

SYNTHESE AB-TRANS-ANELLIERTER DERIVATE DES TRICYCLISCHEN DITERPENS PLEUROMUTILIN DURCH INTRAMOLEKULARE 1,5-HYDRID-VERSCHIEBUNG

H. BERNER,* G. SCHULZ und H. SCHNEIDER
SANDOZ-Forschungsinstitut, Brunnerstr.59, A-1235 Wien, Österreich

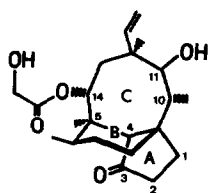
(Received in Germany 6 August 1979)

Zusammenfassung—Behandelt man das Diterpen-Pleuromutilin(1) mit Orthoameisensäuretrimethylester bei Raumtemperatur, so erhält man in fast quantitativer Ausbeute den 11-Keto-3-methyläther 2 mit AB-trans-Konfiguration. Die Reaktion verläuft über eine 1,5-Hydrid-Verschiebung zwischen den C-Atomen 3 und 11. Durch Lewis-Säure-Katalyse ($ZnCl_2$) lässt sich diese Hydridverschiebung umkehren, wobei man in der Folge wieder Pleuromutilin(1) erhält. Neben der Diskussion der mechanistischen Aspekte wird auch ein Beweis für die AB-trans-Konfiguration auf chemischem und spektroskopischem (1H - und ^{13}C -NMR) Wege erbracht.

Abstract—The Diterpene Pleuromutilin(1) reacts with orthoformic acid-trimethylester at room temperature almost quantitatively to give the 11-keto-3-methylester 2 with AB-trans-configuration. This conversion is shown to occur through a 1,5-hydride-shift between C3 and C11. Treatment of 2 with Lewis acid ($ZnCl_2$) initiated a retro-1,5-hydride-shift which resulted in the formation of Pleuromutilin(1). Mechanistic aspects and structure assignments, which are based on chemical and spectroscopic (1H - and ^{13}C -NMR) data are discussed.

Bei zahlreichen Verbindungen,^{1,2,3} die Hexahydroindan-1-on als Strukturelement enthalten, sowie bei Hexahydroindan-1-on⁴ selbst sind 5- und 6-Ring des Gerüsts vorzugsweise *cis*-verknüpft. Mit Ausnahme der Cholestan-15-one^{1,5} liegt bei all diesen Verbindungen das thermodynamische Gleichgewicht vorwiegend auf seiten der *cis*-Isomeren in Anteilen von 55–99% variierend.¹ Auch im Gerüst des tricyclischen Diterpens Pleuromutilin,^{6–8} dessen Ringe A und B man formal als Hexahydroindan-1-on-Untereinheit auffassen kann, sind 5- und 6-Ring *cis*-anelliert. Im Verlaufe der umfangreichen Arbeiten zur Strukturklärung dieses Diterpens^{6–10} ergaben sich allerdings doch Hinweise auf eine intermediär auftretende AB-trans-anellierte Spezies.^{8,9,13} In diesem Zusammenhang konnten aber keine Zwischenprodukte mit stabiler AB-trans-Konfiguration isoliert werden.

Setzt man Pleuromutilin(1) in saurer methanolischer Lösung mit Trimethylorthoameisensäureester um, so

