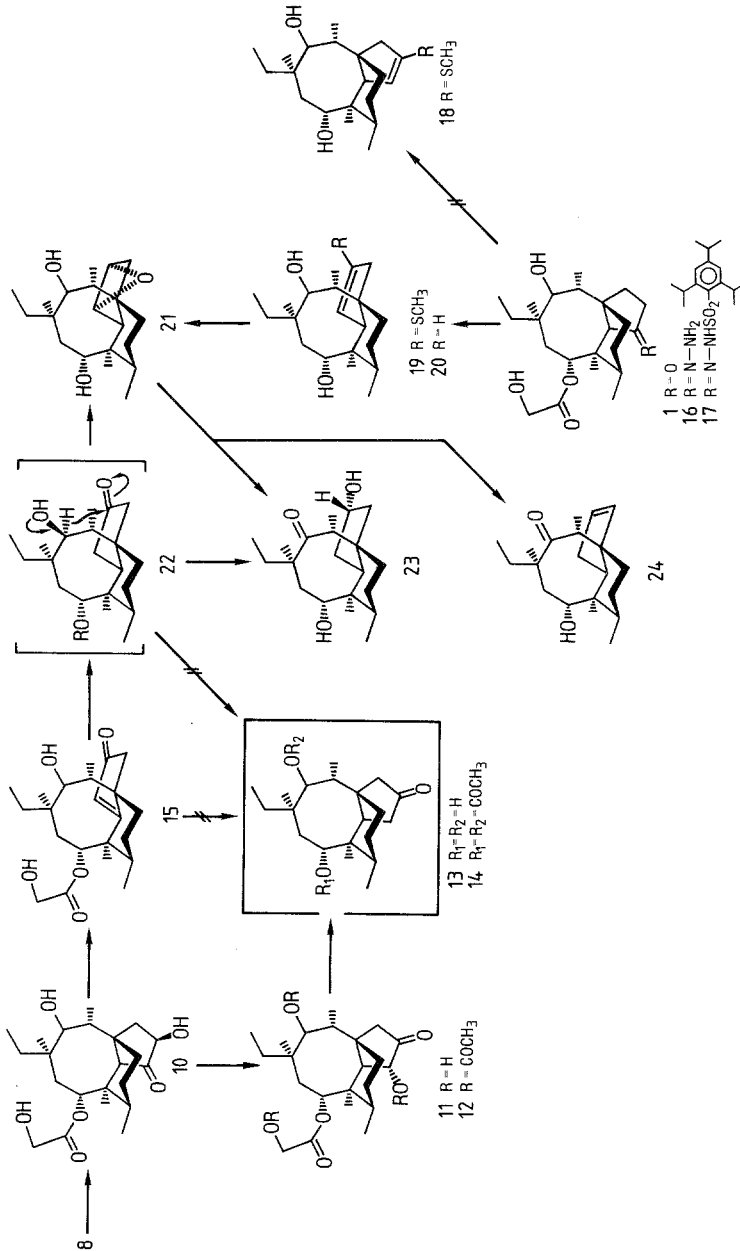
Nakai und *Mimura*^{5,6} beschrieben an zahlreichen Beispielen eine einfache und unter milden Bedingungen verlaufende Transformation eines Keton-Tosylhydrazons zum Thioenolether des transponierten Ketons. Die dreistufige Reaktionsfolge verläuft über eine regiospezifische Sulfenylierung des Tosylhydrazon-Dianions gefolgt von einer *Shapiro-Shechter* Eliminierung^{7,8} des regenerierten Dianions.

In unserem Fall ließ sich diese Methodik allerdings nur bedingt anwenden, da der Sulfenylierungsschritt in sehr schlechter Ausbeute verläuft (**19**). Wir wählten daher den Umweg über das Olefin und unterwarfen **17** direkt den Bedingungen einer *Shapiro-Shechter* Eliminierung. Man erhält dabei in guten Ausbeuten das 2,3-Mutilen **20**. Durch Epoxydierung mit *m*-Chlorperbenzoesäure gelangt man zum Oxiran **21**, das in der Folge mit BF_3 -Etherat zum Keton umgelagert werden sollte. Überraschenderweise erhält man aber nicht das entsprechende Keton **13**, sondern die Produkte einer 11,2-Hydridumlagerung* **23**, **24** des intermediär entstandenen 2-Ketons **22**. Zur gleichen Verbindung gelangt man auch im Laufe der Hydrierung des α,β -ungesättigten Ketons **15**. Dies spricht wohl für die Konstitution des instabilen Zwischenproduktes **22**, es ist allerdings nicht auszuschließen, daß das Epoxid **21** über die bekannte 11,3-Hydridumlagerung⁹ auch direkt zu **23** reagiert.

