

- [39] K. Müllen & H. Reel, *Helv.* **56**, 363 (1973).
- [40] A. Streitwieser Jr. & J. I. Brauman, 'Supplemental Tables of Molecular Orbital Calculations', Pergamon Press, Oxford 1965.
- [41] R. G. Parr, 'Quantum Theory of Molecular Electronic Structure', W. A. Benjamin, Inc., New York 1963.
- [42] R. G. Parr, *J. chem. Physics* **20**, 1499 (1952); R. Pariser & R. G. Parr, *ibid.* **21**, 466 (1953).
- [43] N. Mataga & K. Nishimoto, *Z. physikal. Chem.* **12**, 335 (1957); **13**, 140 (1957).
- [44] A. D. Walsh, *Nature* **159**, 167, 712 (1947); *Trans. Farad. Soc.* **45**, 179 (1949); C. A. Coulson & W. E. Moffitt, *Philos. Mag.* **40**, 1 (1949).
- [45] J. A. Hashmall & E. Heilbronner, *Angew. Chem.* **82**, 320 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed.* **9**, 305 (1970); P. Bischof, R. Gleiter, E. Heilbronner, V. Hornung & G. Schröder, *Helv.* **53**, 1645 (1970); R. Gleiter, E. Heilbronner & A. de Meijere, *Helv.* **54**, 1029 (1971); P. Bischof, E. Heilbronner, H. Prinzbach & H. D. Martin, *Helv.* **54**, 1072 (1971); F. Brogli, E. Heilbronner & J. Ipaktschi, *Helv.* **55**, 2447 (1972); E. Heilbronner, R. Gleiter, T. Hoshi & A. de Meijere, *Helv.* **56**, 1594 (1973).
- [46] R. J. Buenker & S. D. Peyerimhoff, *J. physic. Chemistry* **73**, 1299 (1969); R. Hoffmann & R. B. Davidson, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 5699 (1971); W. L. Jorgensen & L. Salem, 'The Organic Chemist's Book of Orbitals', Academic Press, New York 1973.
- [47] H. Basch, M. B. Robin, N. A. Kuebler, C. Baker & D. W. Turner, *J. chem. Physics* **51**, 52 (1969).
- [48] J. P. Maier & J.-F. Muller, *Tetrahedron Letters* **1974**, 2987.

## 251. Synthesen der Nonactinsäure

von Hans Gerlach und Hansjürg Wetter

Laboratorium für Organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

(2. IX. 74)

*Summary.* Two stereoselective syntheses of nonactic acid I, the building block of the macroretrolide antibiotic nonactin are described. The characteristic *cis*-configuration of the 2,5-substituents on the tetrahydrofuran ring of I is obtained in the first synthesis by catalytic hydrogenation of the furan derivative X. This key intermediate possesses the carbon skeleton and correct distribution of oxygen functions for conversion into nonactic acid. It is synthesized by an electrophilic substitution of 2-acetonylfuran (VI) with the N-cyclohexyl-N-propenyl nitrosonium ion (V) generated from the corresponding  $\alpha$ -chloronitron (VII) and silver fluoroborate, followed by hydrolysis and oxidation of the aldehyde group.

