

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. WEINLAND, Z. Biol. 44, 1 (1903).
 [2] L. B. MENDEL & H. F. BLOOD, J. biol. Chemistry 8, 177 (1910); J. M. HAMILL, J. Physiol. 33, 479 (1905); B. BONSDORFF, Acta med. scand. 100, 459 (1939).
 [3] N. M. GREEN, Biochem. J. 66, 416 (1957).
 [4] H. B. COLLIER, Canad. J. Res. 19B, 91 (1941).
 [5] R. J. PEANASKY, Federation Proc., 22, 246 (1963); R. J. PEANASKY & M. SR. LASKOWSKY, Biochim. biophysic. Acta, 37, 167 (1960); R. J. PEANASKY & M. M. SZUCS, J. biol. Chemistry 239, 2525 (1964).
 [6] J. PUDDLES, Ciência e Cultura, 14, 216 (1962); J. PUDDLES & F. H. RÔLA, Proc. 6th Intern. Congr. Biochem., New York 1964, Abstract IV 134; F. H. RÔLA & J. PUDDLES, Arch. Biochemistry Biophysics, 113, 134 (1966).
 [7] J. PUDDLES, F. H. RÔLA & A. K. MATIDA, Arch. Biochemistry Biophysics 120, 594 (1967).
 [8] E. F. HARTREE, Analyt. Biochemistry 7, 103 (1964).
 [9] M. P. E. BERTHELOT, Rép. Chim. appl. 1859, 282; A. HÄUSSLER & P. HADJU, Klin. Wschr. 38, 874 (1960); W. T. BOLLETER, Analyt. Chemistry 33, 593 (1961).
 [10] M. M. GRAF, J. Lab. clin. Med. 37, 736 (1951); C. VON HOLT, Klin. Wschr. 32, 661 (1954).

217. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

60. Mitteilung [1]

Synthese der 8-Desoxynonactinsäure

von H. Gerlach und E. Huber

(22. IX. 67)

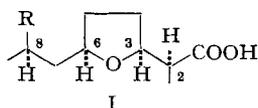
Das Antibiotikum Nonactin wurde bei der Strukturaufklärung unter anderm auch mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure in der Wärme behandelt. Die reduktive Entbromierung der Reaktionsprodukte ergab neben β -Hydroxy- α -methyl-pelargon-säure eine weitere Säure $C_{10}H_{18}O_3$, die als Methylester und als kristallines Anilid charakterisiert wurde [2]. Es handelt sich dabei um eine von der Nonactinsäure (I, R = OH), dem Baustein des Nonactins, abgeleitete Säure I mit R = H, der die Hydroxylgruppe in 8-Stellung fehlt. Die relative Konfiguration der Kohlenstoffatome C-2, C-3 und C-6 ist in dieser 8-Desoxynonactinsäure erhalten geblieben. Dies wurde experimentell bewiesen durch Umwandlung des Nonactinsäure-methylesters in das *p*-Toluolsulfonat und das Bromid, gefolgt von einer hydrogenolytischen Entfernung des Broms [3]. Im folgenden wird über eine Synthese dieser Abbausäure berichtet.

Die 8-Desoxynonactinsäure ist ein 2,5-disubstituiertes Tetrahydrofuran-derivat mit *cis*-Stellung der beiden Substituenten. In einer früheren Arbeit wurde gezeigt, dass man bei der katalytischen Hydrierung von 5-Alkylfuran-2-carbonsäure-methylestern mit Rhodium auf Aluminiumoxid als Katalysator Tetrahydrofuran-derivate mit *cis*-Konfiguration erhält [3]¹⁾. Es schien daher der Versuch aussichtsreich, die 8-Desoxynonactinsäure durch Hydrierung unter den genannten Bedingungen aus

¹⁾ Durch eine NMR.-Analyse lässt sich zeigen, dass die entsprechende *trans*-Verbindung bei der Hydrierung nicht in nachweisbaren Mengen gebildet wird. Erst nach der Epimerisierung des hydrierten Esters mit Natriummethylat-Methanol sind im NMR.-Spektrum die Signale der *trans*-5-Alkyltetrahydrofuran-2-carbonsäure-methylester nachzuweisen.