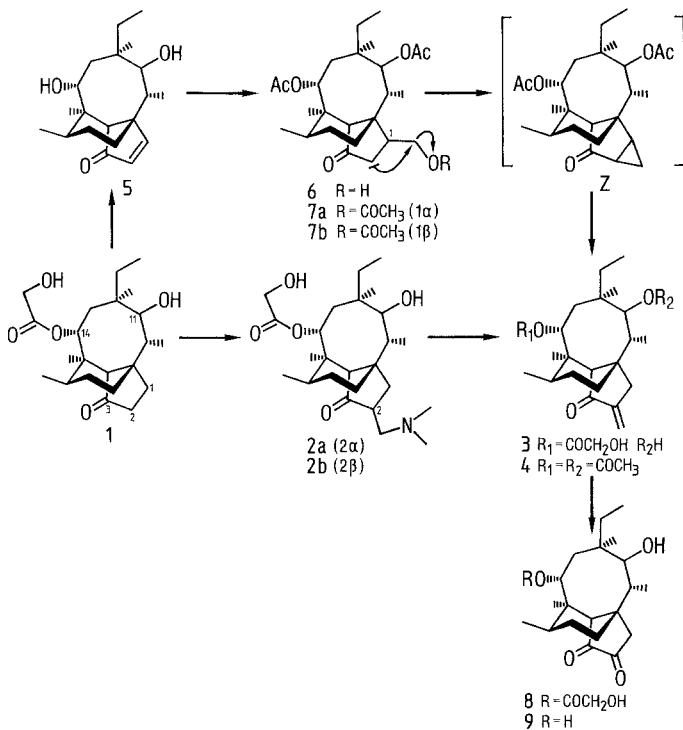
Eine wesentliche Voraussetzung für die Bildung des Hydroxyketons **23** ist eine vorangegangene Umanellierung des Indanteiles von der natürlichen *cis*-Form in die *trans*-Form⁹. Da wir von einem *cis*-anellierten Tosylhydrazon **17** ausgingen, wäre auch das *cis*-anellierte Mutilenderivat **18** zu erwarten gewesen. Die Konfigurationsumkehr muß also im Laufe der *Shapiro-Shechter* Eliminierung erfolgt sein. Da auch unter veränderten Reaktionsbedingungen diese unerwünschte Konfigurationsumkehr nicht zu vermeiden war, versuchten wir in der Folge, über eine Ketol-Isomerisierung^{11,12} die Transposition des 3-Ketons zu erreichen.

Das auf zwei Wegen gut zugängliche 2-Hydroxyketon **10** erwies sich als günstige Ausgangsverbindung für eine Ketolisomerisierung (**10** \rightarrow **11**) mit nachfolgender reduktiver Eliminierung der Hydroxyfunktion (**12** \rightarrow **13**): Das 2-Methenylketon **3** erhält man via *Mannich*reaktion und anschließender thermischer Eliminierung von Triethylamin (**1** \rightarrow **2** \rightarrow **3**). Ebenso gelangt man zu **3** durch Umlagerung der 1-Acetoxyethylverbindungen **7 a**/**7 b** über die nicht isolierbare Zwischenstufe des Cyclopropa-

* Wir haben bereits über vielfältige transannuläre Wechselwirkungen im tricyclischen Kohlenstoffgerüst des Pleuromutilins berichtet¹⁰, eine 11,2-Hydridverschiebung ist allerdings noch nicht beobachtet worden.



nonderivates Z. Die photochemische Addition von Methanol an das Enon 5^{18} ($5 \rightarrow 6$) verläuft in unserem Falle selektiv über das C-Radikalpaar*. Der ebenso denkbare 1-Methylether war im Reaktionsgemisch nicht aufzufinden. Durch selektive katalytische Hydrierung des Diketons **8**, das durch Ozonisierung der Methylverbindung **3** gut zugänglich ist, erhält man schließlich das Ketol **10**.



Die unter alkalischen Bedingungen verlaufende Isomerisierung von Ketolen führt in der Regel in schlechten Ausbeuten zu einem Gleichgewichtsgemisch aller theoretisch möglichen Derivate, die sich aus dem intermediär entstehenden Endiol¹⁴ ableiten lassen. Führt man die Reaktion hingegen unter Phasen/Transfer-Katalyse in einem heterogenen Gemisch aus Methylchlorid/5% NaOH durch, so erhält man als Hauptprodukt das gewünschte Ketol **11** neben der Ausgangsverbindung

* Im Gegensatz zu höhergliedrigen Cycloenonen reagieren Cyclopentenone photochemisch nur über den radikalischen und nicht über den ebenso möglichen polaren Additionsprozeß¹³⁻¹⁵. Verwendet man bei den Bestrahlungsversuchen eine Niederdrucklampe (253.7 nm) erhält man die erforderlichen Lösungsmittelradikale auch ohne Benzophenon als Triplett-Sensibilisator.

10. Das schon oben erwähnte Enon **15**, das sich von **11** über eine Dehydratisierung herleiten läßt, tritt nur in sehr geringen Mengen auf.

Die α -Konfiguration der 3-Hydroxylgruppe im Ketol **11** läßt darauf schließen, daß wir in unserem Fall als Zwischenprodukt ein Endiol durchlaufen haben, das durch Reketisierung zum Gleichgewichtsgemisch von **10** und **11** führt. Der ebenso in diesem Zusammenhang diskutierte Mechanismus einer 1,2-Hydridshift müßte zur epimeren 3- β -Hydroxyverbindung führen¹¹.

Nach Acetylierung von **11** und anschließender reduktiver Eliminierung¹⁶ mit stöchiometrischen* Mengen Lithium in flüssigem Ammoniak erhält man Dihydromutilin mit transponierter Ketonfunktion **13**.

Die nachfolgende biologische Prüfung ergab, daß eine 1,2-Transposition der Ketonfunktion im 5-Ring zu einem praktisch gänzlichen Verlust an antimikrobieller Aktivität führt.

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 (0.04—0.06 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 Na₂SO₄ 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 ¹³C-NMR-Spektren wurden bei 62.90 MHz aufgenommen. Die Akkumulation der FID-Signale erfolgte mit einem 32 K-Datenspeicher. Es wurde eine Sweepwidth von 15 000 Hz und ein Pulswinkel von ca. 30° benützt. Die Protonen wurden breitbandentkoppelt.

