

CHEMIE DER PLEUROMUTILINE—IV

SYNTHESE DES 14-O-ACETYL-8 α -HYDROXY-MUTILINS

HFINZ BERNER,* HERMANN VYPLEL, GERHARD SCHULZ und PETER STUCHLIK
SANDOZ-Forschungsinstitut, Brunnerstraße 59, A-1235 Wien, Österreich

(Received in Germany 11 May 1962)

Zusammenfassung—11,14-Diacetoxy-19-mutilin 5 erwies sich als vielseitig einsetzbares Substrat zur Funktionalisierung des tricyclischen Diterpens Pleuromutilin.^{1,2} Ausgehend von Tetrahydroxy-19-mutilin 1, das bei der Fermentation des Pleuromutilins anfällt, gelangt man auf drei unabhängigen Synthesewegen zu 5. Neben der Beschreibung der dabei angewandten Schutzgruppentechnik (cycische Silyläther, Silylenoläther und Acetate) werden auch Nachbargruppeneffekte^{10,11} zwischen Hydroxylgruppen und Acetoxygruppen diskutiert.

Abstract—11,14-Diacetoxy-19-mutilin 5 is shown to be a versatile substrate suitable for the functionalization of the tricyclic diterpene Pleuromutilin.^{1,2} Three independent synthetic pathways afford the title compound 5. Tetrahydroxy-19-mutilin 1, isolated as a by-product of the fermentation reaction of pleuromutilin, serves as starting material. The manipulation of protecting groups (cyclic silyl ether, silylenol ether and acetates) as well as the anchimeric assistance^{10,11} by hydroxy groups during the specific saponification of acetate are discussed.

Bei der Biotransformation des tricyclischen Gerüsts der Pleuromutilinderivate entstehen während einer sehr rasch verlaufenden Primärreaktion (Phase I)^{1,4} hydroxylierte Verbindungen, die keine nennenswerte biologische Aktivität aufweisen. Diese Verbindungen, die im 5- oder 6-Ring des Gerüsts eine Hydroxygruppe tragen (2 β ,8 α -Stellung),[†] werden in der Folge entweder als solche oder nach Konjugation mit Glucuronsäure (Phase II)⁴ vom Organismus ausgeschieden. Die erwähnte rasch verlaufende Hydroxylierung und die dadurch bedingte kurze Verweilzeit der aktiven Verbindung im Organismus erklären auch die eher massige biologische Aktivität dieser Substanzklasse bei Prüfungen *in vivo*.

Es lag daher nahe, entweder durch Substitution an den erwähnten Positionen des Gerüsts oder durch Konformationsänderung die Geschwindigkeit des Metabolismus zu beeinflussen. Da nun eine Konformationsänderung, wie sie zum Beispiel durch die Verengung des Ringes A bewirkt wird,² im Therapieversuch nicht den gewünschten Effekt zeigte, wandten wir uns dem Konzept der Substitution zu. Voraussetzung für diese Arbeit war aber unter anderem die leichte Verfügbarkeit einer entsprechend geschützten zentralen Zwischenverbindung, die im 6-Ring des Terpengerüsts für chemische Derivierungen zugänglich war. In dieser Arbeit werden nun in der Folge verschiedene Synthesewege zu dieser Zwischenverbindung 5 beschrieben.

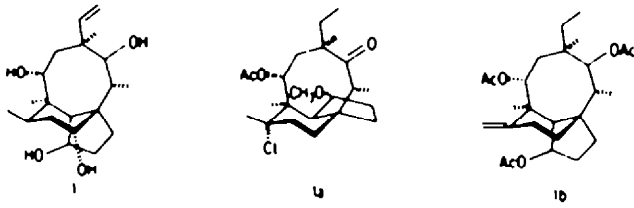
Als günstigste Ausgangsverbindung für unsere Studien erwies sich das 3,8,11,14-Tetrahydroxy-19-mutilin 1. Diese Verbindung gewinnt man aus den wässrigen Mutterlaugen, die nach Aufarbeiten des Fermentationsgutes bei der Pleuromutilinherstellung anfallen.⁸ Man gelangt auch mit Hilfe chemischer Methoden zu entsprechend funktionalisierten Substraten, 1a, 1b,³ es zeigte sich aber, dass 1 diesen Verbindungen hinsichtlich Variabilität im weiteren Synthesepfad überlegen war.

Die sehr unterschiedliche sterische Umgebung der vier sekundären Hydroxylgruppen in Verbindung 1 lässt ein gewisses Mass an Differenzierbarkeit bei Oxidations- und Acylierungsreaktionen vermuten. Ausserst selektiv verläuft auch die Umsetzung von 1 mit CrO₃ in Aceton.⁹ Erwartungsgemäss wird hier die sterisch am stärksten behinderte Hydroxylgruppe in Stellung 11 bevorzugt oxidiert. Da aber diese 11-Keto-Gruppierung in 15 nicht zur biologisch relevanten, natürlichen Konfiguration (11- β -OH) rückgeführt werden kann, konnte dieser so selektiv verlaufende Reaktionsschritt nicht genutzt werden.

