Tetrahedron Vol. 37, pp. 915 to 919
Pergamon Press Ltd., 1981. Printed in Great Britain

0040-4020/81/050915-05$02.00/0

CHEMIE DER PLEUROMUTILINE—II

SYNTHESE DES 12-DESVINYLPLEUROMUTILINS

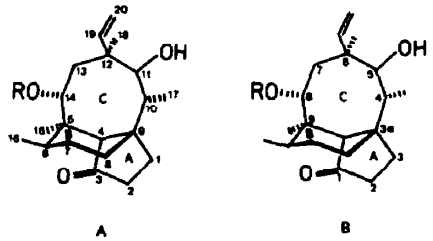
H. BERNER,* G. SCHULZ und H. SCHNEIDER
SANDOZ-Forschungsinstitut, Brunnerstrasse 59, A-1235 Wein, Österreich

(*Received in Germany* 29 *April* 1980)

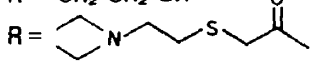
Zusammenfassung—Durch Ozonisierung und anschliessende Decarbonylierung des AB-*trans*-anellierten Pleuromutilinderivates **7**[1] erhält man die entsprechende 12-Desvinylverbindung **10**. Eine 1,5-Hydridverschiebung zwischen den Positionen C-3 und C-11[1] führt zum AB-*cis*-konfigurierten Desvinylpleuromutilin **11**. Der 12-Methylgruppe des Desvinylpleuromutilins (**11**) lässt sich aufgrund chemischer und spektroskopischer Überlegungen α-Konfiguration† zuordnen.

Abstract—Oxidation of the AB-*trans*-anellated Pleuromutilin-derivative **7**[1] with Ozone followed by decarbonylation gave the corresponding desvinyl-compound **10**. A 1,5-hydride shift between C-3 and C-11 leads to the title compound **11**. The 12-methyl group of **10** was assigned the α-configuration on the basis of chemical and spectroscopic data.

Chemische Modifikationen am Kohlenstoff 22 des Pleuromutilins wurden von Egger *et al.*[2,3] in grossem Rahmen durchgeführt. Man erkannte, dass mit Hilfe eines entsprechenden Substituenten an dieser Position die physikalisch-chemischen und somit auch die biologischen Eigenschaften des Moleküls wirkungsvoll beeinflusst werden können.



A B

Mutilin	R = H
Pleuromutilin‡	R = $-\overset{21}{C}H_2-\overset{22}{C}H_2-OH$
Tiamulin[2,3]	R = 

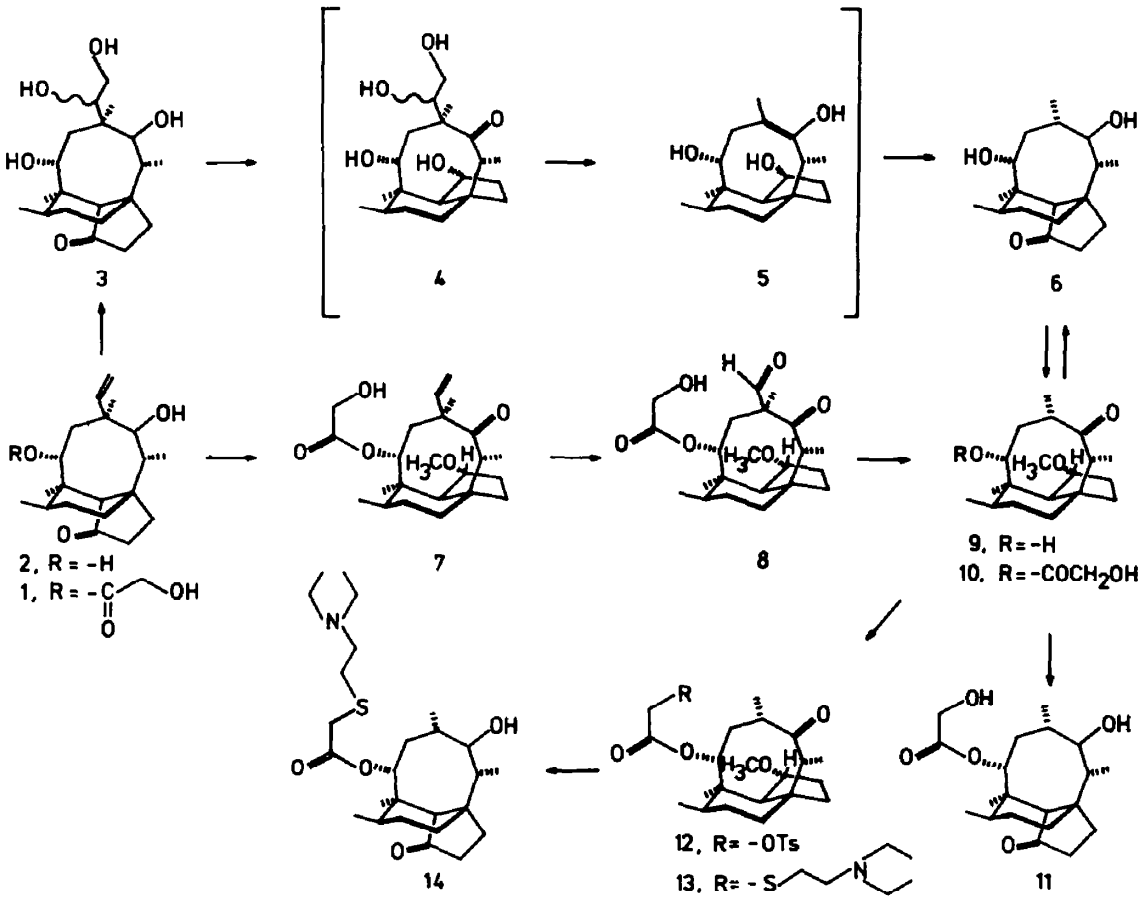
Neben verschiedenen Versuchen, auch an anderen Stellen des tricyclischen Gerüstes zu substituieren, wurde auch die leicht und selektiv zugängliche Vinylgruppe in Stellung 12 für orientierende Derivierungsversuche herangezogen.[2,6] Hier zeigte sich, dass nahezu jede Veränderung an dieser Gruppierung mit dem praktisch vollständigen Verlust der biologischen Aktivität des Moleküls verbunden ist. Nur das Dihydroderivat erwies sich gegenüber der Vinylverbindung als vergleichbar aktiv. Um aber nun tieferen Einblick in die Struktur–Wirkungsbeziehung an dieser Stelle des Moleküls zu gewinnen, war es naheliegend, den umgekehrten Weg zu beschreiten: Eine Entfernung der Vinylgruppe unter Erhalt der Konfiguration an C-12 sollte über die Bedeutung dieses Substituenten für die biologische Aktivität am ehesten Auskunft geben.