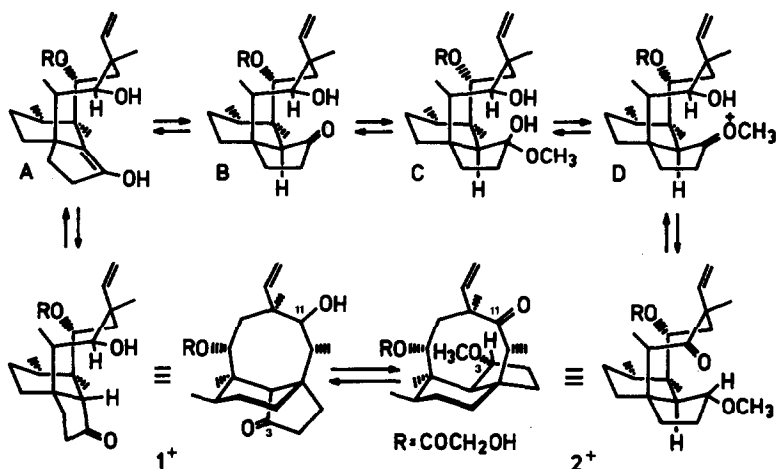


PLEUROMUTILIN

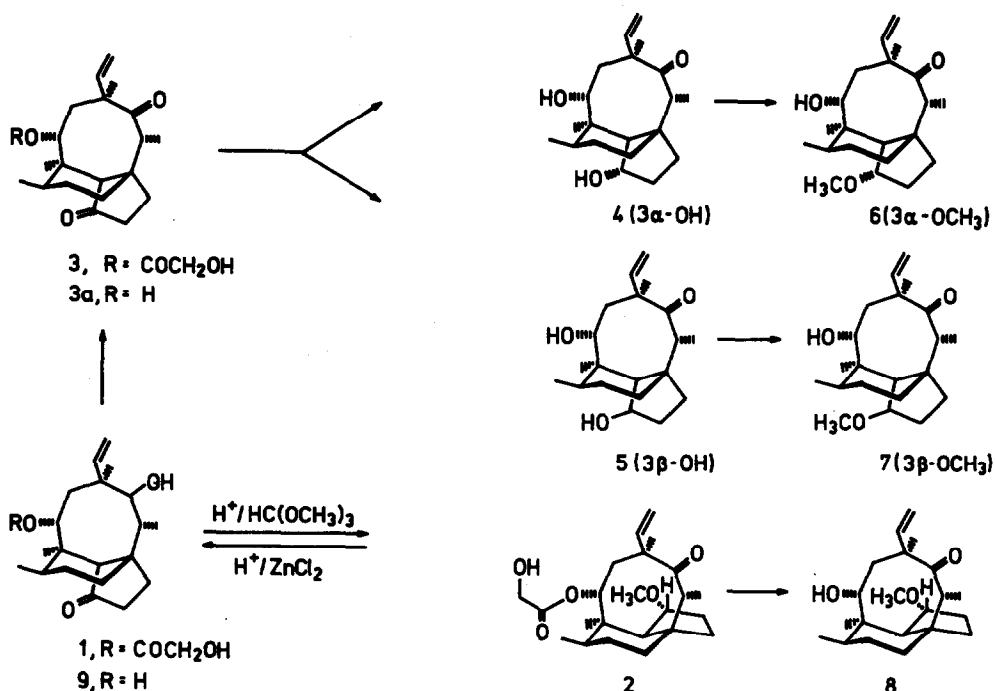
erhält man in fast quantitativer Ausbeute den 11-Keto-3-methyl-äther 2. Neben der Umkehr der Oxidationsstufen an den Positionen 3 und 11 sind in dieser Verbindung nun auch die Ringe A- und B-trans-verknüpft, wie es bis jetzt noch an keinem Pleuromutilinderivat beobachtet werden konnte. Diesen Übergang von 1 nach 2 und die damit verbundene Änderung der Stereochemie am C-Atom 4 erkennt man besonders deutlich in den jeweiligen ^{13}C -NMR-Spektren, die später noch eingehend diskutiert werden. Die Bildung von 2 lässt sich nun folgendermassen erklären:

Unter den erwähnten sauren Reaktionsbedingungen steht 1 über die Zwischenstufe des Enols A im Gleichgewicht mit B. Die durch den Orthoester eingeleitete Ketalisierungsreaktion wird aber auf der Stufe des Methyloxoniumions D unterbrochen. Der Stabilisierungsschritt derartiger Kationen führt in der Regel nach Anlagerung eines Äquivalents Alkohol und nachfolgender Deprotonisierung zur Ausbildung eines Ketals. In unserem Falle aber tragen die besonderen sterischen Verhältnisse dazu bei, dass sich das Kation bevorzugt mit Hilfe eines intramolekular verfügbaren Hydrids stabilisiert. Anhand von Modellbetrachtungen lässt sich zeigen, dass nur die *trans*-Konfiguration B die sterischen Voraussetzungen für einen Hydridübergang zwischen den Positionen 3 und 11 bietet. Im Gegensatz zur *cis*-Konfiguration(1) ist hier die für eine Hydridverschiebung erforderliche Überlappung des σ (p, s) Orbitals des Wasserstoffs und des freien p -Orbitals des positiv geladenen Kohlenstoffs in idealer Weise gegeben. Mit diesem Hydridübergang ($D \rightarrow 2$), der als letzter irreversibler Schritt einer Folge von Gleichgewichtsreaktionen aufzufassen ist, verschiebt sich das Gesamtgleichgewicht zur Gänze auf die Seite des *trans*-anellierten 11-Keto-3-methylesters 2. Nach dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität darf man annehmen, dass bei reversiblen Prozessen sowohl die Hin- als auch die Rückreaktionen gleiche Zwischenstufen durchlaufen. Gelingt es nun, in einem einleitenden Schritt den Hydridübergang rückgängig zu machen, stünde dem wieder entstehenden Methyloxonium D der Weg für eine Rückreaktion offen. Durch Aktivierung der 11-Carbonylgruppe in 2 mit Hilfe einer Lewis-Säure ($ZnCl_2/HCl/CH_2Cl_2$) erzwingt man tatsächlich eine 1,5-Retrohydridverschiebung, in deren Folge der rückläufige Prozess zum *cis*-anellierten Keton 1 abläuft.

