

Gerhard Beck *) und Erika Henseleit **)

Nonactinsäure-Diastereomere und 2-Desmethyl-nonactinsäure-Epimere

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

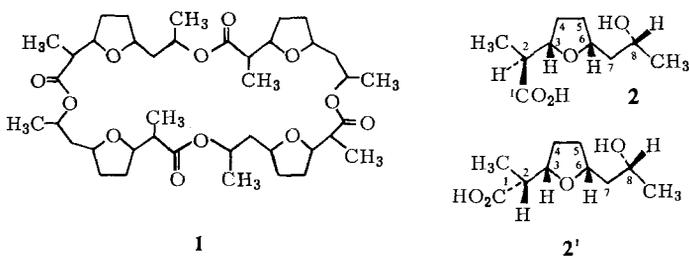
(Eingegangen am 17. Juli 1970)

Ausgehend von dem Furan **3a** gelangt man in vier Reaktionsschritten zur Nonactinsäure **8a**, einem 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuran. — Beim Versuch der Darstellung von Nonactinsäure durch intramolekulare Cyclisierung von **13** entstand neben dem gewünschten Tetrahydrofuran **14** durch Ringerweiterung auch das Tetrahydropyran **15**. Die Umwandlung von **14** + **15** mit Natriumcyanid nach *Kolbe* führte zu den stellungsisomeren Säuren **16** + **17**.

Diastereomers of Nonactin Acid and Epimers of 2-Desmethylnonactin Acid

Nonactin acid **8a** was prepared in only four reaction steps starting from the furan **3a**. — In an attempt to prepare nonactin acid by intramolecular cyclisation of **13**, the tetrahydropyran **15** was obtained in addition to the desired tetrahydrofuran **14**. Treatment of **14** + **15** with sodium cyanide under the conditions of the *Kolbe* reaction led to the formation of the isomeric acids **16** + **17**.

Bei der alkalischen Hydrolyse des Makrotetrolids Nonactin (**1**) erhält man die beiden an C-2 epimeren Säuren Nonactinsäure (**2**) und *epi*-Nonactinsäure (**2'**)¹⁾. Ihre Struktur wurde von *Prelog*, *Gerlach* und Mitarbb.^{1–3)} aufgeklärt.



Nonactin ist optisch inaktiv und in alternierender Verknüpfung aus vier enantiomeren Nonactinsäure-Resten zusammengesetzt^{1–4)}.

*) Neue Anschrift: Dr. G. Beck, Farbwerke Hoechst AG, 6023 Frankfurt a. Main.

**) Neue Anschrift: Dr. E. Henseleit, Deutsches Krebsforschungszentrum, Institut für Biochemie, 69 Heidelberg.

1) J. Dominguez, J. D. Dunitz, H. Gerlach und V. Prelog, *Helv. chim. Acta* **45**, 129 (1962).

2) J. Beck, H. Gerlach, V. Prelog und W. Voser, *Helv. chim. Acta* **45**, 620 (1962).

3) H. Gerlach und V. Prelog, *Liebigs Ann. Chem.* **669**, 121 (1962).

4) B. T. Kilbourn, J. D. Dunitz, L. A. R. Pioda und W. Simon, *J. molecular Biol.* **30**, 559 (1967).

Nonactin und seine Homologen sind aus *Streptomyces*-Kulturen isolierbar^{1-3,5,6}). Die Verbindungen sind in vitro antibiotisch wirksam und haben besonderes Interesse gefunden wegen ihres Ionen-spezifischen Verhaltens beim Ionen-Transport durch biologische Membranen⁷⁻¹²). Die antibiotische Wirksamkeit wurde wegen der schlechten Löslichkeits-Eigenschaften dieser Verbindungen zunächst nicht erkannt⁵).

Es erschien uns deshalb interessant, die Synthese des Nonactin-Grundbausteins, der Nonactinsäure, in Angriff zu nehmen. Diese Verbindung enthält vier asymmetrische C-Atome, von denen C-2 besonders leicht epimerisierbar ist. Zwei Darstellungswege wurden gewählt, in beiden Fällen wurde bewußt auf die stereospezifische Synthese verzichtet. Weg A ist partiell stereoselektiv; Weg B sollte die Möglichkeit bieten, von der gemeinsamen Schlüsselverbindung **14** aus sowohl Nonactinsäure-Diastereomere wie auch die analogen 2-Sulfonsäuren zu synthetisieren.

A) Synthese von Nonactinsäure-Diastereomeren und 2-Desmethyl-nonactinsäure-Epimeren

(bearbeitet von G. Beck)

Nonactinsäure (**2**) und 2-Desmethyl-nonactinsäure sind 2.5-disubstituierte Tetrahydrofuranerivate mit *cis*-Stellung der beiden Substituenten. Da man bei der katalytischen Hydrierung von 5-Alkyl-furan-carbonsäure-(2)-methylestern mit Rhodium auf Aluminiumoxid als Katalysator Tetrahydrofuranerivate mit *cis*-Konfiguration erhält³), sollten Nonactinsäure bzw. die 2-Desmethyl-nonactinsäure durch Hydrierung aus einem geeigneten 2.5-disubstituierten Furanderivat zugänglich sein. Ein ähnlicher Syntheseweg wurde für die Darstellung der 8-Desoxy-nonactinsäure beschrieben¹³).