Die Bestrahlungsversuche wurden in einer mit Argon gespülten 50%igen wäßrigen Methanol-Lösung bei 25° durchgeführt. Als Lichtquelle diente ein Hg-Niederdruckbrenner (500 W) (Quarzlampen G.m.b.H.; Hanau), der in einem zylindrischen Reaktionsgefäß zentral angeordnet und von einem mit Wasser gekühlten Quarzfinger umschlossen ist.

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°), *E* = Ethanol.

* Mit stöchiometrischen Mengen an Metall vermeidet man die Überreduktion¹⁷. Ein eventuell noch vorhandener Überschuß an Metall (noch vorhandene Blaufärbung) läßt sich mit Brombenzol vor der Protonierung zerstören.

2-(Dimethylaminomethyl)-19,20-dihydro-pleuromutilin, 2 α + 2 β -Form (2a/2b)

Eine Lösung von 137.1 g (0.36 mol) Dihydropleuromutilin, 14.4 g (0.46 mol) Paraformaldehyd und 38.1 g (0.47 mol) Dimethylammoniumchlorid in 500 ml Dioxan wird nach Zusatz von 3 ml HCl (conc.) 10 h unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches gießt man auf 2.51 0.05 *n* HCl und extrahiert wiederholt mit *EE*. Anschließend wird mit Na₂CO₃ auf *pH* 9 gestellt und nochmals mit *EE* extrahiert. Man erhält nach Eindampfen im Vakuum 104 g Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung für die anschließende Eliminierungsreaktion eingesetzt wird. Zur Charakterisierung der beiden Diastereomeren (**2a**, **2b**) werden 700 mg (*C/E/H₂O* = 7:6:1) chromatographiert: 280 mg (35%) **2a** und 110 mg (13.8%) **2b**.

2a:

NMR (CDCl₃): 5.7 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}}$ = 8.5 Hz), 4.02 (s, 2 H, CH₂OH), 3.38 (d, 1 H, H₁₁, J = 6.5 Hz), 2.26 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 1.45, 0.95 [s, s, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈].
IR (KBr): 3 450 (breit, OH), 1 735 (CO-ester, 3-CO), 1 100 cm⁻¹.

2b:

NMR (CDCl₃): 5.65 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}}$ = 8.5 Hz), 4.04 (s, 2 H, CH₂OH), 3.35 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}}$ = 6.5 Hz), 2.24 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 1.38, 0.96 [s, s, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈].
IR (KBr): (3 450, breit, OH), 1 735 (CO-Ester, 3-CO), 1 100 cm⁻¹.

2-Methenyl-19,20-dihydro-pleuromutilin (3)

Eine Lösung von 100 g **2** in 1 l Xylol wird 20 h unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches wird im Vakuum eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (*T/EE* 2:1) 74 g (71.2%) **3**.

NMR (CDCl₃): 5.75 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}}$ = 8.5 Hz), 5.28 (m, 1 H, HCH=C<), 6.05 (m, 1 H, HCH=C<), 3.42 (m, 1 H, H₁₁), 4.05 (d, 2 H, CH₂—OH), $J_{H_{22}OH}$ = 5 Hz), 2.6 (t, 1 H, OH, $J_{OH,H_{22}}$ = 5 Hz), 1.5, 1.95 [s, s, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈].

IR (KBr): 3 500 (breit, OH), 1 735 (Ester-CO), 1 720 (3-CO), 1 645 (C=C) cm⁻¹.

1-Acetoxy-methyl-11,14-diacetoxy-3-oxo-mutilan, 1 α + 1 β -Form (7a, 7b)

641 mg **5** werden in 300 ml H₂O/MeOH = 1:1 gelöst und in einer Umlaufapparatur bei 254 nm 3 h bestrahlt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand (**6**) in 5 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 wieder aufgenommen. Nach einer Reaktionszeit von 20 h bei 25° wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält nach Chromatographie (*T/EE* = 7:1) die beiden diastereomeren Verbindungen **7a** (104 mg, 11.9%) und **7b** (276 mg, 31.6%).

7a:

NMR (CDCl₃): 5.59 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}}$ = 8.1 Hz), 4.89 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}}$ = 7.2 Hz), 4.24 (AB-Teil eines ABX-Systems, ν_A = 4.37, ν_B = 4.11, J_{AB} = 11.1 Hz, J_{AX} = 4.7 Hz, J_{BX} = 6.6 Hz, CH—CH₂OAc), 1.98, 2.04, 2.1 (s, s, s, 3 × OCOCH₃).

MS (70 eV, 90°), *m/e* (%): 478 (0.27) (*M*), 418 (1.62) (*M*-CH₃COOH), 358 (1.95) (*M*-2 CH₃COOH), 298 (6.6) (*M*-3 CH₃COOH), 175 (68.5) (*P*)*, 43 (100).

7b:

NMR (CDCl₃): 5.65 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8.1$ Hz), 4.87 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 7.2$ Hz), 4.25 (AB-Teil eines ABX-Systems, $\nu_A = 4.33$, $\nu_B = 4.19$, $J_{AB} = 11.0$ Hz, $J_{BX} = 3.95$ Hz, $J_{AX} = 4.15$ Hz, CH—CH₂—OAc), 2.0, 2.08, 2.13 (s, s, s, 3 × OCOCH₃).

MS (70 eV, 80°) *m/e* (%): 478 (1.3) (*M*), 418 (6.82) (*M*-CH₃COOH), 358 (0.22) (*M*-2 CH₃COOH), 298 (7.41) (*M*-3 CH₃COOH), 262 (13.0), 235 (21.6), 175 (82.1) (*P*)*, 42 (100).

