

CHEMIE DER PLEUROMUTILINE-VIII

FUNKTIONALISIERUNG DES C-ATOMS 13 DURCH INTRAMOLEKULARE NITRENINSERTION. SYNTHESE DES 14-O-[(3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL-SYL)THIOACETYL]-13-AMINO-19,20- DIHYDROMUTILIN-HYDROCHLORID

HEINZ BERNER,* HERMANN VYPPEL, GERHARD SCHULZ und PETER STUCHLIK
Sandoz Forschungsinstitut, Brunnerstrasse 59, A-1235 Wien, Austria

(Received in Germany 11 March 1983)

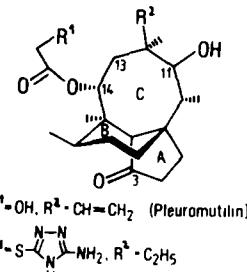
Zusammenfassung—Das Acylazid 6, das von 19,20-Dihydromutilin gut zugänglich ist, wird thermisch zur entsprechenden Nitrenspezies zersetzt. Obwohl die Methylgruppe am C-9 in enger Nachbarschaft liegt, reagiert dieses Nitren regio- und stereospezifisch durch intramolekulare Insertion in die C-13- β H-Bindung. Das entstehende cyclische Carbamat 7 wird über einige Stufen zum formylierten Amin 11 umgewandelt. Nach Einführen des heterocyclischen Substituenten und nachfolgender 1,5-Hydridumlagerung,¹² erhält man die Titelverbindung 16. Die Wahl des Heterocyclus war ausschließlich biologisch bedingt.^{15,16}

Abstract—The acylazide 6, which is readily available from 19,20-dihydromutilin, is thermally decomposed to give the appropriate nitrene. Despite the proximity to the methyl group at C-9 this nitrene inserts regio- and stereospecifically into the C-13- β H bond. The resulting cyclic carbamate 7 is converted in several steps into the formylated amine 11. After introduction of the heterocyclic substituent which was chosen for biological reasons,^{15,16} followed by a hydride shift,¹² the title compound 16 is obtained.

Die antimikrobielle Aktivität des tricyclischen Diterpens Pleuromutilin (1) kann durch Austausch des Glykoylteils^{1-3,15,16} am Atom C-14 weitgehend modifiziert werden. Dabei erwiesen sich heterocyclische Acylgruppierungen (z.B. 2) als besonders wirkungsvoll.^{15,16} Es zeigte sich jedoch, dass nicht allein die Konstitution dieser C-14-Seitenkette, sondern auch ihre räumliche Anordnung in Bezug auf den Tricyclus das Ausmass der biologischen Aktivität dieser Substanzklasse mitbestimmt.⁴

Um nun diesen sterischen Aspekt näher studieren zu können, wählten wir Aminotriazol als heterocyclischen Teil der Seitenkette bei 2 und führten am Nachbaratom C-13 eine Aminogruppe ein. Dieser Substituent sollte nun einmal die Acylgruppierung in eine bestimmte räumliche Vorzugsrichtung zwingen, zum anderen aber auch in Form des Ammoniumsalzes entscheidend zur Löslichkeit dieser hochlipophilen Spezies beitragen.

Die stereospezifische Insertion von Nitren^{5,6}† in δ -Bindungen lässt sich in vielen Fällen zur Funktionalisierung nicht aktivierter C-C-Bindungen heranziehen. Edwards *et al.*⁷ erkannten die präparative Bedeutung dieses Reaktionstyps und zeitigen dies sehr



Scheme 1.

eindrucksvoll bei ihren synthetischen Arbeiten am Diterpenalkaloid Atisin. Von den verschiedenen Nitrenotypen zeigen vor allem die Alkoxy-carbonylnitrene^{8,9} hinsichtlich Lebensdauer und Reaktivität ein sehr ausgewogenes Verhältnis. Diese Nitrenspezies erhält man durch thermische oder photochemische Zersetzung⁹ von Carbonylaziden sowie durch α -Eliminierung von N-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)urethanen.¹¹ Lossen- oder Curtius-Umlagerungen,¹⁰ wie sie bei Aryl- oder Alkylcarbonylaziden zu beobachten sind, treten hier nicht oder um in untergeordnetem Masse auf.

Als Voraussetzung für eine intramolekulare Nitreninsertion in Position 13 des Mutilingerüstes war eine gute Zugänglichkeit des Azidoformyliderivates 6 erforderlich. Durch 1,5-Hydridverschiebung im Mutilingerüst^{12,13}‡ zwischen den Atomen C-3 und C-11 erhält man den 11-Keto-3-methylether 4 in sehr guten Ausbeuten. Die Umkehrbarkeit dieses Hydridüberganges durch Lewis-Säure-Katalyse,^{12,13} erlaubt es, in ebenso guten Ausbeuten die 11-Hydroxy-3-Ketoform wieder zu erhalten. Somit lässt sich die Hydridverschiebung gleichsam als

†Unter der Bezeichnung Nitrene versteht man elektronenarme, reaktionsfähige Zwischenstufen, die in der Valenzschale des Stickstoffs über ein Elektronensextett verfügen. Je nach Anordnung der Elektronen in den nicht bindenden Orbitalen spricht man von elektrophilem Singulett-Nitren (spingepaart) oder von diradikalischem Triplet-Nitren (spinungepaart).