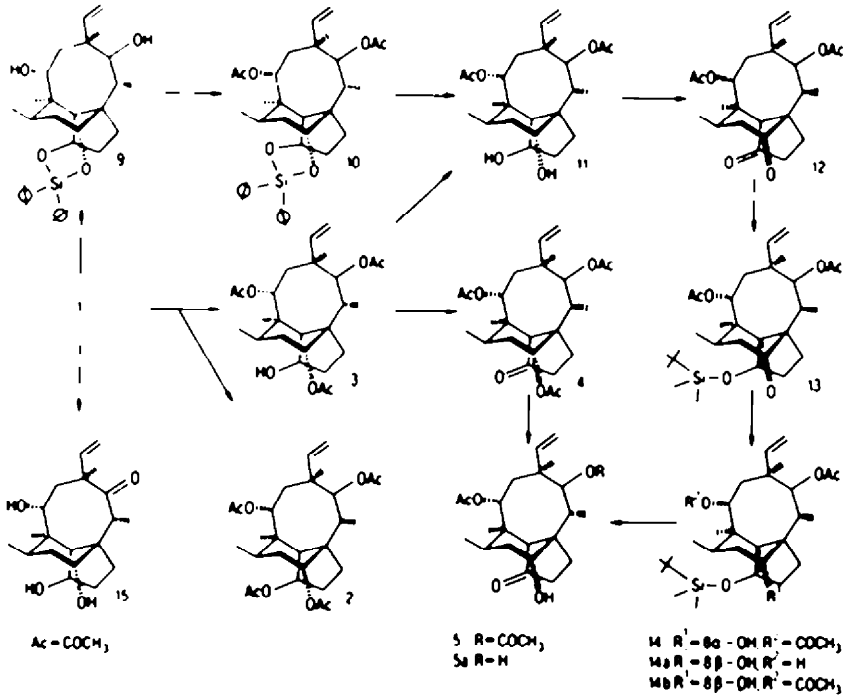
Nach Acetylierung von 1 erhält man neben einer Vielfalt stellungsisomerer Acetate 2 Hauptkomponenten, die sich als Tetra- und Triacetat 2, 3 identifizieren liessen. In Verbindung 3 übt die 3- β -Hydroxylgruppe einen ausgeprägten Nachbargruppen-Effekt 3a auf die in nächster Umgebung stehende 8 α -Acetoxygruppierung aus.^{10,11} Dadurch gelingt es auch, unter definierten Bedingungen das 8-Acetat neben dem 11- und 14-Acetat bevorzugt zu verseifen. Ein Nachbargruppen-Effekt macht sich wohl schwächer, aber noch immer hinreichend ausgeprägt auch beim Keton 4 bemerkbar. Diese Verbindung erhält man in sehr guten Ausbeuten nach Oxidation von 3 mit CrO₃ in Aceton. Ähnlich wie bei der Vorstufe 3 lässt sich auch hier das 8-Acetat mit vergleichbarer Selektivität verseifen, wobei man die gewünschte Zwischenstufe 5 in guten Ausbeuten erhält. Bei Versuchen, das Tetraacetat 2 selektiv zu hydrolysieren, liess sich hingegen keine bevorzugte Reaktionsrichtung feststellen. Dies darf sicherlich als indirekter Beweis für das Vorliegen der oben erwähnten Nachbargruppen-Effekte angesehen werden.

Zwei weitere, voneinander unabhängige Reaktionswege führen zu Verbindung 5. Bei der Umsetzung von 1 mit den räumlich sehr anspruchsvollen *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid^{10,11} erhält man neben wenig 3-O-Silylverbindung 6a (5%) praktisch ausschliesslich die 8-O-Silylverbindung 6 (95%). Die 8-Silyloxygruppe schirmt

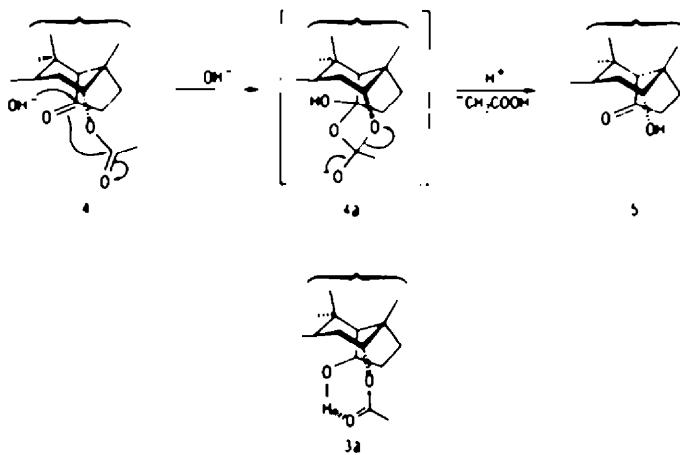
*Die Nomenklatur dieser Verbindungsklasse wird in den vorangehenden Arbeiten^{1,2} eingehend diskutiert.