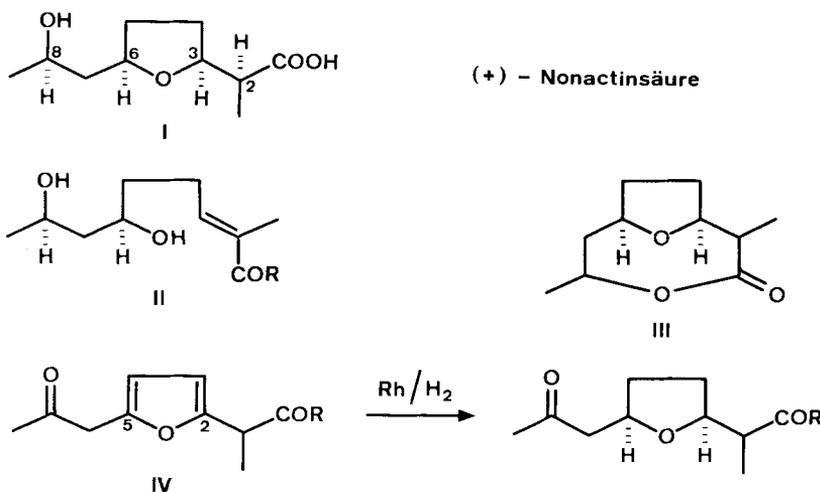
The second synthesis starts with a diol already having the correct configuration of the side chain that contains the hydroxyl group. For this purpose *threo*-1-octen-5,7-diol (XV) is synthesized from acetylacetone in two steps. Oxidative cleavage of the terminal double bond of this *threo*-diol yields an aldehyde which is converted by a Wittig reaction, with the carbanion, obtained from diethyl  $\alpha$ -methoxycarbonyl ethyl phosphonate, into the open chain intermediate, 2-methyl-6,8-dihydroxy-2-nonenic acid methylester (XVIII). Base-catalyzed cyclisation of this  $\alpha,\beta$ -unsaturated dihydroxy ester yields the methyl ester of nonactic acid (I) as the main product.

In dieser Arbeit soll über zwei Synthesen der racemischen Nonactinsäure (I) berichtet werden. Diese Säure ist ein Baustein der Makrotetrolide Nonactin, Monactin, Dinactin, Trinactin, Tetranactin [1a]. Die Makrotetrolide sind mikrobielle Stoffwechselprodukte und weisen eine hohe biologische Aktivität auf, welche auf eine spezifische Komplexbildung mit Kalium-Ionen zurückgeführt wurde [1b]. Durch die Bildung der lipophilen Komplexe wird der Transport von Kalium durch Lipoid-

membranen beschleunigt und die davon abhängigen Stoffwechselforgänge der Zellatmung werden stark beeinflusst. Die chemische Strukturaufklärung dieser interessanten Substanzklasse ist abgeschlossen [1a]; beim Nonactin und Tetranactin sowie bei den entsprechenden Kaliumkomplexen sind auch Röntgenstrukturanalysen durchgeführt worden [2]. Nonactin, der einfachste Vertreter der Makrotetrolid-Antibiotika, besteht aus vier cyclisch angeordneten esterartig verknüpften Resten einer Hydroxysäure, der Nonactinsäure (I). Beide Enantiomeren dieser Säure kommen in der achiralen Nonactin-Molekel mit  $S_4$ -Symmetrie, alternierend angeordnet, je zweimal vor. Das hat zur Folge, dass beim Verseifen das racemische Gemisch der Nonactinsäure entsteht.

Bei einer Synthese der Nonactinsäure sind folgende Punkte von Bedeutung: Das C-Gerüst der Säure ist nur einmal verzweigt, die Sauerstoff-Funktionen stehen paarweise zueinander in der vom synthetischen Standpunkt günstigen  $\beta$ -Stellung. Das Hauptproblem der Synthese besteht in der stereoselektiven Herstellung von einem Stereoisomeren mit der natürlichen Konfiguration. Besondere Schwierigkeiten sind beim Aufbau der richtigen Konfiguration der Seitenkette, welche die Hydroxylgruppe trägt, zu erwarten, während die Anordnung der Substituenten an den vicinalen Kohlenstoffatomen C(2) und C(3) leichter zu beeinflussen sein wird. Da die Nonactinsäure vier asymmetrische C-Atome enthält, sind acht diastereomere Enantiomerenpaare möglich<sup>1)</sup>. Nur eines davon entspricht der natürlich vorkommenden Nonactinsäure. In der Projektionsformel I ist das rechtsdrehende 2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*-Enantiomere abgebildet.