11,14-Diacetoxy-2-methenyl-3-oxo-mutilan (4)

Eine Lösung von 100 mg **7a** + **7b** in 15 ml EtOH und 1 ml H₂O wird nach Zugabe von 1 ml gesättigter Na₂CO₃ Lösung 3 h bei 25° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie (*T/EE* = 20:1) erhält man 70 mg (93.5%) **4**.

NMR (CDCl₃): 5.65 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 7.5$ Hz), 4.82 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6.5$ Hz), 6.03 (dt, 1 H, $J = 3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, HCH = C<), 5.25 (dt, 1 H, $J = 3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, HCH = C<), 2.68 (dt, 1 H, H₁, $J_{H_1,H_{1'}} = 16$ Hz, $J = 3$ Hz), 2.05 (dt, 1 H, H_{1'}, $J_{H_1,H_{1'}} = 16$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 2.56 (q, 1 H, H₁₀, $J_{H_{10},H_{11}} = 6.7$ Hz), 2.34 (d, 1 H, H₄, $J_{H_4,H_{8e}} = 2.5$ Hz).

IR (KBr): 1735 (Ester-CO), 1720 (3-CO), 1645 (C=C) cm⁻¹.

*19,20-Dihydro-2-oxo-pleuromutilin (8)**2-Oxo-mutilan (9)*

a) 1.18 g **3** werden in 40 ml MeOH gelöst und 30 min bei -70°C ozonisiert.

Die gelbliche Reaktionslösung wird anschließend 10 min mit N₂ gespült und nach Zusatz von 15 ml Dimethylsulfid langsam auf 25° gebracht. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie (*T/EE* = 3:2) erhält man 800 mg (67.2%) **8**.

NMR (CDCl₃): 5.7 (s, 1 H, OH), 5.75 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 7.2$ Hz), 4.10 (breit, *W*1/2) = 6.3 Hz, H₂₂), 2.73 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6.3$ Hz), 2.40 (d, 1 H, H₁, $J_{H_1,H_{1'}} = 20$ Hz), 1.92 (d, 1 H, H_{1'}, $J_{H_1,H_{1'}} = 20$ Hz), 1.55, 0.85 [s, s, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈].

b) Eine Lösung von 60 mg **10** in 20 ml 5%iger methanolischer KOH wird 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie (*T/EE* = 2:1) erhält man 8 mg (13.3%) **8** und 15 mg (29.8%) **9**.

NMR (CDCl₃): 4.25 (m, 1 H, H₁₄), 2.7 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6.3$ Hz), 2.38 (d, 1 H, H₁, $J_{H_1,H_{1'}} = 19.8$ Hz), 1.88 (d, 1 H, H_{1'}, $J_{H_1,H_{1'}} = 19.8$ Hz), 5.56 (s, 1 H, OH).

IR (CHCl₃): 3640, 3470 (OH), 1700 (CO), 1640 (C=C), 1385 cm⁻¹.

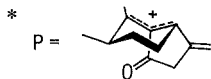
UV (CH₃OH): 272 nm ($\epsilon = 11200$).

MS (70 eV, 100°) *m/e* (%): 336 (3.3) (*M*), 318 (14.03) (*M*-H₂O), 290 (22.1) (318-CO), 275 (9.6), 191 (83.5), 180 (91.8), 179 (84.9), 150 (46.7).

2-β-Hydroxy-19,20-dihydropleuromutilin (10)

15 g **8** werden in 200 ml EtOH gelöst und über 3 g Palladium auf Aktivkohle (10%) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man 14.3 g Rohprodukt, das nach Chromatographie (*H/E* 1:2) 11.8 g (78.5%) **10** ergab.

NMR (CDCl₃): 5.65 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8.5$ Hz), 3.42 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6.5$ Hz), AB-System: ($\nu_A = 4.09$, $\nu_B = 4.04$, $J_{AB} = 17.5$ Hz), 4.10 (m, 1 H, H₂),



2.81 (d, 1 H, OH, $J_{H_2,OH} = 1$ Hz), 2.11 (dd, 1 H, $H_{1'}$, $J_{H_{1'},H_{1''}} = 14.5$ Hz, $J_{H_{1'},H_2} = 11$ Hz), 1.36 (dd, 1 H, $H_{1'}$, $J_{H_{1'},H_2} = 3$ Hz), 2.48 (t, 1 H, H_4 , $J_{H_4,H_2} = 2.5$ Hz), 2.34 (quin., 1 H, H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 6.5$ Hz), 1.36 [s, 3 H, $(CH_3)_{15}$], 0.99 [s, 3 H, $(CH_3)_{18}$], 0.94 [d, 3 H, $(CH_3)_{17}$], 0.86 [t, 3 H, $(CH_3)_{20}$], 0.70 [d, 3 H, $(CH_3)_{16}$].

IR (KBr): 3 500 (breit, OH), 1 730 (CO-Ester, 3-CO), 1 100 cm^{-1} .

MS (70 eV, 80°) m/e (%): 396 (1.25) (*M*), 378 (0.9) (*M*-H₂O), 330 (2.9), 320 (5.8) (*M*-HO—CH₂—COOH), 302 (5.13), 179 (93.5), 147 (78.7).

14-Glykoyloxy-11-hydroxy-3-mutilen-3-on (**15**)

14-Glykoyloxy-3,11-dihydroxy-mutilan-2-on (**11**)

700 mg **10** werden in einem Zweiphasengemisch aus 20 ml CH₂Cl₂, 20 ml H₂O, 200 mg KOH und 20 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat aufgenommen und 24 h bei 25° stark gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie (*H/EE* 1 : 1.5) erhält man 65 mg (16.3%) **15**, 320 mg (76.1%) **11**, Schmp. 175—177° und 280 mg Ausgangs Verbindung **10**.