Schem 1



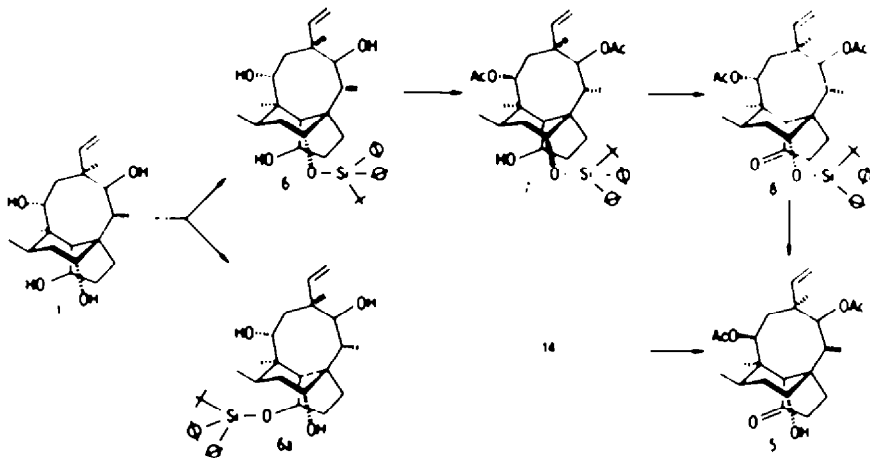
Schem 2



Schem 3

die räumlich sehr nahestehende 3-Hydroxygruppe so stark ab, dass bei der nachfolgenden Acetylierung nur die Hydroxylgruppen in Stellung 11 und 14 reagierten. Das durch Oxidation mit CrO_3 , gut zugängliche Keton 8 wird anschliessend mit Silberfluorid oder Tetrabutylammoniumfluorid entsilyliert. Über 4 Stufen (1 → 6 → 7 → 8 → 5) erhält man 5 in einer Gesamtausbeute von 65%.

Die räumliche Nähe der beiden Hydroxylgruppen in Stellung 3 und 8 legte den Gedanken nahe, diese gemeinsam als Isopropyliden- oder Benzylidenderivate zu schützen. Orientierende Vorversuche zeigten aber, dass weder Aceton noch Benzaldehyd unter verschiedensten Bedingungen^{16,17} mit dem Tetraol 1 zur Reaktion gebracht werden konnten. Die grössere Bindungslänge



Schem 4

einer Si-O-Bindung im Vergleich zu einer C-O-Bindung (1.503–1.43 Å)¹⁴ sollte den möglicherweise zu grossen Abstand der beiden Hydroxylgruppen besser überbrücken können. Wir setzten daher nach der Methode von Kelly¹¹ 1 mit Dichlordiphenylsilan in Dimethylformamid um und erhielten so in quantitativer Ausbeute das "geklammerte" Produkt 9. Nach Acetylieren 10 wird mit Tetrabutylammoniumfluorid entsilyliert 11 und anschliessend mit CrO₃ oxidiert 12. Die Carbonylgruppe in Stellung 3 lässt sich in der Folge in einer einheitlich verlaufenden Reaktion als Silylenoläther 13 blockieren, so dass nun selektiv am 8-Keton weitere Umsetzungen durchgeführt werden können. Je nach Reaktionsbedingungen erhält man aus 13 entweder den 8-β-Alkohol 14a (Li(Et)₃BH) oder den 8α-Alkohol 14 (Zn(BH₂)₂), von dem man wieder nach Entsilylierung zu 5 gelangt. Da man mit Li(Et)₃BH das falsche Diastereomere, mit Zn(BH₂)₂ aber kein einheitliches Reaktionsprodukt erhält (8α-OH:8β-OH = 2:1), ist die zuletzt beschriebene Methode vorderhand nur bedingt für die Synthese von 5 einsetzbar.

Ausgehend von Tetrahydroxymutilin 1 gelangt man also auf drei verschiedenen Wegen zur zentralen Zwischenverbindung 5 (A: 1→3→4→5, B: 1→6→7→8→5, C: 1→9→10→11→12→13→14→5). Die bestechende Kurze des Weges A wird durch die nicht regioselektiv verlaufende Acetylierung wieder aufgewogen. Die Silylierung der 8-Hydroxyl-Gruppe hingegen verläuft praktisch einheitlich, so dass der nur um eine Stufe längere Syntheseweg B für präparative Massstäbe vorzuziehen ist.

Wie wir in nachfolgenden Arbeiten zeigen werden, erwies sich 8-Hydroxymutilin 5 als ideales Substrat für chemische Modifikationen am tricyclischen Terpengerüst im Bereich der C-Atome 6, 7 und 8.

EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Schmelzpunkte (°C) wurden am Kober-Heizmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurden Kieselgel G und HPTLC-Kieselgel-Fertigplatten (Merck), zur Säulenchromatographie wurden Kieselgel (0.05–0.2 mm, Merck) sowie Kieselgel-Fertigsäulen (Type A, B und C, Merck) verwendet. Als Dosierungspumpe für die Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie diente die CFG—Duramat-Membranpumpe (Pro-Minent-elektronik, Typ 1001 SC + Duramat Pulsationsdämpfer). Unter üblicher Aufarbeitung verstehen wir: Extraktion der wässrigen Phase mit Essigester, Trocknen der

organischen Phase über 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 (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. Als Abkürzungen werden verwendet: T = Toluol, E = Essigsäureethylester, M = Methanol, C = Chloroform, H = n-Hexan, DMF = Dimethylformamid, THF = Tetrahydrofuran.

