

## Hochstereoselektive Totalsynthese des Nonactins<sup>1–3)</sup>

Ulrich Schmidt\*, János Gombos, Ernst Haslinger und Hans Zak

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,  
Währinger Straße 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 27. November 1975

Beginnend mit (*S*)-Propylenoxid werden die beiden enantiomeren Nonactinsäure-methylester **7a** und **7b** bzw. die entsprechenden Benzylester **7α** und **7β** aufgebaut. Durch nucleophile Esterbildung aus Tosylester und Kaliumcarboxylat unter Waldenscher Umkehr gelang es, den „Diester“ **14** aus zwei enantiomeren Nonactinsäuren und den „Tetraester“ **18** aus den alternierend angeordneten enantiomeren Nonactinsäuren zu synthetisieren. Ringschluß des „Tetraesters“ führte zum Nonactin.

### Highly Stereoselective Total Synthesis of Nonactin<sup>1–3)</sup>

Starting with (*S*)-propylene oxide both enantiomeric methyl nonactinates **7a** and **7b**, and the corresponding benzyl esters **7α** and **7β** have been synthesized. The „diester“ **14**, consisting of the two enantiomeric nonactinic acids has been constructed via nucleophilic reaction of the potassium carboxylate and the *p*-toluenesulfonate using Walden inversion. In a similar way the „tetraester“ **18** with alternating arrangement of the nonactinic acids was formed. Ring closure of the latter gave nonactin.

In der Reihe der Antibiotika mit Makrolidstruktur<sup>4)</sup> sind bisher nur wenige Totalsynthesen durchgeführt worden. Die 12- und 14gliedrigen Lactone mit einem Asymmetrie-

<sup>1)</sup> Bereits kurz mitgeteilt: <sup>1a)</sup> J. Gombos, E. Haslinger, A. Nikiforov, H. Zak und U. Schmidt, Monatsh. Chem. **106**, 1043 (1975). – <sup>1b)</sup> J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak und U. Schmidt, Tetrahedron Lett. **1975**, 3391.

<sup>2)</sup> Synthesen der optisch aktiven Nonactinsäuren wurden bereits kurz mitgeteilt: <sup>2a)</sup> J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak und U. Schmidt, Monatsh. Chem. **106**, 219 (1975). – <sup>2b)</sup> H. Zak und U. Schmidt, Angew. Chem. **87**, 454 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 432 (1975).

<sup>3)</sup> Kurz nach unserer vorläufigen Mitteilung über den hochstereoselektiven Aufbau des Nonactins<sup>1b)</sup> erschien eine vorläufige Mitteilung von H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann und S. Servi (Helv. Chim. Acta **58**, 2036 (1975), in der eine unspezifische, statistische Nonactinsynthese aus racemischer Nonactinsäure – die wohl aus natürlichem Nonactin gewonnen war – beschrieben wird. Nach statistischer Überlegung kann aus vier Molekülen racemischer Nonactinsäure ein linearer Tetraester nur als Mischung aus acht Diastereomerenpaaren gebildet werden. Beim Ringschluß vermindert sich die Zahl auf vier (Racemate bzw. Mesoformen). Aus dem Ringschlußprodukt wurden drei der möglichen vier diastereomeren Tetrolide isoliert im Verhältnis 1 : 5 : 2, wobei sich letzterer als Nonactin erwies.

<sup>4)</sup> Als Makrolide hat man ursprünglich eine kleine Gruppe von Antibiotika aus Aktinomycetenstämmen mit einem makrocyclischen Lactonring und einem glycosidisch gebundenen basischen Zucker bezeichnet. Dieser Name wurde im Laufe der Zeit aber auf die verschiedensten Pilz- und Bakterienmetaboliten mit einem makrocyclischen Lactonring ausgedehnt. Neuere Zusammenfassungen: <sup>4a)</sup> W. Keller-Schierlein, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **30**, 313 (1973). – <sup>4b)</sup> W. Keller-Schierlein und H. Gerlach, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **26**, 161 (1968).

zentrum Curvularin<sup>5)</sup> und Zearalenon<sup>6)</sup> wurden zuerst aufgebaut; die entsprechenden Hydroxysäuren hat man mit Trifluoacetanhydrid lactonisiert. — Die aus jeweils zwei gleichartigen (auch der gleichen Konfiguration) Hydroxysäuren gebildeten 16gliedrigen Diolid-Antibiotika mit je zwei Asymmetriezentren Pyrenophorin<sup>7)</sup> und Vermiculin<sup>8)</sup> wurden 1972 und 1975 synthetisiert. Man erhielt bei der Ringschlußreaktion eine Mischung aus Racemat und Meso-Verbindung, die getrennt wurde. Den Ring beim Pyrenophorin hat *Raphael* mit Hilfe der Carbonyldiimidazol-Methode geschlossen. *Corey* benutzte zur Bildung des Lactonringes im Vermiculin die von ihm entwickelte „Pyridylthiolester-Methode“.

Höhepunkt der Makrolid-Synthese ist bis jetzt der Aufbau des 12gliedrigen Methymycins mit 6 Asymmetriezentren im Lactonring durch *Masamune*<sup>9)</sup>. Damit wurde die erste Synthese eines Makrolids mit einem glycosidisch gebundenen basischen Zucker verwirklicht. Den Ringschluß der Hydroxysäure zum Aglycon des Methymycins erreichte die japanisch-kanadische Arbeitsgruppe durch  $\text{Hg}^{++}$ -Aktivierung des *tert*-Butylthiolesters. — Wir beschreiben im folgenden die gezielte Totalsynthese des 32gliedrigen Tetrolids Nonactin mit sechzehn asymmetrischen Kohlenstoffatomen, über den systematischen Aufbau des „Tetraesters“ mit alternierend angeordneter links- und rechtsdrehender Nonactinsäure<sup>3)</sup>. Die hier beschriebene Methode sollte — bei Verwendung der entsprechenden Epoxide — ohne weiteres zum gezielten Aufbau sämtlicher Makrotetrolide der Nonactin-Gruppe geeignet sein.

Nonactin wurde zuerst von *Prelog, Keller-Schierlein* et al. als Metabolit von Aktinomyzetenstämmen isoliert<sup>10)</sup>. In der Folge haben auch andere Forschungsgruppen dieses Makrotetrolid und seine Methylhomologen in Kulturfiltraten anderer Stämme aufgefunden<sup>4b)</sup>. In einer Reihe brillanter Arbeiten hat die *Prelogsche* Arbeitsgruppe die Struktur des Nonactins als Tetrolid aus je zwei Molekülen linksdrehender und rechtsdrehender Nonactinsäure bestimmt<sup>11)</sup>. Auch die Konstitutions- und Konfigurationsaufklärung der Nonactinsäure ist eine Leistung der Züricher Arbeitsgruppe<sup>12)</sup>. Die alternierende Anordnung linksdrehender und rechtsdrehender Nonactinsäure im Makrotetrolid wurde röntgenographisch bestimmt. Nonactin bildet Komplexe mit Alkalimetallionen. Es ist der erste in der Natur aufgefundene „Crown-Äther“.

## Synthese der racemischen Nonactinsäure

Voraussetzung zur Synthese des Tetrolids war ein rationeller Aufbau der rechtsdrehenden und der linksdrehenden Nonactinsäure. Da uns weder größere Mengen racemischer Nonactinsäure aus der Hydrolyse des Naturstoffes zur Verfügung standen, noch eine

<sup>5)</sup> P. M. Baker, B. W. Bycroft und J. C. Roberts, J. Chem. Soc. (London) C 1967, 1913.

<sup>6)</sup> D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber und N. L. Wender, Tetrahedron 24, 2443 (1968).

<sup>7)</sup> E. W. Calvin, T. A. Purcell und R. A. Raphael, J. C. S. Chem. Commun. 1972, 1031.

<sup>8)</sup> E. J. Corey, H. C. Nicolaou und T. Toru, J. Amer. Chem. Soc. 97, 2287 (1975).

<sup>9)</sup> S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, C. O. Spessard, P. E. Georghiou und G. S. Bates, J. Amer. Chem. Soc. 97, 3512 (1975).

<sup>10)</sup> R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog und H. Zähler, Helv. Chim. Acta 38, 1445 (1955).

<sup>11)</sup> <sup>11a)</sup> J. Dominguez, J. D. Dunitz, H. Gerlach und V. Prelog, Helv. Chim. Acta 45, 129 (1962). —

<sup>11b)</sup> J. Beck, H. Gerlach, V. Prelog und M. Voser, Helv. Chim. Acta 45, 620 (1962).

<sup>12)</sup> H. Gerlach und V. Prelog, Liebigs Ann. Chem. 669, 121 (1963).

