

CHEMIE DER PLEUROMUTILINE-VI

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER ^{13}C -NMR SPEKTREN DES TRICYCLISCHEN DITERPENS MUTILIN UND EINER REIHE VON MUTILINDERIVATEN

G. SCHULZ* und H. BERNER

Sandoz Forschungsinstitut, Brunnerstrasse 59, A-1235 Wien, Austria

(Received in Germany 7 February 1983)

Zusammenfassung—Die ^{13}C -NMR-Spektren der Diterpene Pleuromutilin,¹ Mutilin¹ und verwandter Verbindungen werden eingehend diskutiert. Die Zuordnung der Signale zu den einzelnen C-Atomen des Tricyclus erfolgt durch wechselseitigen Spektrenvergleich und Inkrementenrechnung. Die Synthesen der Verbindungen, die in vergangenen Arbeiten nicht erwähnt wurden, werden beschrieben.

Abstract—The ^{13}C NMR spectra of the diterpenes pleuromutilin,¹ mutilin,¹ and related compounds are discussed in detail. The complete assignment of the signals to the individual C-atoms of the tricyclic system is based on comparisons of spectra as well as increment calculations. The syntheses of the investigated compounds are described, if they were not mentioned in earlier papers.

Die antimikrobielle Eigenschaft des Diterpens Pleuromutilin ist seit Jahren Gegenstand eingehender biologischer Untersuchungen.^{1,2} Im Rahmen der chemischen Arbeiten zur Optimierung der biologischen Aktivität dieser Substanz wurde eine grosse Anzahl verschiedenartig substituierter Verbindungen dargestellt. Von einer ganzen Reihe dieser Derivate wurden von uns die ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen, um in Zusammenspiel mit anderen spektroskopischen Daten und mit chemischen Untersuchungen die Strukturen dieser Derivate aufzuklären und zu sichern.

Im ersten Teil dieser Arbeit sollen die ^{13}C -NMR-Spektren des Mutilins und einer Reihe von am Tricyclus substituierten Mutilin-Derivaten in zusammenhängender Form diskutiert werden. Erst aus dem Vergleich der Spektren untereinander lassen sich einerseits Zuordnungen für die Signale zu den C-Atomen des Gerüsts treffen und andererseits Substituenteneffekte bestimmen. Die Kenntnis der Zuordnung der Signale und der Substituenteneffekte kann dann wieder als wesentliches Hilfsmittel bei der Strukturuntersuchung von Mutilin-Derivaten eingesetzt werden.—Im anschliessenden zweiten Teil beschreiben wir die Synthesen der Verbindungen, deren ^{13}C -NMR-Spektren im ersten Teil diskutiert wurden.

Zuordnung des Mutilinspektrums

Die Struktur von Mutilin ist in Abb. 1 wiedergegeben, zusammen mit der von uns benutzten Bezifferung der C-Atome. Das Schema 1 enthält die Liste der Mutilin-Derivate mit der Angabe der jeweils gegenüber Mutilin veränderten Substituenten.

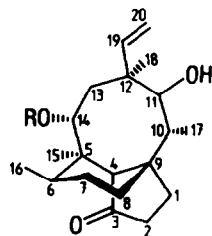
Das ^{13}C -NMR-Spektrum des tricyclischen Diterpens Mutilin 1 wurde bereits von H. Hasler³ angegeben, jedoch ohne Zuordnung der Signale der aliphatischen C-Atome. Die vollständige Zuordnung aller Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum von 1 wurde jetzt getroffen mit Hilfe von selektiver Entkopplung, SFORD-Spektren, Deuterierung an C-2 und C-4, Verschiebung durch Yb(FOD)₃ sowie Spektrenvergleich.

Die Zuordnung der drei quartären C-Atome ergibt

sich durch Vergleich der Spektren von 1, 2 und 3. C-9 bleibt in den Spektren aller drei Verbindungen nahezu lagekonstant, C-12 wird im Spektrum der 11-Keto-Verbindung 2 um fast 10 ppm zu tieferem Feld verschoben, entsprechend C-5 im Spektrum der 14-Keto-Verbindung 3. Auch die Zuordnung von C-11 und C-14 ist mit Hilfe der Spektren von 2 und 3 möglich, da jeweils eines der C-Atome seine Lage beibehält, während das andere in den Carbonyl-bereich verschoben wird.

Von den restlichen Dubletts kann das bei tiefem Feld liegende Signal (58.7 ppm) dem C-4 zugeordnet werden, da es im Spektrum des 2,2,4-Trideuteromutilins fehlt. Von den beiden direkt benachbarten Dubletts bei 36.3 u. 36.6 ppm erfährt das bei höherem Feld befindliche eine stärkere Verschiebung durch Yb(FOD)₃ und wurde von uns daher C-10 zugeordnet, bei dem anderen handelt es sich demnach um C-6. Diese Zuordnung konnte im Spektrum des Pleuromutilins (5), wo diese beiden Signale bei 36.1 und 36.7 ppm liegen, durch selektive Entkopplung bestätigt werden.

Von den Triplets kann das Signal bei 45.0 ppm C-13 zugeordnet werden. Als Folge der benachbarten OH-Gruppe an C-14 wird dieses Signal durch Yb(FOD)₃ relativ stark verschoben. Auch beim Über-



- 1 R = H Mutilin
- 5 R = COCH₂OH Pleuromutilin
- 8 R = COCH₂Si(CH₃)₂N(C₂H₅)₂ Tiamutin

Abb. 1.

Nr.	mit geänderter Substitution in Stellung		12	sonstige	Lit.
	11	14			
2	=O				18,24
3		=O			18
4	β -OAc	=O			18
5		α -OCOCH ₂ OH			18
6		α -OCOCH ₂ O-Tos			2,14
7	=O	α -OCOCH ₂ O-Tos			2,14
8		α -OCOCH ₂ -S-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂			2,14
9			β -Ethyl		18,26
10	=O	=O	β -Ethyl		24
11	α -OH				a
12	=O	α -OCOCH ₂ OH	β -H		19
13	=O	α -OCOCH ₂ OH	α -H, β -CH ₃		19
14				δ α -OH	28
15	=O	=O		δ =O	28
16		α -OCOCH ₂ -S-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂		2 β -Cl	a
17		α -OCOCH ₂ -S-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂		2 α -Cl	a
18		α -OCOCH ₂ OH		2 β -OH	27
19			β -Ethyl	2 α -OH	a
20		α -OCOCH ₂ -S-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂		Δ^1	a
21			β -Ethyl	1,2 α -Epoxid	a
22		α -OCOCH ₂ OH		1,2 α -Epoxid	a
23	siehe Abbildung 2				

a Diese Verbindungen werden im Text beschrieben

Schema 1. MutilinDerivate.

gang von Mutilin zur 14-Keto-Verbindung **3** wird dieses Triplet am stärksten verschoben. Schliesslich beobachtet man bei den Verbindungen, in denen die Vinylgruppe am C-12 durch H ersetzt ist (z. B. **12**) eine deutliche Verschiebung dieses Signals zu höherem Feld. Die beiden Triplets bei 34.2 und 24.9 ppm können C-2 und C-1 zugeordnet werden. Das erstere Signal fehlt im Spektrum des 2,2,4-Trideuteromutilins, das letztere wird durch den Isotopeneffekt um 0.17 ppm zu höherem Feld verschoben. Im Spektrum des *cis*-Hexahydroindan-1-on⁴ treten die entsprechenden Signale bei 36.15 und 24.01 ppm auf.—Die beiden restlichen Triplets bei 27.0 und 30.2 ppm haben wir C-7 und C-8 zugeordnet. Diese Zuordnung wird durch die folgende Inkrementenrechnung gestützt. Addiert man nach Beierbeck und Saunders⁵ zur Verschiebung des mittleren C-Atoms des Propans Inkremente für die H-C und C-C gauche-wechselwirkung sowie für die γ -H-H Wechselwirkung, so erhält man für C-7 und C-8 die Werte 26.0 und 32.5 ppm.

Für die vier Signale der CH₃-Gruppen wurde die Zuordnung mittels selektiver Entkopplung getroffen. Die Methylgruppe 15 wird durch die benachbarte Carbonylgruppe entschirmt und gibt im Protonenspektrum ein Singulett bei 1.35 Das zugehörige Signal im ¹³C-NMR-Spektrum liegt bei 13.4. Das Singulett der Methylgruppe 18 liegt im Protonenspektrum bei 1.15 ppm und ist mit dem Signal bei 28.4 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum korreliert. Von den beiden Dubletts im Protonenspektrum stammt das Signal bei 0.91 ppm von der Methylgruppe 17, was durch Entkopplung von H-10 bewiesen wurde, und ist mit dem ¹³C-NMR-Signal bei 11.1 korreliert. Die

Signale der Methylgruppe 16 schliesslich liegen bei 0.95 bzw. 18.0 ppm.

Unter Einbeziehung der olefinischen C-Atome und des Carbonyl-C-Atoms, deren Zuordnung aufgrund der chemischen Verschiebung und der Aufspaltung durch direkte C-H-Kopplungen eindeutig ist, ergibt sich somit die in Tabelle 1 wiedergegebene vollständige Zuordnung der ¹³C-Signale des Mutilins.

Verschiebungen in den Spektren der Mutilin-Derivate

Ausgehend vom Spektrum des Mutilins und unter Berücksichtigung der zu erwartenden Substituenteneffekte wurden die Spektren der Mutilin-Derivate wie in Tabelle 1 angegeben zugeordnet. Unter der Voraussetzung, dass die Einführung von Substituenten die Konformation des Grundgerüsts nicht wesentlich verändert und weiterhin auch keine zusätzlichen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten auftreten, lassen sich die chemischen Verschiebungen eines Derivats additiv berechnen aus den chemischen Verschiebungen des Grundkörpers und Inkrementen der Substituenten. Die Inkremente sind dabei nicht nur von der Art des Substituenten, sondern auch von seiner Stellung und seiner sterischen Anordnung am Gerüst abhängig. Eine Reihe solcher Inkremente haben wir durch Vergleich der Spektren von Derivaten, die sich nur in einem Substituenten unterscheiden, ermittelt und in Tabelle 2 zusammengefasst.

Im Spektrum der 11-Keto-Verbindung **2** sind gegenüber **1** nur die Signale der C-Atome in unmittelbarer Nachbarschaft zum C-11 verschoben, so dass die Zuordnung keine Schwierigkeiten bereitet. Überraschenderweise werden die Signale von C-17

Tabelle 1.