Arigoni *et al.*[5] beschreiben eine Methode, die es erlaubt, die Vinylgruppe des Mutilins unter stark alkalischen Bedingungen zu entfernen: Ausgehend von 19,20-Dihydroxy-mutilin (**3**), das nach OsO_4-Hydroxylierung des Mutilins in guten Ausbeuten entsteht, gelangt man über die postulierten Zwischenstufen **4** und **5** zu Desvinylmutilin (**6**). Die von den Autoren angenommene Retroaldolspaltung (**4**→**5**) setzt aber voraus, dass eine 1,5-Hydridverschiebung zwischen den Positionen C-11 und C-3 vorangeht, die erst zum Substrat für die Retroaldolspaltung führt.—Ebenso war man gezwungen anzunehmen, dass eine entsprechende Retro-1,5-Hydridverschiebung nach Reketisierung des 11-Enols **5** eintreten muss, um schliesslich zu **6** zu gelangen.

In einer vorangegangenen Arbeit haben wir uns eingehend mit dem Problem einer reversibel verlaufenden 1,5-Hydridverschiebung zwischen den Positionen C-3 und C-11 im Pleuromutilingerüst auseinandergesetzt. Wir konnten zeigen, dass es unter bestimmten Bedingungen gelingt, in einer reversibel verlaufenden Reaktion eine zu **4** analoge Spezies **7** darzustellen. Dieses AB-*trans*-anellierte Pleuromutilinderivat **7** hat ebenso wie **4** die Oxidationsstufen an den Positionen C-3 und C-11 vertauscht, lässt sich aber im Gegensatz zu **4** als stabiler 3-Methyläther in fast quantitativen Ausbeuten isolieren. Die beliebige Festlegung der Oxydationsstufen an den beiden Positionen bot nun die Möglichkeit, all die Schwierigkeiten, die sich auf dem Synthesewege über eine Retroaldolspaltung ergeben, zu vermeiden: Wir ersetzten die kostspielige und un-

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

‡Im allgemeinen halten wir uns an die Bezifferung und Nomenklatur, die Arigoni und Nägeli einführten[4,5] (Formelbild A) und verwenden ebenso die Kurzbezeichnungen Mutilin und Pleuromutilin. Bei Verbindungen, deren Bezeichnung sich nicht in einfacher Weise vom Grundgerüst herleiten lässt, verwenden wir die Nomenklatur der Chemical Abstracts (Formelbild B). Pleuromutilin: Octahydro - 5,8 - dihydroxy - 4,6,9,10 - tetramethyl - 6 - vinyl - 3a,9 - propano - 3aH - cyclopentacycloocten - 1(4H)on.

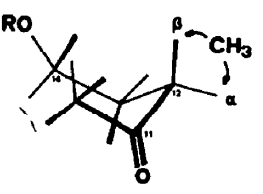


angenehm zu handhabende OsO_4-Hydroxylierung durch eine Ozonisierung und die nur unter drastischen alkalischen Bedingungen ablaufende Retroaldolspaltung durch eine milde und in fast quantitativem Massstab verlaufende Säurespaltung. Damit umgeht man auch das Problem, Desvinylmutilin (**6**) nachträglich selektiv in Stellung 14 acylieren zu müssen.

Auf diesem Wege erhält man so aus **7** nach Ozonspaltung den β-Ketoaldehyd **8**, der anschliessend mit einem Äquivalent Base (25°/10 Min) deformyliert wird. Das entstehende AB-*trans*-anellierte 12-Desvinylpleuromutilin (**10**) lässt sich in der Folge unter sauren Bedingungen in das natürlich konfigurierte 12-Desvinylpleuromutilin (**11**) (AB-*cis*-Anellierung) umwandeln. Verseift man **10** mit methanolischer Natronlauge, so erhält man das entsprechende Mutilinderivat **9**, das seinerseits wieder analog zu **10** zum *cis*-anellierten Desvinylmutilin (**6**) umgesetzt werden kann. Es lässt sich also zeigen, dass man auf beiden Synthesewegen zum gleichen, sterisch einheitlichen Produkt **6** gelangt, obwohl man erwarten könnte, dass derartige Reaktionsbedingungen die Ausbildung von Diastereomeren hinsichtlich Stellung 12 begünstigen sollten.