Bei der Synthese gingen wir davon aus, daß 2-Alkyl-furane leicht in 5-Stellung elektrophil substituiert werden. Dabei können auch α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen als elektrophile Reaktionspartner eingesetzt werden, wenn man in Gegenwart von Bortrifluorid-ätherat als Katalysator arbeitet¹⁴).

Das zur Synthese der 2-Desmethyl-nonactinsäure (**8**) benötigte 2-Methoxycarbonylmethyl-furan (**3**) ist im Handel erhältlich¹⁵) oder wird aus Furfurol dargestellt¹⁶). Das zur Synthese der Nonactinsäure (**8a**) benötigte 2-[1-Methoxycarbonyl-äthyl]-

⁵) R. Corbaz, E. Gäumann, L. Ettlinger, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp V. Prelog und H. Zähler, *Helv. chim. Acta* **45**, 620 (1962).

⁶) K. H. Wallhäuser, G. Huber, G. Neemann, P. Präve und K. Zepf, *Z. Arzneimittelforschung* **14**, 356 (1964).

⁷) Lavinia A. P. Pioda, H. A. Wachter, R. E. Dohner und W. Simon, *Helv. chim. Acta* **50**, 1373 (1967).

⁸) H. K. Wipf, Lavinia A. P. Pioda, Z. Stefanac und W. Simon, *Helv. chim. Acta* **51**, 377 (1968).

⁹) B. C. Pressmann, *Federat. Proc.* **27**, 1283 (1968).

¹⁰) D. C. Tostecon, *Federat. Proc.* **27**, 1269 (1968).

¹¹) G. Eisenmann und S. M. Ciani, *Federat. Proc.* **27**, 1289 (1968).

¹²) G. Eisenmann, *Federat. Proc.* **27**, 1249 (1968).

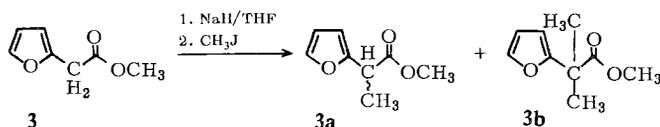
¹³) H. Gerlach und G. Huber, *Helv. chim. Acta* **50**, 2087 (1967).

¹⁴) *Universal Oil Products Co.* (Erf. H. Pines und J. Versely), *Amer. Pat.* 2532515 v. 29. 1. 1947, C. A. **45**, 2982g (1951).

¹⁵) Fluka 1969/70, Best. Nr. 48191.

¹⁶) *Beecham Group Ltd.* (Erf. M. J. Soulal und M. C. Woolford), *Brit. Pat.* 1122658 v. 7. 9. 1968, C. A. **70**, 3831c (1969).

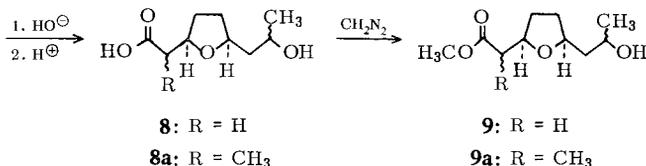
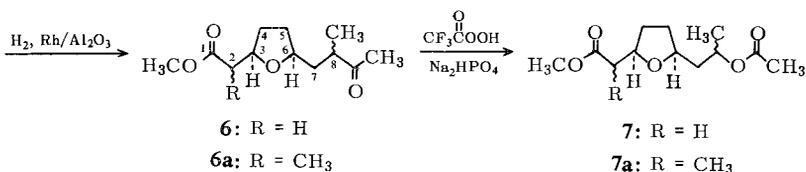
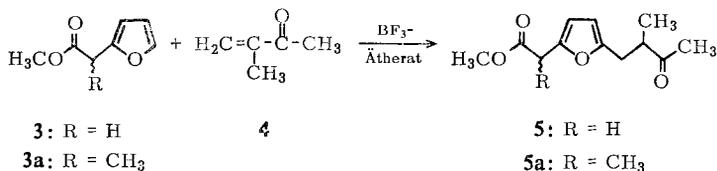
furan (**3a**) kann aus Furyl-(2)-acetonitril nach *Novickij* et al.¹⁷⁾ oder aber, wie wir fanden, in 60proz. Ausb. durch direkte Methylierung des aus **3** und Natriumhydrid in Tetrahydrofuran gebildeten Anions dargestellt werden.



Durch Friedel-Crafts-Alkylierung mit 2-Methyl-buten-(1)-on-(3) (**4**) erhält man aus den Furanen **3** und **3a** die Ketofurane **5** und **5a** (Ausb. 64 bzw. 60%). Durch Hydrierung von **5** und **5a** mit Rhodium/Tonerde-Katalysator¹⁸⁾ in Methanol entstehen die Tetrahydrofuranerivate **6** und **6a**. Diese Verbindungen besitzen gegenüber der 2-Desmethyl-nonactinsäure (**8**) bzw. Nonactinsäure (**8a**) zwei Kohlenstoffatome zuviel. Die verzweigte Seitenkette in 5-Stellung des Furans mußte daher um zwei Kohlenstoffatome verkürzt werden.

Dies gelang durch eine Ketonspaltung mit Trifluorperessigsäure nach *Baeyer-Villiger*.