Subst. Nr.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20
1	24.9	34.2	215.7	58.7	42.0	36.6	27.0	30.2	45.0	36.3	74.5	44.7	45.0	66.2	13.4	18.0	11.1	28.4	138.4	114.8
CIS v.1	7.5	9.3	23.9	12.4	12.4	8.4	6.2	7.1	11.5	16.3	29.6	15.5	13.3	17.7	9.7	4.4	13.7	8.0	10.2	5.7
2	24.7	34.6	217.2	59.8	42.4	37.3	27.1	30.0	45.3	44.8	215.7	54.4	47.1	67.6	13.4	18.2	13.4	25.3	140.0	117.1
3	24.6	34.3	216.5	57.6	50.6	34.7	26.3	31.1	45.7	36.5	74.8	47.3	47.1	212.6	21.0	16.1	10.6	26.0	137.8	117.2
4	24.9	34.4	216.9	57.7	50.8	34.8	26.9	31.0	45.6	36.4	76.1	46.4	47.1	211.9	20.9	16.1	11.1	26.4	138.1	116.2
5	24.9	34.3	216.8	58.2	41.9	36.8	26.9	30.4	45.5	36.1	74.7	44.1	44.9	69.9	14.8	16.6	11.5	26.5	138.9	117.3
6	25.1	34.7	218.6	58.6	42.2	36.9	27.0	30.6	45.8	36.4	75.2	44.4	44.9	71.0	14.9	16.7	11.6	26.7	140.1	118.4
7	24.9	34.9	218.1	59.4	42.5	37.3	27.0	30.0	45.6	45.9	216.0	53.9	43.8	71.8	15.0	16.9	13.9	25.1	141.3	119.4
8	24.7	34.2	215.0	57.7	41.4	36.5	26.6	30.1	45.1	35.8	74.0	43.6	44.5	68.6	14.8	16.6	11.4	26.3	138.1	116.1
9	25.0	34.6	217.9	59.3	42.6	36.9	27.3	30.5	45.6	34.6	76.9	40.3	43.6	66.7	13.4	18.2	11.1	26.7	21.3	8.2
10	24.6	34.7	219.3	59.0	51.4	36.9	26.5	30.7	45.9	40.7	217.9	54.9	45.1	213.9	13.2	16.2	12.8	21.9	28.8	8.7
11	27.5	34.7	218.3	58.8	42.0	37.0	27.5	32.5	45.0	35.0	84.7	44.7	40.5	67.9	13.7	18.2	19.5	28.5	143.1	113.4
12	24.6	34.6	217.4	59.1	41.5	37.1	27.0	29.9	45.6	47.9	214.4	47.2	38.5	74.3	15.0	16.8 ⁺	12.4	15.8 ⁺	-	-
13	24.3	34.3	215.6	58.4	45.5	37.0	26.6	29.7	44.8	41.9	214.4	47.2	35.5	69.0	13.1	17.9	11.5	28.8	139.7	116.1
14	23.8	36.2	215.7	55.5	41.7	30.0	36.7 ⁺	72.5	49.7	37.5	75.6	45.3	45.6	66.8	13.1	17.9	11.5	28.8	139.7	116.1
15	20.7	36.6	214.9	59.3	51.5	37.2	42.8	209.2	60.2	43.2	211.5	45.9	45.4	211.3	19.8	16.0	13.7	24.3	138.5	118.7
16	35.4	54.5	206.4	56.1	41.2	36.3	26.6	32.0	44.3	35.6	74.2	43.7	44.4	68.4	14.7	16.5	10.9	26.4	137.7	116.9
17	36.6	54.3	208.0	55.3	41.5	37.1	26.4	31.7	43.4	35.7	73.9	43.7	44.4	68.4	14.9	16.5	11.4	26.4	137.7	116.9
18	34.2	70.7	215.7	55.6	41.1	35.6	27.0	32.7	44.4 ⁺	35.6	75.1	44.3 ⁺	44.8	70.0	14.7	16.6	11.0	26.7	138.9	117.8
19	34.3	71.6	217.0	57.0	41.8	37.8	26.4	32.4	42.7	34.5	75.6	40.0	43.4	66.1	13.6	17.9	11.3	26.8	21.1	8.1
20	163.7	131.7	205.5	58.3	41.9	37.9	26.8	38.5	50.8	35.2	75.2	44.3	45.0	68.7	14.4	16.3	12.0	26.1	137.9	116.2
21	51.4	59.4	208.4	48.2	40.6	36.7	26.1	31.0	43.5	34.0	74.7	40.6	43.3	66.3	13.9	17.9	11.8	26.7	20.5	8.1
22	51.6	60.0	209.5	47.9	40.3	36.6	25.8	31.0	43.8	36.0	74.4	44.4	44.9	69.9	15.2	16.4	12.3	26.9	139.0	117.6
23	47.5	57.1	167.2	80.3	39.6	34.2 ⁺	25.3 ⁺	26.0 ⁺	44.4	34.9 ⁺	72.6	44.2	44.4	69.7	16.1	16.2	11.2	26.3	139.0	118.1
3-Desoxo-mutilinderivate																				
24	28.8	19.2	26.8 ⁺	47.6	41.2	34.9	27.7 ⁺	33.5	45.9	36.0	74.5	45.5	45.5	67.8	17.4	18.3	12.6	28.8	140.4	115.0
25	28.9	19.2	26.6 ⁺	47.0	40.6	34.8	27.4	33.3	46.1	35.5	74.3	44.8	44.8	71.7	18.5	16.8	12.8	26.4	139.8	116.9
26	32.0 ⁺	30.2 ⁺	125.1	151.5	44.9	41.7	27.8	37.4	54.3	34.5	77.0	40.7	44.2	69.9	18.8	16.6	11.1	25.7	20.7	8.2
27	32.6 ⁺	30.3 ⁺	126.6	148.7	44.2	42.1	27.8	39.1	53.3	42.8	215.3	50.9	44.0	69.8	18.9	16.2	13.1	22.1	29.4	8.9
28	31.6 ⁺	30.3 ⁺	124.8	148.2	55.2	43.3	27.5	39.2	53.8 ⁺	44.2	211.8	53.9 ⁺	46.0	211.5	21.8	16.6	14.5	23.8	139.0	116.1
29	142.1	131.0 ⁺	126.6	160.0	46.0	45.3	28.0	33.4	60.5	33.8	74.7	44.7	46.3	69.9	18.5	16.0	13.7	26.3	139.4	116.9
30	31.4 ⁺	31.8 ⁺	73.0	49.8	40.8	35.0	27.6	33.5	45.4	35.6	74.7	44.5	44.8	69.8	17.1	16.4	12.4	28.2	140.3	114.1
31	31.4 ⁺	28.0 ⁺	86.4	51.2	41.7	36.0	27.7 ⁺	31.8 ⁺	46.1	33.8	76.9	41.7	41.7	72.4	17.0	16.8	11.8	26.7	20.9	8.4
32	30.9 ⁺	27.8 ⁺	86.5	52.8	41.5	36.1	27.5 ⁺	32.5 ⁺	47.0	44.3	219.6	52.5	42.0	71.9	17.2	16.7	13.8	25.3	30.1	9.1
33	31.0 ⁺	27.7 ⁺	85.9	53.3	41.7	36.0	27.3 ⁺	32.0 ⁺	46.4	44.2	215.4	54.4	44.2	68.2	15.4	18.5	14.4	25.2	139.5	115.7
34	28.9 ⁺	26.6 ⁺	83.7	55.7	41.2	37.0	27.1 ⁺	31.2 ⁺	46.3	44.4	54.3	44.4	44.4	68.2	15.7	18.2	14.1	25.3	139.8	115.6
35	28.2	28.4 ⁺	152.5	116.9	44.2	42.2	27.9 ⁺	38.7	50.7	44.8	212.2	53.7	45.8	72.3	19.1	16.5	13.7	25.4	139.4	116.7
A,B-transanellierte Derivate																				
36	30.4 ⁺	29.3 ⁺	82.6	63.7	43.8	45.2	28.7 ⁺	40.3	47.3	43.8	214.9	54.1	44.6	68.5	18.6	17.7	15.0	25.6	139.6	115.9
37	30.4 ⁺	29.3 ⁺	83.2	64.2	44.3	45.4	28.9 ⁺	40.7	47.7	41.8	214.9	54.1	45.7	68.4	18.8	17.9	13.9	22.7	30.2	8.7
38	30.4 ⁺	29.3 ⁺	82.5	63.8	43.1	45.0	28.6 ⁺	40.1	47.2	44.6	213.4	53.8	44.1	72.7	20.4	16.4	15.5	25.5	139.2	117.2
39	29.8 ⁺	29.4 ⁺	82.2	63.2	43.2	46.1	28.2	40.4	48.0	43.5	215.2	53.8	48.5	214.9	22.4	16.4	15.6	24.4	138.7	117.5
40	31.7 ⁺	31.2 ⁺	82.2	64.2	43.5	46.1	29.6 ⁺	41.5	45.2	36.6	84.9	44.3	45.0	69.4	17.9	17.9	22.0	28.4	144.8	112.4
41	30.5 ⁺	29.3 ⁺	82.7	63.8	43.8	45.2	28.7 ⁺	40.2	47.4	45.5	216.4	47.9	41.2	71.5	19.0	17.8	13.3	16.7	-	-
42	30.6 ⁺	29.3 ⁺	82.5	64.0	42.6	45.0	28.6 ⁺	40.2	47.4	45.8	215.7	47.4	38.4	75.9	19.8	16.4	13.5	16.7	-	-

Legende zu Tabelle I

d Verschiebung durch Yb(FOD)₃ extrapoliert auf Molverhältnis Yb(FOD)₃:Mutilin = 1e OCOCH₂OH 172.2 u. 61.4f OCOCH₂-O-Tos 166.4, 65.6, 134.0, 129.3, 131.1, 146.6 u. 21.8g OCOCH₂-S-(CH₂)₂-N(C₂H₅) 167.6, 34.3, 30.2, 52.0, 46.6 u. 11.9h OCOCH₂-OCOCH₃ 165.5, 60.9, 168.8 u. 20.3i O-COCH(OCH₃)₂ 164.9, 98.6 u. 53.7Austauschbare Zuordnungen sind durch ⁺ gekennzeichnet.a Multiplizität wurde bestimmt mittels ¹H-gekoppelter Spektren

b mittels SFORD-Spektren

c mittels J modulierter Spin Echos

Tabelle 2. Substituenteneffekte sofern $> |0.5|$ ppm

Veränderung	Differenz aus	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20
Δ^1	20 - 8 ⁺	139.0	97.5	-9.5	0.6		1.4		8.4	5.7	-0.6	1.2	0.7					0.6			
Δ^3	26 - 25 ⁺	3.1	11.0	98.5	104.5	4.3	6.9		4.1	8.2					-1.8			-1.7			
$\Delta^{1,3}$	29 - 25	113.2	111.8	100.0	113.0	5.4	10.5	0.6		14.4	-1.7			1.5	-1.8		-0.8	0.9			
1.2 α -Epoxid	21 - 9	26.4	24.8	-9.5	-11.1	-2.0		-1.2		-2.1	-0.6	-1.2						0.7		-0.8	
"	22 - 5	26.7	25.5	-7.3	-10.3	-1.6	-1.1	-1.1	0.6	-1.7								0.8			
2 β -OH	18 - 5	9.3	36.2	-2.6	-0.8	-0.8	-1.1		2.3	-1.1		-1.3									
2 α -OH	19 - 9	9.3	37.0	-2.3	-0.8	-0.8	0.9	0.9	1.9	-2.9											
2 β -Cl	16 - 8	10.7	20.3	-8.6	-1.6		0.6		1.9	-0.8											
2 α -Cl	17 - 8	11.9	20.1	-7.0	-2.4				1.6	-1.7											
3 β -OH	30 - 25	2.7	12.6	46.4	2.8																
3 β -OCH ₃	31 - 25 ⁺	2.5	8.8	59.8	4.2	1.1	1.2		-1.5					0.7	-1.5			-1.0			
3-Keto	1 - 24	-3.9	15.0	188.9	11.1	0.8	1.7	-0.7	-3.3	-0.9			-0.8		-1.6	-4.0		-1.5		-2.0	
"	5 - 25	-4.0	15.3	190.2	11.2	1.3	1.9		-2.9	-0.6	0.6		-0.7		-1.8	-3.7		-1.3		-0.9	
8 α -OH	14 - 1	-1.1	2.0		-3.2		-6.6	9.7	42.3	4.7	1.2	1.1	0.6	0.6	0.6		-1.4	0.9	1.3	1.3	
8-Keto	15 - 10 ⁺	-3.9	1.9					16.3	178.5	14.3											
11 β -OH \rightarrow 11 β -OAc	4 - 3							0.6				1.3	-0.9						-1.0		
11 β -OH \rightarrow 11 α -OH	11 - 1	2.6							2.3	-4.5	-1.3	10.2		-4.5	1.7			8.4	4.7	1.4	
11 β -OH \rightarrow 11-Keto	2 - 1				1.1		0.7		-0.6		8.5	141.2	9.7	-0.9	1.4			2.3	3.1	1.6	2.3
"	7 - 6				0.8	-0.7					9.5	140.8	9.5	-1.1	0.8			2.3	-1.6	1.2	1.0
"	27 - 26	0.6			-2.8				1.7	-1.0	8.3	138.3	10.2					2.0	-3.6	8.7	0.7
"	32 - 31				1.6				0.7	0.9	10.5	142.7	10.8					2.0	-4.4	9.2	0.7
12 β -Vinyl \rightarrow 12 β -Ethyl	9 - 1			0.6	0.6	0.6				0.6	-1.7	2.4	-3.9	-1.4				-1.7	-17.1	-106.6	
"	37 - 36					-1.0				-2.0			-2.6	1.1				-1.1	-2.9	-109.4	-107.2
12 β -Vinyl \rightarrow 12 β -H	12 - 7										2.0		-6.2	-5.3	2.5			-1.7	-9.1		
"	41 - 36										1.7		-6.2	-3.4	3.0			-1.7	-8.9		
"	42 - 38										1.2		-6.4	-5.7	3.2			-2.0	-8.8		
14 α -OH \rightarrow 14 α -OAc	5 - 1				-0.6	-0.6							-0.6						-1.9		2.5
"	25 - 24				-1.2								-0.7	-2.7	3.9	1.1	-1.5		-2.4		1.9
"	42 - 41												-0.7	-2.8	4.4	0.8	-1.4				
14 α -OH \rightarrow 14-Keto	3 - 1				-1.1	8.6	-1.9	-0.7	0.9	0.7			2.6	2.5	146.4	7.6	-1.9		-2.4	-0.6	2.4
"	39 - 36	-0.6	-0.6		-1.2	11.7		-0.9			-0.8		-0.9	3.3	144.5	3.5	-1.6		-1.5	-2.2	
A,B cis \rightarrow A,B trans	36 - 33	-0.6	1.9	-3.3	10.4	2.1	9.2	1.0	8.3	0.9						3.2	-0.8	0.6			