Äquilibrierungsversuche mit dem Keton **9**, die in saurem und alkalischem Medium NMR-spektroskopisch verfolgt wurden, zeigten, dass keinerlei Tendenz zur Ausbildung eines Diastereomeren besteht. Man darf also annehmen, dass die Stellung der 12-Methylgruppe die thermodynamisch stabile ist und dass wir bei **6** und **11** vergleichbare Verhältnisse antreffen. Um nun aber zu beweisen, dass die 12-Methylgruppe im Desvinylpleuromutilin (**10**) ebenso wie im Pleuromutilin (**1**) α-Stellung einnimmt, wurden verschiedene Korrelationsversuche durchgeführt, die im folgende erläutert werden:

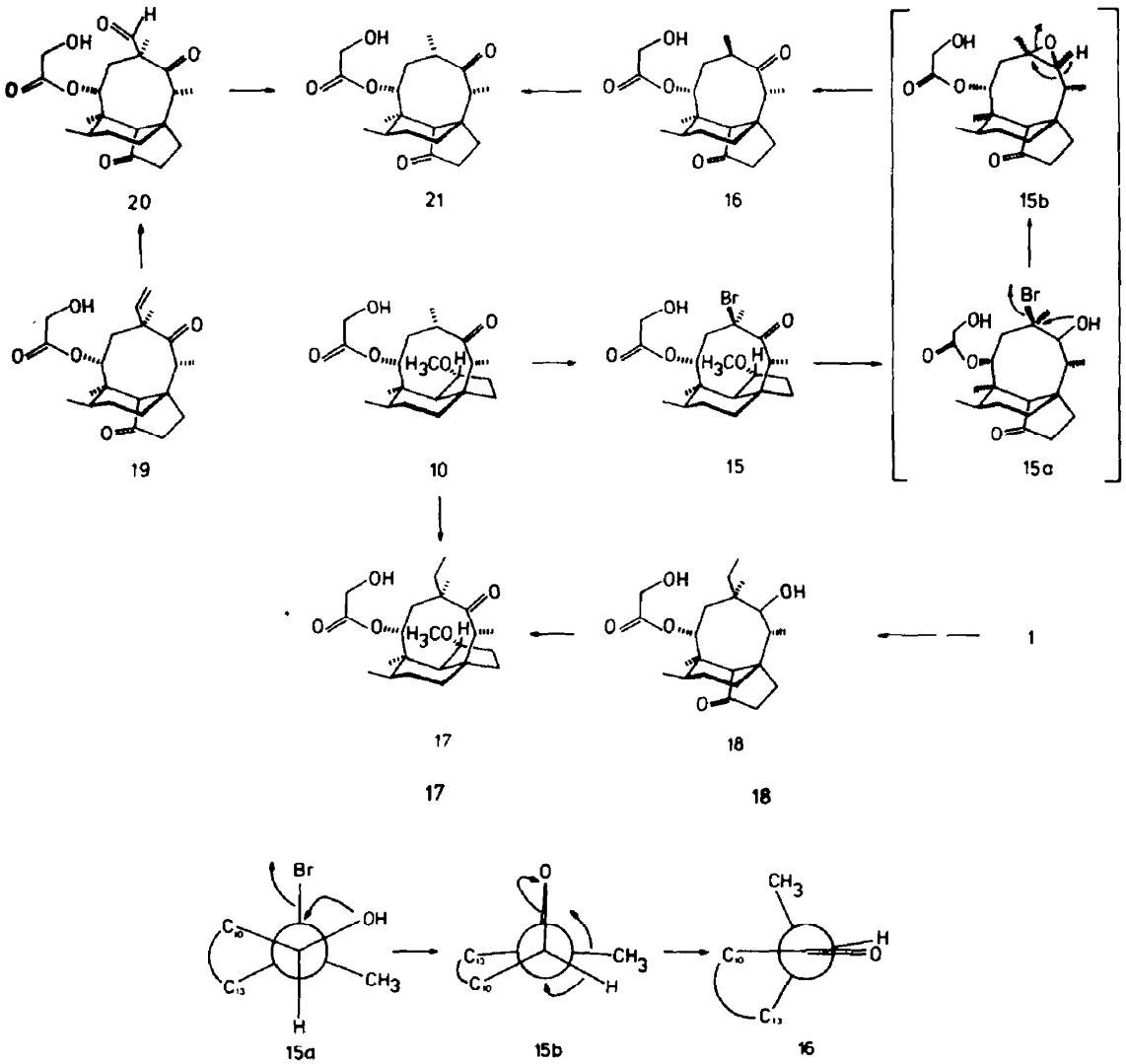
Die Bromierung des Ketons **10** unter milden Bedingungen[7] führt in einer sterisch einheitlich verlaufenden Reaktion zur 12-β-Bromverbindung **15**. Unterwirft man in der Folge **15** den Bedingungen einer 1,5-Retrohydridverschiebung,[1] so erhält man anstelle der erwarteten 11-Hydroxy-12-bromverbindung **15a** das Diketon **16**. Dieses zunächst überraschende Ergebnis findet eine plausible Erklärung in der Tatsache, dass Epoxide, die aus Bromhydrinen ja leicht entstehen, bei Abwesenheit externer Nucleophile unter Lewis-Säure-Katalyse zu Ketonen umlagern.[8] Diese Umlagerung erfolgt über eine 1,2-Hydridverschiebung unter Retention der Konfiguration.[9,10] Da nun die 1,5-Retrohydridverschiebung in saurem Medium unter $ZnCl_2$-Katalyse verläuft,[1] darf man annehmen, dass das Diketon **16** über die beiden intermediär auftretenden Zwischenstufen **15a** (Bromhydrin) und **15b** (Epoxid) entsteht. Der bekannte sterische Verlauf (Newman-Projektion) der oben erwähnten Epoxid-Keton-Umalgerung sowie der der vorgeschalteten 1,5-Retrohydridverschiebung lässt weiterhin den Schluss zu, dass die 12-Methylgruppe des Diketons **16** β-Stellung einnimmt.