15:

NMR (CDCl₃): 5.75 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 8.8$ Hz), 5.62 (s, 1 H, H_3), 4.1 (AB-Teil eines ABX-Systems, $v_A = 4.11$, $v_B = 4.04$, $J_{AB} = 17.2$ Hz, H_{22} , H_{21}), 2.73 (t, 1 H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 6.25$ Hz, $J_{H_{11},OH} = 5.5$ Hz), 2.42 (quin., 1 H, H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 6.5$ Hz), 2.41 (t, 1 H, OH, X-Teil des ABX-Systems, $J_{AX} = 5.8$ Hz), 2.30 (dt, 1 H, H_{8e} , $J = 13$ Hz, $J = 3$ Hz), 2.38 (d, 1 H, $H_{1'}$, $J_{H_{1'},H_{1''}} = 19.5$ Hz), 1.94 (d, 1 H, $H_{1'}$, $J_{H_{1'},H_{1''}} = 19.5$ Hz), 1.53 [s, 3 H, $(CH_3)_{15}$], 0.83 [s, 3 H, $(CH_3)_{18}$], 0.78 [t, 3 H $(CH_3)_{20}$, $J = 7.5$ Hz], 0.98, 0.83 [d, d, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$].

IR (CHCl₃): 3 460 (breit, OH), 1 730 (CO-Ester), 1 700 (2-CO), 1 640 (C=C), 1 460, 1 380 cm^{-1} .

11:

NMR (CDCl₃): 5.74 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 8.8$ Hz), 4.23 (d, breit, 1 H, H_3 , $J_{H_3,H_4} = 10$ Hz), AB-Teil eines ABX-Systems: ($v_A = 4.11$, $v_B = 4.04$, $J_{AB} = 17$ Hz, H_{22}), 3.41 (t, 1 H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 6.25$ Hz, $J_{H_{11},OH} = 5.5$ Hz), 2.76 (d, 1 H, OH, $J_{H_3,OH} = 2$ Hz), 2.46 (t, 1 H, OH, X-Teil des ABX-Systems, $J_{AX} = 5.8$ Hz, $J_{BX} = 5.2$ Hz), 2.31 (quin., 1 H, H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 6.5$ Hz), 2.20 (d, 1 H, $H_{1'}$, $J_{H_{1'},H_{1''}} = 19$ Hz), 2.08 (dd, 1 H, $H_{1'}$, $J_{H_{1'},H_{1''}} = 19$ Hz, $J_{H_{1'},H_3} = 2$ Hz).

IR (CHCl₃): 3 500 (breit, OH), 1 740 (CO-Ester, 2-CO), 1 080 cm^{-1} .

14-Acetoxy-glykoyloxy-3,11-diacetoxy-mutilan-2-on (**12**)

320 mg **11** werden in einer Lösung aus 10 ml Pyridin, 10 ml Acetanhydrid und 25 mg *Steglich*-Base aufgenommen und 18 h bei 25° gehalten. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum und üblicher Aufarbeitung erhält man 420 mg Rohprodukt, das nach Chromatographie (*H/EE* = 2 : 1) 310 mg (73.5%) **12** ergab.

NMR (CDCl₃): 5.72 (d, 1 H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 8.75$ Hz), 5.5 (d, 1 H, H_3 , $J_{H_3,H_4} = 10$ Hz), 4.82 (d, 1 H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 6.25$ Hz), 4.52 (s, 2 H, CO—CH₂—OH), 2.77 (d, 1 H, $H_{1'}$, $J_{H_{1'},H_{1''}} = 18.5$ Hz), 1.96 (dd, 1 H, $H_{1'}$, $J_{H_{1'},H_{1''}} = 18.5$ Hz, $J_{H_{1'},H_3} = 1.5$ Hz), 2.07, 2.15, 2.16 (s, s, s, 3 × OCOCH₃), 2.44 (d, 1 H, H_4 , $J_{H_4,H_3} = 10$ Hz), 2.42 (quin., H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 6.5$ Hz).

IR (KBr): 1 750 (CO-Ester, 2-CO), 1 240, 1 200 cm^{-1} .

11,14-Diacetoxy-mutilan-2-on (**14**)

11,14-Dihydroxy-mutilan-2-on (**13**)

Eine Lösung von 94 mg (0.17 mmol) **12** in 20 ml absolutem Ether (getrocknet über basischem Al₂O₃, Merck) wird einer Lösung von 47 mg (6.7 mg Äquiv.)

Lithium in 25 ml flüssigem Ammoniak langsam zugetropft. Nach Verschwinden der Blaufärbung wird das Reaktionsgemisch mit Stickstoff gespült und langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach Eindampfen der Reaktionsgemische im Vakuum und Chromatographie (*H/EE* 2: 1) erhält man 34 mg (58.6%) **13** und 26 mg (29.3%) **14**.

13:

NMR (CDCl₃): 4.25 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8.75$ Hz), 3.44 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6.25$ Hz), 2.43 (d, 1 H, H₁, $J_{H_{1},H_{1'}} = 18.75$ Hz), 1.95 (d, 1 H, H_{1'}, $J_{H_{1},H_{1'}} = 18.75$ Hz), 2.2—2.5 (m, 4 H, H₁₀, H₃, H₃, H₄).

14:

¹H-NMR (CDCl₃): 5.6 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8.75$ Hz), 4.88 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6.25$ Hz), 2.61 (d, 1 H, H₁, $J_{H_{1},H_{1'}} = 18.75$ Hz), 1.85 (d, 1 H, H_{1'}, $J_{H_{1},H_{1'}} = 18.75$ Hz), 2.0, 2.06 (s, s, 2 × —OCOCH₃), 2.1—2.5 (m, 4 H, H₁₀, H₃, H₃, H₄).