Spaltung der racemischen Nonactinsäure in die Antipoden bekannt war, haben wir zunächst eine Synthese für die racemische Nonactinsäure ausgearbeitet, die sinngemäß mit einem gut zugänglichen, optisch aktiven Ausgangsmaterial auch zum Aufbau der optisch aktiven Nonactinsäuren geeignet war. Ausgehend vom Äthylester der (*S*)-Milchsäure konnte schließlich linksdrehender Nonactinsäureester hergestellt werden<sup>2a)</sup>. Ein Diastereomeres im Endprodukt ließ sich mit Hilfe einer Waldenschen Umkehr in den rechtsdrehenden Nonactinsäureester umwandeln, so daß ausgehend von *einem* optisch aktiven Ausgangsmaterial *beide* Antipoden der Nonactinsäure zugänglich waren<sup>2b)</sup>.

Bisher sind zwei Arbeiten über die Synthese der racemischen Nonactinsäure bekannt, aber weder die Synthese von Beck<sup>13)</sup>, die ein nicht getrenntes Diastereomerenmisch liefert, noch die von Gerlach und Wetter<sup>14)</sup> sind für die Herstellung genügender Mengen Nonactinsäure zum Nonactinaufbau geeignet. Die Schweizer Autoren haben im Endprodukt zwar eine Diastereomerenentrennung durchgeführt, es ist aber im Verlauf der Synthese praktisch keine Stereoselektivität zu erkennen, und die Ausbeuten sind gering, da schon die zweite und dritte Stufe – zur Einführung der Carbonsäureseitenkette – nur in einer Gesamtausbeute von 27% gelingen.

Nonactinsäureester<sup>15)</sup> **7a, b** hat vier asymmetrische C-Atome (2,3,6,8). Die Zahl der Diastereomerenpaare beträgt infolgedessen acht. Auch die von uns schon kurz publizierte Synthese verläuft über ein Furanderivat – den Tetradehydrononactinsäure-methylester **6** –, der erst in letzter Stufe katalytisch hydriert wird. Da die Wasserstoffaufnahme am Furankern streng *cis* erfolgt<sup>12)</sup>, vermindert sich dadurch die Zahl der Diastereomerenpaare auf vier.

Reaktion von Furyllithium mit Propylenoxid lieferte ausschließlich den sekundären Alkohol **1**. Damit ist die spätere hydroxylhaltige Seitenkette der Nonactinsäure gebildet. Den Aufbau der Propionsäurekette am Furankern leitete eine Aldehydsynthese nach *Vilsmeier* ein zum Furanaldehyd **3**, aus dem mittels *Wittig*-Reaktion die Vinylverbindung **4** zugänglich war. Oxo-Reaktion am Rhodiumphosphinkatalysator bildete aus dem Olefin ausschließlich den verzweigten Aldehyd **5**. Die hohe Selektivität ist auffallend und noch größer als bei der Bildung von Hydratropaaldehyd neben Phenylpropionaldehyd (9:1) aus Styrol<sup>16)</sup>. Sie wird offenbar von einer durch das Gesamtmolekül bestimmten Orientierung am Katalysator hervorgerufen. Die Oxo-Reaktion mit Vinylfuran ergibt nämlich wie bei Styrol ein Gemisch, was auf einen entscheidenden Einfluß der zweiten Seitenkette auf den räumlichen Ablauf dieser Reaktion schließen läßt.

Aus dem Aldehyd **5** erhielt man durch Silberoxid-Oxidation das Gemisch zweier diastereomerer Tetradehydrononactinsäuren, das mit Diazomethan zum Diastereomerenmisch der beiden Methylester umgesetzt wurde. Weder auf der Dünnschichtplatte noch in den NMR-Spektren war jedoch das Vorliegen eines Diastereomerenmisches zu erkennen. Die katalytische *cis*-Hydrierung am Rhodiumkatalysator führte zum Gemisch

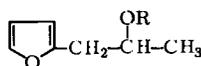
<sup>13)</sup> G. Beck und E. Henseleit, Chem. Ber. **104**, 21 (1971).

<sup>14)</sup> H. Gerlach und H. Wetter, Helv. Chim. Acta **57**, 250 (1974).

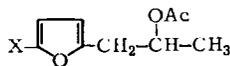
<sup>15)</sup> Weder in den Formelbildern noch im experimentellen Teil sind der Einfachheit halber die Bezeichnungen der racemischen Verbindungen zu finden, sondern nur die für die optisch aktiven. Z. B. wird mit **7a** linksdrehender und mit **7b** rechtsdrehender Nonactinsäure-methylester bezeichnet. **7a, b** ist infolgedessen racemischer Nonactinsäure-methylester.

<sup>16)</sup> I. Ogata und Y. Ikeda, Chem. Lett. **1972**, 487.

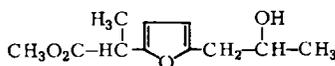
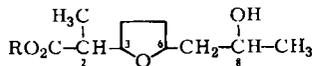
der vier Diastereomerenpaare<sup>15)</sup>: *racem.* Nonactinsäure-methylester **7a,b**, *racem.* 2-*epi*-Nonactinsäure-methylester **8a,b**, *racem.* 8-*epi*-Nonactinsäure-methylester **9a,b** und *racem.* 2-*epi*-8-*epi*-Nonactinsäure-methylester **10a,b**. Für die weitere Arbeit war die präparative Trennung, die Zuordnung und die analytische Erfassung der Diastereomeren entscheidend. Darüber wird, soweit unsere Ergebnisse über die Befunde der Schweizer Autoren hinausgehen, im folgenden Kapitel berichtet.



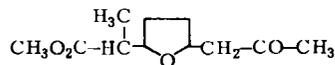
	R
<b>1</b>	H
<b>2</b>	Ac



	X
<b>3</b>	-CHO
<b>4</b>	-CH=CH <sub>2</sub>
<b>5</b>	-CH-CH <sub>3</sub>   CHO

**6**

**a** bzw. **b**: R = CH<sub>3</sub>  
**α** bzw. **β**: R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



<b>11</b>	2 R, 3 R, 6 S + 2 S, 3 S, 6 R
<b>12</b>	2 S, 3 R, 6 S + 2 R, 3 S, 6 R

	Isomere <sup>22)</sup> des (-)-Nonactinsäureesters				Isomere <sup>22)</sup> des (+)-Nonactinsäureesters			
	Konfiguration				Konfiguration			
	C-2	C-3	C-6	C-8	C-2	C-3	C-6	C-8
<b>7a</b> bzw. <b>α</b>	R	R	S	S				
<b>7b</b> bzw. <b>β</b>					S	S	R	R
<b>8a</b> bzw. <b>α</b>	S	R	S	S				
<b>9a</b> bzw. <b>α</b>	R	R	S	R				
<b>9b</b> bzw. <b>β</b>					S	S	R	S
<b>10b</b> bzw. <b>β</b>					R	S	R	S

Die chromatographische Auftrennung diastereomerer Nonactinsäureester ist mehrfach benützt worden<sup>11,12,14)</sup>. Präparativ konnten wir aus dem Hydrierungsprodukt an einer Kieselgelsäule Nonactinsäure-methylester **7a,b** und 2-*epi*-8-*epi*-Nonactinsäure-methylester **10a,b** isolieren. Die Mittelfraktion mit den beiden anderen Diastereomeren ließ sich nicht auftrennen. Die gaschromatographische Analyse zeigte, daß die vier Diastereomerenpaare etwa in gleicher Konzentration vorlagen.

Mit folgenden zusätzlichen Reaktionsschritten konnte man eine genügende Stereoselektivität erreichen: das Gemisch der vier Diastereomerenpaare wurde zu dem Gemisch der 8-Ketoverbindungen **11** + **12** oxidiert. Dadurch wurde das Asymmetriezentrum an C-8 ausgeschaltet unter Bildung eines Gemisches aus nur noch zwei Dia-

stereomerenpaaren. Die katalytische Hydrierung des Ketongemisches mit Raney-Nickel lieferte ein racemisches Gemisch der vier diastereomeren Nonactinsäure-methylester zurück, in dem aber die beiden 8-*epi*-Verbindungen **9a, b** + **10a, b** in größerer Konzentration enthalten waren (7 : 3). Die Umwandlung dieses Gemisches in ein Diastereomeren-gemisch, in dem die beiden Verbindungen **7a, b** und **8a, b** mit der „richtigen“ Konfiguration an C-8 – der der genuinen Nonactinsäure – überwogen, gelang durch Waldensche Umkehr via 8-Tosylat, 8-Acetat und vorsichtige Hydrolyse. Für die Synthese der optisch aktiven Nonactinsäure kann diese Reaktionsfolge nicht herangezogen werden, da durch die Oxidation der 8-Hydroxygruppe die Asymmetrie in 8-Stellung beseitigt wird und durch eine folgende Raney-Nickel-Reduktion die Isomerenzahl verdoppelt würde. Die bei der Synthese mit optisch aktivem Ausgangsmaterial entstehende aktive 8-*epi*-Nonactinsäure ist zudem ein für die weitere Synthese wertvolles Ausgangsmaterial. – Die oben beschriebene Waldensche Umkehr am 8-Tosylat mit Kaliumacetat in Dimethylsulfoxid verläuft in guter Ausbeute und sterisch einheitlich. Die Analyse des in die Tosylierung eingesetzten Nonactinsäureestergemisches und des Reaktionsproduktes der Waldenschen Umkehr wurde gaschromatographisch durchgeführt.