Unterwirft man hingegen den Aldehyd **20** einer Säurespaltung analog zu **8**, so erhält man ausschliesslich das zu **16** diastereomere Diketon **21**, dessen 12-Methylgruppe somit α-Stellung einnimmt. Die 12 β-Methylgruppe des Diketons **16** lässt sich ihrerseits wieder mit katalytischen Mengen Base vollständig in die thermodynamisch stabile 12-α-Methylgruppe (**21**) umwandeln. Lässt man weiterhin **10** mit Äthyljodid in basischem Medium reagieren, erhält man als Alkylierungsprodukt **17** mit einheitlicher Konfiguration in Stellung 12. Die gleiche Verbindung erhält man auch aus Dihydropleuromutilin (**18**) durch 1,5-Hydridverschiebung zwischen den C-Atomen 3 und 11.

Ein Vergleich der C-13 NMR-Spektren von **16** und **21** zeigt, dass die Signale der C-Atome 1 bis 9 in beiden Fällen erwartungsgemäss etwa die gleichen chemischen Verschiebungen besitzen wie bei **1**. Die Abweichungen sind durchwegs kleiner als 1 ppm. Die Signale der C-Atome 10 und 14 sind im Spektrum von **21** stark zu tieferem Feld verschoben und unterscheiden sich von den entsprechenden Signalen im Spektrum von **16** um mehr als 5 ppm. Ein solcher Unterschied ist zu erwarten, wenn die Methylgruppe an C-12 in **16** eine quasi axiale und in **21** eine quasi äquatoriale Stellung einnimmt. Wie schon Dalling und Grant[11] zeigen konnten, wird das Signal eines C-Atoms im Cyclohexan durch eine in γ-Stellung befindliche äquatoriale Methylgruppe kaum, durch eine entsprechende axiale Methylgruppe hingegen um etwa 5 ppm zu höherem Feld verschoben. Eine quasi axiale Stellung kann aber in unserem Falle nur die 12β-Methylgruppe (**16**) einnehmen. In Übereinstimmung mit den vorher erwähnten stereochemischen Überlegungen lassen sich somit auch aus den C-13-Resonanz-Spektren der Methylgruppe am C-Atom 12 in Verbindung **16** β-Konfiguration, in Verbindung **21** hingegen α-Konfiguration zuordnen.

Für die vergleichende Prüfung der biologischen Aktivität der 12-Vinyl- und der 12-Desvinylderivate war es nötig, eine für diese Zwecke entsprechende Seitenkette in Stellung 22 einzuführen (Synthesefolge: 10→12→13→14).[2,3] Die Wahl des Diäthylaminoäthylthio-Substituenten machte es möglich, einen direkten Aktivitätsvergleich mit dem Antibiotikum Tiamulin[2,3] anzustellen. Der praktisch vollständige Aktivitätsverlust der Desvinylverbindung **14** im Vergleich zum Vinyl-Analogon (Tiamulin) zeigt, dass der 12-Vinylgruppierung hinsichtlich der antibakteriellen Aktivität des Moleküls besondere Bedeutung zukommt.



EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Schmelzpunkte (°C) wurden am Kofler-Heiztischmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurden Kieselgel G und HPTLC-Kieselgel-Fertigplatten (Merck), zur Säulenchromatographie wurden Kieselgel (0.05–0.2 mm, Merck) sowie die Kieselgel-Fertigsäulen (Type A, B und C, Merck) verwendet. Als Dosierungspumpe diente die CFG-Duramat-Membranpumpe für Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie (Pro-Minent electronic, Typ 1001 SC + Duramat Pulsationsdämpfer).

Unter üblicher Aufarbeitung verstehen wir: Extraktion der wässrigen Phase mit Essigester, Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 und Eindampfen des Reaktionsgemisches *i.Vak.*

Die Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer 421 (Perkin-Elmer), dem UV-Spektrometer DK 2 (Beckmann), den NMR-Spekrometern WH-90 DS (Bruker) sowie HA-100 (Varian) und dem Massen-spektrometer CH-7 (Varian-MAT) aufgenommen. Die NMR-Daten wurden in δ-Werten (TMS als innerer Standard) angeführt. Die ^{13}C-NMR-Spektren wurden bei 22.63 MHz aufgenommen. Die Akkumulation der FID-Signale erfolgte mit einem 8K-Datenspeicher. Es wurde eine Sweepwidth von 5500 Hz und ein Pulswinkel von *ca* 30° benützt. Die Protonen wurden breitbandentkoppelt.