+ Verschiebungen von C-10 bis C-13 und C-18 bis C-20 nicht berücksichtigt, da unterschiedliche Substitution an C-12 (12 β -Vinyl- bzw. 12 β -Ethylgruppe)

und C-18 durch den Übergang von der 11- β -OH- zur 11-Keto-Gruppe unterschiedlich beeinflusst, und zwar unabhängig davon, ob in 12 β -Position eine Vinyl- oder eine Ethylgruppe steht. Während in den Mutilin-Derivaten C-19 durch die 11-Keto-Gruppe nur wenig zu tieferem Feld verschoben wird, beobachtet man bei den Dihydromutilin-Derivaten (z.B. 27 und 32) eine Verschiebung von C-19 um ca. 9 ppm. Dies zeigt, dass sich Substituenteneffekte an aliphatischen C-Atomen deutlich von den entsprechenden Effekten an olefinischen C-Atomen unterscheiden.

Neben den Effekten an den zur Carbonylgruppe α - und β -ständigen C-Atomen treten im Spektrum der 14-Ketoverbindung 3 gegenüber 1 auch noch andere Effekte an den γ -ständigen C-Atomen 16, 18 und 20 auf. Schwierigkeiten bei der Zuordnung bereiten jedoch nur die Signale von C-15 und C-16.

Wir haben unsere Zuordnung aufgrund von Vergleichen mit Steroidspektren getroffen.⁶ C-15 sollte sich ähnlich verhalten wie C-19 in Steroiden beim Übergang von 5 α -Androstan-1 β -ol zu 5 α -Androstan-1-on (12.3 – 6.7 = + 5.6), C-16 wie C-19 beim Übergang von 5 α -Androstan-2 β -ol zu 5 α -Androstan-2-on (12.3 – 14.8 = – 2.5). Wir haben daher angenommen, dass C-16 abgeschirmt wird, und das Signal bei 16.1 ppm dieser Methylgruppe zugeordnet ist. Für C-15 ergibt sich damit die erwartete starke Entschirmung.

Nur geringfügig sind die Änderungen, die bei der Acylierung der 11 β -OH-bzw. 14 α -OH-Gruppe im Spektrum der Mutilin-Derivate 4 bzw. 5, 6, 7 und 8 auftreten. Im Spektrum des Pleuromutins (5) wurde die Zuordnung von C-15 und C-16 mittels selektiver Entkoppelung bestätigt.

Im Spektrum des Dihydromutins 9 sind gegenüber 1 nur die Signale der C-Atome 10–13 und 18–20 verschoben. Diese Signale lassen sich mit Hilfe der Multiplizität einwandfrei zuordnen.

Das Spektrum von 10, in dem gegenüber dem Mutilin mehrere Substituenten gleichzeitig geändert sind, stimmt sehr gut überein mit einem aus Inkrementen additiv berechneten Spektrum. Dabei ist zu berücksichtigen, dass C-19 im Dihydromutilin durch eine 11-Ketogruppe stärker entschirmt wird als im Mutilin. Diese Zuordnung der beiden dicht benachbarten Quartetts bei 21.2 und 21.9 ppm erfolgte mit Hilfe des gekoppelten Spektrums, indem die 15-CH₃-Gruppe keine Aufspaltungen durch Longrangekopplungen erkennen lässt, die 18-CH₃-Gruppe dagegen deutlich verbreitert ist.

Die Vertauschung der Stereochemie an C-11 im Epimutilin 11 führt zu einer starken Änderung des ¹³C-NMR-Spektrums. Da die Hydroxygruppe und C-1 sich in einer quasi synaxialen Anordnung befinden, ist das Signal von C-11 um mehr als 10 ppm zu tieferem Feld verschoben. Nach Stothers und Tan⁷ führt eine Wechselwirkung zwischen δ -Substituenten in *syn*-axialer oder äquivalenter Anordnung zu einer deutlichen Entschirmung; z.B. beobachtet man beim Übergang von 5 α -Androstan-1 α -ol zu 5 α -Androstan-1 β -ol eine Entschirmung von C-1 um 7.3 ppm.⁶

Die starken Entschirmungen von C-9 und C-13 und die entsprechende Abschirmung von C-19 lassen sich erklären durch den Übergang dieser C-Atome aus einer *anti*- in eine *gauch*-Anordnung zur Hy-

droxylgruppe bzw. umgekehrt. Nach Pretsch *et al.*⁸ beträgt die Differenz zwischen den entsprechenden Konformationskorrekturen für γ -Substituenten 3 ppm. Erstaunlich ist die starke Abschirmung, die C-17 erfährt, während C-18 nicht verändert wird.

In den Spektren der Desvinylverbindungen 12 und 13 sind die Signale der C-Atome des 5- und 6-Ringes im Vergleich zu der entsprechenden Verbindung mit Vinylgruppe 7 nur unwesentlich verschoben und daher leicht zu zuordnen. In der Verbindung 12 sind die γ -C-Atome 10 und 14 etwas entschirmt und die α - und β -Atome 12, 13 und 18 erwartungsgemäss deutlich zu höherem Feld verschoben. Das Signal von C-18 rückt dadurch in die Nähe von C-16, so dass zwischen diesen beiden Signalen nur aufgrund der chemischen Verschiebung nicht mehr unterschieden werden kann. Im Spektrum von 13 sind gegenüber 12 die Signale von C-10 und C-14 um mehr als 5 ppm zu höherem Feld verschoben. Nach Dulling und Grant⁹ wird das Signal eines C-Atoms in Cyclohexan durch eine in γ -Stellung befindliche äquatoriale Methylgruppe kaum, durch eine entsprechende axiale Methylgruppe hingegen um etwa 5 ppm zu höherem Feld verschoben. Die von uns beobachteten Verschiebungen sind daher erklärbar mit der Annahme, dass die Methylgruppe an C-12 in der Verbindung 13 eine quasi axial Anordnung einnimmt.

Die ¹³C-NMR-Spektren der 8 α -Hydroxymutilin-Derivate sind gut interpretierbar. Das Spektrum von 14 weist im Vergleich zu 1 eine Entschirmung in den α - und β -Positionen auf und eine Abschirmung in den γ -Positionen, wobei letztere allerdings recht unterschiedlich ausfällt. Zwischen C-2 und C-7 konnte nicht unterschieden werden.

Das Spektrum der 8-Keto-Verbindung 15 lässt sich durch Vergleich mit 10 interpretieren. Ausser den zu erwartenden Entschirmungen in Position 7, 8 und 9 findet man noch eine schwache Entschirmung in 2 und eine Abschirmung in 1- und 15-Stellung.

Die Spektren der 2 β -Hydroxymutilin-Derivate 18 weisen ausser den erwartungsgemässen Entschirmungen in α - und β -Position und Abschirmungen in γ -Position nur schwache Veränderungen an C-6 und C-8 auf. Ganz ähnlich sind die Verschiebungen, die bei 2 α -Hydroxymutilin-Derivaten 19 auftreten. Eine Unterscheidung zwischen 2 α - und 2 β -substituierten Mutilin-Derivaten mit Hilfe der ¹³C-NMR-Spektren ist daher nicht möglich. Diese lässt sich aber mit Hilfe der Protonen-Spektren treffen, da die Kopplung zwischen 2 α -H und 1 β -H mit ca. 3 Hz deutlich kleiner ist als die übrigen Kopplungen zwischen den H-Atomen an C-1 und C-2, die ca 8 bis 9 Hz betragen.

Die Spektren der 2-Chlor-Derivate 16 und 17 sind vergleichbar mit denen der 2-Hydroxy-Verbindungen. Das Signal des benachbarten Carbonyl-C-Atoms wird, wie auch bei der Δ^1 -Verbindung 20, deutlich zu höherem Feld verschoben. Mit Ausnahme der starken Entschirmung von C-8 und C-9 weist das Spektrum von 20 sonst nur geringe Unterschiede gegenüber 8 auf. Die Lage von C-1 und C-2 ist vergleichbar mit der Lage der entsprechenden C-Atome im Spektrum des Cyclopentenons.¹⁰

Durch die Einführung eines 1,2- α -Epoxids 21 und 22 werden C-3 und C-4 stark abgeschirmt, aber C-5, C-7 und C-9 schwach abgeschirmt. Die Unterscheidung von C-1 und C-2 von C-4 wurde im

geänderte Substitution in Stellung						
Nr.	3	11	14	12	sonstige	Lit.
24	H ₂					18
25	H ₂		α -OCOCH ₂ OH			18
26	Δ^3		α -OCOCH ₂ OAc	β -Ethyl		23
27	Δ^3	=O	α -OCOCH ₂ OAc	β -Ethyl		23
28	Δ^3	=O	=O			a
29	Δ^3		α -OCOCH ₂ OH		Δ^1	27
30	β -OH		α -OCOCH ₂ OH			a
31	β -OCH ₃		α -OCOCH ₂ OH	β -Ethyl		a
32	β -OCH ₃	=O	α -OCOCH ₂ OH	β -Ethyl		a
33	β -OCH ₃	=O				23
34	α -OCH ₃	=O				23
35	Δ^3 -OCH ₃	=O	α -OCOCH ₂ OH			a

a Diese Verbindungen werden im Text beschrieben

Schema 2. 3-Desoxo-mutilinderivate.

Spektrum von **21** mittels selektiver Entkopplung vorgenommen. C-1 und C-2 können jedoch auch aufgrund der deutlich grösseren direkten C-H-Kopplung erkannt werden (195 Hz gegenüber ca 126 Hz bei C-4). Durch Vergleich mit **22** lässt sich auch das Spektrum von **23** zuordnen.

3-Desoxymutilin-Derivate

Neben dem ¹³C-NMR-Spektrum des Mutilins wurde von Hasler³ auch das des 3-Desoxomutilins publiziert, jedoch ebenfalls ohne Zuordnung der aliphatischen C-Atome. Durch Spektrenvergleich lassen sich die Signale nur teilweise zuordnen. Das Schema 2 enthält die Liste der 3-Desoxomutilinderivate mit der Angabe der jeweils gegenüber Mutilin veränderten Substituenten.