Die beiden 2-Epimeren **8a, b** und **10a, b** wurden in etwa gleicher Konzentration gebildet wie die Verbindungen mit der genuinen Anordnung an C-2 **7a, b** + **9a, b**. Da am C-2 überaus leicht Epimerisierung eintreten soll<sup>11a)</sup> und sich im Verlauf der Synthese alkalisches Milieu nicht vollständig vermeiden ließ – z. B. bei der Ag<sub>2</sub>O-Oxidation des Aldehyds – wurden von uns keine Versuche unternommen, stereoselektiv die „richtige“ Konfiguration an C-2 zu erreichen, obgleich Möglichkeiten dafür denkbar sind<sup>17)</sup>.

Bei der alkalischen „Äquilibrierung“ des Diastereomeren-gemisches der Nonactinsäuren – etwa bei der energischen Verseifung der Ester – erhielten wir stets ein Gemisch, in dem die C-2-Epimeren in etwa der gleichen Konzentration vorlagen wie die Verbindungen mit genuiner Konfiguration an C-2<sup>19)</sup>. Nach unseren Erfahrungen ist eine vorsichtige alkalische Hydrolyse der Methylester aber auch nahezu ohne Epimerisierung möglich<sup>20)</sup>.

<sup>17)</sup> Ein gezielter Aufbau der Anordnung an C-2 wäre mit einem optisch aktiven Rhodiumkatalysator bei der Oxo-Reaktion denkbar. Die optischen Ausbeuten bei Carbonylierungen mit Rhodiumkatalysatoren, die optisch aktive Phosphine enthalten, sind allerdings nicht hoch<sup>18)</sup>. – Bei der Perhydrierung des Furanderivates **A**<sup>\*)</sup> könnte man erwarten, daß die Wasserstoffaufnahme an den Kohlenstoffatomen 2, 3 und 6 von der gleichen Seite erfolgt (hier beziffert analog der Nonactinsäure). Damit wäre die ausschließliche Bildung von 2-*epi*-Verbindungen zu erwarten. Es ist uns aber bis jetzt noch nicht gelungen, diese „Hexadechrynonactinsäure“ herzustellen.

<sup>\*)</sup> **A** =  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$

<sup>18)</sup> Ch. Salomon, G. Consiglio, C. Botteghi und P. Pino, *Chimia* **27**, 215 (1973).

<sup>19)</sup> Bestimmung durch Methylierung mit Diazomethan und Gaschromatographie des Methylestergemisches.

<sup>20)</sup> Die alkalische 2-Epimerisierung ist wiederholt<sup>11a, 12, 14)</sup> beschrieben worden. Nach unseren Erfahrungen läßt sich der (-)-Nonactinsäure-methylester mit Natriumhydrogencarbonat noch nicht epimerisieren. Wir konnten den (+)-Nonactinsäure-methylester mit KOH vorsichtig ohne Epimerisierung verseifen. – Präparativ am einfachsten läßt sich ohne Verseifung die 2-Epimerisierung der Benzylester durch Erhitzen mit 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) durchführen. Man erhält dabei die Verbindung mit der genuinen Konfiguration und das 2-Epimere etwa im Verhältnis 1 : 1.

## Trennung, Analyse und Zuordnung der Nonactinsäure-Diastereomeren

Die säulenchromatographische Trennung von Nonactinsäure-methylester und 2-*epi*-Nonactinsäure-methylester ist von *Prelog* und *Gerlach* beschrieben<sup>12)</sup>. Aus einem Gemisch, das alle vier diastereomeren Nonactinsäure-methylester in etwa gleicher Konzentration enthält, konnten wir nur Nonactinsäureester mit dem kleinsten  $R_F$  und 2-*epi*-8-*epi*-Nonactinsäure-methylester rein abtrennen. *Gerlach* und *Wetter*<sup>14)</sup> beschrieben die gaschromatographische Trennung der 8-*tert*-Butyläther-*tert*-butylester, die sie nach Verseifung der Methylester und Verätherung/Veresterung des Säuregemisches mit Isobutylen darstellten. Wir konnten das Gemisch der vier diastereomeren Methylester direkt auf einer 30-m-Glaskapillarsäule auftrennen und bestimmen, was sich für die schnelle Analyse der Reaktionsprodukte aus Waldenschen Umkehrungen (s. u.) im späteren Verlauf der Arbeit als große Erleichterung erwies.

Da uns keine racemische Nonactinsäure und 2-*epi*-Nonactinsäure zum Vergleich mit den Syntheseprodukten zur Verfügung standen, mußten die Isomeren NMR-spektroskopisch identifiziert werden<sup>2a)</sup>.

Wir haben für die Bestimmung der relativen Konfigurationen an C-2 und C-3 die Zuordnung von *Prelog* und *Gerlach* benützt<sup>12)</sup>: danach kann diese aus der chemischen Verschiebung der an C-2 gebundenen Methylgruppe erkannt werden. Eine entsprechende Zuordnung war auch für die relativen Konfigurationen an den Zentren C-6 und C-8 möglich. Die schon früher festgestellte<sup>12)</sup> intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zwischen der Hydroxylgruppe an C-8 und dem Äthersauerstoff des Tetrahydrofuranringes tritt bevorzugt in Molekülen auf, die an C-8 epimer zur natürlichen Nonactinsäure sind. Dadurch wird die endständige Methylgruppe in größere Entfernung zum Äthersauerstoff gebracht und das Methylsignal nach niedrigen Frequenzen verschoben.

## Synthese der linksdrehenden und rechtsdrehenden Nonactinsäureester

Gezielt aufbauen kann man Nonactin nur mit linksdrehender und rechtsdrehender Nonactinsäure. Um diese zu gewinnen, ist es natürlich naheliegend, die racemische Nonactinsäure in die Enantiomeren zu spalten. Zu Beginn unserer Untersuchungen war aber kein kristallisiertes Derivat der Nonactinsäure bekannt, und die Chancen einer Enantiomerentrennung erschienen uns schlecht. Wir haben deshalb den Aufbau der aktiven Nonactinsäure mit optisch aktivem, leicht zugänglichem Ausgangsmaterial vorgezogen.

Beginnend mit (*S*)-Propylenoxid<sup>21)</sup> – leicht zugänglich aus den Estern der (*S*)-Milchsäure – führt die oben beschriebene Synthese zu einem Gemisch der vier optisch aktiven Diastereomeren mit *S*-Konfiguration an C-8<sup>22)</sup>: (2*R*,3*R*,6*S*,8*S*)-Nonactinsäure-methylester (**7a**, genuiner linksdrehender Nonactinsäure-methylester), (2*S*,3*R*,6*S*,8*S*)-Nonactinsäure-methylester (**8a**), (2*S*,3*S*,6*R*,8*S*)-Nonactinsäure-methylester (**9b**) und (2*R*,3*S*,6*R*,8*S*)-Nonactinsäure-methylester (**10b**)<sup>23)</sup>. Durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule

<sup>21)</sup> *J. Gombos, E. Haslinger und U. Schmidt, Chem. Ber.* **109**, 2645 (1976), nachstehend.

<sup>22)</sup> Im folgenden bezeichnen wir die Diastereomeren mit der Konfiguration 3*R* und 6*S* als Derivate der (–)-Nonactinsäure (**a** bzw. **α**) und sinngemäß die Verbindungen mit der Konfiguration 3*S* und 6*R* als der Reihe der (+)-Nonactinsäure zugehörig (**b** bzw. **β**).

<sup>23)</sup> Im folgenden geben wir die absolute Konfiguration immer in der Reihenfolge C-2, C-3, C-6, C-8 an und lassen daher die Zahlen weg.

konnten aus dem Gemisch (–)-Nonactinsäure-methylester (**7a**) und die (*R,S,R,S*)-Verbindung **10b** rein abgetrennt werden.

Wir hatten schon früher eine Waldensche Umkehr benutzt, um die racemische 8-*epi*-Nonactinsäure in die racemische Nonactinsäure umzukehren. Der so günstige und glatte Ablauf dabei bewog uns zu dem Versuch, auch die (*S,S,R,S*)-Verbindung **9b** aus der „Mittelfraktion der Säulenchromatographie“ in den rechtsdrehenden Ester (*S,S,R,R*) umzukehren. Zwar gelang es nicht, aus der „Mittelfraktion“ den Ester abzutrennen, das Tosylestergemisch der „Mittelfraktion“ ließ sich aber unschwer trennen und aus dem isolierten Tosylat von **9b** erhielten wir via Waldensche Umkehr den rechtsdrehenden Nonactinsäure-methylester (**7b**) in guter Ausbeute und hervorragender optischer Reinheit.