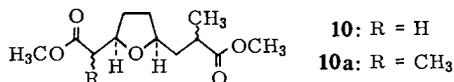
Dazu wurden die am Kohlenstoffatom C-8 bzw. C-2 und C-8 epimeren Tetrahydrofuranketone **6** und **6a** mit der doppelt molaren Menge Trifluorperessigsäure in Methylenechlorid in Gegenwart von Dinatriumhydrogenphosphat als Puffer zu dem Epimerengemisch der Acetate **7** und **7a** oxydiert.



¹⁷⁾ K. J. Novickij, Ch. Gesl', O. V. Ljubinskaja und T. A. Persina, Chim. geterocikličeskich Soedinenij **3**, 411 (1969).

¹⁸⁾ Fluka 1969/70, Best. Nr. 83720.

Die *Baeyer-Villiger*-Reaktion verlief einheitlich, und wir erhielten ausschließlich die Verbindungen **7** bzw. **7a**, nicht dagegen die isomeren Verbindungen **10** bzw. **10a**.



Die Tetrahydrofurylalkyl-Gruppe wandert dabei unter völliger Konfigurations-Erhaltung (Retention)^{19,20}.

Die bei der *Baeyer-Villiger*-Reaktion erhaltenen Esteracetate **7** und **7a** wurden zu den freien Säuren **8** und **8a** verseift. Diese wurden dann mit Diazomethan in die Methylester **9** und **9a** übergeführt, da sich diese destillativ leichter reinigen lassen als die freien Säuren.

Zur Charakterisierung der einzelnen Verbindungen **3–9** bzw. **3a–9a** wurden Elementaranalysen, IR- und NMR-Spektren angefertigt.

Das Gemisch der an C-2 und C-8 epimeren Nonactinsäureester **9a** wurde durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit einer aus Nonactin durch alkalische Hydrolyse¹⁾ und anschließende Veresterung der entstandenen Nonactinsäure mit Diazomethan dargestellten Probe identifiziert. Während die IR-Spektren der Nonactinsäuren übereinstimmten, zeigte sich erwartungsgemäß bei den NMR-Spektren eine Abweichung. Der aus Nonactin dargestellte Methylester besteht aus zwei Epimeren im Verhältnis 1 : 4 (Nonactinsäure- und *epi*-Nonactinsäure-methylester)¹⁾. Durch den wesentlich größeren Anteil des einen Epimeren findet man im NMR-Spektrum des Nonactinhydrolysats nur die beiden Dubletts für die Methylgruppen am Kohlenstoffatom C-2 bzw. C-8 dieses Epimeren bei δ 0–1.23. Für den synthetisch dargestellten Nonactinsäure-methylester (4 Diastereomere) findet man eine stärkere Aufspaltung der Methylgruppen (Tab.).

δ -Werte der Methyl-Protonen bei synthetisch dargestelltem bzw. aus Nonactin erhaltenem Nonactinsäure-methylester (CDCl₃, TMS als innerer Standard)

Protonen	Syntheseprodukt	Nonactinhydrolysat
1-OCH ₃	s, $\delta = 3.67, 3\text{H}$	s, $\delta = 3.67, 3\text{H}$
8-CH ₃ und 2-CH ₃	$\left. \begin{array}{l} \text{d, } J = 7\text{ Hz, } \delta = 1.12 \\ \text{d, } J = 7\text{ Hz, } \delta = 1.17 \\ \text{d, } J = 7\text{ Hz, } \delta = 1.19 \\ \text{d, } J = 7\text{ Hz, } \delta = 1.22 \end{array} \right\} 6\text{H}$	$\left. \begin{array}{l} \text{d, } J = 7\text{ Hz, } \delta = 1.12 \\ \text{d, } J = 7\text{ Hz, } \delta = 1.19 \end{array} \right\} 6\text{H}$

B) Versuche zur Synthese von Nonactinsäure-methylester-Diastereomeren durch intramolekulare Cyclisierung

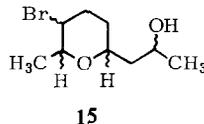
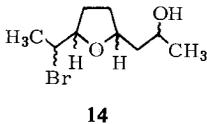
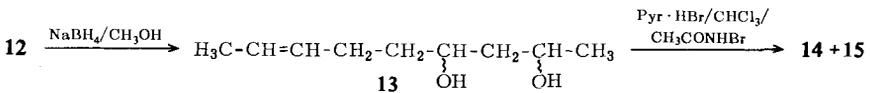
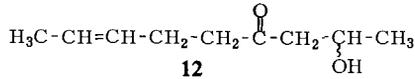
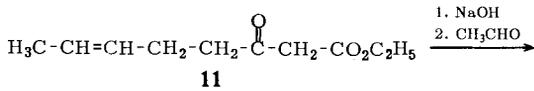
(bearbeitet von E. Henseleit)