3,8,11,14-Tetraacetoxy-19-mutilin (2) und 8,11,14-Triacetoxy-3-hydroxy-19-mutilin (3)

5.0 g (14.7 mmol) 3,8,11,14-Tetrahydroxy-19-mutilin (1) werden in einem Gemisch aus 50 ml Acetanhydrid, 50 ml Pyridin und 20 ml Dimethylaminopyridin (Steglich-Basis) aufgenommen und 48 h bei 25° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf kalte gesättigte Natriumbicarbonat-Lösung gegossen und wiederholt mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Rückwaschen der organischen Phase mit 1N HCl und NaCl-gesättigtem Wasser erhält man 4.85 g Rohprodukt, das über Kieselgel (Laufmittel T/E 5/1) chromatographiert wird. Ausbeute: 0.92 g 2 (12%) und 2.39 g 3 (34%).

2: C₂₈H₄₂O₈ (506.43) Ber. C, 66.38, H, 8.35, Gef. C, 66.44, H, 8.11%. —¹H-NMR (CDCl₃): 5.54 (d, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀} = 9 Hz), 5.46 (t, 1H, H₁, J = 7 Hz), 5.10–5.35 (m, 3H, H₂₀, H₂₀, H₂), 4.81 (d, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀} = 6 Hz), 2.07, 2.06, 2.02, 1.97 (s, s, s, s, 4 × 3H, -OCOCH₃) —IR (CHCl₃): 1735, 1720 (CO) cm⁻¹.

3: NMR (CDCl₃): 5.45 (d, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀} = 9 Hz), 5.10–5.40 (m, 3H, H₂, H₂₀, H₂₀), 4.8 (d, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀} = 6 Hz), 4.46 (dt, 1H, H₁, J = 5.5 Hz, J_{H₁OH} = 12.5 Hz), 3.6 (d, 1H, OH, J_{H₃OH} = 12.5 Hz), 2.15, 2.06, 2.00 (s, s, s, 3 × 3H, -OCOCH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.0 (s, 3H, CH₃), 0.86 (d, 3H, CH₃, J = 7 Hz), 0.73 (d, 3H, CH₃, J = 7 Hz) —IR (CHCl₃): 3520 (OH), 1735, 1720 (CO) cm⁻¹.

8,11,14-Triacetoxy-3-oxo-19-mutilin (4)

Zu einer Lösung von 30 mg (0.06 mmol) 3 in 3 ml Aceton wird 0.1 ml Jones-Reagenz (0.26 mmol CrO₃) zugesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 10 min wird das überschüssige Reagenz mit Isopropanol zersetzt und das Reaktionsgemisch auf NaCl-gesättigtes Wasser gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 23 mg (77%) eines gelblichen Öls, das zur vollständigen Reinigung noch über Al₂O₃ (III) (Lfm H/E 8, 1) filtriert wird. —¹H-NMR (CDCl₃): 5.6 (d, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀} = 8 Hz), 5.5–5.35 (m, 3H, H₂, H₂₀, H₂₀, H₂), 4.9 (d, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀} = 6.5 Hz), 2.09, 2.00, 1.98 (s, s, s, 3 × CH₃, -OCOCH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 0.87 (d, 3H, CH₃, J = 7 Hz), 0.72 (d, 3H, CH₃, J = 6.5 Hz) —IR (CHCl₃): 1720–1740 (CO) cm⁻¹.

11,14-Diacetoxy-8-hydroxy-3-oxo-19-mutilen (5) und 14-Acetoxy-8,11-dihydroxy-3-oxo-19-mutilen (5a)

(a) 550 mg (1.3 mmol) 4 werden in 5 ml Methanol gelöst und anschliessend mit 185 mg (1.34 mmol) Pottasche und 0.2 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 bei 25° gehalten und anschliessend wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 360 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (Laufmittel T/E = 1:1) chromatographiert wird. Ausbeute: 270 mg 5 (57%) und 34 mg (7%) der 8,11-Dihydroxyverbindung 5a. — $C_{22}H_{24}O_6$ (420.34) Ber. C, 68.63; H, 8.62; Gef. C, 68.36; H, 8.26% — 5a: $C_{22}H_{24}O_7$ (378.50) Ber. C, 69.81; H, 9.05; Gef. C, 69.91; H, 8.65%

(b) 230 mg (0.35 mmol) 8 werden in 4 ml Acetonitril gelöst und mit 200 mg (1.65 mmol) AgF versetzt. Man rührt das Reaktionsgemisch 6d bei 60° unter Argon und Lichtabschluss, verdünnt anschliessend mit Essigester und filtriert über Celite ab. Nach dem Eindampfen erhält man 170 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (Gradient H/E 4 1-2:1) chromatographiert wird. Ausbeute: 46 mg (20%) Ausgangsverbindung 8 und 104 mg 5 (71%)