Da ein Beweis für die *trans*-Anellierung auf spektroskopischem Wege am ehesten durch Vergleich von Verbindungen möglich sein sollte, die sich lediglich durch die unterschiedliche Ringverknüpfung un-



†Duch 90°-Drehung um eine Achse, die zur Ebene des 6-Ringes senkrecht steht, sind beide Formelbilder ineinander überführbar.



terscheiden, haben wir die entsprechenden isomeren Vergleichs-Verbindungen 6, 7 und 8 hergestellt: Die beiden diastereomeren Alkohole 4 und 5, die durch partielle Reduktion von Pleuromutilon (3)⁹ gut zugänglich sind, wurden mit Trimethyloxoniumfluorborat zu den entsprechenden 3-Methyläthern 6 und 7 umgesetzt. Obwohl es theoretisch möglich sein sollte, dass nach dem Reduktionsschritt auch die diastereomeren AB-*trans*-anellierten Alkohole entstehen, isoliert man aber dennoch nur das Paar 4 und 5 mit unveränderter AB-*cis*-Konfiguration. Den isomeren AB-*trans*-anellierten 3-Methyläther 8 erhält man aus 2 durch Verseifung der Glykoylgruppe in Stellung 14. 8 ist auch aus Mutilin(9) auf direktem Weg zugänglich, wobei als Nebenprodukt die Verbindung 10 entsteht.

Beim Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren von 6, 7 und 8 beobachtet man starke Unterschiede zwischen den Spektren der Verbindungen 6 und 7 und dem der Verbindung 8. Im Spektrum von 8 sind die Signale dreier

C-Atome auffallend stark zu tieferem Feld verschoben. Das Signal des C-Atoms 4, das im Mutilin(9) bei 58.7 ppm, im Mutilon(3a)⁸ bei 59.5 ppm liegt,¹¹ ist in den Spektren von 6 und 7 erwartungsgemäss zu höherem Feld verschoben (55.7 bzw. 53.3 ppm); bei 8 erscheint es hingegen bei 63.7 ppm. Das Signal von C-6 besitzt bei 6 und 7 nahezu die gleiche Lage wie im Mutilin (37.0 bzw. 36.0 ppm), bei 8 erscheint es bei 45.2 ppm. In den Spektren von 6 und 7 liegen die Signale der C-Atome 1, 2, 7 und 8 im Bereich von 26.6 bis 32.0 ppm, im Spektrum von 8 ist eines dieser Signale, vermutlich das von C-8, nach 40.3 ppm verschoben.

All diese Verschiebungen werden verständlich, wenn man annimmt, dass die Bindung zwischen C-4 und C-3—bezogen auf den 6-Ring—bei 6 und 7 eine axiale Stellung, bei 8 hingegen eine äquatoriale Stellung einnimmt. W. A. Ayer *et al.*¹² konnten zeigen, dass bei Ersatz eines axialen Substituenten am Sechsring durch einen äquatorialen starke Verschiebungen der Signale α- und γ-

Tabelle 1. ^{13}C -NMR Spektren

	MUTILIN	MUTILON	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
	<u>9</u>	<u>3a</u>			
c - 1	24.9	24.4	26.6 ⁺	27.0 ⁺	29.2 ⁺
2	34.2	34.4	31.2	31.0	30.4
3	215.7	215.3	83.7	85.9	82.6
4	58.7	59.5	55.7	53.3	63.7
5	42.0	42.2	41.2	41.7	43.8
6	36.6	37.1	37.0	36.0	45.2
7	27.0	27.0	27.1 ⁺	27.7 ⁺	28.7 ⁺
8	30.2	29.8	28.9	32.0	40.3
9	45.0	45.0	46.3	46.4	47.3
10	36.3	44.6	44.4	44.2	43.8
11	74.5	213.9		215.4	214.9
12	44.7	54.1	54.3	54.4	54.1
13	45.0	44.0	44.4	44.2	44.6
14	66.2	67.2	68.2	68.2	68.5
15	13.4	13.4	15.7	15.4	18.6 ⁺
16	18.0	18.2	18.2	18.5	17.7 ⁺
17	11.1	13.4	14.1	14.4	15.0
18	28.4	25.1	25.3	25.2	25.6
19	138.4	139.1	139.8	139.5	139.6
20	114.8	116.2	115.6	115.7	115.9
OCH ₃			55.5	55.3	56.3