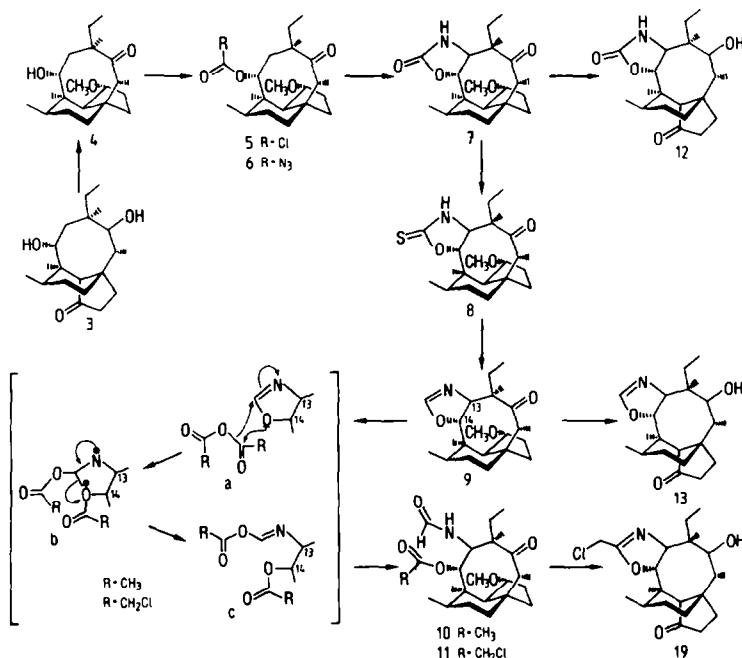
‡Zur Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen setzen wir bei dieser Synthese anstatt der natürlich vorkommenden 12-Vinylverbindung das 12-Ethylderivat (19,20-Dihydromutilin)¹² ein. Hinsichtlich biologischer Aktivität sind beide Spezies kaum zu unterscheiden.

Schutzgruppentechnik zur Differenzierung der beiden Hydroxylgruppen im Mutilingerüst einsetzen.—Nach Chlorformylierung von **4** mit einem Äquivalent Phosgen, gefolgt von der Einführung der Azidfunktion mit Hilfe eines Phasen-Transfer-Katalysators erhält man das gewünschte Substrat **6**.

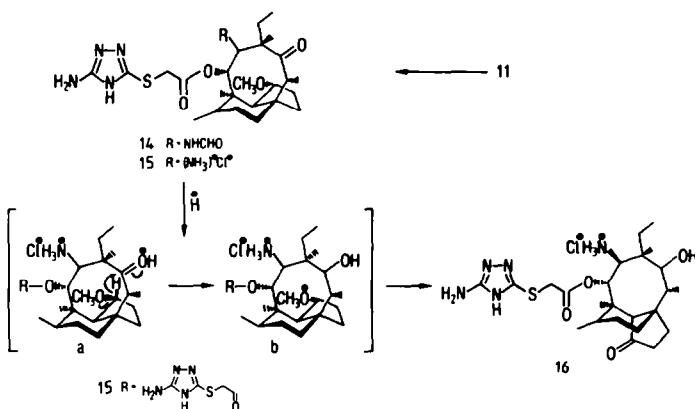
Die thermische Zersetzung der Azidoformylverbindung **6** wird in CCl_4 im Bombenrohr bei 140° durchgeführt. Man erhält zunächst ein Singulett-Nitren, da ja der Spin bei elementaren chemischen Schritten erhalten bleibt (Wigner'sche Regel der Spinerhaltung).¹⁴ Der Vorderseitenangriff dieses elektrophilen Singulett-Nitrens^{5,6} auf das β -H-Atom der Nachbarposition 13 führt zur Stickstoffinsertion und **7**. Die Lage des Stickstoffs in 13- β -Position ergibt sich aus der Kopplungskonstante (9 Hz) zwischen 13α -H und 14β -H. Ein NOE (9%) zwischen 10β -H und 14β -H weist darauf hin, dass die Lage des Sauerstoffs in 14- α -Position erhalten blieb, wie es auch der natürlichen Konfiguration entspricht. Vergleichende Betrachtungen mit Carbenreaktionen lassen es plausibel erscheinen, dass der Primärangriff des Nitrens am Wasserstoffende der C-H-Bindung erfolgt. Somit läuft die Wasserstoffübertragung auf den Stickstoff der C-N-Bindung voraus. Der ausschliessliche Angriff des Nitrens auf das 13β -Atom ist sicherlich auf die bei weitem bessere Verfügbarkeit dieses Wasserstoffs gegenüber dem α -ständigen zurückzuführen. (Im Dreiding-Modell ist der Diederwinkel $O-C_{14}-C_{13}-\beta H$ kaum von O verschieden.) Die erstaunlich hohe Stabilität des cy-