(c) 532 mg 14 und 252 mg $(C_6H_5)_4N^+F^-$ (2 h bei 80°/0.01 Torr getrocknet) werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst und unter Argon und Feuchtigkeitsschluss 24 h gerührt. Neben 260 mg Ausgangsverbindung erhält man 205 mg (95% bezogen auf umgesetztes 14) 5 — 5 NMR ($CDCl_3$): 5.63 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 8.1 Hz), 4.94 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 6.3 Hz), 4.02 (w 1/2 = 5.4 Hz, 1H, H_2), 2.09 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.98 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.5 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 3H, CH_3), 0.83 (d, 3H, CH_3 , J = 7.2 Hz), 0.76 (d, 3H, CH_3 , J = 7.2 Hz) — IR (KBr) 3500 (OH), 1720-1735 (CO), 1240 (O-C-O) cm^{-1}

5a NMR ($CDCl_3$): 5.7 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 8.1 Hz), 4.06 (w 1/2 = 7.2 Hz, 1H, H_2), 3.4 (dd, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{10}}$ = 6.3 Hz, $J_{H_{11}H_{10}}$ = 10.8 Hz), 1.98 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.17 (s, 3H, CH_3), 0.89 (d, 3H, CH_3 , J = 7.2 Hz), 0.75 (d, 3H, CH_3 , J = 7.2 Hz)

8-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3,11,14-trihydroxy-19-mutilen (6) und 3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-8,11,14-trihydroxy-19-mutilen (6a)

5.0 g (14.77 mmol) 1 und 2.4 g (35.25 mmol) Imidazol werden in 60 ml abs. DMF gelöst und unter Kühlen mit 4.5 g (16.4 mmol) tert-Butyldiphenylsilylchlorid in 15 ml abs. DMF versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 25° gerührt, dann auf Eis gegossen und das Lösungsmittel vom Niederschlag abgesaugt. Man nimmt in Essigester auf, wäscht mit 1% iger HCl und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Eindampfen *in vacuo* erhält man 9.0 g Rohprodukt, das über Kieselgel (T/E 4:1) chromatographiert wird. 7.04 g 6 (83%) und 0.69 g 6a (8%)

6. $C_{40}H_{50}O_6Si$ (576.9) Ber. C, 74.95; H, 9.08; Gef. C, 74.92; H, 9.00% NMR ($CDCl_3$): 7.85-7.25 (m, 10H, arom. H), (1H, H_1), 4.12 (dd, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 8.1 Hz; $J_{H_{11}OH}$ = 9 Hz), 3.85 (w 1/2 = 5.8 Hz, 1H, H_2), 3.24 (t, 1H, H_{11} , J = 6.3 Hz), 2.64 (q, 1H, H_{10}), 1.2 (s, 3H, CH_3), 1.1 (s, 12H, CH_3), 0.85 (d, 3H, CH_3 , J = 6.3 Hz), 0.4 (d, 3H, CH_3 , J = 6.3 Hz), IR (KBr) 3400 (OH), 1450, 1425 cm^{-1}

6a. $C_{40}H_{50}O_6Si$ (576.9) Ber. C, 74.95; H, 9.08; Gef. C, 74.76; H, 9.22% NMR ($CDCl_3$): 6.75 (d, 1H, OH, J_{OHCH} = 12.3 Hz), 4.4-4.2 (m, H_1 , H_{11}) 3.83 (dt, 1H, H_2 , $J_{H_2H_2}$ = 3.6 Hz, J_{H_2OH} = 12.3 Hz), 3.16 (t, 1H, H_{11} , J = 6.3 Hz) — IR (CHCl₃) 3370 (OH), 1680, 1460, 1110 cm^{-1}

11,14-Diacetoxy-8-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-19-mutilen (7)

5.0 g (8.66 mmol) 6 und 50 mg Steglich-Base werden in einem Gemisch aus 15 ml Acetanhydrid und 15 ml Pyridin gelöst und 24 h bei 25° gerührt. Anschliessend giest man das Reaktionsgemisch auf NaCl-gesättigtes Wasser, extrahiert mit Essigester und wäscht die organische Phase mit 1% iger HCl, danach mit 5% iger $NaHCO_3$ -Lösung. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen *in vacuo* erhält man 5.23 g (91%) Rohprodukt 7. Für analytische Zwecke wird ein Teil über Kieselgel (T/E 10:1) chromatographiert. — NMR ($CDCl_3$): 5.43 (d, 1H, OH, J_{OHCH} = 12.3 Hz), 5.35 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 9 Hz), 4.75 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 6.3 Hz), 4.44 (dt, 1H, H_2 , J = 5 Hz, $H_{H_{11}OH}$ = 12.3 Hz), 3.78 (w 1/2 = 5.5 Hz, 1H, H_2), 2.0, 1.94 (s, s, 2 × $OCOCH_3$),