Keine Schwierigkeit bereitet die Zuordnung der Signale von C-9 bis C-14 und C-17 bis C-20 in den Spektren von **24** und **25**. Sie kann durch Vergleich mit den Spektren von **1** bzw. **5** getroffen werden. Beim Übergang vom Mutilin zum Pleuromutilin wird das Signal von C-15 um ca 1.4 ppm entschirmt und das Signal von C-16 um ca 1.4 ppm abgeschirmt. Unter der Annahme, dass diese Verschiebung unabhängig ist von der Anwesenheit der 3-Ketogruppe, kommt man zu der von uns in Tabelle 1 getroffenen Zuordnung für C-15 und C-16 in den Spektren von **24** und **25**. Von den verbleibenden Signalen sind aufgrund ihrer Aufspaltung unter Berücksichtigung der Verschiebung die Signale von C-5 sowie C-6 und C-4 eindeutig zuzuordnen. C-4 ist gegenüber **1** bzw. **5** um ca. 11 ppm zu höherem Feld verschoben, was der Verschiebung entspricht, die das entsprechende C-Atom beim Übergang vom *cis*-Hexahydroindan-1-on zum *cis*-Hexahydroindan erfährt (49.5→39.5 ppm).^{4,11} Von den verbleibenden 5 Triplett kann das Signal bei höchstem Feld durch Vergleich mit *cis*-Hexahydroindanon und *cis*-Hexahydroindan C-2 zugeordnet werden. Das Triplett bei tiefstem Feld entspricht C-8. Die Signale von C-1, C-3 und C-7 liegen dagegen so dicht beieinander, dass sie nicht eindeutig zugeordnet werden können. Auch in den Δ^3 -Verbindungen **26**, **27** und **28** lassen sich die Signale von C-10 bis C-20 ohne Schwierigkei-

ten zuordnen. C-5 und C-9 erfahren durch die Einführung der Doppelbindung etwa die gleiche Verschiebung wie die entsprechenden C-Atome beim Übergang von Bicyclo[3.3.0]octan zum Bicyclo[3.3.0]octen-1 (+ 3.8 bzw. + 9.3).¹² Die beiden restlichen C-Atome des Fünfrings, C-1 und C-2, werden beide deutlich entschirmt, obwohl aufgrund von Vergleichen mit Cyclopentan/Cyclopenten eine Abschirmung für das zur Doppelbindung β -ständige C-Atom zu erwarten wäre. Das Signal bei 27.8 ppm ist nicht C-1 zugehörig weil es auch noch in der $\Delta^{1,3}$ -Verbindung **29** erhalten bleibt. Bei diesem Signal dürfte es sich um C-7 handeln, das somit durch die Doppelbindung nur schwach verschoben wird. Dagegen sind die Signale von C-6 und C-8 deutlich zu tieferem Feld verschoben. Eine ähnliche Verschiebung findet man für diese beiden Signale beim Übergang von *cis*- zu *trans*-Hydroindan-Derivaten (vgl. **36**). Auch bei den Δ^3 -Verbindungen dürften diese Verschiebungen durch die geänderte sterische Anordnung des Fünfrings bedingt sein.

Während man bei Mutilinderivaten beim Übergang von Verbindungen mit 14- α -Acylgruppe zu Verbindungen mit 14-Ketogruppe eine Verschiebung des Signals von C-15 um ca. 6 ppm beobachtet, beträgt diese Verschiebung bei Derivaten ohne Ketogruppe in 3-Stellung nur ca + 3 ppm. Es besteht also keine einfache Additivität der Effekte der Ketogruppe in 3- und 14-Stellung auf das Signal von C-15.

Bei Einführung einer weiteren Doppelbindung im Fünfring von **29** wird C-9 um weitere 6 ppm entschirmt. Die signale der benachbarten Atome C-8 und C-10 werden dagegen zu höherem Feld verschoben.

Das Spektrum des 3-Desoxo- β -hydroxy-pleuromutilins (**30**) lässt sich durch Vergleich mit **25** zuordnen. Nur zwischen C-1 und C-2 kann nicht entschieden werden, da die Signale beider C-Atome durch die Einführung der Hydroxygruppe verschoben werden und dicht beieinander liegen (die beobachteten Abschirmungen der C-Atome 14, 20 und 21 sind wahrscheinlich durch das veränderte Lösungsmittel bedingt). In den β -Methoxy-

Verbindungen 31, 32 und 33 ist gegenüber 30 das Signal einer CH_2 -Gruppe—wahrscheinlich C-2—deutlich zu höherem Feld verschoben. Die Zuordnung der Signale der C-Atome 1, 2, 7 und 8 bleibt jedoch unsicher, da diese Signale relativ dicht beieinander liegen. Das Spektrum der 3α -Methoxy-Verbindung 34 unterscheidet sich nur wenig von dem der stereoisomeren Verbindung 33. Das Atom C-4 ist etwas stärker entschirmt, während C-3 und C-1 stärker abgeschirmt sind. Beim Übergang zur Δ^1 -3-Methoxy-Verbindung 35 beobachtet man ausser der Entschirmung der direkt neben der Doppelbindung befindlichen Atome C-1, C-5 und C-9 wiederum die starke Entschirmung von C-6 und C-8 wie bei 26.

A,B-trans-anellierte Derivate

Die Spektren der A,B-trans-anellierten Derivate (siehe Abb. 3 und Schema 3) zeigen charakteristische Unterschiede im Vergleich zu den Spektren der entsprechenden A,B-cis-anellierten Verbindungen. Während in den Mutilin-Derivaten mit A,B-cis-Verknüpfung—dies ist die für Hexahydroindanon thermodynamisch stabilere und auch in den Mutilin-Derivaten mit Ketogruppe in 3-Stellung einzig beobachtbare Anordnung—die Bindung zwischen C-4 und C-3 eine axiale Stellung am Sechsring einnimmt, nimmt diese Bindung bei den Mutilin-Derivaten mit A,B-trans-Verknüpfung eine äquatoriale Stellung am Sechsring ein. Bei Ersatz eines axialen Substituenten am Sechsring durch einen entsprechenden äquatorialen Substituenten treten starke Verschiebungen der α - und γ -ständigen Atome zu tieferem Feld ein.¹³ Auch beim Übergang von *cis*-Hydroindan zu *trans*-Hydroindan findet man Verschiebungen der α - und γ -ständig zur axialen Bindung im *cis*-Hydroindan angeordneten C-Atome von 7.5 bzw. 6 ppm.¹¹ Da sich *cis*-Hydroindan bei

Raumtemperatur rasch zwischen den beiden stabilen konformer Formen umlagert, muss man für diese Berechnung die bei tieferen Temperaturen gemessenen Verschiebungen des *cis*-Hydroindans verwenden. Im Spektrum von 36 lassen sich die Signale der C-Atome 9 bis 20 direkt durch Vergleich mit der isomeren Verbindung 33 zuordnen. Es treten bei diesen Signalen keine wesentlichen Verschiebungen auf. Die Zuordnung von C-15 und C-16 wurde getroffen aufgrund der beim Übergang von der 14α -Hydroxy-Verbindung 36 zur 14α -Acetoxy-Verbindung 38 eintretenden Verschiebungen dieser Signale. Die Signale von C-4 und C-6 sind erwartungsgemäss sehr stark zu tieferem Feld verschoben und eindeutig zuzuordnen. Das Atom C-6 liegt zwar im selben Bereich wie C-10, kann aber von diesem unterschieden werden, da das Signal von C-10 beim Übergang zum Dihydromutilin-Derivat 37 zu höherem Feld verschoben wird. Von den 4 Signalen der CH_2 -Gruppen des Fünf- und Sechsrings ist eines stark zu tieferem Feld verschoben. Aus den oben angeführten Gründen sollte dies das Signal von C-8 sein. Die Zuordnung der anderen 3CH_2 -Gruppen ist unsicher.—Die Spektren von 37, 38 und 39 sind analog zu 36 und zeigen in etwa die gleichen Substituenteneffekte, wie sie bereits bei den Mutilin-Derivaten mit A,B-cis-Verknüpfung beobachtet wurden.

Beim Übergang von 36 zur 11α -Hydroxy-Verbindung 40 treten an den Atomen C-9 bis C-12 und C-17 bis C-20 etwa die gleichen Verschiebungen auf wie bei dem entsprechenden Übergang in der A,B-cis-Reihe von 2 zu 11. Die Atome C-9 und C-12 liegen dicht beieinander und können daher nicht sicher zugeordnet werden. Trotz der räumlichen Nähe der CH_2 -Gruppen des Fünf-ringes zu C-11 ist nur eine schwache Verschiebung der Signale dieser Gruppen zu tieferem Feld er-

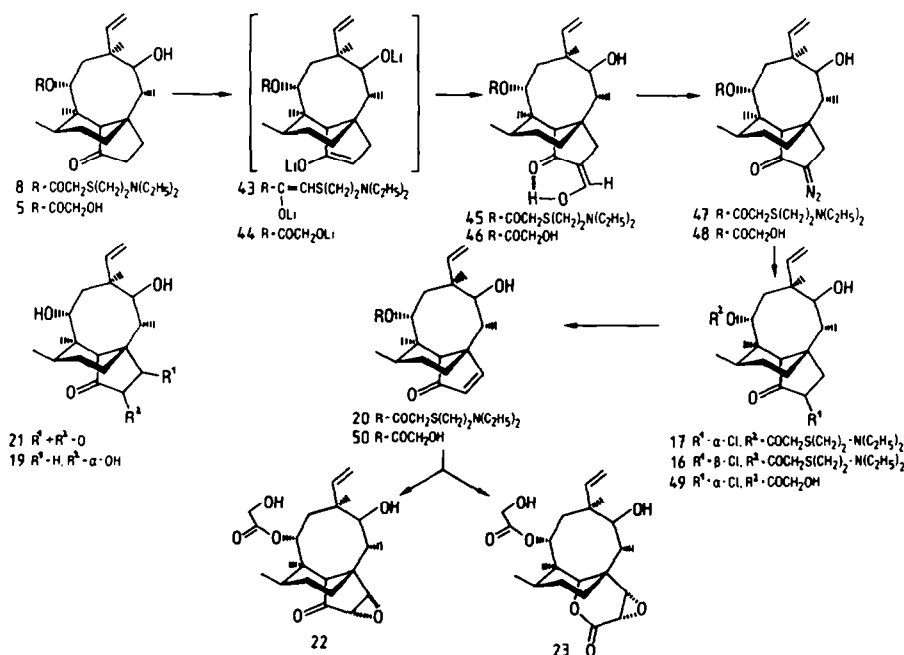
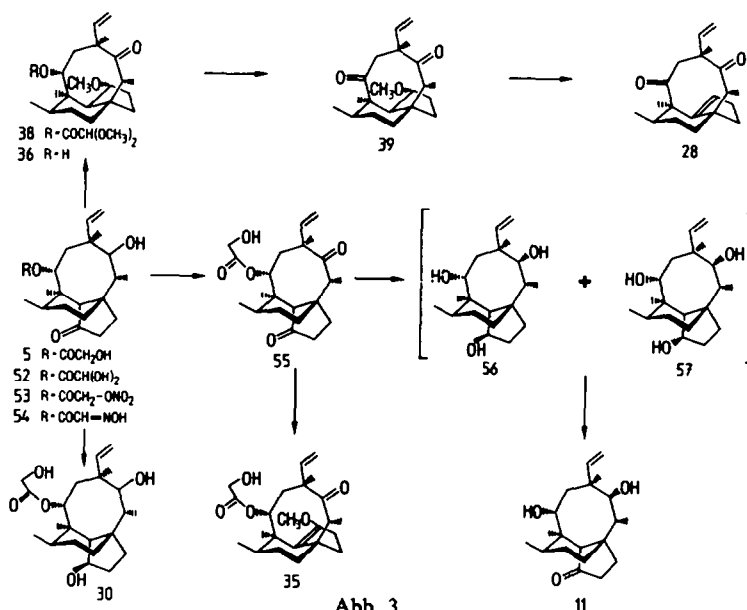


Abb. 2.



gegenüber <u>36</u> geänderte Substitution in Stellung				
Nr.	11	14	12	Lit.
36	siehe Abbildung 3			23
37			B-Ethyl	17
38		$\alpha\text{-OCOCH}(\text{OCH}_3)_2$		a
39		=O		a
40	$\alpha\text{-OH}$			23
41			B-H	19
42		$\alpha\text{-OCOCH}_2\text{OH}$	B-H	19

a Diese Verbindungen werden im Text beschrieben

Schema 3. A,B-Trans anellierte Derivate.

kennbar. Auch beim Übergang von 36 bzw. 38 zu den Desvinyl-Verbindungen 41 bzw. 42 treten die gleichen Verschiebungen auf wie beim Übergang von 7 zu 12. Dies ist nicht überraschend, da sich der Verlust der Vinylgruppe nicht an den C-Atomen des Hydroindan-teils bemerkbar macht.