Als Schlüsselverbindung zur Synthese von Nonactinsäure-Diastereomeren bzw. deren analogen 2-Sulfonsäuren sahen wir das 2-[1-Brom-äthyl]-5-[2-hydroxy-propyl]-tetrahydrofuran (**14**) an. Zu dessen Darstellung wurde *trans*-Hexen-(4)-oyl-essigsäure-äthylester (**11**) über das Natriumenolat in 8-Hydroxy-6-oxo-nonen-(2) (**12**, Diastereomeren-Gemisch) übergeführt und dieses mit Natriumborhydrid zu den epimeren Diolen **13** reduziert. Die Verbindungen **13** ließen sich durch *N*-Brom-acetamid in Chloroform in Gegenwart von Pyridin

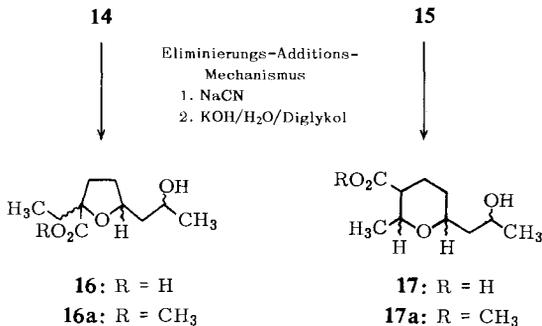
¹⁹⁾ R. B. Turner, J. Amer. chem. Soc. **72**, 878 (1950).

²⁰⁾ K. Mislow und J. Brenner, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2318 (1953).

und katalytischen Mengen Pyridinhydrobromid bei -25° intramolekular alkoxybromieren. Dabei entstanden jedoch neben 80% des gewünschten Tetrahydrofurans **14** durch Ring-erweiterung auch 20% des Tetrahydropyrans **15**.



Die Umsetzungen von **14** + **15** mit überschüssigem Natriumcyanid in *N*-Methyl-pyrrolidon bei 80 bzw. 120° führten zu Gemischen, aus denen wir durch Verseifung und anschließende Veresterung der sauren Reaktionsprodukte mit Diazomethan in mäßigen Ausbeuten Ester-Gemische erhielten, die säulenchromatographisch an Kieselgel (l. c.²⁾) in vier Fraktionen aufgetrennt wurden. Von diesen bestanden zwei aus diastereomeren 2-Äthyl-5-[2-hydroxy-propyl]-2-methoxycarbonyl-tetrahydrofuranen (**16a**), die beiden anderen aus 2-Methyl-6-[2-hydroxy-propyl]-3-methoxycarbonyl-tetrahydropyranen (**17a**).



Alle weiteren Umsetzungen mit dem Gemisch **14** + **15** verliefen ebenfalls unbefriedigend wegen der Schwierigkeit, das sterisch gehinderte und in β -Stellung zu einer Alkoxy-Gruppe stehende Brom-Atom in **14** nucleophil zu substituieren oder durch Magnesium auszutauschen. Wir gaben daher diese Untersuchungen auf.

Herrn Prof. Dr. *H. Bredereck* danken wir für sein reges Interesse sowie für die großzügige Förderung dieser Arbeit. Fräulein *W. Lundt* danken wir für geschickte Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche. Den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Überlassung einer Probe Nonactin.

Beschreibung der Versuche

Die angegebenen Siedepunkte sind nicht korrigiert. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck (0.05–0.20 mm) verwendet. Dünnschichtchromatogramme wurden auf Kieselgel G Merck durchgeführt. Zur präparativen Gaschromatographie wurde ein Gerät Varian 705 verwendet (stat. Phase: 10% Silikongummi ES 30 auf Träger Chromosorb P 60–80 Mesh, Kolonnen-Länge 6 m Pyrexglas, Innendurchmesser 0.7 cm, Kolonnentemp. 180°). Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-IR-Spektrometer Modell 221, die NMR-Spektren mit einem Kernresonanz-Spektrographen Modell A 60 der Fa. Varian Ass. (Tetramethylsilan als innerer Standard) aufgenommen. Die Brechungsindices wurden mit einem Zeiss-Refraktometer gemessen.

2-Methoxycarbonylmethyl-5-[2-acetyl-propyl]-furan (5): Zu 14.0 g (0.1 Mol) *2-Methoxycarbonylmethyl-furan (3)*^{15,16} und 10.1 g (0.12 Mol) *2-Methyl-buten-(1)-on-(3) (4)* gibt man in 10 Min. unter Rühren 0.5 ccm *Bortrifluorid-ätherat*. Dabei steigt die Temp. von 20° auf über 100° an. Man kühlt alsbald auf 60° ab, rührt 1 Stde., setzt nochmals 0.5 ccm *Bortrifluorid-ätherat* zu und erwärmt 1 Stde. auf 50°. Anschließend wird mit 30 ccm 5proz. Natriumcarbonatlösung gewaschen und zweimal mit je 100 ccm Chloroform/Hexan (1 : 2) extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Ausb. 14.3 g (64%) schwach gelbes Öl, Sdp._{0.02} 118°, n_D^{20} 1.4780.

UV (Cyclohexan): λ_{\max} 221 m μ .

IR (fl. kapillar): 1710 (CO-Keton) und 1740/cm (CO-Ester).