1.3, 1.1, 0.94 (s, s, s, 3 × CH_3 , CH_3), 0.62 (d, 3H, CH_3 , J = 7.2 Hz), 0.27 (d, 3H, CH_3 , J = 6.3 Hz) — IR (CHCl₃): 3360, 1720, 1460, 1370, 1250 cm^{-1}

11,14-Diacetoxy-8-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-oxo-19-mutilen (8)

Zu einer Lösung von 5.2 (7.8 mmol) 7 in 250 ml Aceton werden bei 0° 3 ml (8 mmol CrO_3) Jones-Reagenz (1 ml = 2.67 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 25° gerührt, mit 0.5 ml Isopropanol versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 4.92 g (95%) weitgehend sauberes Rohprodukt 8. Chromatographie über Kieselgel (H/E 9:1) liefert 4.37 g 8 (84%) — $C_{40}H_{48}O_6Si$ (658.96) Ber. C, 72.91; H, 8.26; Gef. C, 72.74; H, 8.24% — NMR ($CDCl_3$): 5.53 (d, 1H, H_{11} , J = 8 Hz), 4.94 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 6.3 Hz), 4.02 (w 1/2 = 5.5 Hz, 1H, H_2), 2.08, 1.94 (s, s, 2 × $OCOCH_3$), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 9H, 3 × CH_3), 0.98 (s, 3H, CH_3), 0.57 (d, 1H, CH_3 , J = 7.2 Hz), 0.47 (d, 1H, CH_3 , J = 8 Hz) — IR (KBr) 1735, 1730 (CO), 1240, 1110 cm^{-1}

11,14-Dihydroxy-3,8-(diphenylsilylendioxy)-19-mutilen (9)

5.0 g (0.015 mol) Tetrahydroxy-19-mutilen 1 und 2.4 g (0.035 mol) Imidazol werden in 40 ml abs. DMF gelöst und unter Kühlung mit 4.19 g (0.016 mol) Dichlordiphenylsilan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 25° gerührt, anschliessend auf 500 g Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie über Kieselgel (T/E 4:1) erhält man 5.5 g 9 (71%) — $C_{32}H_{42}O_6Si_2$ (518.8) Ber. C, 74.09; H, 8.16; Gef. C, 73.93; H, 7.95% — NMR ($CDCl_3$): 7.25-7.80 (m, 10H, arom. H), 4.85 (w, 1/2 = 7.2 Hz, 1H, H_1), 4.51 (w 1/2 = 5.4 Hz, 1H, H_2), 4.22 (dd, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 7.2 Hz, $J_{H_{11}OH}$ = 8.1 Hz), 3.31 (m, 1H, H_{11}), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.02 (d, 3H, CH_3 , J = 7 Hz), 0.55 (d, 3H, CH_3 , J = 7 Hz) — IR (KBr) 3480 (OH), 1455, 1428, 1115 cm^{-1}

11,14-Diacetoxy-3,8-(diphenylsilylendioxy)-19-mutilen (10)

4.0 g (7.7 mmol) 9 werden in einem Gemisch aus 15 ml Acetanhydrid, 15 ml Pyridin und 100 mg Steglich-Base gelöst und 1.5 h bei 25° gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch *in vacuo* eingedampft und der Rückstand auf NaCl-gesättigtes Wasser gegossen. Man extrahiert mit Essigester und wäscht die organische Phase wiederholt mit 1% iger HCl und danach mit 5% iger $NaHCO_3$ -Lösung. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen *in vacuo* erhält man 3.73 g Rohprodukt, das über Kieselgel (T/E 10:1) chromatographiert wird. Ausbeute 2.33 g (50%) Diacetat 10 — $C_{40}H_{48}O_6Si_2$ (602.8) Ber. C, 71.73; H, 7.69; Gef. C, 71.51; H, 7.96% — NMR ($CDCl_3$): 5.44 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 9 Hz), 4.92 (w 1/2 = 6.3 Hz, 1H, H_2), 4.84 (d, 1H, H_{11} , J = 6.3 Hz), 4.46 (w 1/2 = 6.3 Hz, 1H, H_2), 2.07, 1.93 (s, s, 2 × $OCOCH_3$), 1.31 (s, 3H, CH_3), 0.99 (s, 3H, CH_3), 0.90 (d, 3H, CH_3 , J = 7 Hz), 0.28 (d, 3H, CH_3 , J = 7 Hz) — IR (KBr) 1735, 1365, 1240, 1120 cm^{-1}

11,14-Diacetoxy-3,8-dihydroxy-19-mutilen (11)

(a) 46 mg (0.1 mmol) 3 werden in 5 ml Methanol gelöst und anschliessend mit 8.5 g (0.1 mmol) $NaHCO_3$ und 0.1 ml H_2O versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach 3 h Stehen bei 25° auf NaCl-gesättigtes Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (l.f.m. T/E 1:1) 36 mg 11 (86%)