¹³C-NMR (CDCl₃): 77.590 (C₁₁), 69.1 (C₁₄), 49.4 (C₁₃)*, 44.2 (C₄), 41.1 (C₁)*, 40.6 (C₃), 40.5 (C₁₂), 39.6 (C₃)*, 34.3 (C₁₀), 34.0 (C₆), 29.7 (C₈), 26.8 (C₇), 25.7 (C₁₈), 22.2 (C₁₉), 18.3 (C₁₆), 16.0 (C₁₅), 12.8 (C₁₇), 8.1 (C₂₀).

19,20-Dihydro-pleuromutilinhydraton (**16**)

5.0 g **1**, 5.0 g Hydrazinhydrat und 2.5 g Hydrazinsulfat werden in 200 ml Methanol 48 h unter Rückfluß gerührt, anschließend zur Trockene eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus *H/EE* = 1: 19 erhält man 4.0 g **16** (77.2%).

¹H-NMR (CDCl₃): 5.88 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 7.7$ Hz), 4.06 (s, 2 H, H₂₂, CH₂—OH), 3.41 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6.3$ Hz), 4.3—3.0 (b, 2 H, NH₂), 2.41 (b, 1 H, H₄, $W_{1/2} = 5.4$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): 172.7 (C₂₁), 76.3 (C₁₁), 71.0 (C₁₄), 61.5 (C₂₂), 52.5 (C₄), 47.1 (C₉), 42.6 (C₅), 40.9 (C₁₂ und C₁₃), 34.9 (C₆), 34.7 (C₁₀), 29.3 (C₈), 27.7 (C₂), 27.3 (C₇), 26.3 (C₁₈), 20.7 (C₁₉), 15.8 (C₁₅), 12.1 (C₁₇), 8.2 (C₂₀).

IR (KBr): 3 360 und 3 270 (—NH₂), 1 740, 1 730 (CO), 1 647, 1 595 cm⁻¹.

N-(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-19,20-dihydro-pleuromutilinhydraton (**17**)

Einer Lösung von 4.5 g (10 mmol) **16** in 5 ml Pyridin werden 8.0 g (26 mmol) Triisopropylphenylsulfonylchlorid in 5 ml Pyridin zugetropft. Nach 24 h gießt man auf Wasser und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie (*H/EE* 2: 1) erhält man 4.3 g (65.0%) **17**.

NMR (CDCl₃): 7.26 (s, 1 H, NH), 7.16 (s, 2 H, H_{arom}), 5.74 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 7.7$ Hz), 4.0 (s, 2 H, CH₂OH), 3.3 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 6.3$ Hz), 2.9 (dq, 1 H, $J_{H_{10},H_{11}} = 6.3$ Hz, $J_{H_{10},H_{17}} = 7.2$ Hz), 2.36 (b, 1 H, H₄, $W_{1/2} = 5.4$ Hz).

IR (KBr): 3 220 (OH), 1 725 (CO), 1 600 cm⁻¹.

11,14-Dihydroxy-2-mutilin (**20**)

4.0 g (7.3 mmol) Tosylhydraton **17** werden in 20 ml *TMEDA/THF* (1:2) gelöst. Dazu tropft man bei —50° 25 ml einer 1.6 *m* *n*-Butyllithium Lösung in Hexan langsam zu, rührt dann 2 h unter langsamem Erwärmen auf —40°. Nach Entfernen der Kühlung wird über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Man gießt anschließend auf gesättigte Ammonchlorid-Lösung und arbeitet wie üblich auf. Das Rohgemisch wird chromatographiert (*H/EE* 5: 1), wobei man 280 mg **20** (25.5%) erhält.

* Austauschbare Zuordnung.

¹H-NMR (CDCl₃): 5.8 (qd, 1 H, H₃, $J_{H_3,H_4} = 3$ Hz, $J_{H_3,H_2} = 6$ Hz, $J_{H_3,H_1} = 2.5$ Hz, $J_{H_3,H_1'} = 1$ Hz), 5.58 (qd, 1 H, H₂, $J_{H_2,H_3} = 6$ Hz, $J_{H_2,H_1} = 1.5$ Hz, $J_{H_2,H_1'} = 3$ Hz, $J_{H_2,H_4} = 3$ Hz), 4.28 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 8$ Hz), 3.72 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 7$ Hz), 2.61 (b, 1 H, H₄, $W_{1/2} = 9$ Hz), 2.23 (m, 1 H, H₁, $J_{H_1,H_1'} = 15.5$ Hz, $J_{H_1,H_2} = 1.5$ Hz, $J_{H_1,H_3} = 2.5$ Hz, $J_{H_1,H_4} = 4.5$ Hz), 2.12 (dq, 1 H, $J_{H_{10},H_{11}} = 7$ Hz, $J_{H_{10},H_{17}} = 8$ Hz), 1.73 (m, 1 H, H_{1'}, $J_{H_{1'},H_1} = 15.5$ Hz, $J_{H_{1'},H_2} = 3$ Hz, $J_{H_{1'},H_3} = 1$ Hz, $J_{H_{1'},H_4} = 1.5$ Hz).

IR (CHCl₃): 3 640 (OH), 3 060 (C=C), 1 630, 1 610, 1 660 cm⁻¹.