NMR (CDCl₃): 8-CH₃ δ 1.11 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); 8-COCH₃ 2.11 (3H, s); 7-H und 8-H 2.4–3.2 (3H, m); 2-H 3.63 (2H, s); 1-OCH₃ 3.69 (3H, s); 4-H und 5-H 5.98 (1H, d) und 6.12 (1H, d). C₁₂H₁₆O₄ (224.2) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.47 H 7.01

An C-8 epimere 2-Methoxycarbonylmethyl-5-[2-acetyl-propyl]-tetrahydrofurane (6): Die Lösung von 11.2 g (50 mMol) **5** in 50 ccm absol. Methanol wird mit 0.2 g 5proz. *Rhodium* auf Tonerde¹⁸ als Katalysator aushydriert (4 Stdn.), der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Ausb. 10.3 g (91%), Sdp._{0.01} 92°, n_D^{20} 1.4556.

IR (fl. kapillar): 1710 (CO-Keton) und 1740/cm (CO-Ester).

NMR (CDCl₃): 8-CH₃ δ 1.11 (3H, d, $J = 7$ Hz); 4-H, 5-H, 7-H und 8-H 1.0–2.1 (7H, m); 8-COCH₃ 2.13 (3H, s); 2-H 2.52 (2H, d); 1-OCH₃ 3.68 (3H, s); 3-H und 6-H 3.7–4.5 (2H, m)

C₁₂H₂₀O₄ (228.3) Ber. C 63.13 H 8.83 Gef. C 62.83 H 9.02

An C-8 epimere 2-Methoxycarbonylmethyl-5-[2-acetoxy-propyl]-tetrahydrofurane (7): 9.1 g (40 mMol) des Gemisches der *epimeren Ketone 6* werden innerhalb von 10 Min. zu einer Aufschlammung von 30.0 g wasserfreiem *Dinatriumhydrogenphosphat* in einer Lösung von 80 mMol *Trifluorperessigsäure* (dargestellt aus 3.4 g 80proz. *Wasserstoffperoxid* und 28.0 g *Trifluoressigsäureanhydrid* in eisgekühltem Methylenchlorid) in 150 ccm absol. Methylenchlorid gegeben. Die Lösung, die dabei zum Sieden kommt, erhitzt man über Nacht unter Rühren und Rückfluß. Nach dem Abkühlen filtriert man von den Salzen ab und schüttelt das Filtrat dreimal mit je 50 ccm 5proz. Natriumcarbonatlösung aus. Die nunmehr neutral reagierende Methylenchloridlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Ausb. 7.6 g (76%), Sdp._{0.03} 117–118°, n_D^{20} 1.4466.

IR (fl. kapillar): 1740 (CO-Ester) und 1788/cm (CO-Acetat).

NMR (CDCl₃): 8-CH₃ δ 1.24 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); 4-H, 5-H, 7-H und 8-H 1.0–2.3 (7H, m); 8-COCH₃ 2.00 (3H, s); 2-H 2.52 (2H, d); 1-OCH₃ 3.68 (3H, s); 3-H und 6-H 4.1 (1H, m) und 5.0 (1H, m).

C₁₂H₂₀O₅ (244.3) Ber. C 59.00 H 8.25 Gef. C 59.22 H 8.24

An C-8 epimere 2-Methoxycarbonylmethyl-5-[2-hydroxy-propyl]-tetrahydrofurane (9): Die Lösung von 7.3 g (30 mMol) der Acetate 7 in 40 ccm Methanol gibt man zu einer Lösung von 5.4 g Kaliumhydroxid in 50 ccm Wasser und erhitzt 2 1/2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen bringt man unter Eiskühlung mit 5proz. Schwefelsäure auf pH 2, extrahiert danach sofort fünfmal mit je 50 ccm Chloroform, trocknet die Extrakte über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Als Rückstand erhält man das C-8-Epimerengemisch der 2-Desmethyl-nonactinsäuren (8). Dieses wird mit einer Lösung von 50 mMol Diazomethan in absol. Äther versetzt, der Ansatz nach 1 Stde. eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Ausb. 4.7 g (78%), Sdp._{0.08} 118–119°, n_D^{20} 1.4560.

IR (fl. kapillar): 1740 (CO-Ester) und 3300–3600/cm (OH).

NMR (CDCl₃): 8-CH₃ δ 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); 4-H, 5-H und 7-H 1.35–2.38 (6H, m); 2-H 2.57 (2H, d); 8-H 3.2–3.6 (1H, m); 1-OCH₃ 3.68 (3H, s); 8-OH, 6-H und 3-H 3.7–4.6 (3H, m).

C₁₀H₁₈O₄ (202.3) Ber. C 59.38 H 8.97 Gef. C 59.48 H 9.04

2-[1-Methoxycarbonyl-äthyl]-furan (3a): Zu einer Suspension von 12.0 g (0.51 Mol) Natriumhydrid in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren langsam eine Lösung von 42.0 g (0.3 Mol) 2-Methoxycarbonylmethyl-furan (3)^{15,16} in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran, wobei das Gemisch zum Sieden kommt. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß, läßt abkühlen, gibt unter Kühlung langsam 84.6 g (0.6 Mol) Methyljodid in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran zu und erhitzt noch 1 Stde. unter Rückfluß, wobei sich Natriumjodid als weißes Pulver abscheidet. Man versetzt die abgekühlte Lösung zunächst mit wenig Äthanol, dann mit wäbrigem Äthanol, um evtl. noch vorhandenes Natriumhydrid zu zerstören, entfernt anschließend das Tetrahydrofuran i. Vak., fügt 100 ccm Wasser und 200 ccm Äther zu, trocknet die Äther-Schicht über Magnesiumsulfat, entfernt den Äther und destilliert den Rückstand i. Vak. Ausb. 39.3 g farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₂ 80°, n_D^{20} 1.4616, ein Gemisch aus 60% 3a und 40% 3b. Es wird durch präp. Gaschromatographie getrennt. Ausb. an 3a 19.6 g (43%), Sdp.₁₂ 80°, n_D^{20} 1.4610.