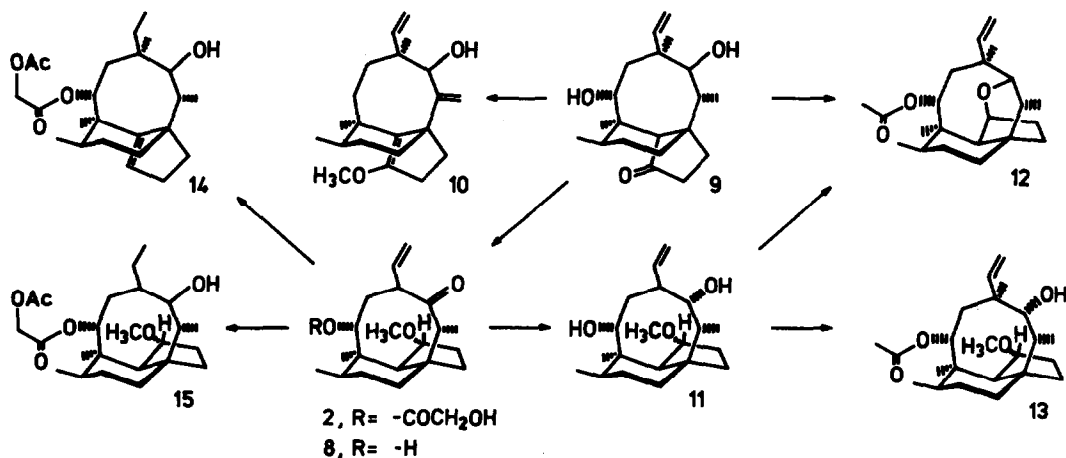
⁺Austauschbare Zuordnung.

ständiger C-Atome zu tieferem Feld auftreten. Auch in unserem Falle sind die Signale der C-Atome 5,7 und 15 bei 8 gegenüber denjenigen bei 6 und 7 um 2–3 ppm zu tieferem Feld verschoben.

†Die analog zur Nomenklatur bei den Steroiden verwendete α - und β -Konvention bezieht sich bei *cis*-Konfiguration auf die durch 8- und 5-Ring gelegte Ebene. Da es bei AB-*trans*-anellierten Verbindungen noch keine Bestimmung der absoluten Konfiguration gibt, ordnen wir vorläufig denjenigen Substituenten im 8-Ring, die dem 5-Ring zugewandt sind, α -Konfiguration, den anderen hingegen β -Konfiguration zu.

‡Die Methode der katalytischen Hydrierung ermöglicht es unter anderem auch, die Glykoyl-Seitenkette zu erhalten, die ja bei der Reduktion mit komplexen Hydriden zwangsläufig verloren geht.

Durch Reduktion der 11-Ketoverbindungen 2, 8 mit Hilfe komplexer Hydride (vorzugsweise LAH) gelangt man zur 11-Hydroxyverbindung 11 mit einheitlicher α -Konfiguration. Reduziert man hingegen mit Wasserstoff (PtO₂/Eisessig), so erhält man neben geringen Mengen Methanol-Abspaltungsprodukt 14 die 14- β -Hydroxyverbindung 15 ebenso in sterisch einheitlicher Form.†,‡ Durch diese Änderung der Oxidationsstufe in Stellung 11 sind die beiden an C-11 isomeren Verbindungen 11 und 15 nun nicht mehr in der Lage, unter Lewis-Säure-Katalyse die oben beschriebene Retro-1,5-Hydridverschiebung einzugehen. Die 11- β -Hydroxyverbindung 15 erweist sich unter diesen Bedingungen als relativ inert, während hingegen die 11- α -Hydroxyverbindung aufgrund der sterisch günstigen Lage unter Abspaltung von Methanol einen *trans*-anullaren Ätherringschluss eingeht



(12). Sogar so milde Bedingungen wie die der Acetylierung erlauben es, neben dem erwarteten Acetylierungsprodukt 13 bereits beträchtliche Mengen an 12 zu isolieren. Da die Ausbildung dieser Ätherbrücke zwischen den Positionen 3 und 11 nur dann zu erwarten ist, wenn im Substrat 11 die Ringe A und B *trans*-anelliert vorliegen, kann diese Reaktion als zusätzlicher Beweis für die *trans*-Anellierung angesehen werden.