clischen Carbamats **7** verhindert den primär geplanten Verseifungsschritt zum Aminoalkohol. Weder unter sauren noch unter basischen Bedingungen gelingt es, ohne Zerstörung des Restmoleküls den Carbamatteil anzugreifen. Auch die natürlich konfigurierte Verbindung **12**, die wie erwähnt durch Lewis-Säure-Katalyse leicht zugänglich ist, verhält sich unter obigen Bedingungen vollkommen inert. Ersetzt man hingegen den Carbonylsauerstoff des Carbamats durch Schwefel (P_4S_{10} /Benzol) und behandelt anschliessend das Thiocarbamat **8** mit Raney-Nickel, so erhält man das Oxazolin **9**. Diese Verbindung lässt sich mit Säureanhydriden¹⁸ problemlos öffnen und bietet zusätzlich den grossen Vorteil, im Verlauf der Ringöffnung Stickstoff- und Sauerstofffunktion differenzieren zu können. Die Methode von Schöllkopf¹⁹ und Mayers,²⁰ Oxazoline mit Butyllithium und Säureanhydrien zu Hydroxyisonitrilen zu öffnen, brachte in unserem Falle keine befriedigenden Ergebnisse.—Nach Öffnen des Oxazolins **9** mit Chloroacetylderivat erhält man die 14-Chloracetoxyverbindung **11**, deren Stickstofffunktion formyliert und somit gleichzeitig geschützt vorliegt. Diese Schutzgruppe war für den weiteren Aufbau der C-14-Seitenkette von grosser Bedeutung, † zumal eine freie Aminogruppe am Atom C-13, wie sie im Verlauf der Retrohydridshift auftritt, wieder zu einer Oxazolinstruktur zurückführt (z.B. **19**).—Durch eine nucleophile Substitution am Chloracetylteil von **11** mit Hilfe des Natriumsalzes des Amino-1,2,4-triazolthiols lässt sich die gewünschte Seitenkette am Atom C-14 aufbauen.^{15,16} Die N-Formylgruppierung wird dabei nicht angegriffen.

Die unter stark sauren Bedingungen (HCl , ZnCl_2) anschliessend durchgeführte Retrohydridshift führt zur Verseifung der Formylgruppe von **15** und schliesslich zum Monohydrochlorid **16**.‡ Durch das Abfangen der Aminogruppe als Hydrochlorid gel-



Scheme 2.



Scheme 3.

lingt es, die Acylgruppierung an der Nachbarposition zu erhalten und den unerwünschten Ringschluss zum Oxazolin hintanzuhalten. Versucht man hingegen in 16 die Aminogruppe mit Base freizusetzen, so beobachtet man je nach Basenstärke entweder einen Acyltransfer auf den Stickstoff bei 18 oder den schon erwähnten Ringschluss zum Oxazolin 17. Als gemeinsame Zwischenverbindung für beide Reaktionsprodukte wäre ein Hydroxyoxazolidin 16a zu formulieren: Mit Natriumalkoholat dürfte nach Deprotonierung der Hydroxylgruppe die Ringöffnung mit gleichzeitigem Acyltransfer erfolgen. Mit Bicarbonat in wässriger Lösung läuft hingegen die Dehydratisierung zum Oxazolin bevorzugt ab.

Die 13-Aminoverbindung 16 zeigt gegenüber der am Atom C-13 unsubstituierten Verbindung stark verringerte antibakterielle Wirksamkeit. Inwieweit nun dafür die Aminogruppe in C-13 per se oder die dadurch bedingte ungünstige Ausrichtung der Seitenkette verantwortlich ist, lässt sich vorerst nicht entscheiden. Zur Klärung dieser Frage sind biologische Prüfungen weiterer Derivate mit C-13-Substituenten unterschiedlicher Raumfüllung und Polarität erforderlich.

verwendet. Als Dosierungspumpe diente die CFG-Durrmat-Membranpumpe für Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie (Pro-Minent electronic, Type 1001 SC, Duramat Pulsationsdämpfer).—Unter üblicher Aufarbeitung verstehen wir Extraktion der wässrigen Phase mit Essigsäureethylester, 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 sowie WM 250 (Bruker) und dem Massen-Spektrometer 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 erfolgten mit einem 8K-Datenspeicher. Es wurde eine Sweepwidth von 5500 Hz und ein Pulswidth von ca 30° benutzt. Die Protonen wurden breitbandentkoppelt.

Als Abkürzungen werden verwendet: T = Toluol, E = Essigsäureäthylester, C = Chloroform, H = n-Hexan, M = Methanol, A = Aceton, B = Benzol.