12-Desvinyl-mutilin (**6**)[5]

(a) Durch Überführen von Mutilin mit OsO_4 in das Glykol **3** und anschliessender Retroaldolsplatung.[5]

(b) 250 mg Methyläther **9** werden in 10 ml Dioxan gelöst und mit 2 ml Lukas Reagenz (37% HCl, gesättigt mit $ZnCl_2$) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 25° gehalten, anschliessend auf gesättigte $NaHCO_3$- Lösung gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält nach Umkristallisation des Rohprodukets 175 mg (75%) **6**, Schmp. 85–87° (Lit: 83–87°).[5] NMR ($CDCl_3$): 3.24 (dd, 1H, H_{11}, $J_{H_{11}H_{10}} = 7.2$ Hz, $J_{H_{11}OH} = 14.4$ Hz), 4.34 (m, 1H, H_{14}), 1.36 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.1 (d, 3H, CH_3, J = 5.4 Hz), 0.98 (d, 6H, $2 \times CH_3$, J = 7.2 Hz). IR (KBr): 3400 breit (OH), 1720 (3-CO) cm^{-1}.

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

Darstellung aus Pleuromutilin mit Orthoameisensäuretrimethylester.[1]

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

Eine Lösung von 2g (5 mmol) **7** in 30 ml Methanol wird auf −70° gekühlt und 1 h lang ozonisiert. Die Reaktionslösung spült man anschliessend mit N_2 und versetzt sie noch bei tiefer Temp. mit einer Lösung aus 2 g KJ in 3 ml Eisessig und 20 ml Wasser. Nach Reduktion mit Na-Thiosulfat-Lösung (20-proz.) wird das Reaktionsgemisch wiederholt mit Essigsäureäthylester extrahiert, die organische Phase mit NaCl-gesättigtem Wasser rückgewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Man erhält 1.95 g Rohprodukt, das aus Petrolbenzin/Aceton umkristallisiert wird. Ausbeute 1.65 g (82%), Schmp. 190–192°; $C_{22}H_{34}O_6$ (394.5) Ber. C, 67.00; H, 8.62; Gef. C, 66.95; H, 8.45%. NMR ($CDCl_3$): 9.62 (s, 1H, H-C=O), 5.62 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}} = 9.9$ Hz), 4.12 (s, 2H, CO–CH_2–OH), 3.2–3.5 (m, 1H, H_3), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 2.9 (q, 1H, H_{10}, $J_{H_{10}H_{17}} = 6.3$ Hz), 2.54 (dd, 1H, H_{13}, $J_{H_{13}H_{14}} = 9$ Hz, $J_{H_{13}H_{17}} = 15.3$ Hz), 1.96 (d, 1H, $H_{13'}$, $J_{H_{13}H_{13'}} = 15.3$ Hz), 1.24 (s, 3H, CH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3), 0.76 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.5 Hz), 1.12 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, J = 7 Hz), 1.74 (d, 1H, H_4, $J_{H_4H_3} = 11$ Hz). IR (KBr): 3390 (OH), 1735 (–O–C–CH_2), 1715 (O=C–H), 1695 (11-CO), 1200, 1100 cm^{-1}.

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

9: Eine Lösung von 2 g (5 mmol) **8** in 50 ml einer 2.5-proz. methanolischen NaOH lässt man 15 Min. bei 25° stehen. Nach Zugabe von 50 ml NaCl-gesättigten Wassers wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1.5 g (95%) **9**. Schmp. 136–138° (Petrolbenzin 60–80°) $C_{19}H_{32}O_3$ (308.5) Ber. C, 74.02; H, 10.38; O, 15.58; Gef. C, 74.14; H, 10.33; O, 15.75%. NMR ($CDCl_3$): 4.58 (dd, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}OH} = 6.3$ Hz, $J_{H_{14}H_{13}} = 8.1$ Hz), 3.4 (m, 1H, H_3), 3.18 (s, 3H, OCH_3), 2.88 (q, 1H, H_{10}, J = 6.3 Hz), 1.14 (s, 3H $(CH_3)_{15}$), 1.06 (d, 6H, $2 \times CH_3$, J = 7 Hz), 0.97 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.5 Hz). IR (KBr): 3530 (OH), 1685 (11-CO), 1120, 1100, 1000 cm^{-1}. MS (70eV, 70°) *m/e* (%): 308 (M), 290 (10) (M-18), 179 (66) $(P)^+$, 147 (100) (P–CH_3OH).

10: Behandelt man **8** unter den gleichen Bedingungen mit einem Äquivalent Base, so erhält man in 95-proz. Ausbeute **10**. Schmp. 89–90° (Petrolbenzin 60–80°); $C_{21}H_{34}O_5$ (366.5) Ber. C, 68.81; H, 9.35; O, 21.82; Gef. C, 68.83; H, 9.55, O, 21.84%. NMR ($CDCl_3$): 5.8 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}} = 8.1$ Hz), 4.14 (d, 2H, –O–CH_2–CO, $J_{H_2OH} = 6$ Hz), 2.74 (t, 1H, OH, $J_{H_2OH} = 6$ Hz), 3.21 (s, 3H, OCH_3), 3.5 (m, 1H, H_3), 2.98 (q, 1H, H_{10}, J = 7 Hz), 1.22 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.04 (d, 3H, CH_3), 1.00 (d, 3H, CH_3), 0.8 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$), 1.73 (d, 1H, H_4, $J_{H_4H_3} = 11$ Hz), 2.82 (m, 1H, H_{12}). IR (KBr): 3420 (OH), 1720 (CO-Ester), 1695 (11-CO), 1235 (C–O–C), 1100 cm^{-1}.