Ein deutlicher Hinweis auf die AB-*trans*-Konfiguration der Verbindungen 11 und 15 ergibt sich auch aus den zugehörigen Protonen-NMR-Spektren: Die Signale des H-Atoms an C-3 dieser beiden Verbindungen unterscheiden sich ungewöhnlich stark in ihrer chemischen Verschiebung (4.62 ppm bei 11 und 3.78 ppm bei 15). Ein so grosser Unterschied ist nur dann zu erwarten, wenn sich dieses H-Atom in unmittelbarer Nähe der Gruppe befindet, deren sterische Anordnung sich geändert hat, d.h. in diesem Falle in der Nähe von C-11. Dies ist bei den *trans*-anellierten Verbindungen der Fall, bei den *cis*-anellierten hingegen beträgt der Abstand zwischen dem H-Atom an C-3 und C-11 mehr als 4 Å.

Neben den interessanten theoretischen Aspekten der beiden 1,5-Hydrivverschiebungen zeigte sich auch, dass diese Reaktionen von weitreichendem präparativen Interesse sind. Eine Diskussion darüber wird aber Gegenstand einer nachfolgenden Arbeit sein.¹⁴

EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Schmelzpunkte (°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 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 mit Na₂SO₄ und Eindampfen des Reaktionsgemisches i. Vak. 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 eine Sweepwidth von 5500 Hz und ein Pulswinkel von ca. 30° benützt. Die Protonen wurden breitbandentkoppelt.

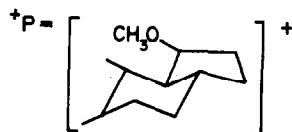
Pleuromutilin (1)⁸⁻¹⁰

1 g Methyläther 2 wird in 25 ml Dioxan gelöst und mit 30 ml Lukas Reagenz (37% HCl, gesättigt mit ZnCl₂) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 25°C gehalten, anschliessend auf gesättigte NaHCO₃-Lösung gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält nach Umkristallisation des Rohproduktes 0.85 g (88%) 1, Schmp. 168–169°C (Aceton/Hexan). NMR (CDCl₃): Vinylgruppe (ABX-System: γ_A = 5.37, γ_B = 5.23, γ_X = 6.52, J_{AX} = 17.0 Hz, J_{BX} = 11.0 Hz, J_{AB} = 2 Hz), 5.86 (d, 1H, H₁₄, J_{H14, H13} = 8.5 Hz), 4.06 (s, 2H, CH₂OH), 3.38 (d, 1H, H₁₁, J_{H11, H10} = 6 Hz), 1.46 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 1.18 (s, 3H, (CH₃)₁₆), 0.9 (d, 3H, (CH₃)₁₇, J_{H17, H10} = 7 Hz), 0.7 (d, 3H, (CH₃)₁₆, J_{H16, H6} = 7 Hz).

8-Glykoyl-1-methoxy-octahydro-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3a,9-propano-3aH-cyclopentacycloocten-5(4H) on (2)

37.85 g (0.1 Mol) Pleuromutilin (1) werden in einem Gemisch aus 600 ml abs. Methanol und 60 ml (0.54 Mol) *Ortho*-ameisensäuretrimethylester gelöst und unter Kühlung mit 10 ml H₂SO₄ (95–98%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei 25°C gerührt, anschliessend auf gesättigte NaCl-Lösung gegossen und

wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 35.2 g (91%) 2 Schmp. 115–116°C (Petrolbenzin, 60–80°C); C₂₃H₂₀O₃ (392.5) Ber. C, 70.37; H, 9.24, Gef. C, 70.68; H, 9.24%. NMR (CDCl₃): 5.88 (d, 1H, H₁₄, J_{H14, H13} = 10 Hz), 4.12 (d, 2H, CH₂OH, J = 5.5 Hz), 3.3–3.6 (m, 1H, H₃), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 2.94 (q, 1H, H₁₀, J = 6.5 Hz), 2.75 (t, 1H, OH, J = 5 Hz), 2.51 (dd, 1H, H₁₃, J_{H13, H14} = 10 Hz, J_{H13, H13'} = 15 Hz), 1.57 (d, 1H, H_{13'}, J_{H13, H13'} = 15 Hz), 1.74 (d, 1H, H₄, J_{H4, H3} = 11 Hz), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.01 (d, 1H, (CH₃)₁₇, J = 7 Hz), 0.80 (d, 3H, (CH₃)₁₆, J = 6.5 Hz). IR (KBr): 3400 (OH), 1735 (C=O Ester), 1690 (11-CO), 1100 (C-O-C), cm⁻¹. MS (70 eV, 25°) m/e (%): 392 (3) (M), 316 (8.5) (M-HO-CH-COOH), 195 (31), 179 (80) (P)⁺, 161 (54), 147 (100) (P-CH₃OH).