Synthesen

Ausgehend von Tiamutin (8)¹⁴ oder Pleuromutilin (5)¹ erhält man nach Umsetzung mit Ameisensäureethylester die entsprechenden 2-Oxy-methylenverbindungen 45 und 46. Die unterschiedliche Nucleophilie der anionischen Zentren in 43 und 44 erlaubt es, weitgehend selektiv am Atom C-2 zu substituieren. Die anschließende Einführung der Diazogruppierung¹⁵ mit Tosylazid¹⁶ verläuft über eine 1,3-Cycloadditions-Eliminierungsreaktion und führt zu den Diazoketonen 47 und 48. Nach Umsatz dieser Verbindungen mit konzentrierter Salzsäure in Dioxan erhält man das Diastereomerenmisch der entsprechenden 2-Chlorverbindungen 17, 16 und 49.

Führt man diese Reaktion hingegen in wässrigem Dioxan mit nur katalytischen Mengen Säure durch, so gelangt man zum 2 α -Hydroxyketon 19.[†]

Die *cis*-Anellierung im Hydrindanon-teil des Moleküls¹⁸ bedingt eine enge Nachbarschaft der Atome C-2 und C-8. Diese Abschirmung der 2- β -Position[‡] durch den Sechsring begünstigt daher die Annäherung des Chloridions sowie auch des Hydroxylions von der α -Seite. Ebenso lässt sich auch damit der sterisch einheitliche Verlauf der Epoxidierung von 50 erklären. Die 2- β -Chlorverbindung 16 wird somit in nur geringer Menge isoliert. Vorwiegend entstehen die α -Isomeren 17, 49 und 19. Im Prinzip lassen sich die Halogenide 17 und 49 auch auf direktem Wege mit CuCl_2 ^{20,21} herstellen, der Umweg über die Diazoketonstufe bietet aber hinsichtlich Reaktivität und mildem Reaktionsverlauf beträchtliche Vorteile.

Nach Dehydrohalogenierung mit aliphatischen oder heterocyclischen Basen (Lutidin) gelangt man zu den α,β -ungesättigten Ketonen 20 und 50. Diese Verbindungen erhält man auch durch Zersetzung der Diazoketone 47, 48 mit Silber- oder Kupfersalzen (1,2-Hydridwanderung).¹⁵ Die dabei durchlaufenen carbenoiden Zwischenstufen bedingen allerdings eine Reihe von unerwünschten Nebenreaktionen, so dass

[†]Das für diese Reaktion erforderliche Diazoketon ist an anderer Stelle beschrieben.¹⁷

[‡]Die Nomenklatur dieser Verbindungsklasse wird in vorangegangenen Arbeiten eingehend diskutiert.^{17,19}

dieser Weg gegenüber dem Umweg über die Halogenverbindungen nicht konkurrenzfähig ist.

Die unterschiedliche Polarisierung der beiden Doppelbindungen in **50** macht es möglich, mit alkalischem H_2O_2 ²² selektiv die 1,2-Doppelbindung zu epoxidieren. Dieser Reaktionsschritt wird allerdings von einer parallel verlaufenden Bayer-Villiger-Oxidation überlagert, so dass man neben dem erwarteten Epoxyketon **22** auch das Epoxy lacton **23** isoliert. Welcher der beiden Reaktionsschritte bei der Bildung von **23** primär abläuft, wurde nicht untersucht.

Setzt man Pleuromutilin (**5**) mit einem Äquivalent Acetylnitrat um, so erhält man neben wenig 11,22-Bisnitrater in guten Ausbeuten den Mononitrater **53**. In wässrigmethanolischer Bicarbonatlösung kann man in der Folge salpetrige Säure eliminieren und gelangt damit zum hydratisierten Aldehyd **52**. Die Acetalisierung und die 3,11-Hydridumlagerung²³ erfolgt dann anschliessend in einem Schritt mit Orthoameisensäure-methylester in saurem Methanol **38**. Da die 3,11-Hydridumlagerung bei Pleuromutilon (**55**) nicht ablaufen kann, erhält man aus **55** unter den gleichen Reaktionsbedingungen den Enolether **35**. Bonavia²⁴ berichtet, dass LAH die 11-Ketogruppe des Pleuromutilons (**55**) nur von einer Seite (β), die 3-Ketogruppe hingegen von beiden Seiten angreift. Man erhält so nach Reduktion das Gemisch der Diastereomeren Triole **56** und **57**, die mit einem Äquivalent CrO_3 in Aceton zum 11-Epimutilin (**11**) oxidiert werden können. Die Reduktion der 3-Ketogruppe verläuft hingegen sterisch einheitlich wenn man LAH durch LTBA ersetzt **30**. Im Gegensatz zum Reduktionsschritt **55**→**56/57** gelingt es hier, auch die Estergruppierung am Atom C-14 zu erhalten.

Unterwirft man 19,20-Dihydropleuromutilin **58** den üblichen Bedingungen einer Mannich-Reaktion, so erhält man das Diastereomergemisch der Mannich-Base **59** in guter Ausbeute. Nach thermischer Eliminierung von Dimethylamin gelangt man zur Exomethylenverbindung **60**, die über einen Ozonisierungsschritt zum Diketon **61** umgewandelt werden kann. Spektroskopisch lässt sich feststellen, dass das

Diketon in den drei möglichen prototropen Formen **61a/61b/61c** vorliegt, trotzdem lässt sich bei der Enoletherbildung aber nur ein stabiles Enolketon **62** isolieren. Aufgrund der sterischen Gegebenheiten sollte man annehmen, dass der Katalysator bei der Reduktion den Wasserstoff auf das trans-annelierte Hydrinanonsystem überträgt und der trans-annelierte Methylether entsteht. In diesem Falle aber schiebt sich der Katalysator überraschenderweise zwischen 8- und 5-Ring, wobei man den cis-annelierten Methylether **31** erhält. Der Strukturbeweis wird durch Vergleich mit einer authentischen Verbindung²³ erbracht. Zur 11-Ketoverbindung **32** gelangt man durch anschliessende Oxidation mit Chromtrioxid.

EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Schmelzpunkte ($^{\circ}C$) wurden am Kofler-Heiztischmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurden Kieselgel G und HPTLC-Kieselgel-Fertigplatten (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 üblichen Aufarbeiten verstehen wir Extraktion der wässrigen Phase mit Essigsäureethylester, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum.—Die IR- und UV-Spektren wurden mit den Spektrometern 421 (Perkin-Elmer) und DK 2 (Beckmann) aufgenommen. Die ^{13}C -NMR-Spektren und die 1H -NMR-Spektren wurden in $CDCl_3$ -Lösung mit TMS als internem Standard aufgenommen mit Spektrometern Bruker WH 90 bzw. WM 250. Das Spektrum von **30** wurde in DMSO gemessen. Bei den 1H -gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektren wurde während einer Wartezeit von 5 sec breitbandig entkoppelt zwecks Erhaltung des NOE. Bei der Aufnahme J-modulierter Spin-Echos wurde eine Evolutionsperiode $\tau = 1/J = 8$ msec benutzt.

Bei der Messung der durch Ytterbium verursachten Verschiebungen wurde der $CDCl_3$ Lösung in mehreren Portionen $Yb(FOD)_3$ zugesetzt. Aus dem bis zum Molverhältnis $Yb(FOD)_3$: Mutilin = 0.25 beobachteten linearen Anstieg wurde auf das Molverhältnis 1 extrapoliert.—2,2,4-Trideuteromutilin wurde erhalten durch mehrstündiges Erwärmen von Mutilin in $CD_3OD/NaOD$, Eindampfen der Lösung und Ausschütteln mit $CDCl_3$.

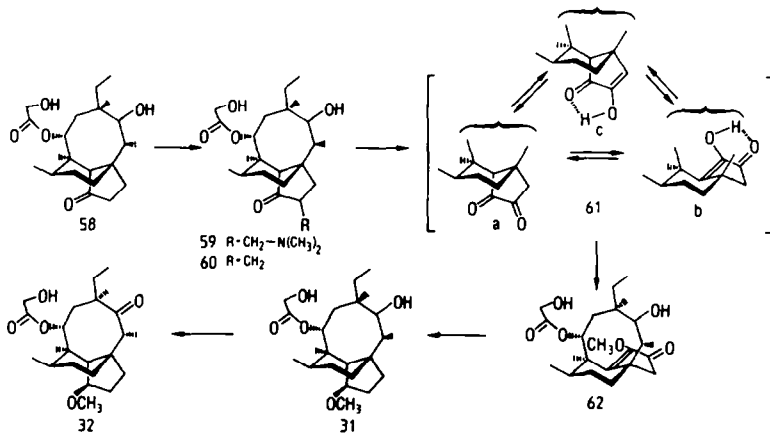


Abb. 4.

Als Abkürzungen wurden verwendet: C = Chloroform, M = Methylenchlorid, B = Benzol, LAH = Lithium-aluminiumhydrid, LTBA = Lithiumtri-*t*-butoxy-aluminiumhydrid, T = Toluol, EE = Essigsäureethylester, H = *n*-Hexan.

14-*O*-(diethylaminoethyl-thioacetyl)-2-hydroxymethyl-mutilin (45)

Zu einer Lösung von 8.9 ml Diisopropylamin (63 mmol) in 250 ml absol. THF werden bei -40° unter Argon 38.4 ml (63 mmol) Butyllithium (15proz. Lösung in Hexan) langsam zugegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion verbleibt das Gemisch 1 h bei 20° , kühlt aber anschliessend auf -70° ab. Es werden 9.9 g (20 mmol) **8**,¹⁴ gelöst in einem Gemisch aus 30 ml absol. THF und 10 ml absol. HMPT (destilliert über CaH_2), der Li-diisopropylamid-Lösung langsam zugefügt. Zur Ausbildung des Trianions lässt man das homogene Reaktionsgemisch 19 h bei 20° stehen und fügt nach abermaligem Abkühlen auf -60° 3.24 ml (40 mmol) Ameisensäureethylester (destilliert über P_2O_5) zu. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei -60° und weiteren 20 h bei 20° wird auf NaCl-gesättigtes H_2O gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie Des Reaktionsgemisches über Kieselgel (Gradient C/M 10:1 \rightarrow C/M 4:1) erhält man 2.5 g (26.3%) **45**.—NMR (CDCl_3) 7.0 (s, 0.7 H, HO-CH=, w 1/2 = 3.6 Hz), 9.72 (s, 0.2 H, H-C=O), 5.78 (d, 1H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 9$ Hz), 3.44 (d, 1H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 7.2$ Hz), 3.18 (s, 2H, S-CH₂-CO), 2.58 (q, 4H, 2 \times (N-CH₂-CH₃)), 1.04 (t, 6H, 2 \times (N-CH₂-CH₃)), 2.7 (s, 4H, S-(CH₂)₂-N=), 1.52 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 1.18 (s, 3H, (CH₃)₁₈), 0.88 (d, 3H, (CH₃)₁₇, $J_{\text{H}_{17},\text{H}_{10}} = 7.2$ Hz), 0.78 (d, 3H, (CH₃)₁₆, $\text{H}_{\text{H}_{16},\text{H}_6} = 6.3$ Hz).—IR (KBr): 3400, 1700, 1620, 1270 cm^{-1} .