¹³C-NMR (CDCl₃): 133.5 (C₃), 128.2 (C₂), 76.7 (C₁₁), 67.4 (C₁₄), 53.9 (C₄), 48.8 (C₉), 43.5 (C₁₃), 41.6 (C₁), 40.7 (C₅), 37.9 (C₆), 34.6 (C₁₀), 30.4 (C₈), 27.2 (C₇), 26.9 (C₁₈), 21.1 (C₁₉), 18.1 (C₁₆), 17.2 (C₁₅), 13.0 (C₁₇), 8.1 (C₂₀).

MS (70 eV, 60°) *m/e* (%): 306 (1.13) *M*, 288 (2.54) (*M*-H₂O), 273 (0.59) (288-CH₃), 229 (1.69) (288-CH₃COO), 193 (10.87), 149 (100).

11,14-Dihydroxy-2-methylthio-2-mutilen (19)

Eine Lösung von 1.0 g (1.5 mmol) **17** in 12 ml *TMEDA/THF* (1:2) wird auf -40° gekühlt. Dazu fügt man in 3 Portionen 7 ml *n*-Butyllithium (1.6 m in *n*-Hexan), wobei die Temperatur bis auf -10° ansteigt. Nach 45 min tropft man 0.15 ml Dimethyldisulfid zu, läßt auf ca. 5° erwärmen, kühlt dann wieder auf -10° ab und versetzt nochmals mit 1.5 ml Butyllithium Lösung. Nach 1 h entfernt man die Kühlung und läßt 2 h bei Raumtemperatur rühren. Man gießt auf gesättigte Ammonchloridlösung und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie (Kieselgel, *H/EE*, Gradient 6:1 → 2:1) erhält man 90 mg (17%) **19** und 39 mg (8%) **20**.

19:

NMR (CDCl₃): 5.14 (dd, 1 H, H₃, $J_{H_3,H_2} = 6$ Hz, $J_{H_3,H_1} = 3$ Hz), 4.44 (d, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},H_{13}} = 7.5$ Hz), 3.69 (d, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 7.8$ Hz), 2.89 (br, 1 H, H₄, $W_{1/2} = 9$ Hz), 2.28 (s, 3 H, S-CH₃), 2.32 (dq, 1 H, H₁₀, $J_{H_{10},H_{11}} = 7.8$ Hz, $J_{H_{10},H_{17}} = 15$ Hz), 2.24 (m, 1 H, H₁, $J_{H_1,H_1'} = 18$ Hz, $J_{H_1,H_3} = 3$ Hz), 1.74 (m, 1 H, H_{1'}, $J_{H_{1'},H_1} = 18$ Hz, $J_{H_{1'},H_3} = 1$ Hz).

MS (70 eV, 80°) *m/e* (%): 352 (13.76) (*M*), 334 (2.1) (*M*-H₂O), 319 (2.96) (334-CH₃), 287 (5.04) (334-SCH₃), 195 (100).

IR (CHCl₃): 3 630, 3 460, 2 450, 1 730, 1 585, 1 460, 1 375, 1 260—1 200 cm⁻¹.

11,14-Dihydroxy-2,3-epoxy-mutilan (21)

179 mg (0.58 mmol) **20** werden in 6 ml Chloroform gelöst, mit 130 mg *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Na₂SO₃ Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie (Kieselgel, *H/EE* = 4/1) erhält man 150 mg (79.6%) **21**.

¹H-NMR (CDCl₃): 4.15 (dd, 1 H, H₁₄, $J_{H_{14},OH} = 5.5$ Hz, $J_{H_{14},H_{13}} = 8.5$ Hz), 3.48 (q, 1 H, H₃, $J_{H_3,H_2} = 3.5$ Hz), 3.44 (td, 1 H, H₂, $J_{H_2,H_3} = 3.5$ Hz, $J_{H_2,H_1} = 1$ Hz, $J_{H_2,H_1'} = 3.5$ Hz), 3.37 (dd, 1 H, H₁₁, $J_{H_{11},H_{10}} = 7.5$ Hz, $J_{H_{11},OH} = 5.5$ Hz), 1.93 (dq, 1 H, H₁₀, $J_{H_{10},H_{11}} = 7.5$ Hz, $J_{H_{10},H_{17}} = 7$ Hz), 1.78 (dd, 1 H, H₁₃, $J_{H_{13},H_{13'}} = 17$ Hz, $J_{H_{13},H_{14}} = 8.5$ Hz), 1.76 (b, 1 H, H₄, $W_{1/2} = 4$ Hz), 1.48 (dd, 1 H, H₁, $J_{H_1,H_1'} = 14$ Hz, $J_{H_1,H_2} = 1$ Hz), 1.40 (dd, 1 H, H_{1'}, $J_{H_{1'},H_1} = 14$ Hz, $J_{H_{1'},H_2} = 3.5$ Hz), 1.30 (d, 1 H, OH, $J_{OH,H_{14}} = 5.5$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): 76.1 (C₁₁), 66.7 (C₁₄), 62.5 (C₃), 58.0 (C₄), 55.5 (C₉), 52.3 (C₂), 43.7 (C₁₃), 41.1 (C₅), 40.9 (C₁₂), 39.4 (C₆), 37.1 (C₈), 33.9 (C₁₀), 33.6 (C₁), 27.5 (C₇), 26.7 (C₁₈), 21.2 (C₁₉), 18.2 (C₁₆), 17.1 (C₁₅), 12.5 (C₁₇), 8.3 (C₂₀).

IR (KBr): 3 500, 3 030, 2 950, 1 440 cm⁻¹.