### Synthese des Nonactins

Zum Nonactinaufbau sind zunächst alternierend zwei Moleküle linksdrehender und zwei Moleküle rechtsdrehender Nonactinsäure zum linearen „Tetraester“ zu verknüpfen. Nahe liegt dafür ein schrittweiser Aufbau unter Knüpfung der Esterbindungen mit energiereichen Carboxylderivaten. Man benötigt jedoch dann zwei Sauerstoffmaskierungen (für die Carboxylgruppe des zu acylierenden Moleküls und die Hydroxylgruppe des acylierenden Moleküls). Jede dieser beiden Schutzgruppen muß unabhängig von der anderen gelöst werden können und außerdem dürfen dabei schon geschlossene Esterbindungen im Dimeren, Trimeren und Tetrameren nicht angegriffen werden.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, haben wir zur Herstellung der Esterbindung die nucleophile Alkylierung von Nonactinsäuresalz mit einem Nonactinsäure-benzylester-tosylat benutzt. Dabei muß nämlich nur die Carboxylgruppe der tosylierten Nonactinsäure als Benzylester blockiert sein. Bei diesem Aufbau sind also die Verknüpfung zweier Nonactinsäureeinheiten zum „Diester“ und die notwendige Waldensche Umkehr der (*S,S,R,S*)-Nonactinsäure in einem Reaktionsschritt verbunden.

Zur Synthese des Naturstoffes wurden die Derivate der folgenden drei Nonactinsäure-Isomeren herangezogen: die der (*R,R,S,S*)-Nonactinsäure, der (*R,R,S,R*)-Nonactinsäure und der (*S,S,R,S*)-Nonactinsäure.

Zunächst mußten die Benzylester **7α** der (*R,R,S,S*)-Nonactinsäure und **9β** der (*S,S,R,S*)-Nonactinsäure gewonnen werden. Da die alkalische Epimerisierung in 2-Stellung verhältnismäßig leicht erfolgt, mußte Verseifung der Methylester und Herstellung der Benzylester vor der chromatographischen Trennung vorgenommen werden. Wir verseiften also das aus der Hydrierung erhaltene Gemisch der vier optisch aktiven diastereomeren Methylester **7a**, **8a**, **9b**, **10b**, erzeugten die K-Salze und setzten dieses Gemisch mit Benzylchlorid um<sup>24)</sup>. Bei der Chromatographie der vier diastereomeren Benzylester<sup>22)</sup> **7α**, **8α**, **9β**, **10β** an einer Kieselsäule gelang es uns, alle vier Isomeren rein abzutrennen. Die Benzylester wurden in der Reihenfolge (*R,S,R,S*)-Ester (**10β**), (*S,S,R,S*)-Ester (**9β**), (*S,R,S,S*)-Ester (**8α**) und (*R,R,S,S*)-Nonactinsäure-benzylester (**7α**) eluiert. Die zunächst unbrauch-

<sup>24)</sup> Die nucleophile Benzylieung der K-Carboxylate verläuft mit besserer Ausbeute als die Veresterung der freien Carbonsäuren mit Phenyl Diazomethan. Die Kaliumsalze der Nonactinsäuren lassen sich einfach isolieren und trocknen, da sie gut in absolutem Chloroform löslich sind.



Das 8'-Tosylat **17** dieses so gewonnenen „Diesters“ ließ sich weiterhin mit dem Kaliumsalz des Diesters **15** wieder unter Waldenscher Umkehr zum „Tetraester“ **18** verknüpfen.

Der Ringschluß des Tetrameren wurde nach Hydrogenolyse der Benzylesterbindung mit Hilfe des schwermetallion-aktivierten Thiolesters erreicht.

Diese Methode in ihren verschiedenen Abwandlungen hat sich in den letzten Jahren zur Bildung makrocyclischer Lactone aus Hydroxysäuren bestens bewährt. Die Beobachtung, daß  $\alpha$ -Acylmercaptopyridine energiereiche Acylierungsmittel sind, ist zuerst am Beispiel der sehr leichten Acetylübertragung auf Anilin gemacht worden<sup>25)</sup>. Wertvoll für die organische Synthese wurde diese Acylübertragung aber erst, als *Mukaiyama*<sup>26)</sup> zeigte, daß  $\alpha$ -Acylmercaptopyridine überaus einfach aus Carbonsäuren,  $\alpha,\alpha'$ -Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin zugänglich sind. Mit dieser Reaktion ist es möglich, eine freie Carbonsäure unter milden Bedingungen in ein energiereiches Carbonsäurederivat umzuwandeln. *Mukaiyama* selbst hat diese Reaktion schon zur Knüpfung von Peptidbindungen benutzt<sup>27)</sup>. Zur Lactonringbildung hat *Corey*<sup>28)</sup> die  $\alpha$ -Mercaptopyridinester von  $\omega$ -Hydroxysäuren herangezogen, die aus Hydroxysäure, Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin nach *Mukaiyama* leicht zugänglich sind. Die Lactonbildung verlangt aber oft sehr energiereiche Reaktionsbedingungen, meist tagelanges Erhitzen in siedendem Toluol. Es war deshalb ein bedeutender Fortschritt, als *Gerlach*<sup>29)</sup> zeigte, daß sich die Silberionenaktivierung von Thiolesteren, die von *Schwyzler*<sup>30)</sup> bei der Untersuchung von Coenzym-A-Modellreaktionen gefunden worden war, auch auf die Lactonbildung aus  $\omega$ -Hydroxycarbonsäure-mercaptopyridinestern anwenden läßt. Bei Silberionen-Katalyse gelingt die Lactonbildung in wenigen Minuten bei Raumtemperatur. *Masamune* hat bei dem Lactonringschluß zum Aglycon des Methymycins die quecksilber(II)-aktivierten *tert*-Butylthiolester eingesetzt<sup>9)</sup>. Hier diente die *tert*-Butylthiolestergruppierung gleichzeitig als Maskierung der Carboxylgruppe über mehrere Syntheseschritte. Der Ester war auf einer der Anfangsstufen der Synthese über ein Säurechlorid gebildet worden. Obleich der Ringschluß in der Modifikation von *Masamune* hervorragende Ausbeuten ergibt, erscheint die Verwendung von *tert*-Butylthiolesteren beschränkt, leidet sie doch an dem Handicap, daß der *tert*-Butylthiolester über das Säurechlorid gebildet werden muß. — Bei den Makrolactonringschlüssen ist häufig keine starke Verdünnung erforderlich. Anscheinend liegen die  $\omega$ -Hydroxycarbonsäuren, die den Makrolidantibiotika zugrunde liegen, schon vielfach in einer zum Ringschluß günstigen Konformation vor.

Nach Hydrogenolyse des Benzylesters zur Hydroxysäure **19** des „Tetraesters“ wurde mit  $\alpha,\alpha'$ -Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin in Benzol umgesetzt und ohne Isolierung des Pyridylthiolesters mit Hilfe von Silberperchlorat der Ring geschlossen. Chromatographie an einer Kieselgelsäule lieferte das reine und kristallisierte Antibiotikum **20** in einer Ausbeute von 20%. Der  $R_F$ -Wert auf der Dünnschichtplatte war mit dem des natürlichen Nonactins identisch. Die optische Drehung betrug erwartungsgemäß 0°. IR-Spektrum, <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum<sup>31)</sup> und Massenspektrum des Syntheseproduktes stimmten mit den Spektren des Naturstoffes überein. Auch die Spektren und Eigenschaften des Kaliumkomplexes entsprachen völlig denen des Naturstoffes.

<sup>25)</sup> <sup>25a)</sup> U. Schmidt, Habilitationsarbeit, Univ. Freiburg 1957. — <sup>25b)</sup> U. Schmidt und G. Giesselmann, Chem. Ber. **93**, 1590 (1960).

<sup>26)</sup> T. Endo, S. Ikenaga und T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Japan **43**, 2632 (1970).

<sup>27)</sup> T. Mukaiyama, R. Matsueda und S. M. Suzuki, Tetrahedron Lett. **1970**, 1901.

<sup>28)</sup> E. J. Corey und K. C. Nicolaou, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 5614 (1974).

<sup>29)</sup> H. Gerlach und A. Thalmann, Helv. Chim. Acta **57**, 2661 (1974).

<sup>30)</sup> R. Schwyzler und Ch. Hürlimann, Helv. Chim. Acta **37**, 155 (1954).

<sup>31)</sup> E. Pretsch, M. Vasak und W. Simon, Helv. Chim. Acta **55**, 1098 (1972).

Daneben wurde in 12proz. Ausbeute ein Nonactinisomeres mit gleicher Molekülmasse und Massenspektrum isoliert. In Chloroform/Essigester (1 : 2) hatte das Isomere einen etwas größeren  $R_F$ -Wert als Nonactin, so daß es abgetrennt werden konnte. Es wies eine geringe Drehung auf. Wir vermuten, daß es sich um ein Epimeres des Nonactins handelt, da sowohl das  $^1\text{H}$ - als auch das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum große Ähnlichkeit mit den entsprechenden Spektren des Nonactins zeigten, aber deutliche Hinweise für eine gestörte Molekülsymmetrie lieferten. Möglicherweise ist bei der Herstellung von **16** teilweise Epimerisierung in 2-Stellung bei der Verseifung (des 8-*epi*-Acetats) eingetreten<sup>32</sup>). Epimerisierung des Nonactinisomeren mit 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en bei 100 °C führte zu einem Gemisch, in dem dünn-schichtchromatographisch Nonactin nachgewiesen werden konnte.

Dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Mittel zur Anschaffung eines Massenspektrometers, eines XL 100-15-FT-Spektrometers und auch für die direkte finanzielle Unterstützung dieses Projektes (Projekt-Nr. 2957).

Den *Farbwerken Höchst AG* danken wir für die Überlassung von 100 mg Nonactin für Vergleichszwecke.

## Experimenteller Teil

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: Varian XL-100-15-FT-Spektrometer. — Massenspektren: Modell MAT, CH-7 der Fa. Varian. — Gaschromatographie: Fractovap 2100 der Fa. Carlo Erba, 30-m-Glaskapillarsäule mit Innendurchmesser 0.25, belegt mit OV 225. — Optische Aktivitäten: Polarimeter 141 der Fa. Perkin Elmer. — Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Korngröße 0.063–0.200 mm, Merck). — Analytische Dünnschichtchromatographie: Fertigplatten, Kieselgel 60  $F_{254}$  der Fa. Merck; die Substanzen wurden durch Besprühen mit verd. Schwefelsäure und Erwärmen auf 150 °C sichtbar gemacht.

(*S*) (+)- $\alpha$ -Methyl-2-furanäthanol (**1**): Unter Inertgasatmosphäre tropft man zu einer eisgekühlten Lösung von 22.0 g (0.32 mol) Furan in 100 ml trockenem THF unter Rühren 200 ml einer 1.6 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. versetzt man die Lösung tropfenweise mit 18.6 g (0.32 mol) (*S*)(–)-Propylenoxid in 50 ml trockenem THF und läßt 36 h bei Raumtemp. stehen. Die Lösung wird in Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert, die organ. Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Destillation i. Vak. ergibt 25.4 g (63%) **1** mit Sdp. 72–73 °C/12 Torr.  $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$  ( $c = 4.41$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  ppm (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 2.7 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.2 (s, 1H), 3.95 (sext,  $J = 6$  Hz, 1H), 6.0 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 7.2 (m, 1H).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$  (126.2) Ber. C 66.67 H 7.94 Gef. C 66.65 H 7.81

(*S*) (–)- $\alpha$ -Methyl-2-furanäthanol-acetat (**2**): Man tropft unter Inertgasatmosphäre zu einer eisgekühlten Lösung von 27.2 g (0.4 mol) Furan in 100 ml trockenem THF unter Rühren 250 ml einer 1.6 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan. Man rührt 1 h nach, versetzt anschließend die Lösung tropfenweise mit 23.3 g (0.4 mol) (*S*)-Propylenoxid in 50 ml trockenem THF und läßt 36 h bei Raumtemp. stehen. Die Reaktionsmischung wird auf –10 °C gekühlt und eine Lösung von 34.4 g (0.44 mol) Acetylchlorid in 50 ml trockenem THF zugetropft. Nach 15 min bei Raumtemp. wird die Lösung in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert, die organ. Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet

<sup>32</sup>) Leider wurde auf dieser fortgeschrittenen Stufe der Synthese nach Waldenscher Umkehr und alkalischer Verseifung die Konfigurationseinheitlichkeit der (*R,R,S,R*)-Nonactinsäure durch Methylierung mit Diazomethan und Gaschromatographie nicht überprüft. Wir vermuten, daß bei der Verseifung teilweise Epimerisierung in Stellung 2 eingetreten ist.

und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Destillation ergibt 40.3 g (60%) **2** mit Sdp. 83–85°C/12 Torr.  $[\alpha]_D^{20} = -7.36^\circ$  ( $c = 4.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.23$  ppm (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.88 (AB-Teil eines ABX-Systems,  $J_{AB} = 13$  Hz,  $J_{AX} = J_{BX} = 6$  Hz, 2H), 5.16 (sext, X-Teil,  $J = 6$  Hz, 1H), 6.04 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 7.3 (m, 1H).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$  (168.2) Ber. C 64.29 H 7.14 Gef. C 64.22 H 6.98

(*S*)(–)-5-(2-Acetoxypropyl)-2-furanbaldehyd (**3**): Unter Eiskühlung, Rühren und Feuchtigkeitsausschluß versetzt man 150 ml trockenes Dimethylformamid tropfenweise mit 35.3 g (0.23 mol) Phosphoroxidchlorid, läßt die Reaktionsmischung noch 15 min im Eisbad und dann weitere 30 min bei Raumtemp. stehen. Anschließend wird wieder auf 0°C abgekühlt und langsam 38.6 g (0.23 mol) **2** in 30 ml trockenem Dimethylformamid zugetropft. Nach 30 min bei 0°C rührt man die Lösung 90 min bei 40°C, wobei die anfänglich orange gefärbte Lösung dunkelviolett wird. Die Lösung wird in eisgekühlte  $\text{KHCO}_3$ -Lösung gegossen und mit Äther gründlich extrahiert. Nach Trocknen der Ätherphase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  dampft man das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand im Kugelrohr. Sdp. 95–100°C (Bad)/0.001 Torr, Ausb. 36.5 g (81%).  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$  ( $c = 5.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.26$  ppm (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.95 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 5.12 (sext,  $J = 6$  Hz, 1H), 6.3 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 7.1 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 9.5 (s, 1H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (196.2) Ber. C 61.23 H 6.12 Gef. C 60.90 H 6.28

(*S*)(–)- $\alpha$ -Methyl-5-vinyl-2-furanäthanol-acetat (**4**): Zu einer auf –10°C gekühlten Suspension von 57.12 g (0.16 mol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 250 ml trockenem THF läßt man unter Rühren in Inertgasatmosphäre 100 ml einer 1.6 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan zutropfen. Die entstandene orangefarbene Lösung wird anschließend 1 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man kühlt auf 0°C und versetzt tropfenweise unter kräftigem Rühren mit 31.4 g (0.16 mol) **3** in 50 ml trockenem THF. Nach beendeter Zugabe rührt man die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemp., wobei der weiße, anfänglich flockige Niederschlag feinkörnig wird. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die Chloroformphase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel neuerlich i. Vak. entfernt. Durch Behandlung des dunkelbraunen honigartigen Rückstandes mit Petroläther (60–70°C) scheidet sich Triphenylphosphinoxid in hellbraunen Körnchen ab. Der Niederschlag wird abfiltriert, eventuell ein- bis zweimal mit Petroläther ausgekocht, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand auf ca. 300 g Kieselgel chromatographiert (Petroläther (60–70°C): Äthylacetat = 10:1,  $R_F = 0.32$ ). Das chromatographisch vorgereinigte Produkt wird i. Vak. destilliert. Sdp. 58–60°C/0.01 Torr. Ausb. 17.7 g (57%).  $[\alpha]_D^{20} = -2.5^\circ$  ( $c = 2.75$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24$  ppm (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.84 (AB-Teil eines ABX-Systems,  $J_{AB} = 15$  Hz,  $J_{AX} = J_{BX} = 6$  Hz, 2H), 5.06 (sext, X-Teil,  $J = 6$  Hz, 1H), 6.0 (m mit AB-Charakter, 2H), 4.9–6.5 (ABX-System,  $\nu_A = 6.35$ ,  $\nu_B = 5.5$ ,  $\nu_X = 5.03$ ,  $J_{AB} = 17$  Hz,  $J_{AX} = 11$  Hz,  $J_{BX} = 2$  Hz, 3H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (194.2) Ber. C 68.04 H 7.22 Gef. C 67.83 H 7.36

5-(2-Acetoxypropyl)- $\alpha$ -methyl-2-furanacetaldehyd (**5**): In einem Autoklaven werden unter 90 at CO und 110 at  $\text{H}_2$  15.52 g (0.08 mol) **4**, 80 mg  $\mu$ -Dichloro-bis( $\pi$ -hexa-1,5-dien)dirhodium(I) und 800 mg Triphenylphosphin in 10 ml Benzol 48 h bei 80°C umgesetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 110°C (Bad)/0.001 Torr. Ausb. 14.5 g (81%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22$  ppm (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.4 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.84 (m mit AB-Charakter, 2H), 3.64 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.13 (sext,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.07 (m mit AB-Charakter, 2H), 9.64 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (224.3) Ber. C 64.29 H 7.14 Gef. C 64.45 H 6.98

*$\alpha$ -Methyl-2-furanacetaldehyd*: Unter 50 at CO und 50 at H<sub>2</sub> werden 6.0 g (64 mmol) 2-Vinylfuran, 10 mg  $\mu$ -Dichloro-bis( $\pi$ -hexa-1,5-dien)dirhodium(I) und 100 mg Triphenylphosphin in 5 ml Benzol 12 h bei 120°C umgesetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 60°C/12 Torr. Ausb. 3.2 g (40%).