12-Desvinyl-pleuromutilin (**11**). 200 mg **10** werden analog zu **6** mit Lukas–Reagenz in Dioxan umgesetzt. Man erhält 170 mg (88%) **11** als farbloses Öl. $C_{20}H_{32}O_5$ (352.3), Ber. C, 68.13; H, 9.15; Gef. C, 68.43; H, 9.01%. NMR ($CDCl_3$): 5.5 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}} = 8.1$ Hz), 4.08 (d, 2H, –O–CH_2–CO, $J_{H_2OH} = 5.4$ Hz), 3.3 (m, 1H, H_{11}), 2.35 (t, 1H, OH, $J_{H_2OH} = 5.4$ Hz), 1.43 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.09 (d, 3H, CH_3, J = 6.3 Hz), 1.00 (d, 3H, CH_3, J = 6.3 Hz), 0.72 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.3 Hz). IR (KBr): 3400 breit (OH), 1720 breit (CO-Ester, 3-CO), 1225, 1090 cm^{-1}.

8 - (O - Tosylglykoyl) - 1 - methoxy - octahydro - 4,6,9,10 - tetramethyl - 3a,9 - propano - 3aH - cyclopentacycloocten - 5(4H) on (**12**)

Zu einer Lösung von 700 mg (2 mmol) 12-Desvinylpleuromutilin (**11**) und 380 mg (2 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ml Aceton tropft man bei 25° eine Lösung von 260 mg (2 mmol) Triäthylamin in 5 ml Aceton langsam zu. Man lässt 24 h bei 25° reagrieren, saugt den entstandenen Niederschlag ab und erhält nach üblicher Aufarbeitung 750 mg Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt werden kann. Für eine Analysenprobe wird ein kleiner Anteil über Kieselgel (Laufmittel Toluol/Essigsäureäthylester 20:1) chromatographiert.

NMR ($CDCl_3$): *AA'BB'-System*: (7.84, 2H, arom. H; 7.36, 2H, arom. H, $J_{AB} + J_{AB'} = 8.1$ Hz), 5.7 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}} = 9$ Hz), 4.56 (s, 2H, Tos–O–CH_2CO), 3.4 (m, 1H, H_3), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 1.2 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.02 (d, 3H, CH_3, J = 6.3 Hz), 0.98 (d, 3H, CH_3, J = 6.3 Hz), 0.74 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.3 Hz), 2.91 (q, 1H, H_{10}, J = 6.5 Hz), 2.76 (m, 1H, H_{12}), 2.45 (s, 3H, arom. CH_3). IR ($CHCl_3$): 1745, 1715 (Ester-CO), 1690 (11-CO) 1590, 1370 (SO_2), 1170 (SO_2) cm^{-1}.

8 - (Diäthylaminoäthyl-thioglykoyl) - 1 - methoxy - octahyrdo - 4,6,9,10 - tetramethyl - 3a,9 - propano - 3aH - cyclopentacycloocten - 5(4H) on (**13**)

300 gm **12** (Rohprodukt) und 170 mg (1 mmol) Diäthylaminoäthylthiol-hydrochlorid werden in 30 ml abs. Äthanols gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 70 mg (1 mmol) Na-Äthanolat in 5 ml abs. Äthanols versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wird wie üblich aufgearbeitet und das Rohprodukt über Kieselgel (Laufmittel $CHCl_3/CH_3OH$ 10:1) chromatographiert. Man erhält 210 mg (63% über 2 Stufen) eines farblosen Öls.

$C_{27}H_{47}NO_4S$ (481.7), Ber. C, 67.31; H, 9.83; N, 2.90; Gef. C, 67.10; H, 9.86; N, 2.77%. NMR ($CDCl_3$): 5.67 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}} = 8.1$ Hz), 3.45 (m, 1H, H_3), 3.24 (s, 2H, S–CH_2–CO), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 2.73 (s, 4H, N–CH_2–CH_2–S), 2.56 (q, 4H, N–CH_2–CH_3, J = 6.3 Hz), 1.24 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.04 (t, 6H, N–CH_2–CH_3, J = 6.3 Hz), 0.96–1.04 (m, 6H, $2 \times CH_3$), 0.84 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6 Hz). IR ($CHCl_3$): 1680–1720 breit (11-CO, Ester-CO) cm^{-1}.

14 - O - (Diäthylaminoäthylthioacetyl) - 12 - desvinyl - mutilin (**14**)

450 mg **13** werden analog zu **6** mit Lukas–Reagenz in Dioxan behandelt. Man erhält 380 mg (86%) **14**. $C_{26}H_{45}NO_4S$ (467.7), Ber. C, 66.76; H, 9.69; N, 2.99; Gef. C, 66.43; H, 9.68; N, 2.76%. NMR ($CDCl_3$): 5.39 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}} = 9$ Hz), 3.2 (s, 2H, S–CH_2–CO),

2.74 (s, 4H, N-CH_2-CH_2-S), 2.56 (q, 4H, N-$\underline{CH_2}$-CH_3, J = 7.2 Hz), 1.44 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.04 (t, 6H, N-CH_2-$\underline{CH_3}$, J = 7.2 Hz), 0.96–1.08 (m, 6H, $(CH_3)_{12}$ $(CH_3)_{17}$), 0.76 (d, 3H $(CH_3)_{16}$, J = 6.3 Hz), 3.2 (m, 1H, H_{11}). IR ($CHCl_3$): 1720 breit (3-CO, Ester C=O), 1280 cm^{-1}.