IR (fl. kapillar): 1740/cm (CO-Ester).

NMR (CDCl₃): CH-CH₃ δ 3.83 (1H, qu, $J = 7$ Hz); Furyl-CH 6.25 (2H, m); Furyl-CH 7.32 (1H, m).

C₈H₁₀O₃ (154.1) Ber. C 62.32 H 6.54 Gef. C 62.43 H 6.56

Die Darstellung der an C-2 und C-8 epimeren Nonactinsäure-methylester (2-[1-Methoxycarbonyl-äthyl]-5-[2-hydroxy-propyl]-tetrahydrofurane) (9a, s. unten) erfolgte nach den obigen Vorschriften.

2-[1-Methoxycarbonyl-äthyl]-5-[2-acetyl-propyl]-furan (5a): Darstellung wie bei 5, Ansatz: 15.4 g (0.1 Mol) 2-[1-Methoxycarbonyl-äthyl]-furan (3a), 10.1 g (0.12 Mol) 2-Methyl-buten-(1)-on-(3) (4), 0.5 ccm + 0.5 ccm Bortrifluorid-ätherat. Ausb. 14.2 g (60%), Sdp._{0.1} 139 bis 141°, n_D^{20} 1.4748.

IR (fl. kapillar): 1712 (CO-Keton) und 1740/cm (CO-Ester).

NMR (CDCl₃): 8-CH₃ δ 1.05 (3H, d, $J = 6$ Hz); 2-CH₃ 1.42 (3H, d, $J = 7$ Hz); 8-COCH₃ 2.08 (3H, s); 7-H und 8-H 2.2–2.3 (3H, m); 1-OCH₃ 3.62 (3H, s); 2-H 3.35–4.00 (1H, qu); 4-H und 5-H 5.92 (2H, m).

C₁₃H₁₈O₄ (238.3) Ber. C 65.53 H 7.61 Gef. C 65.61 H 7.80

Epimere 2-[1-Methoxycarbonyl-äthyl]-5-[2-acetyl-propyl]-tetrahydrofurane (6a): Analog **6**, Ansatz: 11.9 g (50 mMol) **5a**, 0.2 g 5proz. *Rhodium* auf Tonerde, 50 ccm absol. Methanol. Ausb. 10.8 g (89%), Sdp._{0.1} 136–139°, n_D^{20} 1.4551.

IR (fl. kapillar): 1714 (CO-Keton) und 1740/cm (CO-Ester).

NMR (CDCl₃): 8-CH₃ δ 1.05 (3H, d, $J = 7$ Hz); 2-CH₃ 1.18 (3H, d, $J = 7$ Hz); 8-COCH₃ 2.12 (3H, s); 4-H, 5-H, 7-H und 8-H 1.3–2.2 (7H, m); 2-H 2.54 (1H, Quintuplett, $J = 7$ Hz); 1-OCH₃ 3.64 (3H, s).

C₁₃H₂₂O₄ (242.3) Ber. C 64.44 H 9.15 Gef. C 64.23 H 9.10

Epimere 2-[1-Methoxycarbonyl-äthyl]-5-[2-acetoxy-propyl]-tetrahydrofurane (7a): Wie bei **7**, Ansatz: 9.7 g (40 mMol) **6a**, 30.0 g wasserfreies *Dinatriumhydrogenphosphat*, 3.4 g 80proz. *Wasserstoffperoxid* und 28.0 g *Trifluoressigsäureanhydrid* in 50 ccm absol. Methylenchlorid. Ausb. 7.1 g (73%), Sdp._{0.03} 105–106°, n_D^{20} 1.4457.

IR (fl. kapillar): 1740 (CO-Ester) und 1788/cm (CO-Acetat).

NMR (CDCl₃): 8-CH₃ δ 1.11 (3H, d, $J = 7$ Hz); 2-CH₃ 1.13 (3H, d, $J = 6$ Hz); 4-H, 5-H und 7-H 1.3–2.0 (6H, m); 8-COCH₃ 2.00 (3H, s); 2-H 2.54 (1H, Quintuplett); 1-OCH₃ 3.67 (3H, s); 8-H 3.7–4.0 (1H, m); 3-H und 6-H 4.0 (1H, m) und 5.0 (1H, m).

C₁₃H₂₂O₅ (258.3) Ber. C 60.44 H 8.59 Gef. C 59.88 H 8.44

Epimere 2-[1-Methoxycarbonyl-äthyl]-5-[2-hydroxy-propyl]-tetrahydrofurane (an C-2 und C-8 epimere Nonactinsäure-methylester) (9a): Wie bei **9**, Ansatz: 6.4 g (25 mMol) **7a**, 40 ccm Methanol, 5.0 g *Kaliumhydroxid* in 50 ccm Wasser, 40 mMol *Diazomethan* in 50 ccm absol. Äther. Ausb. 3.7 g (70%), Sdp._{0.025} 95°, n_D^{20} 1.4550 (Lit.¹⁾; Sdp._{0.01} 85°.