2-Diazo-pleuromutilin (48)

Aus **5** analog zur Herstellung von **47**. Ausbeute 32.5%. In diesem Falle wird die Oxymethylenzwischenstufe **46** nicht isoliert. — $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (404.49). Ber. C, 65.32; H, 7.97; N, 6.92; Gef. C, 65.13; H, 8.28; N, 6.53%.—NMR (CDCl_3): 5.88 (d, 1H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 9$ Hz), 4.09 (d, 2H, CO-CH₂-OH, $J_{\text{H}_{22},\text{OH}} = 5$ Hz); 3.48 (dd, 1H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 7$ Hz, $J_{\text{H}_{11},\text{OH}} = 11$ Hz); 2.66 (t, 1H, OH, $J_{\text{OH},\text{H}_{22}} = 5$ Hz); 2.86 (d, 1H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 13$ Hz); 2.31 (d, 1H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 13$ Hz); 1.52 (s, 3H, (CH₃)₁₅); 1.19 (s, 3H, (CH₃)₁₈); 0.95 (d, 3H, (CH₃)₁₇, $J_{\text{H}_{17},\text{H}_{10}} = 7$ Hz); 0.75 (d, 3H, (CH₃)₁₆, $\text{H}_{\text{H}_{16},\text{H}_6} = 6$ Hz).—IR (KBr): 3450 (breit), 2070, 1730, 1665, 1095 cm^{-1} .

14-*O*-(Diethylaminoethyl-thioacetyl)-2-diazo-mutilin (47)

Zu einer Lösung von 2.10 g (4 mmol) **45** in 30 ml Dichlormethan und 1.66 ml (12 mmol) Triethylamin werden bei -10° 1.18 g (6 mmol) Tosylazid,¹⁶ gelöst in 5 ml Dichlormethan, langsam zugegeben. Man lässt während 1 h langsam auftauen und arbeitet das gelbliche Reaktionsgemisch wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (C/M 40:1) erhält man 0.75 g (35.7%) **47** in Form eines gelblichen Öls. — $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (519.54). Ber. C, 64.71; H, 8.73; N, 8.08; Gef. C, 64.72; H, 8.48; N, 7.82%.—NMR (CDCl_3): 5.76 (d, 1H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 8.1$ Hz), 3.44 (dd, 1H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 6.3$ Hz, $J_{\text{H}_{11},\text{OH}} = 10.8$ Hz); 3.17 (s, 2H, S-CH₂-CO); 2.67 (s, 4H, S-(CH₂)₂-N=); 2.52 (q, 4H, 2 \times (N-CH₂-CH₃)); 1.02 (t, 6H, 2 \times (N-CH₂-CH₃)); AB-System: ($\text{A} = 2.84$, $\text{B} = 2.28$, H_1 , H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_1} = 12.6$ Hz); 1.5 (s, 3H, (CH₃)₁₅); 1.18 (s, 3H, (CH₃)₁₈); 0.92 (d, 3H, (CH₃)₁₇, $J_{\text{H}_{17},\text{H}_{10}} = 6.3$ Hz); 0.76 (d, 3H, (CH₃)₁₆, $\text{H}_{\text{H}_{16},\text{H}_6} = 6.3$ Hz).—IR (CHCl_3): 2070, 1710, 1650, 1450 cm^{-1} .

14-*O*-(Diethylaminoethylthioacetyl)-2 α -chlor-mutilin (17) und 14-*O*-(Diethylaminoethylthioacetyl)-2 β -chlor-mutilin (16)

5 g Diazoketon **47** werden in einem Gemisch aus 20 ml konz. Salzsäure (37%) und 100 ml Dioxan gelöst und 30 min bei 20° gehalten. Man giesst das Reaktionsgemisch auf in NaHCO_3 -Lösung und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 4.8 g eines bräunlichen Öls, das über Kieselgel (Laufm. C/M

50:1) chromatographiert wird. Man erhält 1.1 g (21.8%) **17** und 325 mg (6.4%) **16** in Form farbloser Öle.

17: $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{ClNO}_5\text{S}$ (528.09). Ber. C, 63.66; H, 8.78; N, 2.65; Cl, 6.71; Gef. C, 63.34; H, 8.48; N, 2.44; Cl, 6.41%.—NMR (CDCl_3): 5.74 (d, 1H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 8.1$ Hz), 4.05 (t, 1H, H_{22} , $J = 8.1$ Hz), 3.17 (s, 2H, S-CH₂-CO), 3.35 (m, 1H, H_{11}); 2.70 (s, 4H, S-(CH₂)₂-N=); 2.58 (q, 4H, 2 \times (N-CH₂-CH₃)); 1.48 (s, 3H, (CH₃)₁₅); 1.19 (s, 3H, (CH₃)₁₈); 1.04 (t, 6H, 2 \times (N-CH₂-CH₃)); 0.9 (d, 3H, (CH₃)₁₇, $J_{\text{H}_{17},\text{H}_{10}} = 6.3$ Hz); 0.76 (d, 3H, (CH₃)₁₆, $J_{\text{H}_{16},\text{H}_6} = 6.3$ Hz).—IR (CHCl_3): 1740, 1700 cm^{-1} .

16: $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{ClHO}_5\text{S}$ (528.09). Ber. wie bei **17**; Gef. C, 63.54; H, 8.32; N, 2.74; Cl, 6.41%.—NMR (CDCl_3): 4.27 (ddd, 1H, H_{22} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{22}} = 10.8$ Hz, $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{22}} = 2.7$ Hz, $J_{\text{H}_{22},\text{H}_4} = 1.8$ Hz). IR (CHCl_3): 1740, 1700 cm^{-1} .

2 α -Chlor-pleuromutilin (49)

(a) Aus **48** analog zu Herstellung von **17**, Ausbeute (31.5%).

(b) 6.05 g (16 mmol) Pleuromutilin¹⁸ (**5**) werden in einer Lösung aus 10.90 g (64 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und 1.35 g (32 mmol) LiCl in 50 ml DMF gelöst und 3d auf 80 – 90°C erwärmt. Nach Zugabe von 250 ml 1 *N* HCl wird das Reaktionsgemisch wiederholt mit EE ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-gesättigtem Wasser rückgeschüttelt. Nach üblicher weiterer Aufarbeitung erhält man schliesslich 8 g eines hellbraunen Rohproduktes, das über Kieselgel (Gradient T/EE 2:1 \rightarrow T/EE 1:1) chromatographiert wird. Ausb. 450 mg (6.9%) **49**. — $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ClO}_5$ (412.94). Ber. C, 63.98; H, 8.05; Cl, 8.58; Gef. C, 63.74; H, 7.92; Cl, 8.73%.—NMR (CDCl_3): 5.83 (d, 1H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 8.1$ Hz), 4.04 (t, 1H, H_{22} , $J = 8.1$ Hz); 3.36 (dd, 1H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 6$ Hz, $J_{\text{H}_{11},\text{OH}} = 10$ Hz); 1.46 (s, 3H, (CH₃)₁₅); 1.18 (s, 3H, (CH₃)₁₈); 0.92 (d, 3H, (CH₃)₁₇, $J_{\text{H}_{17},\text{H}_{10}} = 7$ Hz); 0.74 (d, 3H, (CH₃)₁₆, $J_{\text{H}_{16},\text{H}_6} = 7$ Hz).—IR (KBr): 3400 (breit), 1730, 1080 cm^{-1} .

14-*O*-(Diethylaminoethyl-thioacetyl)- Δ^2 -mutilin (20)

Eine Lösung von 430 mg **17** in 10 ml Lutidin wird 4.5 h unter Argon auf 165° erwärmt. Lutidin wird anschliessend im Vak. abdestilliert und der Rückstand auf kalte 0.1 *N* HCl gegossen. Nach wiederholtem Ausschütteln mit EE werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigtem NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und wie üblich weiteraufgearbeitet. Man erhält nach Chromatographie (Laufmittel C/M 40:1) 190 mg (47.5%) **20**. — $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{S}$ (491.71). Ber. C, 68.39; H, 9.22; N, 2.84; Gef. C, 67.99; H, 9.37; N, 2.81%.—NMR (CDCl_3): 7.76 (d, 1H, H_1 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 6$ Hz); 6.05 (d, 1H, H_2 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 6$ Hz); 5.76 (d, 1H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 9$ Hz), 3.22 (s, 2H, S-CH₂-CO); 3.06 (m, 1H, H_{11}), 2.7 (s, 4H, S-(CH₂)₂-N=); 2.96 (q, 4H, -N-(CH₂-CH₃)), $J = 7$ Hz); 1.57 (s, 3H, (CH₃)₁₅); 1.17 (s, 3H, (CH₃)₁₈); 1.03 (t, 6H, N-(CH₂-CH₃)), 1.1 (d, 3H, (CH₃)₁₇, $J_{\text{H}_{17},\text{H}_{10}} = 7$ Hz); 0.83 (d, 3H, (CH₃)₁₆, $J_{\text{H}_{16},\text{H}_6} = 6$ Hz).—IR (CHCl_3): 3540, 1700, 1450, 1015, 995, 980 cm^{-1} .

Δ^2 -Pleuromutilin (50)

Aus **46** analog zur Herstellung von **20**, Ausb. 84%. — $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (376.48). Ber. C, 70.18; H, 8.56; Gef. C, 70.36; H, 8.87%.—NMR (CDCl_3): 7.78 (d, 1H, H_1 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 6.3$ Hz); 6.08 (d, 1H, H_2 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 6.3$ Hz); 5.85 (d, 1H, H_{14} , $J_{\text{H}_{14},\text{H}_{13}} = 8.1$ Hz); 4.08 (d, 2H, CO-CH₂-OH, $J_{\text{H}_{22},\text{OH}} = 5.4$ Hz), 3.05 (dd, 1H, H_{11} , $J_{\text{H}_{11},\text{H}_{10}} = 7.2$ Hz, $J_{\text{H}_{11},\text{OH}} = 10.8$ Hz); 2.49 (t, 1H, OH, $J_{\text{H}_{22},\text{OH}} = 5.4$ Hz); 1.54 (s, 3H, (CH₃)₁₅); 1.16 (s, 3H, (CH₃)₁₈); 1.08 (d, 3H, (CH₃)₁₇, $J_{\text{H}_{17},\text{H}_{10}} = 7.2$ Hz); 0.78 (d, 3H, (CH₃)₁₆, $J_{\text{H}_{16},\text{H}_6} = 6.3$ Hz).—IR (KBr): 3450 (breit), 1735, 1705, 1090 cm^{-1} .

1,2- α -Epoxy-pleuromutilin (22) und 9-Glykoyloxy-6-hydroxy-5,7,10,11-tetramethyl-7-vinyl-3,4-epoxydecahydro-4a,10-propeno-2H-cycloocta[b]pyran-2-on (23)

Eine Lösung von 3 g (8 mmol) **50** in 40 ml Methanol wird auf 5°C gekühlt und nacheinander mit 4 ml (8 mmol) 2 *n* NaOH und 1.8 g (16 mmol) 30proz. H_2O_2 versetzt. Nach 1 h

Reaktionszeit wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1 g (32.3%) **22** und 100 mg (3.9%) **23**.

23: $C_{22}H_{32}O_7$ (408.49). Ber. C, 64.68; H, 7.89; Gef. C, 64.79; H, 8.07%.—NMR ($CDCl_3$): 5.79 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 9$ Hz); 4.36 (s, 1H, H_4 , $W_{1/2} = 2.7$ Hz); 4.1 (d, 2H, $CO-CH_2-OH$, $J_{H_{22},OH} = 5.4$ Hz); 2.43 (t, 1H, OH, $J_{OH,H_{22}} = 5.4$ Hz); 3.81 (dd, 1H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 5.4$ Hz, $J_{H_{11},OH} = 9.9$ Hz); AB-System: $A = 3.52$, $B = 3.45$, H_1 , H_2 , $J_{H_1,H_2} = 4.3$ Hz); 1.65 (d, 1H, OH, $J_{OH,H_{11}} = 9.9$ Hz); 1.26, 1.19 (s, s, $2 \times CH_3$, $(CH_3)_{18}$, $(CH_3)_{13}$), 1.11 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, $J_{H_{17},H_{10}} = 7.2$ Hz), 0.76 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, $J_{H_{16},H_6} = 6.3$ Hz).—IR (KBr): 3460 (breit), 1730 cm^{-1} .