14-Chloroformyloxy-3-methoxy-mutilan-11-on (5)

Zu einer lösung von 16.8 g (0.05 mol) 4 in 100 ml Toluol und 4 ml Pyridin werden bei 0° 31.2 ml (60 mmol) einer 20 proz. COCl_2 -Lösung in Toluol langsam zugetropft. Man bringt das Reaktionsgemisch anschliessend auf 25° und fügt zur Vervollständigung der Reaktion nach 48 h weitere 3.12 ml (6 mmol) der 20 proz. COCl_2 -Lösung zu. Nach einer Reaktionszeit von weiteren 24 h giesst man auf NaCl-gesättigtes Wasser und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 17.2 g Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung für die Folgeraktion eingesetzt wird. Eine kleine Probe wurde für analytische Zwecke über Kieselgel (T/E8:1) chromatographiert. $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{ClO}_4$ (398.96) Ber. Cl, 8.88%; gef. Cl, 8.52%. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.82 (d, 1H, H_{14} , $J_{\text{H}14,\text{H}13} = 9$ Hz); 3.45 (m, 1H, H_3), 2.22 (s, 3H, OCH_3), 3.0 (q, 1H, H_{10} , $J_{\text{H}10,\text{H}17} = 6.3$ Hz), 2.54 (dd, 1H, H_{13} , $J_{\text{H}13,\text{H}12} = 16.2$ Hz, $J_{\text{H}13,\text{H}14} = 9$ Hz), 1.7 (d, 1H, H_{13} , $J_{\text{H}13,\text{H}12} = 16.2$ Hz), 1.24 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2$), 2.0, 0.94 (d, d, $2 \times \text{CH}_3$, $J = 6.3$ Hz), 0.78 (t, 3H, H_{20} , $J = 6.3$ Hz). —IR (CHCl_3): 1760, 1690, 1460 cm^{-1} .

14-Azidoformyloxy-3-methoxy-mutilan-11-on (6)

(a) Eine Lösung von 20 g (50 mmol) 5 und 20 g (307 mmol), NaN₃, in 250 ml DMF wird 2 h bei 50° gehalten und anschliessend auf NaCl-gesättigtes Wasser gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 26.3 g Rohprodukt, das über Kieselgel (T/E 30:1) chromatographiert wird. Man erhält 9.2 g (45%) 6 in Form eines gelblichen Öls, das nach einiger Zeit durchkristallisiert.

(b) Zu einer Lösung aus 100 mg (250 mmol) 5 und 8.5 mg

EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Schmelzpunkte (°C) wurden am Kofler-Heitzschmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichthochchromatographie 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)

(25 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 5 ml CH_2Cl_2 werden 0.16 g (0.25 mmol) Natriumazid, gelöst in 5 ml H_2O , zugesetzt. Das heterogene Reaktionsgemisch wird 12 h bei 25° intensiv gerührt und anschliessend wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 95 mg (93.5%) 6.

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_4$ (405.35). Ber. N, 10.36; Gef. N, 10.02%.— $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.75 (d, 1H, H_{14} , $\text{J}_{\text{H}14,\text{H}13} = 10$ Hz), 3.45 (m, 1H, H_3), 2.22 (s, 3H, OCH_3), 3.1 (q, 1H, H_{10} , $\text{J}_{\text{H}10,\text{H}17} = 7$ Hz), 2.49 (dd, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}14} = 10$ Hz, $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}13} = 15$ Hz), 1.72 (d, 1H, H_4 , $\text{J}_{\text{H}4,\text{H}3} = 11$ Hz), 1.23, 1.04 (s, s, 2 \times CH_3 , $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{16}$), 1.54 (d, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}13} = 15$ Hz).—IR (CHCl_3): 2130, 2190 (N_3), 1720, 1690, 1460 cm^{-1} .

3-Methoxy-3' $'$ H,4' $'$ H,5' $'$ H-mutilano[13,14-d]oxazol-2',11-dion (7)[†]

2 g (4.9 mmol) Azidoverbindung 6 werden in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und im Bombenrohr 1.5 h auf 140° erwärmt. Nach Abkühlen des Reduktionsgemisches wird das Bombenrohr vorsichtig geöffnet (Innendruck!) und der Inhalt filtriert und eingeengt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie über Kieselgel (T/E 4:1) erhält man 526 mg (28.3%) 7.— $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (377.52). Ber. C, 69.9; H, 9.34; N, 3.71; Gef. C, 70.03; H, 9.15; N, 3.48%.— $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.25 (s, 1H, NH, W 1/2 = 3.6 Hz), 5.42 (d, 1H, H_{14} , $\text{J}_{\text{H}14,\text{H}13} = 9$ Hz), 4.19 (d, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}14} = 9$ Hz), 3.35 (m, 1H, H_3), 2.2 (s, 3H, OCH_3), 3.07 (q, 1H, H_{10} , $\text{J}_{\text{H}10,\text{H}17} = 6.3$ Hz), 1.21 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_{15}$), 1.15 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_{16}$), 1.05 (d, 6H, 2 \times CH_3 , $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$), 0.8 (t, 3H, $(\text{CH}_3)_{20}$, $\text{J} = 7.2$ Hz).— $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 216.66 (C_{11}), 160.14 (C_2), 83.25 (C_3), 78.75 (C_{14}), 63.65 (C_4), 59.99 (C_{13}), 56.78 (OCH_3), 55.32 (C_{12}), 48.48 (C_5), 45.67 (C_6), 42.97 (C_7), 42.73 (C_{10}), 40.99 (C_8), 30.80 (C_2), 29.18 (C_1), 29.0 (C_7), 23.97 (C_{18}), 20.01 (C_{19}), 18.69 (C_{15}), 17.32 (C_{16}), 14.74 (C_{17}), 8.69 (C_{20}).—IR (KBr): 3100–3600 (breit), 1750, 1690 cm^{-1} .