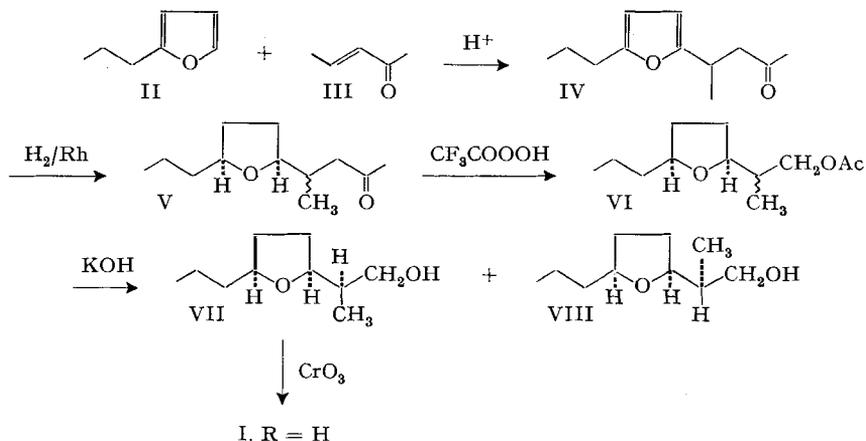
einem 2,5-disubstituierten Furanderivat zu synthetisieren. Bei dieser Synthese wurde von der Tatsache Gebrauch gemacht, dass 2-Alkylfurane besonders leicht in 5-Stellung elektrophil substituiert werden. Sogar α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen reagieren, in Gegenwart einer Spur Mineralsäure als Katalysator, glatt als elektrophile Reaktionspartner [4]. Bei der säurekatalysierten Reaktion von 2-*n*-Propyl-furan (II) mit 3-Penten-2-on (III) entsteht in 80-proz. Ausbeute das Substitutionsprodukt 4-(5-*n*-Propyl-2-furyl)-pentan-2-on (IV). Die Verbindung weist gegenüber der 8-Desoxynonactinsäure zwei Kohlenstoffatome zuviel auf; die verzweigte

Formelübersicht²⁾



R = OH; Nonactinsäure mit (2 *RS*, 3 *RS*, 6 *SR*, 8 *SR*)-Konfiguration (vergl. [2])

R = H; 8-Desoxynonactinsäure



Seitenkette musste daher um zwei Kohlenstoffatome verkürzt werden. Dieser Abbau gelang durch Ketonspaltung, nach BAEYER-VILLIGER, der entsprechenden Tetrahydrofuranverbindung. Letztere wurde durch Hydrierung des Ketons IV mit Rhodium-Tonerde-Katalysator in Methanol erhalten. Die entstehenden epimeren Tetrahydroketone V oxydierte man mit Trifluorperessigsäure in Methylenchlorid zu den epimeren Acetaten VI. Zur Charakterisierung verseifte man die Reaktionsprodukte und trennte die entstandenen Alkohole durch Adsorptions-Chromatographie an Kieselgel. Es entstanden in ungefähr gleicher Menge zwei Alkohole, denen die Strukturformeln VII und VIII zukommen müssen. Sie sind in jeder Hinsicht³⁾ mit den Alkoholen identisch, die durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus den an C-2 epimeren 8-Desoxynonactinsäuren erhalten werden [3]. Der synthetische Alkohol mit der natürlichen Konfiguration an C-2 wurde mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure

²⁾ Es ist jeweils nur ein Enantiomeres dargestellt.

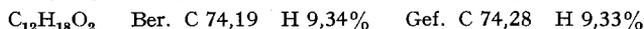
³⁾ Da das Nonactin aus je zwei Molekeln der beiden enantiomeren Nonactinsäuren aufgebaut ist, liegen seine Abbauprodukte als Racemate vor.

in Aceton oxydiert und die erhaltene synthetische 8-Desoxyonactinsäure in das kristalline Anilid vom Smp. 53–54°, Misch-Smp. mit dem Anilid der natürlichen Abbausäure ohne Depression, übergeführt; auch im IR.-Absorptionsspektrum und dünnschichtchromatographisch stimmten die beiden Anilide überein.

Experimentelles. - *Allgemeine Bemerkungen.* Alle Dünnschichtchromatogramme wurden mit Kieselgel-G-Platten, aktiviert bei 140°, ausgeführt. Die Flecke wurden durch Besprühen mit Schwefelsäure und Erwärmen auf 160° sichtbar gemacht. Die – nicht korrigierten – Smp. wurden in einer Glaskapillare im Ölbad bestimmt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektrometer Modell 21, die NMR.-Spektren mit einem VARIAN A-60 Spektrometer aufgenommen.