1,8-Dihydroxy-octahydro-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3a,9-propano-3aH-cyclopentacycloocten-5(4H)on (4), (5)

1.5 g Pleuromutilon⁸ und 1.5 g NaBH₄ werden in 20 ml Dioxan gelöst und 3 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf NaCl-gesättigtes Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1.3 g Rohprodukt, das über Kieselgel (Toluol/Essigester 2:1) chromatographiert wird. Die beiden epimeren Alkohole 4⁸ und 5⁸ fallen in Mengen von 350 mg (29%) und 480 mg (40%) an.

4 (3-αOH): NMR (CDCl₃): 4.67 (dd, 1H, H₁₄, J_{H14, H13} = 8 Hz, J_{H14, OH} = 5.5 Hz), 4.32 (ddd, 1H, H₃, Aufspaltungen: 2.3, 6.5, 9 Hz), 3.04 (q, 1H, H₁₀, J = 6.5 Hz), 2.07 (dd, 1H, H₁₃, J_{H13, H14} = 8 Hz, J_{H13, H13'} = 15.3), 1.69 (d, 1H, H_{13'}, J_{H13, H13'} = 15.3 Hz). IR (CHCl₃): 1685 (11-CO) cm⁻¹.

5 (3-βOH): NMR (CDCl₃): 4.65 (ddd, 1H, J_{H14, H13} = 8 Hz, J_{H14, H13'} = 1.5 Hz, J_{H14, OH} = 5 Hz), 4.39 (q, 1H, H₃, Aufspaltungen: 3 × 5 Hz), 3.11 (q, 1H, H₁₀, J_{H10, H17} = 6.5 Hz), 1.94 (dd, 1H, H₁₃, J_{H13, H14} = 8 Hz), 1.68 (dd, 1H, H_{13'}, J_{H13, H13'} = 15 Hz, J_{H13', H14} = 1.5 Hz). IR (CHCl₃): 1685 (11-CO), 990 (C-O-C) cm⁻¹.

8-Hydroxy-1-methoxy-octahydro-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3a,9-propano-3aH-cyclopentacycloocten-5(4H) on (6), (7)

6 (3α-OCH₃): 100 mg 4 werden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 200 mg Trimethylloxoniumtetrafluorborat versetzt und 24 h bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml NaCl-gesättigtes Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie über Kieselgel (Toluol/Essigester 6:1) erhält man 21 mg (20%) 6; C₂₁H₃₄O₃ (334.4) Ber. C, 75.42; H, 10.24; Gef. C, 75.66; H, 10.08%. NMR (CDCl₃): 4.68 (m, 1H, H₁₄) 3.7 (dt, 1H, H₃, Aufspaltungen: 2 Hz, 2 × 7 Hz) 3.18 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (q, 1H, H₁₀, J = 6.3 Hz). IR (CHCl₃): 1690 (11-CO), 1090 (C-O-C) cm⁻¹.

7 (3β-OCH₃): Aus 5 analog zur Herstellung von 6. Ausbeute 25%; C₂₁H₃₄O₃ (334.4) Ber. C, 75.42; H, 10.24; Gef. C, 75.81; H, 10.31%. NMR (CDCl₃): 4.64 (m, 1H, H₁₄) 3.66 (dt, 1H, H₃, Aufspaltungen: 5 Hz, 5 Hz, 1.8 Hz), 3.1 (q, 1H, H₁₀, J = 6 Hz) 3.16 (s, 3H, OCH₃). IR (CHCl₃): 1685 (11-CO), 1080 (C-O-C) cm⁻¹.

8-Hydroxy-1-methoxy-octahydro-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3a,9-propano-3aH-cyclopentacycloocten-5(4H) on (8)

5-Hydroxy-1-methoxy-4-methylen-6,9,10-trimethyl-6-vinyl-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-3a,9-propano-3aH-cyclopenta-cycloocten (10)

(a) 10 g 2 werden in 150 ml 10-proz. methanolischer NaOH gelöst und 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 8.2 g (93%) Methyläther 8, Schmp. 86–88°C (Petroläther 60–80°C); C₂₁H₃₄O₃ (334.5) Ber. C, 75.40; H, 10.24; Gef. C, 75.50; H, 10.21%.

(b) 1.6 g (5 mMol) Mutilin werden in einer Mischung aus 30 ml Methanol und 5 ml *Ortho*-ameisensäuremethylester gelöst und

anschliessend unter Kühlung mit 0.3 ml H_2SO_4 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 25°C gehalten und nach Zugabe gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung wie üblich aufgearbeitet. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (Benzol/Essigester 6:1) 850 mg (51%) **8**, Schmp. 85–87°C (Hexan) und 430 mg (27%) **10**; $C_{27}H_{40}O_2$ (314.6) Ber. C, 80.21; H, 9.61; Gef. C, 80.02; H, 9.56%.