3-Methoxy-3' $'$ H,4' $'$ H,5' $'$ H-mutilano[13,14-d]oxazol-11-on-2'-thion (8)

Das heterogene Gemisch von 1000 mg 7 (2.64 mmol) und 500 mg P_4S_{10} in 35 ml Benzol wird 7 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abfiltrieren der ungelösten Anteile von P_4S_{10} wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 180 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (H/E 4:1) chromatographiert wird. Ausb. 490 mg (47.1%). Schmp. 284–286° (Methanol). $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ (393.59). Ber. C, 67.13; H, 8.96; N, 3.55; S, 8.14; Gef. 67.10; H, 8.78; N, 3.46; S, 8.14%.— $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.58 (s, 1H, NH, W 1/2 = 4.5 Hz), 5.68 (d, 1H, H_{14} , $\text{J}_{\text{H}14,\text{H}13} = 9.9$ Hz), 4.3 (d, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}14} = 9.9$ Hz), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (m, 1H, H_3), 3.07 (q, 1H, H_{10} , $\text{J}_{\text{H}10,\text{H}17} = 6.3$ Hz).—IR (CHCl_3): 3440, 3200 (breit), 1690, 1520, 1490, 1450 cm^{-1} .—UV (CH_3OH): 244.5 nm ($\epsilon = 25000$).—MS (70 eV, 160°) m/e (%): 393 (100) (M), 361 (12.4) (M-CH₂OH), 248 (44.3), 179 (35.2)¹², 147 (76) (179-CH₂OH).

3-Methoxy-4' $'$ H,5' $'$ H-mutilano[13,14-d]oxazol-11-on (9)

1000 mg (2.54 mmol) Thion 8 wird einer Suspension aus 40 ml Ethanol und 100 mg Raney-Nickel aufgenommen und 16 h unter Rückfluss gekocht. Nach Filtrieren des Raney-Nickels über Celite und Nachwaschen mit siedendem Ethanol erhält man 980 mg Rohprodukt, das aus Ethanol umkristallisiert wird. Ausb. 890 mg (96.8%) Schmp. 165–166°C. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ (361.52). Ber. C, 73.13; H, 9.70; N, 3.87; O, 13.29; Gef. C, 72.96; H, 9.82; N, 3.87; O, 13.25%.— $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6.88 (d, 1H, H_2 , $\text{J}_{\text{H}2,\text{H}13} = 1.8$ Hz), 5.23 (d, 1H, H_{14} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}14} = 13.5$ Hz), 4.23 (dd, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}14} = 13.5$ Hz, $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}2} = 1.8$ Hz), 3.45 (m,

1H, H_3), 3.19 (s, 3H, OCH_3), 3.1 (q, 1H, H_{10} , $\text{J}_{\text{H}10,\text{H}17} = 3.5$ Hz), 1.35 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_{15}$, 1.1 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_{16}$).—IR (KBr): 3400 (breit), 1690, 1640, 1455, 1100, 1130 cm^{-1} .—MS (70 eV, 80°) m/e (%): 361 (2.9) (M), 332 (3.4) (M-CHO), 179 (16.7)¹², 147 (54.5)¹², 41 (100).

14-Chloracetoxy-13-formamido-3-methoxy-mutilan-11-on (11)

Eien Schmelze von 100 mg 9 (0.28 mmol) und 1 g Chloracetanhydrid wird unter Argon 1 h auf 100° (Badtemp.) erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf verdünnte NaHCO_3 -Lösung gegossen, mit wenig EE überschichtet und 20 min heftig gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 110 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (H/E 2:1) chromatographiert wird. Ausb. 92 mg (73.0%). 11. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5$ (456.02). Ber. C, 63.29; H, 8.35; N, 3.07; Gef. C, 63.38; H, 8.38; N, 2.90. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.15 (d, 1H, N-CH-O, $\text{J}_{\text{NH},\text{CHO}} = 0.9$ Hz), 6.66 (d, 1H, H_{14} , $\text{J}_{\text{H}14,\text{H}13} = 10.8$ Hz), 6.0 (dd, 1H, N-H, $\text{J}_{\text{NH},\text{H}13} = 8.1$ Hz, $\text{J}_{\text{NH},\text{CHO}} = 0.9$ Hz), 4.94 (dd, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}14} = 10.8$ Hz, $\text{J}_{\text{H}13,\text{NH}} = 8.1$ Hz), 4.11 (s, 2H, $\text{C}(\text{CH}_2\text{CO})$), 3.4–3.7 (m, 1H, H_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 1.31, 1.08 (s, s, 2 \times CH_3 , $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{16}$), 0.76 (t, 3H, $(\text{CH}_3)_{20}$, $\text{J} = 7.2$ Hz).