8 - *Glykoyl* - 1 - *methoxy* - *octahydro* - 4,6,9,10 - *tetramethyl* - 6 - *brom* - 3*a*,9 - *propano* - 3*aH* - *cyclopentacycloocten* - 5(4*H*) - *on* (**15**)

Zu einer Lösung von 370 mg (1 mmol) **10** in 20 ml DMF wird bei 25° eine Lösung von 540 mg (1 mmol) Triphenylphosphonium–Acrylsäureperbromid in 5 ml DMF langsam zugetropft. Man lässt 12 h bei 60° reagieren, giesst anschliessend das Reaktions-gemisch auf kalte, 5-proz. Natrium–Bicarbonatlösung und arbeitet wie üblich auf. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Laufmittel: Toluol/Essigsäureäthylester 2:1) chromatographiert. Ausbeute: 285 mg (64%) eines leicht gelblichen Öls. $C_{25}H_{33}BrO_5$ (444.9) Ber. Br, 17.96; Gef. Br, 18.36%. NMR ($CDCl_3$): 6.03 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}}$ = 9 Hz), 4.1 (d, 2H, O-CH_2-CO, $J_{H_{22}OH}$ = 5.4 Hz), 3.47 (q, 1H, H_{10}, $J_{H_{10}H_{17}}$ = 6.3 Hz), 3.18 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (dd, 1H, H_{13}, $J_{H_{13}H_{13'}}$ = 17.1 Hz, $J_{H_{14}H_{13}}$ = 9 Hz), 2.1 (d, 1H, $H_{13'}$, $J_{H_{13}H_{13'}}$ = 17.1 Hz), 2.43 (t, 1H, OH, $J_{H_{22}OH}$ = 5.4 Hz), 1.86 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$), 1.22 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.18 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, J = 6.3 Hz), 0.8 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.3 Hz). IR ($CHCl_3$): 3500 breit (OH), 1730 (CO-Ester), 1695 (11-CO), 1080 cm^{-1}.

8 - *Glykoyl* - *octahydro* - 4,6,9,10 - *tetramethyl* - 3*a*,9 - *propano* - 3*aH* - *cyclopentacycloocten* - 1,5(4*H*) - *dion* (**16**)

300 mg **15** werden analog zu **6** mit Lukas–Reagenz in Dioxan umgesetzt. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel: Toluol/Essigsäureäthylester 2:1) 85 mg (35%) **16** als farbloses Öl, das durchkristallisiert. Schmp.: 148–150° (Hexan). $C_{20}H_{30}$ (350.48) Ber. C 68.54; H, 8.62; Gef. C, 68.67; H, 8.66%. H^1-NMR ($CDCl_3$): 5.94 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}}$ = 9 Hz), 4.1 (d, 2H, –O–CH_2–CO, $J_{H_{22}OH}$ = 5.4 Hz), 3.36 (q, 1H, H_{10}, $J_{H_{10}H_{17}}$ = 6.3 Hz), 2.48 (t, 1H, OH, $J_{OH,H_{22}}$ = 6.3 Hz), 1.46 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.39 (d, 3H, $(CH_3)_{12}$, J = 5.4 Hz), 1.08 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, J = 6.3 Hz), 0.76 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.3 Hz). C^{13}-NMR ($CDCl_3$): Signale in der Reihenfolge C-1 bis C-18 und C-21, C-22: 24.3, 34.3, 215.6, 59.4, 41.5, 37.0, 26.6, 29.7, 44.8, 41.8, 214.4, 47.2, 35.5, 69.0, 15.0, 15.8, 12.4, 16.8, 170.9, 60.8. IR (KBr): 3430 (OH), 1725 (CO-Ester + 3CO), 1690 (11-CO), 1215, 1100 cm^{-1}. MS (70eV, 120°) *m/e* (%): 350 (4.5) (M^+), 274 (4) (M–HO–CH_2–COOH), 248 (14.5) (M–HO–CH_2–COO–CH=CH_2), 163 (100) (P).

8 - *Glykoyl* - 1 - *methoxy* - *octahydro* - 4,6,9,10 - *tetramethyl* - 6 - *äthyl* - 3*a*,9 - *propano* - 3*aH* - *cyclopentacycloocten* - 5(4*H*) *on* (**17**)

(a) 370 mg (1 mmol) Desvinylverbindung **10** und 100 mg (~2 mmol) NaH (50% in Öl) werden in 15 ml THF gelöst und zur Ausbildung des Enolatanions 15 Min. bei 40° gehalten. Anschliessend fügt man 0.5 ml Äthylbromid zu, lässt weitere 45 Min. reagieren und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel: Toluol/Essigsäureäthylester 4:1) erhält man 310 mg (78%) **17**.