(b) Eine Lösung von 2.0 g (3.3 mmol) Diacetat 10 in 20 ml THF wird mit 1.3 g (4 mmol) Tetra-n-butylammoniumfluorid versetzt und 1 h bei 25° gerührt. Anschliessend wird auf NaCl-gesättigtes Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1.16 g 11 (83%) Schmp 255° (E) — NMR ($CDCl_3$): 5.45 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{11}}$ = 9 Hz), 4.80 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11}H_{10}}$ = 6.3 Hz), 4.44 (t, 1H, H_2 , J = 5.4 Hz), 3.83 (w 1/2 = 7.2 Hz, 1H, H_2), 2.05 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.95 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.23 (s, 3H, CH_3), 0.98 (s, 3H, CH_3), 0.77 (d, 3H, CH_3 , J = 7.2 Hz), 0.7 (d, 3H, CH_3 , J = 7.2 Hz) — IR (KBr) 3600-3100 (OH), 1740 (CO), 1250 (O-C-O) cm^{-1}

11,14-Diacetoxy-3,8-dioxo-19-mutilen (12)

Zu einer Lösung von 15.0 g (35.5 mmol) 11 in 500 ml Aceton werden bei 0° 20 ml (53 mmol) CrO_3 (Jones-Reagenz, 1 ml =

2,67 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 25° gerührt, zur Zerstörung des überschüssigen Reagens mit 1 ml Isopropanol versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 14,15 g (95%) weitgehend sauberes Rohprodukt 12— $C_{27}H_{40}O_6$ (418,5) Ber. C, 68,88, H, 8,19; Gef. C, 69,18, H, 8,15%—NMR ($CDCl_3$): 5,98 (d, 1H, $H_{10,11}$, $J = 7,2$ Hz), 4,91 (d, 1H, H_{11} , $J = 6,5$ Hz), 2,1, 2,05 (s, s, $2 \times 3H$, $COCH_3$), 1,56 (s, 3H, CH_3), 1,06 (s, 3H, CH_3), 0,82 (d, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz), 0,22 (d, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz)—IR (KBr): 1730, 1705 (CO), 1240 cm^{-1} .

11,14 - Diacetoxy - 3 - (tert - butyldimethylsilyloxy) - 8 - oxo - mutula - 3,19 - dien (13)

100 mg (0,24 mmol) 12 und 40 mg (0,59 mmol) Imidazol werden in 10 ml abs. DMF gelöst und mit 40 mg (0,26 mmol) tert-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Danach rührt man 48 h bei 50°, presst auf NaCl-gesättigtes Wasser und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (T/E 2/1) erhält man 110 mg 13 (86%)— $C_{30}H_{46}O_6Si$ (532,8) Ber. C, 67,63, H, 9,08; Gef. C, 68,03, H, 8,57%—NMR ($CDCl_3$): 5,76 (d, 1H, H_{10} , $J_{H_{10,11}} = 8$ Hz), 4,7 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{10,11}} = 6,3$ Hz), 2,08, 2,02 (s, s, $2 \times 3H$, $COCH_3$), 1,5 (s, 3H, CH_3), 0,97 (s, 12H, $4 \times CH_3$), 0,82 (d, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz), 0,62 (d, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz), 0,25, 0,20 (s, s, $2 \times 3H$, CH_3)—IR (KBr): 1720, 1700, 1630, 1240-1200 cm^{-1} .

11,14 - Diacetoxy - 3 - (tert - butyldimethylsilyloxy) - 8 - hydroxy - mutula - 3,19 - dien (14), (14b)

150 mg 13 werden in 20 ml abs. Ether gelöst und mit einem Überschuss an $Zn(BH_3)_2$, das in situ aus $ZnCl_2$ und $NaBH_4$ dargestellt wird,¹⁰ reduziert. Man halt das Reaktionsgemisch 1 h bei 25° und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (H/E 4/1) erhält man 85 mg 14 (56%) und 42 mg 14b (28%)— $C_{30}H_{46}O_6Si$ (534,8) Ber. C, 67,38, H, 9,42; Gef. C, 67,18, H, 9,35%—NMR ($CDCl_3$): 5,4 (d, 1H, H_{10} , $J_{H_{10,11}} = 8,1$ Hz), 4,61 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{10,11}} = 6,3$ Hz), 3,8-4,0 (m, 1H, H_8), 2,01, 1,97 (s, s, $2 \times CH_3$, CH_3COO), 0,22, 0,26 (s, s, $2 \times CH_3$, $Si-CH_3$)—IR (KBr): 3500 (OH), 1730 (CO), 1640 (C=C) cm^{-1} .—14b: $C_{30}H_{46}O_6Si$ (534,8) Ber. C, 67,38, H, 9,42; Gef. C, 67,26, H, 9,56%—NMR ($CDCl_3$): 5,4 (d, 1H, H_{10} , $J_{H_{10,11}} = 8,1$ Hz), 4,6 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{10,11}} = 6,3$ Hz), 3,6 (dd, 1H, H_8 , $J_{H_7,8} + J_{H_7,9} = 4,5 + 10$ Hz), 2,04, 1,96 (s, s, $2 \times CH_3$, CH_3COO), 0,2, 0,24 (s, s, $2 \times CH_3$, $Si-CH_3$)—IR (KBr): 3500 (OH), 1730 (CO), 1640 (C=C) cm^{-1} .