Die Analyse des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zeigt das Vorliegen eines Isomerengemisches. Das Signal des Aldehydprotons bei 9.0 ppm zeigt einen kleinen Satelliten bei 9.1 ppm. Aus der Integration der beiden Signale folgt für die Zusammensetzung des Isomerengemisches aus  $\alpha$ -Methyl-2-furanacetaldehyd : 2-Furanpropionaldehyd = 12 : 1.

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  = 1.4 ppm (d,  $J$  = 7 Hz, 3H), 3.66 (q, breit,  $J$  = 7 Hz, 1H), 6.1–6.5 (m, 2H), 7.4–7.5 (m, 1H), 9.0 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H).

*5-(2-Hydroxypropyl)- $\alpha$ -methyl-2-furanessigsäure-methylester (6)*: Zu einer Lösung von 20.4 g (0.12 mol) Silbernitrat in 40 ml CO<sub>2</sub>-freiem Wasser mischt man eine Lösung von 13.44 g (0.06 mol) **5** in 40 ml Methanol. Zu diesem Gemisch tropft man bei 0°C eine Lösung von 13.44 g (0.24 mol) KOH in 40 ml CO<sub>2</sub>-freiem Wasser, rührt nach beendeter Zugabe 30 min bei 30°C nach, filtriert den entstandenen Niederschlag ab und entfernt das Methanol i. Vak. Man extrahiert mit Äther, anschließend säuert man die wäbr. Phase mit verd. Salzsäure an, sättigt mit NaCl und extrahiert die Säure mit Äther. Nach Trocknen der Ätherphase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> setzt man einen Überschuß ätherischer Diazomethanlösung zu. Nach 10 min wird der Äther i. Vak. entfernt und das Diastereomerengemisch im Kugelrohr destilliert. Sdp. 110°C (Bad)/0.001 Torr. Ausb. 8.9 g (70%).

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  = 1.13 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 2.4 (s, 1H), 2.65 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.68 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (sext,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.92 (m mit AB-Charakter, 2H). – MS (70 eV, 20°C):  $m/e$  = 212 (M<sup>+</sup>), 194 (M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O), 153 (M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O), 81, 59.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (212.2) Ber. C 62.26 H 7.55 Gef. C 62.45 H 7.30

#### Gemisch der vier diastereomeren Nonactinsäure-methylester (**7a**, **8a**, **9b**, **10b**)

Man hydriert eine methanolische Lösung von 8.9 g **6** mit 3.0 g Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in einer Parr-Apparatur unter 5 at Wasserstoff bei Raumtemp. Nach ca. 20 min ist die Reaktion beendet. Die Destillation des Produktes im Kugelrohr ergibt 8.8 g (97%) Diastereomerengemisch. Sdp. 100°C (Bad)/0.001 Torr.

4.5 g Diastereomerengemisch wurden durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Petroläther (60–70°C): Äthylacetat = 1 : 1) getrennt. Die Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch (Petroläther (60–70°C): Äthylacetat = 1 : 1) und gaschromatographisch auf ihre Reinheit überprüft.

Die Trennung wurde auf einer Stufensäule mit 500 g Kieselgel vorgenommen. Tropfgeschwindigkeit 30 Tropfen/min, Temp. 16°C. Es wurden Fraktionen zu je 800 Tropfen gesammelt.

Fraktionen 90–125: 800 mg **10b**,  $R_F$  = 0.38

Fraktionen 126–153: 450 mg **8a** + **9b** + **10b**

Fraktionen 154–209: 1200 mg **8a** + **9b**,  $R_F$  = 0.32

Fraktionen 210–240: 550 mg **7a** + **8a** + **9b**

Fraktionen 241–380: 1100 mg **7a**,  $R_F$  = 0.24

*(R,S,R,S)-Nonactinsäure-methylester (10b)*:  $R_F$  = 0.38.  $t_R$  = 5.0 min.  $[\alpha]_D^{20}$  = –17.2° ( $c$  = 1.8 in CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  = 1.08 ppm (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.3–2.1 (m, 6H), 2.5 (quint,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.1 (s, breit, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.7–4.1 (m, 3H).

*(R,R,S,S)-Nonactinsäure-methylester (7a)*:  $R_F$  = 0.24.  $t_R$  = 5.9 min.  $[\alpha]_D^{20}$  = –17.8° ( $c$  = 3.6 in CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  = 1.08 ppm (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H), 1.4–2.1 (m, 6H), 2.47 (quint,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.7 (s, breit, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.7–4.1 (m, 3H). – MS (70 eV, 20°C): M<sup>+</sup> nicht nachweisbar,  $m/e$  = 217 (M<sup>+</sup> + 1, gef. 217.142 ± 0.007, 25 ppm,

ber. für  $C_{11}H_{21}O_4$  217.144, 15%), 198 ( $M^+ - H_2O$ , gef. 198.1266  $\pm$  0.006, ber. für  $C_{11}H_{18}O_3$  198.1256, 36%), 183 (198 -  $CH_3$ -Radikal, 50%), 172 ( $M^+ - CH_3CHO$ , gef. 172.114  $\pm$  0.005, ber. für  $C_9H_{16}O_3$  172.1100, 52%), 157 ( $M^+ - C_3H_7O$ , gef. 157.0885  $\pm$  0.005, ber. für  $C_8H_{13}O_3$  157.0865, 92%), 129 (157 -  $C_2H_4$ , 94%), 85 (172 -  $C_4H_7O_2$ , 93%), 59 (76%), 57 (85 -  $C_2H_4$ , 80%), 45 (100%).

Gaschromatographische Analyse: Es wurde eine mit OV 225 dynamisch belegte 30-m-Glaskapillarsäule mit Innendurchmesser 0.25 mm verwendet. Aufnahmebedingungen:  $T_0 = 100^\circ C$ , nach 4 min  $130^\circ C$ . Die Fraktionen 154 - 209 mit **8a** + **9b** zeigten zwei Verbindungen etwa im gleichen Verhältnis mit  $t_R = 5.2$  min und 5.6 min. Die Retentionszeiten der rein isolierten Diastereomeren sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

$C_{11}H_{20}O_4$  (216.3) Ber. C 61.09 H 9.32 O 29.59 Gef. C 61.22 H 9.43 O 29.35

*Versuche zur stereoselektiven Umwandlung des racemischen Nonactinsäure-methylester-Diastereomerengemisches (7ab + 8ab + 9ab + 10ab) in genuinen racemischen Nonactinsäure-methylester (7ab)*

Das Gemisch der diastereomeren Nonactinsäure-methylester (**7ab** + **8ab** + **9ab** + **10ab**) wird wie bei Lit.<sup>14)</sup> beschrieben, zum Gemisch der 8-Ketoester **11** + **12** oxidiert. Die methanolische Lösung des Reaktionsproduktes wird in einem Autoklaven mit Raney-Nickel-Katalysator bei 100 at Wasserstoff und Raumtemp. über Nacht hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, Methanol entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp.  $100^\circ C$  (Bad)/0.001 Torr. Die gaschromatographische Analyse (Glaskapillarsäule, Aufnahmebedingung:  $T_0 = 80^\circ C$ , nach 2 min  $110^\circ C$ ) ergibt vier Verbindungen:  $t_R = 8.4$  min (30.5%), 9.3 (10.8%), 10.1 (39.6%) und 11.1 (19.1%). Die Substanzen mit  $t_R = 8.4$  bzw. 11.1 erwiesen sich bei der Koinjektion als 2-*epi*-8-*epi*-Nonactinsäure-methylester (**10ab**) bzw. Nonactinsäure-methylester (**7ab**). In den Substanzen mit  $t_R = 9.3$  und 10.1 min vermuteten wir **8ab** und **9ab**, was sich später - nach der Waldenschen Umkehr - als richtig erwies.

Das durch Raney-Nickel-Hydrierung erhaltene Diastereomerengemisch wurde mit *p*-Toluolsulfochlorid/Pyridin - wie später unter (**7b**) genau beschrieben - zu den Tosylaten umgesetzt. Das Diastereomerengemisch der Tosylate wurde in DMSO gelöst und mit Kaliumacetat - wie unter (**7b**) beschrieben - umgesetzt und aufgearbeitet. Das Gemisch der diastereomeren Acetate wurde - wie unter (**7b**) beschrieben - verseift und das Säuregemisch mit Diazomethan in das Methylestergemisch übergeführt. Die gaschromatographische Analyse (Glaskapillarsäule, Aufnahmebedingung:  $T_0 = 80^\circ C$ , nach 2 min  $110^\circ C$ ) ergibt vier Substanzen:  $t_R = 8.4$  min (9.6%), 9.3 (32.7%), 10.1 (20.8%) und 11.1 (36.9%). Die Verbindungen mit  $t_R = 8.4$  bzw. 11.1 erwiesen sich bei der Koinjektion als 2-*epi*-8-*epi*-Nonactinsäure-methylester (**10ab**) bzw. Nonactinsäure-methylester (**7ab**).