14-Acetoxy-13-formamido-3-methoxy-mutilan-11-on (10)

31 mg 9 (0.085 mmol) werden in 4 ml Acetanhydrid aufgenommen und 8 h bei 100°C (Badtemperatur) gehalten. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend i. Vak. eingedampft, mit E wieder aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 25 mg (69.2%) 10 nach Chromatographie über Kieselgel (H/E 1:1).— $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.2 (d, 1H, H-N-CHO, $\text{J}_{\text{CH},\text{NH}} = 0.9$ Hz), 5.94 (d, 1H, H_{14} , $\text{J}_{\text{H}14,\text{H}13} = 8.1$ Hz), 5.42 (dd, 1H, NH, $\text{J}_{\text{NH},\text{H}13} = 10.8$ Hz, $\text{J}_{\text{NH},\text{CH}} = 0.9$ Hz), 5.0 (dd, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}14} = 7.2$ Hz, $\text{J}_{\text{H}13,\text{NH}} = 10.8$ Hz), 3.6 (m, 1H, H_3), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (q, 1H, H_{10} , $\text{J}_{\text{H}10,\text{H}17} = 6.3$ Hz), 2.01 (s, 3H, CH_3CO), 1.36, 1.08 (s, s, 2 \times CH_3 , $(\text{CH}_3)_{18}$, $(\text{CH}_3)_{15}$), 1.06, 0.88 (d, d, 2 \times CH_3 , $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$), 0.76 (t, 3H, $(\text{CH}_3)_{20}$, $\text{J} = 7.2$ Hz).—IR (CHCl_3): 3450, 1710, 1690, 1500, 1455, 1370 cm^{-1} .

11-Hydroxy-4' $'$ H,5' $'$ H-mutilano[13,14-d]oxazol-3-on (13)

400 mg 9 (1.12 mmol) werden in einem Gemisch aus 16 ml peroxidfreiem Dioxan und 6 ml Lukas-Reagenz (33 proz. HCl gesättigt mit ZnCl_2) 24 h bei 25° gehalten. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 360 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (H/E 1:1) chromatographiert wird. Man erhält 320 mg (83.3%) 13. $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ (347.49). Ber. C, 72.50; H, 9.51; N, 4.03; Gef. C, 72.6; H, 9.61; N, 3.81%.— $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6.79 (d, 1H, H_2 , $\text{J}_{\text{H}2,\text{H}13} = 2.7$ Hz), 4.88 (d, 1H, H_{14} , $\text{J}_{\text{H}14,\text{H}13} = 10$ Hz), 3.59 (dd, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}2} = 2.7$ Hz, $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}14} = 10$ Hz), 3.5 (b, 1H, H_{11}).—IR (CHCl_3): 1730, 1640, 1600, 1455, 1120, 980 cm^{-1} .

11-Hydroxy-3' $'$ H,4' $'$ H,5' $'$ H-mutilano-[13,14d]oxazol-2',3-dion (12)

(a) 378 mg (1 mmol) 7 werden in 15 ml Isopropanol gelöst und nach Versetzen mit 7.5 ml HCl konz. 18 h unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus E erhält man 162 mg (44.5%) 12, Schmp. 282–284°.

(b) Mit Lucas-Reagenz analog zur Herstellung von 13 Ausbeute 87%.— $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (369.49). Ber. C, 69.39; H, 9.15; N, 3.85%; Gef. C, 69.49; H, 9.38; N, 3.58%.— $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6.2 (s, 1H, W 1/2 = 3.6 Hz, NH), 5.03 (d, 1H, H_{14} , $\text{J}_{\text{H}14,\text{H}13} = 7.2$ Hz), 3.48 (d, 1H, H_{13} , $\text{J}_{\text{H}13,\text{H}11} = 5.4$ Hz), 1.32, 1.28 (s, s, 2 \times CH_3 , $(\text{CH}_3)_{18}$, $(\text{CH}_3)_{15}$).— $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 216.24 (C_3), 159.60 (C_2), 76.41 (C_{14}), 74.91 (C_{11}), 61.79 (C_4), 57.53 (C_{13}), 45.67 (C_5), 43.75 (C_3), 41.41 (C_{12}), 36.20 (C_6), 35.30 (C_{10}), 34.22 (C_2), 30.08 (C_9), 27.15 (C_7), 25.29 (C_1), 22.35 (C_{18}), 20.19 (C_{19}), 17.32 (C_{16}), 13.78 (C_{15}), 11.38 (C_{17}), 10.42 (C_{20}).—IR (CHCl_3): 3640, 3480, 1745 cm^{-1} .