*2,14-Dihydroxy-mutilan-11-on (23)**14-Hydroxy-1-mutilen-11-on (24)*

a) 60 mg **15** werden in 15 ml MeOH gelöst und über Palladium auf Aktivkohle (10%) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Verseifung des Glykolsäureesters mit 2.5%iger methanolischer NaOH erhält man nach und üblicher Aufarbeitung 44 mg (73.3%) **23**.

b) 20 mg (0.06 mmol) **21** werden in 1.5 ml Benzol gelöst und mit 0.1 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ versetzt. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird mit NaHCO_3 Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie (Kieselgel, *H/EE* = 2:1) liefert 10 mg (50%) **23** und 8 mg (42%) **24**.

23:

NMR (CDCl_3): 4.66 (d, 1 H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 9$ Hz), 4.23 (ddt, 1 H, H_2 , $J_{\text{H}_2,\text{H}_1} = 4.5$ Hz, $J_{\text{H}_2,\text{H}_{1'}} = 7$ Hz, $J_{\text{H}_2,\text{H}_3} = 7$ Hz, $J_{\text{H}_2,\text{H}_{3'}} = 1$ Hz), 3.18 (q, 1 H, H_{10} , $J_{\text{H}_{10},\text{H}_{17}} = 6.5$ Hz), 2.14 (dd, 1 H, H_3 , $J_{\text{H}_3,\text{H}_2} = 7$ Hz, $J_{\text{H}_3,\text{H}_{3'}} = 14$ Hz), 2.04 (dd, 1 H, H_1 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 4.5$ Hz, $J_{\text{H}_1,\text{H}_{1'}} = 14$ Hz), 2.03 (dd, 1 H, H_3 , $J_{\text{H}_{3'},\text{H}_3} = 14$ Hz, $J_{\text{H}_{3'},\text{H}_2} = 7$ Hz), 1.81 (dd, 1 H, $\text{H}_{1'}$, $J_{\text{H}_{1'},\text{H}_1} = 14$ Hz, $J_{\text{H}_{1'},\text{H}_2} = 7$ Hz), 1.63 (b, 1 H, H_4 , $W_{1/2} = 4$ Hz).

IR (CHCl_3): 3 640, 3 610 (OH), 1 690 (CO), 1 460 cm^{-1} .

24:

NMR (CDCl_3): 4.73 (dd, 1 H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{OH}} = 4$ Hz, $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 8$ Hz), 3.19 (q, 1 H, H_{10} , $J_{\text{H}_{10},\text{H}_{17}} = 6.5$ Hz), 2.73 (m, 1 H, H_3 , $J_{\text{H}_3,\text{H}_{3'}} = 15$ Hz, $J_{\text{H}_3,\text{H}_6} = 4$ Hz), 2.13 (d, 1 H, H_4 , $J_{\text{H}_4,\text{H}_3} = 4$ Hz, $J_{\text{H}_4,\text{H}_{3'}} = 1.5$ Hz), 1.96 (dd, 1 H, H_{13} , $J_{\text{H}_{13},\text{H}_{14}} = 8$ Hz, $J_{\text{H}_{13},\text{H}_{13'}} = 16$ Hz), 1.74 (m, $\text{H}_{3'}$, $J_{\text{H}_{3'},\text{H}_4} = 1.5$ Hz), 1.43 (d, 1 H, $\text{H}_{13'}$, $J_{\text{H}_{13'},\text{H}_{13}} = 16$ Hz).

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.

Literatur

- ¹ 9. Mitteilung: Berner H., Vyplel H., Schulz G., Stuchlik P., Monatsh. Chem. **114**, 1125 (1983).
- ² Berner H., Schulz G., Fischer G., Monatsh. Chem. **112**, 1441 (1981).
- ³ Berner H., Vyplel H., Schulz G., Stuchlik P., Tetrahedron **39**, 1317 (1983).
- ⁴ Schuster I., Berner H., Egger H., Cytochrome P-450, Biochemistry Biophysics and Environmental Implications (Hietanen E., Laitinen M., Hanninen O., Hrsg.), S. 555. New York: Elsevier Biochemical Press. 1982.
- ⁵ Nakai T., Mimura T., Tetrahedron Lett. **6**, 531 (1979).
- ⁶ Mimura T., Nakai T., Chem. Lett. **1980**, 931.
- ⁷ Shapiro R. H., Heath M. J., J. Amer. Chem. Soc. **89**, 5734 (1967).
- ⁸ Kaufmann G., Cook F., Shechter H., Bayless J., Friedmann L., J. Amer. Chem. Soc. **89**, 5736 (1967).
- ⁹ Berner H., Schulz G., Schneider H., Tetrahedron **36**, 1807 (1980).
- ¹⁰ Berner H., Vyplel H., Schulz G., Monatsh. Chem. **114**, 501 (1983).
- ¹¹ Kirk D. N., Hartshorn M. P., Steroid Reaction Mechanisms, S. 388. New York: Elsevier. 1968.

- ¹² *Borgström E., Gallagher T. F.*, J. Biol. Chem. **177**, 951 (1949).
- ¹³ *Noyori R., Kato M.*, Bull. Chem. Soc. Jap. **47**, 1460 (1974).
- ¹⁴ *Pfau M., Dulon R., Vilks M.*, C. R. Acad. Sci. Paris **254**, 1817 (1962).
- ¹⁵ *Agosta W. C., Smith A. B.*, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 5513 (1971).
- ¹⁶ *Kane V. V., Singh V., Martin A.*, Tetrahedron **39**, 345 (1983).
- ¹⁷ *Chapman J. H., Elks J., Phillips G. H., Wyman L. J.*, J. Chem. Soc. **1956**, 4346.
- ¹⁸ *Schulz G., Berner H.*, Tetrahedron **40**, 905 (1984).