3-Penten-2-on (III). Präparate, die nach Literaturangaben [5] aus Aceton und Acetaldehyd durch eine gemischte Aldolkondensation mit nachfolgender Wasserabspaltung hergestellt wurden, enthielten mindestens 25% Mesityloxid. Folgende Darstellungsmethode dagegen liefert ein homologenfreies Produkt: Eine Lösung von 10,75 g (0,125 Mol) 3-Penten-2-ol⁴) in 250 ml Aceton wurde auf –15° abgekühlt und mit 37,5 ml 7 N Chrom(VI)-oxid in 30-proz. Schwefelsäure unter starkem Rühren in Portionen während 8 Min. versetzt. Die Temperatur stieg dabei auf 14°, und es bildete sich ein gallertartiger Niederschlag. Dann fügte man 500 ml Pentan zu, rührte gut durch und filtrierte die organische Phase durch Watte. Diese Extraktion wurde dreimal mit je 300 ml Pentan wiederholt. Die organischen Schichten wurden mit Magnesiumsulfat und Pottasche getrocknet und unter Verwendung einer 30 cm langen VIGREUX-Kolonnen eingengt. Die Destillation des Rückstandes lieferte 7,0 g 3-Penten-2-on, Sdp. 122–123°/725 Torr; gas-chromatographische Reinheit 97% (Apiezonkolonne mit 20% Apiezon auf Chromosorb W, Temperatur 136°). Als Verunreinigung konnte 3-Penten-2-ol nachgewiesen werden.

4-(5-n-Propyl-2-furyl)-pentan-2-on (IV). Ein Gemisch von 8,8 g (0,08 Mol) 2-n-Propyl-furan (vgl. [7]) und 6,72 g (0,08 Mol) 3-Penten-2-on (III) wurde unter Rühren mit drei Tropfen 30-proz. Schwefelsäure versetzt. Es wurde ein langsamer Temperaturanstieg auf 40° beobachtet. Nach 1 Std. wurde nochmals ein Tropfen verdünnte Schwefelsäure zugegeben. Nach 90 Min. erwärmte man das Gemisch weitere 60 Min. auf 50°. Darauf verteilte man zwischen Pentan, Kaliumcarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wurden die Pentanschichten eingengt und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert: 12,8 g 4-(5-n-Propyl-2-furyl)-pentan-2-on, Sdp. 110–113°/9 Torr. IR.-Absorptionsspektrum (in CCl₄): ν_{max} 3100 (*w*), 1710 (*s*), 1610 (*w*), 1560 (*m*), 1350 (*s*), 1155 (*s*), 1100 (*s*), 955 (*s*) cm⁻¹. NMR.-Spektrum (in CDCl₃): δ 0,93 (*t*, *J* = 7,5, 3 H); 1,21 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,61 (*m*, 2 H), 2,08 (*s*, 3 H); 2,46 (*dd*, *J* = 16, *J* = 8, 1 H); 2,53 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,85 (*dd*, *J* = 16, *J* = 6, 1 H); 3,27 (*m*, 1 H); 5,83 (*s*, 2 H).



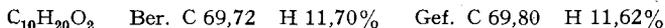
An C-4 epimere 4-(cis-5-n-Propyl-2-tetrahydrofuryl)-pentan-2-one (V). 6,5 g Keton IV, in 50 ml Methanol gelöst, wurden mit 1 g 5-proz. Rhodium auf Tonerde als Katalysator aushydriert (Dauer 25 Min.). Dann filtrierte man vom Katalysator ab und destillierte den Eindampfrückstand des Filtrates im Wasserstrahlvakuum: 6 g Ketongemisch V, Sdp. 103–108°/9 Torr. IR.-Absorptionsspektrum (in CCl₄): ν_{max} 1710 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (in CDCl₃): δ 0,7–1,1 (Signalhaufen, 6 H); 1,2–2,9 (Signalhaufen, 11 H); 2,15 (*s*, 3 H); 3,4–4,0 (Signalhaufen, 2 H).