†Wir halten uns bei der Bezeichnung der kondensierten Heterocyclen 7, 8, 9, 12, 13, 17, 19 an die Nomenklatur, die bei analogen Verbindungen in der Steroidreihe angewendet wird.²²

14 - [(3 - Amino - 1,2,4 - triazol - 5yl)thioacetoxy] - 13 - formamido - 3 - methoxy - mutilan - 11 - on (14)

1.5 ml (1.18 mmol) einer Natriumalkoholatlösung (272 mg Natrium in 15 ml Ethanol) wird bei 25° einer Lösung von 133 mg (1.14 mmol) 3-Amino-1,2,4-triazol-5-thion in 2 ml DMF und 4 ml Ethanol zugefügt. Nach Ausbildung des Natriumsalzes (10 min) fügt man 455 mg (1 mmol) 11, gelöst in 5 ml Ethanol, der Thiolatlösung zu. Nach einer Reaktionszeit von 1 h bei 25°C gießt man auf NaCl-gesättigtes Wasser und arbeitet wie üblich auf. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (E) 355 mg (66.26%) 14.— $C_{26}H_{41}N_5O_5S$ (535.70). Ber. C, 57.96; H, 7.76; N, 12.07; Gef. C, 57.79; H, 7.71; N, 12.21% (kristallisiert mit 0.5 mmol CH_3COOEt).— 1H -NMR ($CDCl_3$): 11.5 (b, 1H, NH), 8.34 (d, 1H, NH-CO, $J_{H13,NH} = 10$ Hz), 7.98 (s, 1H, H-CO), 6.05 (d, 1H, $H_{14}, J_{H14,H13} = 7.5$ Hz), 5.34 (s, 2H, NH_2), 4.95 (dd, 1H, $H_{13}, J_{H13,H14} = 7.5$ Hz, $J_{H13,NH} = 10$ Hz), AB-System: $\gamma_A = 3.77$, $\gamma_B = 3.53$, $J_{AB} = 15$ Hz), 3.55 (m, 1H, H_3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 1.28, 1.04 (s, s, 2 \times CH_3 , $(CH_3)_{18}$, $(CH_3)_{15}$), 0.85, 1.05 (d, d, 2 \times CH_3 , $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J = 6$ Hz), 0.65 (t, 3H, $(CH_3)_{22}$, $J = 7.5$ Hz).—IR (KBr): 3400 (breit), 1710, 1690, 1635 cm^{-1} .—MS (70 eV, 80°) m/e (%): 535 (8.1) (M), 422 (6.5), 374 (5.3), 147 (28.3), 43 (100).

14 - O - [(3 - Amino - 1,2,4 - triazol - 5yl)thioacetyl] - 13 - amino - 19,20 - dihydro - mutilin - hydrochlorid (16)

170 mg (0.31 mmol) 14 werden in einem Gemisch aus 5 ml konz. HCl und 1 ml Dioxan gelöst und 1 h bei 90° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend i. Vak. eingedampft, aus Isopropanol Ether umgefäßt und bei 60° ((0.1 mm) getrocknet. Man erhält 144 mg Hydrochlorid 16.— $C_{24}H_{40}N_5O_4SCl$ (530.13). Ber. C, 54.37; H, 7.60; N, 13.21; S, 6.04; Gef. C, 54.58; H, 7.33; N, 13.18; S, 6.39%.— 1H -NMR (D_2O): 5.74 (d, 1H, $H_{14}, J_{H14,H13} = 9.9$ Hz), 4.20 (d, 1H, $H_{13}, J_{H13,H14} = 9.9$ Hz), 3.56 (d, 1H, $H_{11}, J_{H10,H11} = 6.3$ Hz), 1.28, 1.18 (s, s, 2 \times CH_3 , $(CH_3)_{18}$, $(CH_3)_{15}$), 0.96, 0.8 (d, d, 2 \times CH_3 , $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$).—IR (KBr): 2500–2600 (breit), 1730, 1685 cm^{-1} .

2' - [(3 - Amino - 1,2,4 - triazol - 5yl)thiomethyl] - 11 - hydroxy - 4'H,5'H - mutilano [13,14 - d]oxazol - 3 - on (17)

(a) 150 mg (0.28 mmol) 16 werden in einem Gemisch aus 8 ml Ethanol und 3 ml konz. HCl gelöst und 2 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf verdünnte $NaHCO_3$ -Lösung gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 95 mg Rohprodukt, das über Kieselgel (C/M 7:1) chromatographiert wird. Ausb. 57 mg (42.5%) 17.

(b) 250 mg (0.47 mmol) 16 werden in 10 ml einer 10 proz. $NaHCO_3$ -Lösung aufgenommen und 1 h bei 25° gehalten. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 198 mg (87.9%) 17. Schmp. 242–244° (E). $C_{24}H_{37}N_5O_3S$ (475.6). Ber. C, 60.61; H, 7.84; N, 14.71; Gef. C, 60.31; H, 7.88; N, 14.07%.

1H -NMR ($CDCl_3/CD_3OD$ 1:2): 4.97 (d, 1H, $H_{14}, J_{H14,H13} = 9.8$ Hz), 5.24 (b, 2H, NH_2), 3.64 (d, 1H, $H_{13}, J_{H13,H14} = 9.8$ Hz), 3.45 (d, 1H, $H_{11}, J_{H10,H11} = 6.3$ Hz), 3.84 (s, 2H, $S-CH_2-C$), 1.32, 1.28 (s, s, 2 \times 3H, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.84, 0.98 (d, d, 2 \times 3H, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$).—IR (KBr): 2600–2700 (breit), 1730, 1670, 1635 cm^{-1} .—MS (70 eV, 130°) m/e (%): 475 (0.12).