(+)-(2*S*,3*S*,6*R*,8*R*)-Nonactinsäure-methylester (**7b**): 0.80 g (3.70 mmol) Diastereomerengemisch **8a** + **9b** werden in ca. 5 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 0.80 g (4.21 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid versetzt und 17 h bei Raumtemp. stehengelassen. Pyridin wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen, mit verd. Salzsäure, gesätt.  $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organ. Phase mit  $Na_2SO_4$  wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt (Petroläther (60 -  $70^\circ C$ ): Äthylacetat = 2 : 1). Ausb. 0.57 g (41.6%) (2*S*,3*S*,6*R*,8*S*)-Nonactinsäure-methylester-8-tosylat.  $R_F = 0.64$ .  $[\alpha]_D^{20} = +7.8$  ( $c = 1.5$  in  $CHCl_3$ ).

$^1H$ -NMR ( $CCl_4$ ):  $\delta = 1.01$  ppm (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.3 - 2.0 (m, 6H), 2.35 (quint,  $J = 7$  Hz, 1H), 2.4 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.65 - 4.0 (m, 2H), 4.6 (sext,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.2 - 7.8 (m mit AB-Charakter, 4H).

Eine Lösung aus 0.57 g (1.54 mmol) des vorstehenden Tosylats und 0.35 g wasserfreiem Kaliumacetat in 20 ml trockenem DMSO wird über Nacht auf  $70^\circ C$  erwärmt. DMSO wird i. Vak. ent-

fernt, der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand auf Kieselgel chromatographiert (Benzol: Äthylacetat = 2:1). Ausb. 0.23 g (58%) (2*S*,3*S*,6*R*,8*R*)-Nonactinsäure-methylester-8-acetat.  $R_F = 0.59$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 1.05$  ppm (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.2 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.3–2.0 (m, 6H), 1.9 (s, 3H), 2.45 (quint,  $J = 7$  Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.65–4.0 (m, 2H), 4.9 (sext,  $J = 6.2$  Hz, 1H). – MS (70 eV, Raumtemp.):  $M^+$  nicht nachweisbar,  $m/e = 259$  ( $M^+ + 1$ , 1%), 227 ( $M^+ - \text{OCH}_3$ , 9%), 198 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 38%), 183 (198 –  $\text{CH}_3$ -Radikal, 20%), 171 ( $M^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$ , 66%), 157 ( $M^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$ , 35%), 125 (157 –  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 44%), 111 (171 –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 74%,  $m^*$  171  $\rightarrow$  111 = 72), 43 ( $\text{CH}_3\text{CO}^+$ , 100%).

0.206 g (0.8 mmol) des vorstehenden Acetats in 2 ml Methanol werden mit 2 ml 2 N KOH versetzt und 20 min unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wird i. Vak. vom Methanol befreit, mit verd. Salzsäure angesäuert und nach Sättigen mit NaCl über Nacht kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit überschüss. ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 10 min Reaktionszeit wird der Äther i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 100°C (Bad)/0.001 Torr. Ausb. 0.152 g (94%) (*S,S,R,R*)-Nonactinsäure-methylester. Die gaschromatographische Analyse (Glaskapillarsäule,  $T_0 = 140^\circ\text{C}$ , isotherm.) ergibt zwei Verbindungen mit  $t_R = 2.75$  (2%) und  $t_R = 3.15$  (98%). Die Verbindung mit  $t_R = 3.15$  konnte durch Koinjektion als Nonactinsäure-methylester identifiziert werden. Die MS- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung stimmen mit denen des authent. Nonactinsäure-methylesters überein.  $[\alpha]_D^{20} = +16.2^\circ$  ( $c = 2.87$ , in  $\text{CDCl}_3$ ).

*Gemisch der diastereomeren Nonactinsäure-benzylester (7 $\alpha$  + 8 $\alpha$  + 9 $\beta$  + 10 $\beta$ )*

8.1 g (37.5 mmol) Gemisch der diastereomeren Methylester (7a + 8a + 9b + 10b) werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 40 ml 2 N KOH versetzt und 30 min zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird i. Vak. vom Methanol befreit, mit verd. Salzsäure angesäuert und nach Sättigen mit NaCl über Nacht kontinuierlich mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 140–150°C (Bad)/0.001 Torr. Ausb. 7.35 g (97%).

Das Gemisch der diastereomeren Nonactinsäuren wird mit 7.35 g  $\text{KHCO}_3$  und 5 ml Wasser versetzt. Nach beendeter  $\text{CO}_2$ -Entwicklung wird  $\text{H}_2\text{O}$  i. Vak. entfernt und der Rückstand in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Dabei lösen sich die K-Salze der diastereomeren Nonactinsäuren, während überschüssiges  $\text{KHCO}_3$  ungelöst zurückbleibt und abfiltriert wird. Die Lösung wird zunächst bei Normaldruck auf etwa  $\frac{1}{2}$  des ursprünglichen Volumens eingeeengt, wobei eventuell noch vorhandenes Wasser azeotrop übergeht. Das restliche Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Die Kaliumsalze werden nach Trocknen i. Hochvak. in 30 ml trockenem DMSO gelöst, mit 5.0 g Benzylchlorid versetzt und 4–5 h auf 70°C erwärmt. DMSO wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Diastereomerengemisch im Kugelrohr destilliert. Sdp. 140°C (Bad)/0.001 Torr. Ausb. 9.5 g (90%). Die Trennung der Diastereomeren erfolgte durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Benzol: Äthylacetat = 2:1; 800 g Kieselgel; Säulendimension: Länge 1.6 m, Durchmesser 3.5 cm; Tropfgeschwindigkeit 12 Tropfen/min; Temp. +2°C). Nach etwa 2 Liter Leerfraktion wurden Fraktionen zu je 800 Tropfen aufgefangen.

- Fraktionen 131–150: 1.80 g 10 $\beta$
- Fraktionen 151–170: 1.00 g 9 $\beta$  + 10 $\beta$
- Fraktionen 171–206: 1.25 g 9 $\beta$
- Fraktionen 207–215: 0.95 g 8 $\alpha$  + 9.
- Fraktionen 216–254: 0.90 g 8 $\alpha$
- Fraktionen 255–271: 1.10 g 7 $\alpha$  + 8 $\alpha$
- Fraktionen 272–365: 1.95 g 7 $\alpha$

(*R,S,R,S*)-Nonactinsäure-benzylester (**10β**): Ausb. 1.80 g (18.9%).  $R_F = 0.42$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 1.08$  ppm (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.3–2.0 (m, 6 H), 2.5 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.25 (s, 1 H), 3.6–4.1 (m, 3 H), 5.0 (s, 2 H), 7.2 (s, 5 H).

(*S,S,R,S*)-Nonactinsäure-benzylester (**9β**): Ausb. 1.25 g (13.1%).  $R_F = 0.37$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 1.09$  ppm (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.07 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.3–2.0 (m, 6 H), 2.5 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.25 (s, 1 H), 3.65–4.1 (m, 3 H), 5.0 (s, 2 H), 7.2 (s, 5 H).

(*S,R,S,S*)-Nonactinsäure-benzylester (**8α**): Ausb. 0.90 g (9.4%).  $R_F = 0.31$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 1.05$  ppm (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.3–2.0 (m, 6 H), 2.5 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.25 (s, 1 H), 3.6–4.1 (m, 3 H), 5.0 (s, 2 H), 7.2 (s, 5 H).

(*R,R,S,S*)-Nonactinsäure-benzylester (**7α**): Ausb. 1.95 g (20.5%).  $R_F = 0.26$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 1.01$  ppm (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.05 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.3–2.0 (m, 6 H), 2.6 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.25 (s, 1 H), 3.65–4.1 (m, 3 H), 5.0 (s, 2 H), 7.2 (s, 5 H).

Epimerisierung des (*S,R,S,S*)-Nonactinsäure-benzylesters (**8α**): 0.90 g **8α** werden mit 0.90 g 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) 1 h auf 100°C erwärmt. Die erkaltete Mischung wird mit Äther versetzt, mit verd. Schwefelsäure und gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Chromatographie auf Kieselgel (Benzol: Äthylacetat = 2:1) ergibt 0.28 g (*R,R,S,S*)-Nonactinsäure-benzylester (**7α**) und 0.25 g (*S,R,S,S*)-Nonactinsäure-benzylester (**8α**) neben 0.27 g Mischfraktion der beiden.

(*2S,3S,6R,8S*)-Nonactinsäure-benzylester-8-tosylat (**13**): Eine Lösung von 0.876 g (3.0 mmol) **9β** und 0.876 g (4.6 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid in 5 ml trockenem Methylenchlorid wird mit 5 ml trockenem Pyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stengelassen. Pyridin wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit verd. Salzsäure, gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organ. Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt (Petroläther (60–70°C): Äthylacetat = 2:1). Ausb. 1.12 g (85%).  $R_F = 0.47$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.1$  ppm (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.27 (d,  $J = 6$  Hz, 3 H), 1.36–2.05 (m, 6 H), 2.42 (s, 3 H), 2.5 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.65–4.2 (m, 2 H), 4.7 (sext,  $J = 6$  Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.2–7.85 (m mit AB-Charakter, 4 H), 7.35 (m, 5 H).