8: NMR ($CDCl_3$): 4.64 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 9$ Hz), 3.6–3.35 (m, 1H, H_3), 3.21 (s, 3H, OCH_3), 2.94 (q, 1H, H_{10} , $J_{10,H_{17}} = 6.5$ Hz), 2.25 (dd, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{14}} = 9$ Hz, $J_{H_{13},H_{17}} = 15$ Hz). IR ($CHCl_3$): 3620 s (OH), 3450 b (OH), 1685 (11–CO), 1090 (C–O–C) cm^{-1} .

10: NMR ($CDCl_3$): 3.54 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11},OH} = 4$ Hz), 2.56 (m, 2H, H_2), 5.04 (s, 1H, H_{17}), 5.97 (s, 1H, H_{17}). IR (liq.): 3450 b (OH), 1650 (C=C–O) cm^{-1} .

5,8-Dihydroxy-1-methoxy-octahydro-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3a,9-propano-3aH-cyclopentacycloocten (11)

3 g (7.6 mMol) **8** und 6 g (0.16 Mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 250 ml abs. Dioxans suspendiert und 2 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung bis zum Klarpunkt der überstehenden Lösung titriert, filtriert und wiederholt mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen der organischen Phase erhält man 2.4 g (93%) Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Petrolbenzin (40–60°C) bei 120–121°C schmilzt; $C_{21}H_{36}O_3$ (336.5) Ber. C, 74.95; H, 10.78; Gef. C, 75.15; H, 10.75%. NMR ($CDCl_3$): 4.75–4.5 (m, 1H, H_3), 4.04 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 6$ Hz), 3.56 (d, 1H, H_{11} , $J = 1.6$ Hz), 3.3 (s, 3H, OCH_3), 2.68 (dd, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 15.3$ Hz, $J_{H_{13},H_{14}} = 6$ Hz), 1.74 (d, 1H, H_4 , $J_{H_4,H_3} = 11$ Hz). IR (KBr): 3595 s, 3400 b (OH), 1090 (C–O–C), 980 (C–O) cm^{-1} . MS (70 eV, 100°) m/e (%): 336 (0.5) (M), 304 (0.5) (M– CH_3OH), 179 (20.2) (P), 177 (12.8), 149 (100) (P– $CH_3OH + 2$), 147 (66.8) (P– CH_3OH).

8-Acetoxy-1,5-epoxy-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-decahydro-3a,9-propano-3aH-cyclopentacycloocten (12)

8-Acetoxy-1-methoxy-5-hydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-octahydro-3a,9-propano-4H-cyclopentacycloocten (13)

340 mg (1 mMol) Methyläther **11** werden in einem Gemisch aus 10 ml Acetanhydrid, 1 ml Pyridin und 10 mg 4-Dimethyl-aminopyridin gelöst und 24 h bei 25°C gehalten. Man giesst anschliessend das Reaktionsgemisch auf $NaCl$ -gesättigtes Wasser, extrahiert mit Essigester und wäscht die organische Phase wiederholt mit 1-proz. HCl und in der Folge mit 5-proz. $NaHCO_3$ -Lösung. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen i. Vak. erhält man 320 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (Benzol/Essigester 100:1) chromatographiert wird. Ausbeute: 170 mg (45%) **13**; $C_{23}H_{38}O_4$ (378.5) Ber. C, 72.97; H, 10.10; Gef. C, 73.41; H, 10.09%; und 80 mg (23%) **12**; $C_{22}H_{34}O_3$ (346.5) Ber. C, 76.25; H, 9.89; Gef. C, 76.28; H, 9.72%.

13: NMR ($CDCl_3$): 5.39 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 7$ Hz), 4.55–4.68 (m, 1H, H_3), 3.63 (d, 1H, H_{11} , $J = 3$ Hz), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 2.75 (dd, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 16$ Hz, $J_{H_{13},H_{14}} = 7$ Hz), 1.95 (s, 3H, CH_3CO), 1.75 (d, 1H, H_4 , $J_{H_4,H_3} = 11$ Hz). IR ($CHCl_3$): 3620 s, 3420 b (OH), 1720 (Ester C=O) 1090 (C–O–C) cm^{-1} .

12: NMR ($CDCl_3$): 5.55 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 10.8$ Hz), 4.51 (q, 1H, H_3 , Aufsp.: 3×1.5 Hz), 3.15 (d, 1H, H_{11} , $J = 3.6$ Hz), 2.28 (dd, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 14.2$ Hz, $J_{H_{13},H_{14}} = 10.8$ Hz) 1.98 (s, 3H, CH_3CO). IR ($CHCl_3$): 1720 (CO-Ester) cm^{-1} . MS (70 eV, 70°) m/e (%): 346(7) (M), 286(24) (M– CH_3COOH), 271(11) (286– CH_3), 268(25) (286– H_2O), 253(16) (286– CH_3-H_2O), 218(38), 149(63), 43(CH_3CO) (100).