13 - [(3 - Amino - 1,2,4 - triazol - 5yl)thioacetamido] - 19,20 - dihydromutilin (18)

200 mg (0.37 mmol) 16 werden in 10 ml absol. Ethanol gelöst und anschliessend mit 3 ml einer 1 n Natrium-Ethanolatlösung versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 10 min wird auf NaCl-gesättigtes Wasser gegossen und wie üblich

aufgearbeitet. Man erhält nach Umkristallisieren aus A/H 165 g (88.7%) 18.— $C_{24}H_{39}O_4N_5S$ (493.67). Ber. C, 58.39; H, 7.96; N, 14.18; Gef. C, 58.10; H, 7.90; N, 14.01%.— 1H -NMR (DMSO): 4.87 (d, 1H, $H_{14}, J_{H14,H13} = 10$ Hz), 3.8 (s, 2H, $S-CH_2-CO$), 3.64 (d, 1H, $H_{13}, J_{H13,H14} = 10$ Hz), 3.39 (d, 1H, $H_{11}, J_{H11,H10} = 6.25$ Hz), 1.25 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.1 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$).—IR (KBr): 2600–3600 (breit), 1725, 1665, 1640, 1590 cm^{-1} .

2' - Chloromethyl - 11 - hydroxy - 4'H,5'H - mutilano [13, 14-d]oxazol - 3-on (19)

40 mg (0.09 mmol) 11 werden in einem Gemisch aus 4 ml Ethanol und 2 ml konz. Salzsäure aufgenommen und 2 h unter Rückfluss gekocht. Anschliessend gießt man das Reaktionsgemisch auf verdünnte $NaHCO_3$ -Lösung und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus B/H erhält man 32 mg (92.1%) 19. Schmp. 196–198°.— $C_{22}H_{34}ClNO_3$ (395.97). Ber. C, 66.73; H, 8.65; N, 3.53; Gef. C, 67.03; H, 8.69; N, 3.51%.— 1H -NMR ($CDCl_3$): 5.0 (d, 1H, $H_{14}, J_{H14,H13} = 9$ Hz), 4.05 (s, 2H, $Cl-CH_2-CR_3$), 3.65 (d, 1H, $H_{13}, J_{H13,H14} = 9$ Hz), 3.44 (d, 1H, $H_{11}, J_{H11,H10} = 6.3$ Hz), 1.38, 1.22 (s, s, 2 \times CH_3 , $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$).—IR (CHCl₃): 3400 (breit), 1730, 1670, 1455 cm^{-1} .

LITERATUR

1. H. Egger und H. Reinshagen, *J. Antibiot.* **29**, 915 (1976).
2. H. Egger und H. Reinshagen, *Ibid.* **29**, 923 (1976).
3. H. Berner, unveröffentlichte Ergebnisse.
4. I. Schuster, H. Berner und H. Egger, *Cytochrome P-450, Biochemistry, Biophysics and Environmental Implications*. Elsevier Biochemical Press B.V. (1982).
5. W. Lwowski, *Nitrenes*, S. 13, Interscience, New York (1970).
6. N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, S. 551, Benjamin Cummings, Menlo Park, California (1978).
7. J. Apsimon und O. E. Edwards, *Proc. Chem. Soc. (London)* 461 (1961); *Can. J. Chem.* **40**, 896 (1962).
8. W. Lwowski, *Angew. Chem.* **79**, 922 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 897 (1967).
9. A. L'Abbé, *Chem. Rev.* **69**, 345 (1969).
10. W. Lwowski, R. D. Mauriac, T. W. Mattingly, jr. und E. Scheiffele, *Tetrahedron Lett.* 3285 (1964).
11. W. Lwowski und T. J. Marcich, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3630 (1965).
12. H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, *Tetrahedron* **36**, 1807 (1980).
13. H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, *Tetrahedron* **37**, 915 (1981).
14. J. G. Calvert und J. N. Pitts, jr., *Photochemistry*, S. 88, Wiley, New York (1966).
15. H. Berner, G. Fischer, J. Hildebrandt, G. Laber und H. Vypiel, *Current Chemotherapy and Immunotherapy*, Proc. Int. Congr. of Chemotherapy, Vol. 1, S. 345 (1982).
16. J. Hildebrandt, H. Berner, G. Laber, F. Turnowsky und E. Schütze, *Ibid.* Vol. 1, S. 346 (1982).
17. R. C. Dobson, D. M. Hays und R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6188 (1971).
18. Philip F. Tryon, *U.S. Pat.* 2, 10, 318 (1947).
19. U. Schöllkopf, F. Gerhard, I. Hoppe, R. Harms, K. Hantke, K. Scheunemann, E. Eilers und E. Blume, *Liebigs Ann. Chem.* 183 (1976).
20. A. J. Mayers und E. W. Collington, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6676 (1970).
21. S. Brückenstein und I. M. Kolthoff, *Ibid.* 5915 (1957).
22. Chemical Abstracts Service, Editor, *Parent Compound Handbook*, Vol. II, American Chemical Society, Washington (1976).