IR (fl. kapillar): 1740 (CO-Ester) und 3300–3600/cm (OH).

NMR (CDCl₃): Den Bereich δ 0–1.25 vergleiche man im allgemeinen Teil. — 4-H, 5-H und 7-H 1.35–2.21 (6H, m); 2-H 2.54 (1H, Quintuplett, $J = 7$ Hz); 8-H 3.0–3.6 (1H, m); 1-OCH₃ 3.67 (3H, s); 8-OH, 3-H und 6-H 3.75–4.50 (3H, m).

C₁₁H₂₀O₄ (216.2) Ber. C 61.09 H 9.32 Gef. C 60.89 H 9.48

trans-Hexen-(4)-oyl-essigsäure-äthylester (11): 97.5 g (0.75 Mol) *Acetessigsäure-äthylester* werden nach I. c.²¹⁾ mit 100.5 g (0.76 Mol) *trans-Hexen-(4)-säurechlorid*²²⁾ acyliert und das erhaltene Rohprodukt mit einer Lösung von 19.8 g (0.86 g-Atom) *Natrium* in 410 ccm absol. *Methanol* gespalten. Nach üblicher Aufarbeitung wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 85.6 g (62%), Sdp._{0.2} 56–60°, n_D^{20} 1.4503 (Lit.²³⁾; Sdp.₁₅ 143°.

trans-8-Hydroxy-6-oxo-nonen-(2) (12, Diastereomeren-Gemisch): 36.0 g (0.19 Mol) **11** werden unter Köhlen auf 15° langsam mit einem geringen Überschuß an 3proz. *Natronlauge* versetzt und dann 7 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Durch Ausschütteln mit Petroläther werden Spuren nicht hydrolysierten Esters entfernt. Die auf pH 8.5 eingestellte Lösung des *Natriumsalzes* wird tropfenweise unter Rühren und Köhlen auf 10° mit 25.0 g (0.57 Mol) frisch dest. *Acetaldehyd* versetzt. Man läßt auf Raumtemp. kommen und erwärmt 4 Stdn. auf 35°. Mit der berechneten Menge konz. *Salzsäure* wird auf pH 4 eingestellt, mit Natriumchlorid gesättigt und zur vollständigen Decarboxylierung 30 Min. auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das abgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen und die wäßrige Phase einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert. Das Rohprodukt läßt sich säulenchrom-

²¹⁾ Organikum, 3. Aufl., S. 438, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin-Ost 1964.

²²⁾ E. N. Eccot und R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] 1929, 2163.

²³⁾ S. H. Harter, J. chem. Soc. [London] 1946, 892.

matographisch an 300 g Kieselgel (nach l. c.²⁴⁾ mit Methanol partiell deaktiviert) reinigen. Die polaren Reaktionsprodukte werden mit Petroläther (60–70°)/Chloroform (10 : 1) eluiert, das *Ketol* **12** mit Chloroform. Ausb. an **12** 12.3 g (41 %), n_D^{20} 1.4571, R_F (CHCl₃/Aceton 6 : 1) 0.65.

IR (fl. kapillar): 3460 (OH), 1710 (C=O) und 1640/cm (C=C).

C₉H₁₆O₂ (156.2) Ber. C 69.19 H 10.32 Gef. C 68.72 H 10.62

trans-6,8-Dihydroxy-nonen-(2) (**13**, Diastereomeren-Gemisch): Zur Lösung von 33.14 g (0.20 Mol) **12** in 350 ccm Methanol läßt man unter Rühren und Kühlen auf 20° schnell eine Lösung von 4.9 g (0.13 Mol) *Natriumborhydrid* in Methanol tropfen. Anschließend rührt man noch 30 Min. bei Raumtemp., rotiert das Methanol ab, versetzt den Rückstand mit 200 ccm *Wasser* und erhitzt unter Rückfluß 15 Min. auf 100°. Nach Abkühlen wird mit Natriumchlorid gesättigt, mit Äther ausgeschüttelt, der Äther neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers i. Vak. Ausb. 30.7 g (91.5 %), Sdp._{0.07} 92–97°, n_D^{20} 1.4594, R_F (CHCl₃/Aceton 6 : 1) 0.27/0.33 (Diastereomeren-Gemisch).

IR (fl. kapillar): 3370 (OH) und 1640/cm (C=C).

C₉H₁₈O₂ (158.2) Ber. C 68.31 H 11.46 Gef. C 68.25 H 11.49

2-[1-Brom-äthyl]-5-[2-hydroxy-propyl]-tetrahydrofuran (**14**) und 3-Brom-2-methyl-6-[2-hydroxy-propyl]-tetrahydropyran (**15**): Zu einer Lösung von 15.1 g (95 mMol) **13** und 9.6 g (0.12 Mol) wasserfreiem *Pyridin* in 120 ccm absol. Chloroform gibt man bei –25° 0.25 ccm *HBr*-gesättigten Tetrachlorkohlenstoff, anschließend innerhalb 1.5 Stdn. 16.5 g (0.12 Mol) 98proz. *N*-Brom-acetamid in 480 ccm Chloroform, hält noch 10 Stdn auf –25° und wäscht mit wäßriger Natriumsulfit-Lösung und zuletzt mit verd. Salzsäure. Dann wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. an **14** + **15** 12.4 g (92%) Isomergemisch, n_D^{20} 1.4870. Zur Analyse wurde eine Probe chromatographiert (Kieselgel Merck PK₂₅₄₊₃₆₈, 2 mm Schichtdicke, CHCl₃/Aceton 6 : 1), R_F 0.78/0.73.