8-Acetoxyacetyl-1-methoxy-6-äthyl-4,6,9,10-tetramethyl-11-hydroxy-octahydro-3a,9-propano-3aH,4H-cyclopenta-cycloocten (15)

8-Acetoxyacetyl-6-äthyl-4,6,9,10-tetramethyl-11-hydroxy-octahydro-3a,9-propano-3aH-cyclopentacycloocten (14)

600 mg **2** werden in einem Gemisch aus 50 ml Eisessig und 1 ml Perchlorsäure (70%) gelöst, mit 100 mg PtO_2 versetzt und bei 3×10^5 Pa H_2 in einer Parr-Apparatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat auf kalte gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 520 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (Benzol/Essigester 6:1) chromatographiert wird. Man erhält 180 mg (27%) **15**, Smp. 106–107°C (Hexan); $C_{25}H_{38}O_6$ (434.5) Ber. C, 69.09; H, 8.81; Gef. C, 68.93; H, 9.14%; und 220 mg (35.7%) **14**; $C_{24}H_{36}O_5$ (406.5) Ber. C, 70.9; H, 9.42; Gef. C, 70.71; H, 9.34%.

15: NMR ($CDCl_3$): 5.5 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 9$ Hz), 4.47 (s, 2H, $-CH_2-OAc$), 3.78 (m, 1H, H_3), 3.2 (m, 1H, H_{11}), 3.15 (s, 3H, OCH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3CO). IR ($CHCl_3$): 3600 s, 3450 b (OH), 1730 (CO), 1080 (C–O–C) cm^{-1} .

14: NMR ($CDCl_3$): 5.64 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 8$ Hz), 4.52 (s, 2H, H_{22} , CH_2-OAc), 5.53 (t, 1H, H_3 , $J_{H_3,H_2} = 1.8$ Hz), 3.09 (t, 1H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 5.4$ Hz), 2.17 (s, 3H, CH_3CO). IR ($CHCl_3$): 1735 (CO) cm^{-1} .

Die Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie, die Massenspektren von Herrn Dr. A. Nikiforov und H. Bieler am Organisch-chemischen Institut der Universität Wien ausgeführt.

Danksagungen—Den Herren P. Stuchlik und G. Fischer danken wir für ihren unermüdlchen Einsatz und ihre geschickte und sorgfältige Arbeitsweise, die diese Arbeit erst möglich machte.

LITERATUR

- N. L. Allinger, R. B. Hermann und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **25**, 922 (1960).
- J. F. Biellmann, P. Crabbé und G. Ourisson, *Tetrahedron* **3**, 303 (1958).
- J. F. Biellmann, D. Francetić und G. Ourisson, *Tetrahedron Letters*, **18**, 4 (1960).
- H. O. House und G. H. Rasmusson, *J. Org. Chem.* **28**, 31 (1963).
- D. H. R. Barton und G. F. Laws, *J. Chem. Soc.* **52** (1954).
- A. J. Birch, C. W. Holzapfel und R. W. Rickards, *Tetrahedron* **22**, 359–387 (1966).
- D. Arigoni, *Gazz. Chim. Ital.* **92**, 884–901 (1962).
- P. Nägeli, Zur Kenntnis des Pleuromutilins, Diss. ETH Nr. 3206 (1961).
- G. Bonavia, Stereochemie des Pleuromutilins, Diss. ETH Nr. 4189 (1968).
- M. Buzzolini, Zur Biogenese des Pleuromutilins und der Lagopodine, Diss. ETH Nr. 3797 (1966).
- G. Schulz und H. Berner, in Vorbereitung: Ausführliche Darstellung der Signalzuordnung in den ^{13}C -NMR-Spektren des Mutilins und weiterer Mutilinderivate.
- W. A. Ayer, L. M. Browne, S. Fung und J. B. Stothers, *Org. Magn. Res.* **11**, 73–80 (1978): Man beobachtet beim Übergang der 1-Methylgruppe von axial zu äquatorialer Stellung im Gerüst des $1\alpha, 10\beta$ -Dimethyl-trans-decal-7 β ol folgende Verschiebungen: am α -C-Atom (Stellung 1) 7.5 ppm, an den γ -C-Atomen (Stellung 3 und 5) 5.8 bzw. 6.0 ppm zu tieferem Feld.
- H. Egger und H. Reinschagen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, in Vorbereitung.