(*2'R,3'R,6'S,8'S*)-Nonactinyl-(*2S,3S,6R,8R*)-nonactinsäure-benzylester (**14**): 0.677 g (2.32 mmol) **7α** werden mit 50 mg 10proz. Pd/C in 2 ml Tetrahydrofuran bei 1 at Wasserstoffdruck und Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 140°C (Bad)/0.001 Torr. Ausb. 0.462 g (98%).

Aus 0.462 g (2.28 mmol) der freien Säure stellt man, wie bei **7α**, **8α**, **9β**, **10β** beschrieben, das K-Salz dar, löst in 10 ml trockenem DMSO, versetzt mit 1.026 g (2.30 mmol) **13** und erwärmt 3 h auf 65°C. Anschließend wird das DMSO i. Vak. entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. gewaschen und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Benzol: Äthylacetat = 2:1) und anschließende Destillation im Kugelrohr gereinigt. Sdp. 180–185°C (Bad)/0.001 Torr. Ausb. 0.816 g (75%) **14**,  $R_F = 0.55$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 1.0$ –2.0 ppm (m, 24 H), 2.2–2.7 (m, 3 H), 3.7–4.1 (m, 5 H), 4.88 (sext,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 5.0 (s, 2 H), 7.2 (s, 5 H).

(*R,R,S,R*)-Nonactinyl-(*S,S,R,R*)-nonactinsäure-benzylester (**16**): Eine Lösung von 1.23 g (4.2 mmol) (*R,R,S,S*)-Nonactinsäure-benzylester (**7α**) und 1.2 g (6.3 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid in 5 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird mit 5 ml trockenem Pyridin versetzt, über Nacht bei Raumtemp.

stehengelassen und, wie bei **13** beschrieben, aufgearbeitet. Die Säulenchromatographie auf Kieselgel (Petroläther (60–70°C): Äthylacetat = 2 : 1) ergibt 1.65 g (87.8%) (*R,R,S,S*)-Nonactinsäurebenzylester-8-tosylat.  $R_F = 0.55$ .

1.65 g (3.69 mmol) (*R,R,S,S*)-Nonactinsäurebenzylester-8-tosylat und 2.0 g (20.5 mmol) wasserfreies Kaliumacetat in 20 ml trockenem DMSO werden über Nacht auf 70°C erwärmt. DMSO wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand auf Kieselgel chromatographiert (Petroläther (60–70°C): Äthylacetat = 2 : 1). Ausb. 0.707 g (57%) (*R,R,S,R*)-Nonactinsäurebenzylester-8-acetat.  $R_F = 0.60$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.18$  ppm (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.37–2.13 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.66 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.78–4.27 (m, 2H), 5.06 (sext,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 5.2 (s, 2H), 7.4 (s, 5H).

0.707 g (2.12 mmol) (*R,R,S,R*)-Nonactinsäurebenzylester-8-acetat werden in 3 ml Methanol gelöst, mit 3 ml 2 N KOH versetzt und 20 min unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **7b** beschrieben. Ausb. 0.411 g (96%) (*R,R,S,R*)-Nonactinsäure.

Das Kaliumsalz aus 0.411 g (2.03 mmol) (*R,R,S,R*)-Nonactinsäure – hergestellt wie bei **7 $\alpha$** , **8 $\alpha$** , **9 $\beta$** , **10 $\beta$**  beschrieben und in 10 ml trockenem DMSO gelöst – wird mit 0.905 g (2.03 mmol) **13** 3 h bei 65°C umgesetzt. Das DMSO wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Benzol : Äthylacetat = 2 : 1) und anschließende Destillation im Kugelrohr gereinigt. Sdp. 180–185°C (Bad)/0.001 Torr. Ausb. 0.676 g (70%) **16**.  $R_F = 0.60$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta = 1.0$ –2.0 ppm (m, 24H), 2.5 (sext,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.1 (s, breit, 1H), 3.65–4.12 (m, 5H), 4.9 (sext,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.0 (s, 2H), 7.28 (s, 5H).

*8'*-Tosylat des (*2'R,3'R,6'S,8'R*)-Nonactinyl-(*2S,3S,6R,8R*)-nonactinsäurebenzylesters (**17**): 0.58 g (1.22 mmol) **16**, in 3 ml trockenem Methylenchlorid gelöst, werden mit 0.40 g (2.1 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid und 3 ml trockenem Pyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **13** beschrieben. Das Produkt **17** wird durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt (Petroläther (60–70°C): Äthylacetat = 2 : 1). Ausb. 0.674 g (87.8%).  $R_F = 0.37$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta = 1.0$ –2.0 ppm (m, 24H), 2.44 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.6–4.1 (m, 4H), 4.67 (sext,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.9 (sext,  $J = 6$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.28 (s, 5H), 7.1–7.8 (m mit AB-Charakter, 4H).

(*R,R,S,S*)-Nonactinyl-(*S,S,R,R*)-nonactinyl-(*R,R,S,S*)-nonactinyl-(*S,S,R,R*)-nonactinsäurebenzylester (**18**): 0.568 g (1.19 mmol) **14** werden mit 90 mg 10proz. Pd/C in 2 ml Tetrahydrofuran bei 1 at Wasserstoffdruck und Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man und entfernt das Lösungsmittel. Man erhält 0.451 g Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann. Wie bei **7 $\alpha$** , **8 $\alpha$** , **9 $\beta$** , **10 $\beta$**  beschrieben, wird die Säure in das K-Salz übergeführt, in 10 ml trockenem DMSO gelöst und mit 0.674 g (1.07 mmol) **17** 3 h auf 65°C erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung – wie bei **14** beschrieben – und Säulenchromatographie auf Kieselgel (Benzol : Äthylacetat = 1 : 1) erhält man 0.664 g (74%) „Tetraester“ **18**.  $R_F = 0.57$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta = 1.0$ –2.0 ppm (m, 48H), 2.2–2.6 (m, 4H), 3.7–4.0 (m, 10H), 4.85 (sext,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 5.0 (s, 2H), 7.2 (s, 5H).

#### Nonactin (**20**)

0.664 g **18** werden mit 90 mg 10proz. Pd/C in Tetrahydrofuran bei 1 at Wasserstoffdruck und Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man und entfernt das Lösungs-

mittel i. Vak. Man erhält 0.573 g (*R,R,S,S*)-Nonactinyl-(*S,S,R,R*)-nonactinyl-(*R,R,S,S*)-nonactinyl-(*S,S,R,R*)-nonactinsäure (**19**), die ohne Reinigung weiter eingesetzt wurde. Farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 1.0 - 2.1$  ppm (m, 48 H), 2.15–2.6 (m, 4 H), 3.6–4.1 (m, 1 H), 4.7–5.1 (m, 3 H).

Man versetzt eine Lösung von 0.501 g (0.66 mmol) **19** in 3 ml trockenem Benzol mit 0.229 g (1.32 mmol)  $\alpha,\alpha'$ -Dipyridyldisulfid und 0.348 g (1.32 mmol) Triphenylphosphin. Nach Stehenlassen über Nacht setzt man 27 ml trockenes Benzol zu und tropft diese Lösung langsam zu 0.550 g Silberperchlorat, gelöst in 300 ml trockenem Benzol. Etwa 30 min nach beendeter Zugabe filtriert man den entstandenen Niederschlag und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird zweimal auf Kieselgel chromatographiert. Zuerst mit Laufmittel Benzol : Äthylacetat = 1 : 1 ( $R_F = 0.7$ ) und anschließend mit Chloroform : Äthylacetat = 1 : 2 ( $R_F = 0.85$  und 0.8).

*Nonactin*: Ausb. 0.098 g (20%),  $R_F = 0.8$ ,  $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$  ( $c = 2.0$  in Chloroform). Schmp. 149 bis 150°C (aus Methanol), (Lit. 149°C), Misch-Schmp. ohne Depression, Schmp. des K-Komplexes: 251–254°C (Lit. 244–246°C), Misch-Schmp. ohne Depression. Die MS, IR-,  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren stimmen mit den Spektren einer authent. Probe Nonactin völlig überein.

*epi-Nonactin*: Ausb. 0.059 g (12%),  $R_F = 0.85$ , farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -4.3^\circ$  ( $c = 3.35$  in Methanol),  $[\alpha]_D^{20} = -3.2^\circ$  ( $c = 3.35$  in Chloroform).

Das Massenspektrum dieser Verbindung stimmt mit dem einer authent. Probe von Nonactin überein. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist eine große Ähnlichkeit mit dem des natürlichen Produktes auf, die einzelnen Signale sind jedoch nicht so scharf ausgeprägt. Dies deutet auf eine Störung der Symmetrie durch Einbau einer, wahrscheinlich an C-2 epimeren, Nonactinsäureinheit. Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum<sup>30)</sup> unterstützt diese Annahme, da die Signale C-1, C-2, C-3, C-4, C-8 und C-10 mehrfach erscheinen.

[516/75]