22: $C_{22}H_{32}O_6$ (392.48). Ber. C, 67.32; H, 8.21; Gef. C, 67.10; H, 8.35%.—NMR ($CDCl_3$): 5.74 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 8.1$ Hz), 4.07 (d, 2H, $CO-CH_2-OH$, $J_{H_{22},OH} = 5.4$ Hz); 3.85 (dd, 1H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 8.1$ Hz, $J_{H_{11},OH} = 10.8$ Hz); 3.68 (d, 1H, H_2 , $J_{H_1,H_2} = 3.1$ Hz); 3.2 (d, 1H, H_1 , $J_{H_1,H_2} = 3.1$ Hz); 2.60 (s, 1H, H_4 , $W_{1/2} = 4.5$ Hz); 1.37 (s, 3H, $(CH_3)_{13}$); 1.18 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$); 1.16 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, $J_{H_{17},H_{10}} = 7.3$ Hz); 0.72 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, $J_{H_{16},H_6} = 6.6$ Hz).—IR (KBr): 3420 (breit), 1740 cm^{-1} .

19,20-Dihydro-1,2a-epoxy-mutilin (**21**)

Aus 19,20-Dihydro-2-diazo-mutilin¹⁷ analog zur Herstellung von **22**, Ausb. 35%.— $C_{20}H_{32}O_4$ (336.46). Ber. C, 71.39; H, 9.58; Gef. C, 71.22; H, 9.40%.—NMR ($CDCl_3$): 4.13 (m, 1H, H_{14}); 3.8 (m, 1H, H_{11}); 3.65 (d, 1H, H_2 , $J_{H_1,H_2} = 3$ Hz); 3.17 (d, 1H, H_1 , $J_{H_1,H_2} = 3$ Hz); 1.24 (s, 3H, $(CH_3)_{13}$); 1.0 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$); 0.92 (t, 3H, $(CH_3)_{20}$, $J = 7$ Hz); 1.17 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, $J = 7$ Hz); 1.0 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, $J = 7$ Hz); 2.55 (s, 1H, H_4 , $W_{1/2} = 4$ Hz).—IR (KBr): 3540, 3420, 1725, 1045, 1015, 1000, 970, 945, 865 cm^{-1} .

19,20-Dihydro-2a-hydroxy-mutilin (**19**)

Eine Lösung von 690 mg 19,20-Dihydro-2-diazo-mutilin¹⁷ in 15 ml Dioxan wird unter Kühlung mit 1 ml 2 n H_2SO_4 versetzt. Nach Abklingen der N_2 -Entwicklung wird auf 50 ml 1 n $NaHCO_3$ gegossen und anschließend wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie über Kieselgel (Gradient: T/E 2:1 EE) erhält man 118 mg (17.7%) **19** in amorpher Form.— $C_{20}H_{34}O_4$ (338.49). Ber. C, 70.96; H, 10.12; Gef. C, 71.23; H, 9.88%.—NMR ($CDCl_3/DMSO$): 4.8 (d, 1H, OH, $J = 5$ Hz); 4.24 (m, 1H, H_{14}); 3.37 (m, 1H, H_{11}); 3.9 (dt, 1H, H_2 , $J_{H_1,H_2} = 8$ Hz, $J_{H_2,OH} = 5$ Hz); 2.98 (d, 1H, OH, $J = 6$ Hz); 1.36 (s, 3H, $(CH_3)_{13}$); 0.98 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$).—IR (KBr): 3400 (breit), 1725 cm^{-1} .—MS (70 eV, 100%), m/e (%): 338 (2.8)(M), 320 (2.6)(M- H_2O), 302 (1.7)(M-2 H_2O), 221 (40), 181 (58), 179 (83), 163 (98), 129 (73).

14-(Dimethoxyacetoxy)-3-methoxy-11-oxo-A,B-trans-19-mutilin¹⁰ (**38**)

Eine Lösung aus 200 mg (0.5 mmol) **52** in 5 ml Methanol, 1 ml Methanol, 1 ml Orthoameisensäuretrimethylester und 0.1 ml H_2SO_4 (98%) steht 24 h bei 20°. Anschließend giesst man das Reaktionsgemisch auf $NaHCO_3$ -Lösung und arbeitet wie üblich auf. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel H/EE 6:1) 80 mg (36.1%) **38**.— $C_{35}H_{50}O_6$ (436.58). Ber. C, 68.77; H, 9.23; Gef. C, 68.93; H, 9.58%.—NMR ($CDCl_3$): 5.78 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 9.9$ Hz); 3.40, 3.39 (s, s, $2 \times CH_3$, $-CH(OCH_3)_2$); 4.68 (s, 1H, $-CH(OCH_3)_2$); 3.2 (s, 3H, OCH_3); 2.92 (q, 1H, H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 6.3$ Hz); 2.52 (dd, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 15.3$ Hz, $J_{H_{13},H_{14}} = 9.9$ Hz); 1.51 (d, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 15.3$ Hz); 1.26, 1.16 (s, s, $2 \times CH_3$, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$); 0.99 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, $J_{H_{17},H_{10}} = 6.3$ Hz); 0.82 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, $J_{H_{16},H_6} = 6.3$ Hz); 1.71 (d, 1H, H_4 , $J_{3,4} = 11$ Hz).—IR ($CHCl_3$): 1735, 1685, 1115 cm^{-1} .

11,14-Dioxo-3-methoxy-A,B-trans-19-mutilin (**39**)

Eine Lösung von 500 mg **36** (mmol) in 10 ml Aceton wird bei 20° tropfenweise mit Jones-Reagenz²⁵ versetzt, bis die braune Färbung der Reaktionslösung bestehen bleibt. Nach 10 min wird der Überschuss an Reagenz mit Isopropanol

zerstört und das Reaktionsgemisch wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 320 mg (64.2%) **39** in amorpher Form.— $C_{21}H_{32}O_5$ (332.49). Ber. C, 75.86; H, 9.70; Gef. C, 75.95; H, 9.90%.—NMR ($CDCl_3$): 3.7 (m, 1H, H_3); 3.26 (s, 3H, OCH_3); 3.02 (d, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 12.6$ Hz); 2.32 (d, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 12.6$ Hz); 2.86 (q, 1H, H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 6.3$ Hz); 1.33, 1.24 (s, s, $2 \times CH_3$, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$); 1.25, 0.94 (d, d, $2 \times CH_3$, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J = 6.3$ Hz); 1.75 (d, 1H, H_4 , $J_{3,4} = 11$ Hz).—IR ($CHCl_3$): 1700, 1690 cm^{-1} .

11,14-Dioxo-3,19-mutiladien (**28**)

200 mg **39** werden in 10 ml Dioxan gelöst und unter Kühlung mit 1 ml H_2SO_4 (98%) versetzt. Man hält das Reaktionsgemisch 24 h bei 20° giesst anschließend auf 10 proz. $NaHCO_3$ -Lösung und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 120 mg (66.3%) **28** nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel H/EE 6:1).—NMR ($CDCl_3$): 5.56 (t, 1H, H_3 , $J_{H_3,H_2} = 2.5$ Hz); 2.76 (d, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 11.7$ Hz); 2.02 (d, 1H, H_{13} , $J_{H_{13},H_{17}} = 11.7$ Hz); 2.94 (q, 1H, H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 7.2$ Hz); 1.35 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$); 1.1 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$); 1.3 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, $J = 1.8$ Hz); 1.0 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, $J = 6.3$ Hz).

11-Epimutilin (**11**)

Eine Lösung von 1.88 g (5 mmol) Pleuromutilon²⁴ **55** in 90 ml Diäthylether (abs.) wird tropfenweise in eine Suspension von 305 mg (8.25 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Diäthylether (abs.) eingetragen. Man rührt das Reaktionsgemisch 5 h bei 20° und versetzt anschließend tropfenweise mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, bis keine merkliche Reaktion mehr wahrnehmbar ist. Anschließend wird über Celite filtriert und nach Verdünnen des Filtrates mit gesättigter $NaCl$ -Lösung wie üblich aufgearbeitet. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (Laufm. H/EE 4:1) 365 mg des Diastereomerengemisches **56** und **57**, das direkt zur Oxidation eingesetzt wird:

Eine Lösung von 290 mg (0.90 mmol) **56** und **57** in 5 ml Acetone wird tropfenweise bei 0° mit 0.225 ml Jones-Reagenz²⁵ (= 0.60 mmol CrO_3) versetzt und nach einer Reaktionszeit von 10 min auf 30 ml $NaCl$ -gesättigtes Wasser gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 60 mg (20.8%) **11** in kristalliner Form. Schmp. 205–207°C (H/Me).— $C_{20}H_{32}O_3$ (320.47). Ber. C, 74.95; H, 10.06; Gef. C, 74.65; H, 10.06%.—NMR ($CDCl_3$): 4.26 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 6.3$ Hz); 3.68 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 1.5$ Hz); 2.96 (s, 1H, H_4 , $W_{1/2} = 4.5$ Hz); 1.4 (s, 3H, $(CH_3)_{13}$); 1.01 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$); 1.11 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, $J = 7.2$ Hz); 0.97 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, $J = 7.2$ Hz); 5.90 (dd, 1H, H_{19} , $J_{19,20} = 11$ u. 18 Hz).—IR (KBr): 3600, 3570, 3400 (breit), 1700, 980, 960, 920 cm^{-1} .

3-Desoxo-3-hydroxy-pleuromutilin (**30**)

Eine Lösung von 15.15 g (40 mmol) Pleuromutilin (**5**) in 100 ml Dioxan wird tropfenweise einer Suspension von 39.4 g (155 mmol) $LiAlH_4$ ($OtBu$)₃ in 130 ml Dioxan zugesetzt. Man rührt das Reaktionsgemisch 19 h bei 20°C und arbeitet wie bei **11** auf. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel B/EE 4:1) 6.5 g (43%) **30**, Schmp. 170–173° (B/EE).— $C_{22}H_{34}O_3$ (381.51). Ber. C, 69.26; H, 9.50; Gef. C, 69.34; H, 9.72%.—NMR ($DMSO-d_6$): 5.52 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 9$ Hz); 4.37 (t, 1H, H_3 , $J_{H_3,H_2} = 4.5$ Hz); 3.86 (s, 2H, $O-CH_2-OH$); 3.18 (d, 1H, H_{11} , $J_{H_{11},H_{10}} = 6.3$ Hz); 1.14, 1.05 (s, s, $2 \times CH_3$, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$); 0.78, 0.6 (d, d, $2 \times CH_3$, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J = 6.3$ Hz).

14-Glykoxloxy-3-methoxy-11-oxo-3,19-mutiladien (**35**)

Aus **55** analog²⁴ zur Herstellung von **38**, Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel T/EE 4:1), Ausbeute 68%.—NMR ($CDCl_3$): 5.75 (d, 1H, H_{14} , $J_{H_{14},H_{13}} = 9$ Hz); 4.09 (d, 2H, $CO-CH_2-OH$, $J_{H_{22},OH} = 5.4$ Hz); 3.47 (s, 3H, OCH_3); 3.08 (q, 1H, H_{10} , $J_{H_{10},H_{17}} = 6.3$ Hz); 1.38 (s, 3H, $(CH_3)_{13}$); 1.06 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$); 1.0 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, $J_{H_{17},H_{10}} = 6.3$ Hz); 0.82 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, $J_{H_{16},H_6} = 6.3$ Hz).—IR ($CHCl_3$): 3520, 1725, 1690, 1640, 1080 cm^{-1} .—MS (70 eV, 90%) m/e (%): 390 (8.5) (M), 375 (3.5) (M- CH_3), 359 (1.5)

(M-CH₃), 359 (1.5) (M-OCH₃), 314 (13.6) (M-HO-CH₂COOH), 203 (24.4), 190 (19.4), 177 (99.9).