An C-2 epimere 2-(cis-5-n-Propyl-2-tetrahydrofuryl)-propan-1-ole (VII und VIII). 5 g (25 mMol) des Gemisches der epimeren Ketone V wurden während 15 Min. zu einer Lösung von 50 mMol Trifluorperessigsäure⁵) in 150 ml Methylenechlorid getropft. Die Lösung kam dabei zum Sieden. Darauf wurde noch 20 Min. gekocht, dann abgekühlt und das Gemisch zwischen Wasser und Methylenechlorid verteilt. Den Eindampfrückstand der Methylenechlorid-Schichten löste man in einer Mischung von 30 ml wässrigem 2 N Kaliumhydroxid und 30 ml Äthanol und erhitze 2 Std. unter Rückfluss. Nach üblicher Aufarbeitung wurden die Neutralteile (4 g) an einer Säule von 300 g Kieselgel MERCK mit Benzol-Essigester 3:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Es wurden Fraktionen von 50 ml aufgefangen und jeweils dünnschichtchromatographisch (mit

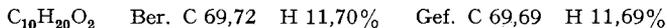
⁴) Hergestellt aus Crotonaldehyd und Methylmagnesiumchlorid, vgl. [6].

⁵) Hergestellt aus 1 g 80-proz. Wasserstoffperoxyd und 11 g Trifluoressigsäureanhydrid in eisgekühltem Methylenechlorid.

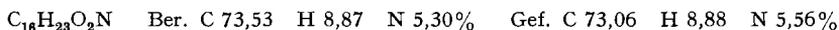
Benzol-Äthylacetat 1:1) analysiert. Die Fraktionen 18–21 enthielten 950 mg des *Alkohols VII*, Rf 0,62. Zur Analyse wurde im Vakuum destilliert, Sdp. 105°/11 Torr. Der Alkohol VII zeigt dasselbe IR.-Absorptionsspektrum (in CCl₄) und denselben Rf-Wert wie der durch Lithium-aluminium-Reduktion aus 8-Desoxynonactinsäure-methylester erhaltene Alkohol [3].



Die Fraktionen 22 und 23 enthielten 640 mg eines Gemisches von VII und VIII, die Fraktionen 24–29 920 mg reinen *Alkohol VIII*, Rf 0,58. Zur Analyse wurde im Vakuum destilliert, Sdp. 105°/11 Torr. VIII zeigt dasselbe IR.-Absorptionsspektrum (in CCl₄) und denselben Rf-Wert wie der aus 2-epi-8-Desoxynonactinsäure-methylester durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion erhaltene Alkohol [3].



Anilid der α -(5-n-Propyl-2-tetrahydrofuryl)-propionsäure (I, R = H). 200 mg Alkohol VII wurden, wie schon früher beschrieben [2], mit Chrom(VI)-oxid in die Säure I (R = H) übergeführt, aus deren Methylester das Anilid hergestellt wurde (vgl. [2]). Zur Analyse wurde letzteres aus Pentan umkristallisiert: 150 mg feine Nadelchen, Smp. 53–54°, Misch-Smp. mit 8-Desoxynonactinsäure-anilid [1] ohne Depression. Auch die IR.-Absorptionsspektren (in CCl₄ und KBr) des synthetischen Anilids und des Derivates der Abbausäure von Nonactin stimmen vollkommen überein.



Die NMR.-Spektren und die IR.-Absorptionsspektren wurden in unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Professor W. SIMON) gemessen und die Mikroanalysen in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

SUMMARY

8-Deoxynonactic acid, a degradation product of the antibiotic nonactin, has been synthesized.

Laboratorium für Organische Chemie
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 59. Mitteilung: H. DIECKMANN & H. ZÄHNER, *European J. Biochemistry*, im Druck.
- [2] J. DOMINGUEZ, J. D. DUNITZ, H. GERLACH & V. PRELOG, *Helv.* **45**, 129 (1962).
- [3] H. GERLACH & V. PRELOG, *Liebigs Ann. Chem.* **669**, 121 (1963).
- [4] K. ALDER & C. H. SCHMIDT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **76**, 183 (1943); YU. K. YUR'EV, N. S. ZEFIROV, A. A. ŠTEINMAN & V. I. RYBOEDOV, *Ž. obsč. Chim.* **30**, 3214 (1960), *Chem. Abstr.* **55**, 19890d (1961).
- [5] R. KUHN, F. KÖHLER & L. KÖHLER, *Z. physiol. Chem.* **247**, 197 (1937); A. L. WILDS & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1715 (1946).
- [6] *Org. Syntheses coll. Vol. III*, p. 696.
- [7] M. FÉTIZON & P. BARANGER, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **234**, 2296 (1952).