IR (fl. kapillar): 3430 (OH), 1080 (C–O–C) und 1075/cm (C–O–C).

C₉H₁₇BrO₂ (237.1) Ber. C 45.48 H 7.23 Br 33.70 Gef. C 45.41 H 7.08 Br 33.42

2-Äthyl-5-[2-hydroxy-propyl]-2-carboxy-tetrahydrofuran (**16**) und 2-Methyl-6-[2-hydroxy-propyl]-3-carboxy-tetrahydropyran (**17**): 3.0 g (12.66 mMol) Gemisch **14** + **15** werden in 60 ccm wasserfreiem *N*-Methyl-pyrrolidon mit 0.90 g (18.36 mMol) wasserfreiem *Natriumcyanid* 3 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 300 ccm *Wasser* gegossen, mehrere Male mit Chloroform ausgeschüttelt, der Extrakt mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand 24 Stdn. i. Ölpumpenvak. getrocknet. Ausb. 1.8 g. Zur annähernden Bestimmung des Gehalts an *Nitril* wurde eine N-Bestimmung durchgeführt,

C₁₀H₁₇NO₂ Ber. N 7.65 Gef. N 3.55

entsprechend einem Nitril-Gehalt von 46.5%. Das rohe Nitril-Gemisch wird mit einer Lösung von 2 g *Kaliumhydroxid*, 2 ccm *Wasser* und 14 ccm *Diglykol* versetzt, unter Stickstoff 12 Stdn. bei 120° gehalten, das Gemisch mit 60 ccm *Wasser* verdünnt und mit 20proz. *Schwefelsäure* angesäuert. Nach Sättigung mit Natriumchlorid wird intensiv mit Äther ausgeschüttelt, der Extrakt mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand i. Ölpumpenvak. destilliert. Ausb. 0.86 g (33 %), Sdp._{0.1} 130–140° (Bad-Temp.).

C₁₀H₁₈O₄ (202.2) Ber. C 59.38 H 8.97 Gef. C 59.93 H 9.02

²⁴⁾ B. Weiß, J. biol. Chemistry **223**, 525 (1956).

2-Äthyl-5-[2-hydroxy-propyl]-2-methoxycarbonyl-tetrahydrofuran (**16a**) und 2-Methyl-6-[2-hydroxy-propyl]-3-methoxycarbonyl-tetrahydropyran (**17a**) (Diastereomere): 0.7 g des Säuregemisches **16** + **17** werden mit einem geringen Überschuß ätherischer *Diazomethan*-Lösung 2 Stdn. stehengelassen. Nach Filtrieren und Abrotieren des Lösungsmittels wird 1 Stde. i. Ölpumpenvak. getrocknet. Ausb. 0.71 g (94%), Sdp._{0.3} 95–100° (Bad-Temp.).

C₁₁H₂₀O₄ (216.3) Ber. C 61.09 H 9.32 Gef. C 61.21 H 9.26

0.5 g Ester-Gemisch ergaben, an 50 g Kieselgel unter Elution mit Benzol/Essigester (3 : 1)¹¹ säulenchromatographisch getrennt, folgende Fraktionen (*R_F*-Werte im System Benzol/Essigester 1 : 1¹¹, authentischer Nonactinsäure-methylester als Referenz-Substanz): 20 mg A, *R_F* 0.41; 150 mg B, *R_F* 0.37; 110 mg C, *R_F* 0.34; 120 mg D, *R_F* 0.30. Nach den NMR-Spektren sind A und C diastereomere Ester **16a**, B und D diastereomere Ester **17a**. Aus der Integration der Singulets der Methoxyl-Protonen des nicht aufgetrennten Gemisches ergibt sich, daß die Ester **16a** zu 35% im Gemisch vorliegen. Gesamt-Ausb., bezogen auf das Ausgangsprodukt **14** + **15** (12.7 mMol): 11% **16a**, 21% **17a**.

NMR (CCl₄): **16a** (A): δ 0.89 (3H, t); 1.12 (3H, d, *J* = 6 Hz); 1.25–2.55 (8H); 3.72 (3H, s); 3.75–4.32 (2H). — **16a** (C): δ 0.88 (3H, t); 1.16 (3H, *J* = 6 Hz); 3.70 (3H, s). — **17a** (B): δ 1.05 (3H, d, *J* = 6 Hz); 1.07 (3H, d, *J* = 7 Hz); 1.25–2.7 (7H); 3.64 (3H, s); 3.75–4.35 (3H). — **17a** (D): δ 1.13 (3H, d, *J* = 7 Hz); 1.05 (3H, d, *J* = 6 Hz); 3.65 (3H, s).

[250/70]