Pleuromutilin-22-nitratester 53

In einem Gemisch aus 100 ml (1 mol) Acetanhydrid und 6.2 ml (0.1 mol) HNO₃ (d = 1.52) werden bei 0° 37.8 g (0.1 mol) Pleuromutilin (5), gelöst in 150 ml CHCl₃, langsam eingetragen. Nach einer Reaktionszeit von 20 min wird auf Eis gegossen und wiederholt mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 proz. Pottasche-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (Lfm. B/EE 4:1) 17.2 g (42%) 53. Schmp. 138–140 (Petrolether).—C₂₂H₃₃NO₇ (423.53). Ber. C, 62.38; H, 7.86; Gef. C, 62.72; H, 7.92%.—NMR (CDCl₃): 5.84 (d, 1H, H₁₄, J_{H14,H13} = 8 Hz); 4.80 (AB-System, 2H, ν_A = 4.86, ν_B = 4.76, J_{AB} = 16 Hz, CO-CH₂-ONO₂), 3.38 (dd, 1H, H₁₁, J_{H10,H11} = 7 Hz, J_{H11,H10} = 11 Hz).—IR (KBr): 3560, 3400, 1735, 1720, 1635, 1645, 1290, 1270, 1235, 850 cm⁻¹.

14-O-Glyoxylmutilin-hydrate 52 und 14-O-Oximinoacetylmutilin (54)

2.15 g Pleuromutilin-22-nitratester 53 werden in 25 ml 10 proz. methanolischer Natrium-bicarbonatlösung gelöst und 11 h bei 25° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1.8 g (94%) Rohprodukt 52, das ohne Reinigung für weitere Versuche eingesetzt werden kann. Zur Charakterisierung wird das Oxim 54 hergestellt.—C₂₂H₃₃NO₅ (391.53). Ber. C, 67.48; H, 8.50; Gef. C, 67.78; H, 8.22%.—NMR (CDCl₃): 9.2 (b, 1H, OH, Oxim), 7.48 (s, 1H, CH=N-OH), 5.86 (d, 1H, H₁₄, J_{H14,H13} = 7 Hz); 3.4 (dd, 1H, H₁₁, J_{H11,H10} = 7 Hz, J_{H11,H10} = 10 Hz).—IR (KBr): 3560, 3280–3560 (breit), 1730, 1700, 1000 cm⁻¹.

19,20-Dihydro-2-methylen-pleuromutilin (60)

Eine Lösung von 45.7 g (120 mmol) 19,20-Dihydropleuromutilin¹⁸ (58) in 400 ml Dioxan und 1 ml HCl (37%) wird mit 4.8 g (158 mmol) Paraformaldehyd und 12.7 g (156 mmol) Dimethylammoniumchlorid versetzt und bei einer Badtemperatur von 130° 6 h unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen des Reaktionsgemisches wird auf 1 n HCl gegossen und wiederholt mit EE ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird anschließend auf pH 9 gebracht (Na₂CO₃) und mit EE wiederholt rückgeschüttelt. Man erhält nach Durchschütteln der organischen Phase mit NaCl-Lösung und Eindampfen. Vak. 24.8 g Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wird. Eine Lösung von 24.0 g Mannichbase 59 in 400 ml Xylol wird bei einer Badtemperatur von 160°C 14 h unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches wird über Kieselgel (Laufmittel T/EE 3:2) filtriert. Man erhält 9.1 g (42.2%) 60.—C₂₃H₃₆O₅ (492.52). Ber. C, 70.37; H, 9.24; Gef. C, 70.65; 9.36%.—NMR (CDCl₃): 6.06 (m, 1H, =CH-), 5.3 (m, 1H, =CH-), 5.77 (d, 1H, H₁₄, J_{H14,H13} = 8 Hz); 4.07 (d, 2H, CO-CH₂-OH, J_{H22,H21} = 5 Hz); 3.44 (t, 1H, H₁₁, J = 5 Hz); 2.6 (t, 1H, OH, J_{H22,H21} = 5 Hz), 1.49 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 0.95 (s, 3H, (CH₃)₁₆), 0.75 (t, 3H, (CH₃)₂₀, J_{H20,H19} = 7 Hz); 0.95 (d, 3H, (CH₃)₁₇, J_{H17,H10} = 7 Hz); 0.72 (d, 3H, (CH₃)₁₆, J_{H16,H6} = 6 Hz).—IR (KBr): 3450, 1720, 1645 cm⁻¹.

14-Glykoyloxy-11-hydroxy-3-methoxy-2-oxo-3-mutilin (62)

11 g 60 werden in 200 ml Methanol gelöst und bei -70° ozonisiert. Anschließend spült man 10 min mit Argon und setzt 40 ml Dimethylsulfid dem Reaktionsgemisch zu. Nach einer Reaktionszeit von 2 h lässt man auftauen und bläst den Grossteil nicht umgesetzten Dimethylsulfids mit Argon aus dem Reaktionsgemisch. Nach Einengen und Zugabe von NaCl-gesättigtem Wasser wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 12 g Rohausbeute in Form eines gelblichen Schaums 61, der ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt werden kann.

Eine Lösung von 6.7 g (17 mmol) 61 und 3.04 g K₂CO₃ und 3.1 g (22 mmol) CH₃I in 100 ml Aceton wird 20 h unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 6.2 g Rohprodukt, das über Kieselgel (Laufmittel H/EE 5:4) chromatographiert wird. Ausbeute 2.7 g (38.8%) 62.—C₂₃H₃₆O₆ (408.53). Ber. C, 67.62; H, 8.88; Gef. C, 67.31; H, 8.57%.—NMR (CDCl₃): 5.73 (d, 1H, H₁₄, J_{H14,H13} = 7.2 Hz), 4.1 (s, 2H, CO-CH₂-OH, w 1/2 = 5.4 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.8 (d, 1H, H₁₁, J_{H11,H10} = 5.4 Hz), 2.34 (d, 1H, H₁, J_{H1,H1'} = 18.5 Hz), 1.82 (d, 1H, H_{1'}, J_{H1,H1'} = 18.5 Hz), 1.46 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 0.74 (s, 3H, (CH₃)₁₆), 0.84, 0.98 (d, d, 2 × CH₃, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇), 0.75 (t, 3H, (CH₃)₂₀, J_{H20,H19} = 7.2 Hz).—IR (KBr): 3450 (breit), 1745, 1710, 1690, 1600, 1110 cm⁻¹.

14-Glykoyloxy-11-hydroxy-3-methoxy-mutilan (31)

550 mg 62 werden in 40 ml Eisessig gelöst und unter Atmosphärendruck über PtO₂ hydriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 550 mg eines farblosen Öls, das über Kieselgel (Laufmittel H/EE 3:1) chromatographiert wird. Ausbeute 500 mg (93.5%).—NMR (CDCl₃): 5.59 (d, 1H, H₁₄, J_{H14,H13} = 8.1 Hz); 4.04 (d, 2H, CO-CH₂-OH, J_{H22,H21} = 4.5 Hz), 3.82 (m, 1H, H₃), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 2.58 (t, 1H, OH, J_{OH,H22} = 4.5 Hz); 1.08, 0.94 (s, s, 2 × CH₃, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₉); 0–89, 0.62 (d, d, 2 × CH₃, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J = 6.3 Hz), 0.78 (t, 3H, (CH₃)₂₀, J_{H20,H19} = 6.3 Hz).—IR (KBr): 3480 (breit), 1720, 1235, 1100, 1085 cm⁻¹.—MS (70 eV, 100°) m/e (%): 364 (1.7) (M-CH₂OH) 337 (2) (M-CO-CH₂-OH), 208 (52.6), 183 (40.3), 147 (97.6), 148 (100).

14-Glykoyloxy-3-methoxy-11-oxo-mutilan (32)

Eine Lösung von 400 mg (1 mmol) 31 in 20 ml Aceton wird bei 0° tropfenweise mit 0.25 ml (0.67 mmol CrO₃) Jones-Reagenz²⁵ versetzt. Nach einer Minute giesst man auf NaCl-gesättigtes Wasser und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel H/EE 4:1) erhält man 180 mg (45%) 32.—C₂₃H₃₈O₅ (394.58). Ber. C, 70.01; H, 8.70; Gef. C, 69.88; H, 8.82%.—NMR (CDCl₃): 5.9 (d, 1H, H₁₄, J_{H14,H13} = 10 Hz); 4.12 (d, 2H, CO-CH₂-OH, J_{H22,H21} = 5.4 Hz), 3.71 (dt, 1H, NH₃, J_{H3,H4} = 1.8 Hz, J_{H2,H3} = 5.4 Hz); 3.34 (q, 1H, H₁₀, J_{H10,H17} = 6.3 Hz); 3.18 (s, 3H, OCH₃); 2.52 (t, 1H, OH, J_{H22,H21} = 5.4 Hz); 2.0 (dd, 1H, H₁₃, J_{H13,H12} = 16.2 Hz, J_{H13,H14} = 10 Hz); 1.3 (d, 1H, H₁₃, J_{H13,H12} = 16.2 Hz); 1.12, 0.97 (s, s, 2 × CH₃, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₉); 1.04, 0.7 (d, d, 2 × CH₃, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J = 7.2 Hz); 0.8 (t, 3H, (CH₃)₂₀, J_{H20,H19} = 7.2 Hz). (1963).

LITERATUR

- ¹F. Knauseder und E. Brandl, *J. Antibiot.* **29**, 125 (1976).
- ²H. Egger und H. Reinshagen, *Ibid.* **29**, 923 (1976).
- ³Heinz Hasler, Dissertation ETH Zürich 1979.
- ⁴R. C. Larock, K. Oertle und G. F. Potter, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 190 (1980).
- ⁵H. Beierbeck und J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **53**, 1307 (1975).
- ⁶J. W. Blunt und J. B. Stothers, *Org. Magn. Reson.* **9**, 439 (1977).
- ⁷J. B. Stothers und C. T. Tan, *Can. J. Chem.* **54**, 917 (1976).
- ⁸Pretsch, Clerc, Seibl, Simon, *Tabellen zur Strukturauflösung organischer Verbindungen*. Springer-Verlag, Berlin (1976).
- ⁹D. K. Dulling und D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6612 (1967).
- ¹⁰M. J. Loois, L. R. Weingarten und R. H. Levin, *Ibid.* **98**, 4571 (1976).
- ¹¹H. J. Schneider, *Org. Magn. Reson.* **18**, 39 (1982).
- ¹²J. K. Whitesell und R. S. Matthews, *J. Org. Chem.* **42**, 3878 (1977).
- ¹³W. A. Ayer, L. M. Browne, S. Fung und J. B. Stothers, *Org. Magn. Reson.* **11**, 73 (1978).
- ¹⁴H. Egger und H. Reinshagen, *J. Antibiot.* **29**, 915 (1976).
- ¹⁵M. Regitz, *Synthesis* 351 (1972).
- ¹⁶W. E. Döring und C. H. De Puy, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5956 (1953).

- ¹⁷H. Berner, G. Schulz und G. Fischer, *Monatsh. Chem.* **112**, 1441 (1981).
- ¹⁸P. Nägeli, Dissertation ETH Zürich, Nr. 3206 (1968).
- ¹⁹H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, *Tetrahedron* **37**, 915 (1981).
- ²⁰J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5274 (1955).
- ²¹E. M. Kosower, W. J. Cole, G. S. Wu, D. E. Cardy und G. Meisters, *J. Org. Chem.* **28**, 630 (1962).
- ²²A. Zwanenburg und ter Wiel, *Tetrahedron Letters* 395 (1970).
- ²³H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, *Tetrahedron* **36**, 1807 (1980).
- ²⁴G. Bonavia, Dissertation ETH Zürich, Nr. 4189 (1968).
- ²⁵K. Bowden, I. M. Heilbrunn, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 39 (1946).
- ²⁶A. J. Birch, C. W. Holzappel und R. W. Richards, *Tetrahedron Suppl.* **8**, 359 (1966).
- ²⁷H. Palma, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ²⁸H. Berner, H. Vyplel, G. Schulz und P. Stuchlik, *Tetrahedron*, **39**, 1317 (1983).