Schmp. 130–131° (Hexan); $C_{23}H_{38}O_5$ (394.5) Ber. C, 69.96; H, 9.63; Gef. C, 70.16; H, 9.74%. NMR ($CDCl_3$): 5.92 (s, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}}$ = 9 Hz), 4.1 (d, 2H, –O–CH_2–CO, $J_{H_{22}OH}$ = 5.4 Hz), 3.45 (m, 1H, H_3), 3.22 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (q, 1H, H_{10}, $J_{H_{10}H_{17}}$ = 5.4 Hz). 2.94 (t, 1H, OH, $J_{OH,H_{22}}$ = 5.4 Hz), 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 3H, CH_3), 0.99 (d, 3H, $(CH_3)_{18}$, J = 5.4 Hz), 0.8 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.3 Hz), 0.75 (t, 3H, $(CH_2$-$\underline{CH_3})$, J = 7.2 Hz). IR (KBr): 3420 (OH), 1740 (CO-Ester), 1690 (11-CO), 1095 cm^{-1}.

(b) Darstellung aus Dihydropleuromutilin mit Orthoameisensäuremethylester.[1]

8 - *Gylkoyl* - *octahydro* - 4,6,9,10 - *tetramethyl* - 6 - *formyl* - 3*a*,9 - *propano* - 3*aH* - *cyclopentacycloocten* - 1,5(4*H*) - *dion* (**20**)

Pleuromutilin (**19**) wird analog zu **8** ozonisiert. Ausbeute (78%). NMR ($CDCl_3$): 9.7 (s, 1H, CHO), 5.73 (dd, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}}$ = 8.1 Hz, $J_{H_{14}H_{13'}}$ = 1.8 Hz), 4.15 (b, 2H, –O–CH_2–CO), 3.23 (q, 1H, H_{10}, $J_{H_{10}H_{17}}$ = 6.3 Hz), 1.48 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.15 (s, 3H, $(CH_3)_{18}$), 1.2 (d, 3H, $(CH_3)_{17}$, J = 6.3 Hz), 0.75 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.3 Hz). IR (KBr): 3450 (OH), 1735 (CO-Ester, CO-Aldehyd), 1705 (11-CO), 1225, 1090 cm^{-1}.

8 - *Glykoyl* - *octahydro* - 4,6,9,10 - *tetramethyl* - 3*a*,9 - *propano* - 3*aH* - *cyclopentacycloocten* - 1,5(4*H*) - *dion* (**21**)

20 wird analog zu **10** mit einem Äquivalent NaOH in Methanol decarbonyliert. Ausbeute (87%). Schm. 168–169°; $C_{20}H_{30}O_5$ (350.5) Ber, C, 68.54; H, 8.62; Gef. C, 68.42; H, 8.70%. H^1-NMR ($CDCl_3$): 5.81 (d, 1H, H_{14}, $J_{H_{14}H_{13}}$ = 7.2 Hz), 4.14 (d, 2H, H_{22}, $J_{H_{22}OH}$ = 5.4 Hz), 3.25 (q, 1H, H_{10}, $J_{H_{10}H_{17}}$ = 6.3 Hz), 2.44 (t, 1H, OH, $J_{OH,H_{22}}$ = 5.4 Hz), 3.02 (m, 1H, H_{12}), 1.46 (s, 3H, $(CH_3)_{15}$), 1.1 (d, 3H, CH_3, J = 6.3 Hz), 1.01 (d, 3H, CH_3, J = 6.3 Hz), 0.78 (d, 3H, $(CH_3)_{16}$, J = 6.3 Hz). C^{13}-NMR ($CDCl_3$): Signale in der Reihenfolge C-1 bis C-18 und C-21, C-22: 24.6, 34.6, 217.4, 59.1, 41.5, 37.1, 27.0, 29.9, 45.6, 47.7, 217.1, 47.9, 38.5, 74.3, 15.0, 16.0, 12.2, 17.4, 173.4, 61.4. IR (KBr): 3440 (OH), 1730 (CO-Ester, 3-CO), 1710 (11-CO), 1240, 1225, 1105 cm^{-1}.

Danksagung—Den Herren P. Stuchlik und G. Fischer danken wir für ihren unermüdlichen Einsatz und ihre geschickte und sorgfältige Arbeitsweise, die diese Arbeit erst möglich machte. Frau Rabl danken wir für die Zeichnung der Formelbilder. Die Analysen wurden von Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie, die Massenspektren von Herrn Dr. A. Nikiforov und H. Bieler am Organisch-chemischen Institut der Universität Wien ausgeführt.

LITERATUR

[1] 1. Mitteilung: H. Berner, G. Schulz und H. Schneider, *Tetrahedron*, im Druck.
[2] H. Egger und H. Reinshagen, *J. Antibiotics* **29**, 923 (1976).
[3] H. Egger und H. Reinshagen, *Ibid.* **29**, 915 (1976).
[4] D. Arigoni, *Gazz. Chim. Ital.* **92**, 884–901 (1962).
[5] P. Nägeli, Zur Kenntnis des Pleuromutilins, Diss. ETH Nr. 4189 (1968).
[6] H. Berner *et al.*, Unveröffentlichte Ergebnisse.
[7] V. W. Armstrong, N. H. Christi u. R. Ramage, *Tetrahedron Letters* 373 (1975).
[8] D. N. Kirk u. M. P. Hartshorn, *Steroid Reactions* s. 353. Elsevier, Amsterdam (1968).
[9] C. W. Shoppee, M. E. H. Howden, R. W. Killick u. G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* 630 (1959).
[10] H. B. Henbest und T. I. Wrigley, *Ibid.* 4596 (1957).
[11] K. Dalling und D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6612 (1967).