11 - Acetoxy - 3 - (tert - butyldimethylsilyloxy) - 8,14 - dihydroxy - mutula - 3,19 - dien (14a)

60 mg (0,11 mmol) 13 in 2 ml abs. THF werden unter Argon mit 1 ml (1 mmol) Lithium-triethylborhydrid (1 mol. Lösung in THF) versetzt und 1 h bei 25° gerührt. Anschliessend presst man auf NaCl-gesättigtes Wasser und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographieren über Kieselgel (T/E 4/1) erhält man 10 mg 14a (18%)— $C_{30}H_{46}O_6Si$ (492,78) Ber. C, 68,25, H, 9,82; Gef. C, 68,43, H, 9,92%—NMR ($CDCl_3$): 4,6 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{10,11}} = 6,5$ Hz), 4,16 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 3,65 (m, 1H, H_8), 2,08 (s, 3H, $-COCH_3$), 1,35, 1,05, 0,96, 0,89 (s, s, s, s, $4 \times CH_3$), 0,23, 0,20 (s, s, $2 \times SiCH_3$)—IR (KBr): 3500 (OH), 1705, 1635, 1260 cm^{-1} .

3,8,14-Trihydroxy - 11 - oxo - 19 - mutilen (15)

135 mg (0,4 mmol) 1 werden in 10 ml Aceton gelöst und bei 25° mit 0,1 ml (0,26 mmol) CrO_3 Jones-Reagenz versetzt. Nach 2 min wird das überschüssige Reagenz mit 0,2 ml Isopropanol zerstört und das Reaktionsgemisch auf NaCl-gesättigtes Wasser gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 117 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (Laufmittel T/E 1/1) chromatographiert wird. Ausb. 30 mg (38%, bezogen auf umgesetztes 1) 15 neben 56 mg Ausgangsverbindung 1— $C_{20}H_{32}O_6$ (336,4) Ber. C, 71,39, H, 9,58; Gef. C, 71,20, H, 9,83%—NMR ($CDCl_3$): 4,61 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14,15}} = 7$ Hz), 4,27 (t, 1H, H_{11} , $J = 5$ Hz), 3,61 (w 1/2 = 7 Hz, 1H, H_8), 3,01 (q, 1H, H_{10} , $J_{H_{10,11}} = 6,5$ Hz), 1,15 (s, 3H, CH_3), 1,1 (s, 3H, CH_3), 1,03 (d, 3H, CH_3 , $J = 6,5$ Hz), 1,01 (d, 3H, CH_3 , $J = 6,5$ Hz)—IR ($CHCl_3$): 3200-3450 (OH), 1695 (CO) cm^{-1} .

Danksagung—Den Herren H. Schneider und W. Raffesberg danken wir für ihren unermüdlichen Einsatz und ihre geschickte und sorgfältige Arbeitsweise, die diese Arbeit erst möglich machte. Die Analysen wurden von 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.

LITERATURVERZEICHNIS

- ¹H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, *Tetrahedron* 37, 915 (1981)
- ²H. Berner, G. Schulz und G. Fischer, *Monatsh. Chem.* 112, 1441 (1981)
- ³W. A. Ritschel, *Angewandte Biopharmazie*, S. 146. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1973)
- ⁴B. Testa und P. Jenner, *Drug Metabolism—Chemical and Biochemical Aspects*, S. 3. Marcel Dekker, New York (1976)
- ⁵H. Berner, G. Schulz und F. Baltig, Manuskript in Vorbereitung
- ⁶H. Egger und H. Reinshagen, *J. Antibiot.* 29, 915 (1976)
- ⁷H. Berner et al., *Tetrahedron Lett.*, Manuskript in Vorbereitung
- ⁸A. Wagner und G. Ascher, Manuskript in Vorbereitung
- ⁹A. Bowers, T. G. Halsall, F. R. H. Jones und A. J. Lemin, *J. Chem. Soc.* 2555 (1953)
- ¹⁰S. Hanessian und P. Lavallet, *Can. J. Chem.* 53, 2975 (1975)
- ¹¹S. Hanessian und P. Lavallet, *Ibid.* 55, 562 (1977)
- ¹²B. Capon, *Q. Rev., Chem. Soc.* 10, 45 (1964)
- ¹³M. I. Page, *Chem. Soc. Rev.* 2, 295 (1973)
- ¹⁴*CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 57th Edn. CRC Press, Boca Raton, Florida (1976)
- ¹⁵R. W. Kelly, *Tetrahedron Letters* 967 (1969)
- ¹⁶J. F. W. McOmie (Ed.), *Protective Groups in Organic Chemistry*. Plenum Press, New York (1973)
- ¹⁷J. M. J. Fréchet und G. Pellé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 225 (1975)
- ¹⁸W. J. Gensler, F. Johnson und A. D. B. Sloan, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 6074 (1960)
- ¹⁹P. Crabbé, A. Guzmán und M. Vera, *Tetrahedron Letters*, 3021 (1973)