Schema 1

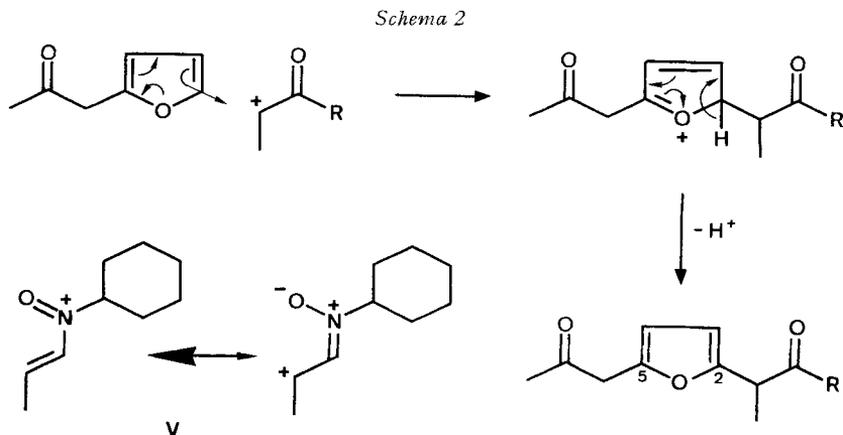


Drei Synthesewege für die Nonactinsäure lassen sich erkennen (vgl. *Schema 1*):  
 A) Man synthetisiert eine offenkettige  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Säure II ( $R = \text{OH}$ ), welche bereits die Hydroxygruppen an C(6) und C(8) in der richtigen *threo*-Konfiguration

<sup>1)</sup> Von *Beck & Henseleit* [3] wurde ein Gemisch der Diastereomeren mit der Konstitutionsformel der Nonactinsäure synthetisiert. Sie haben aber die einzelnen Verbindungen nicht getrennt und charakterisiert.

enthält, und versucht daraus durch basenkatalysierte Cyclisierung stereoselektiv Nonactinsäure aufzubauen. B) Man führt die Synthese über ein bicyclisches Zwischenprodukt, z.B. das Lacton III. Die *cis*-Konfiguration der Substituenten am Tetrahydrofuran-Ring ist dadurch sichergestellt<sup>2)</sup>. C) Es ist bekannt, dass aus 2,5-disubstituierten Furanen durch katalytische Hydrierung mit Rhodium als Katalysator leicht die entsprechenden Tetrahydrofuran-Verbindungen mit *cis*-Konfiguration erhalten werden [4] [5]. Darum erscheint auch ein substituiertes Furanderivat z.B. IV (R = OCH<sub>3</sub>) als mögliches Zwischenprodukt einer Nonactinsynthese.

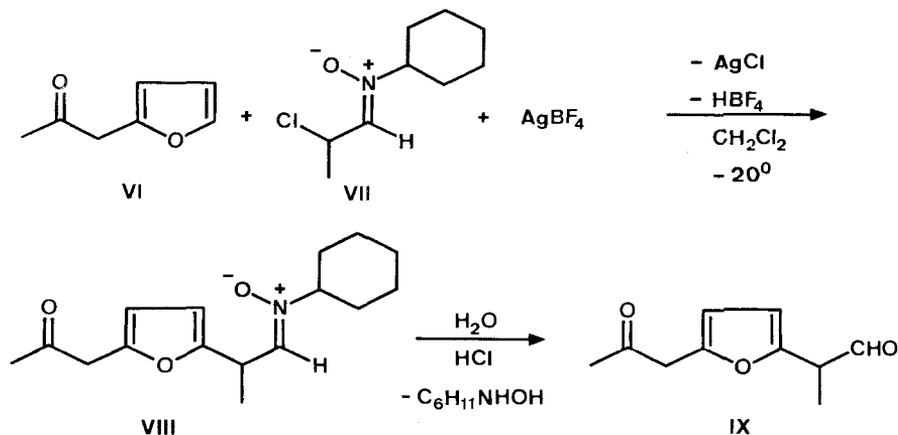
Für die erste Synthese wählten wir den Weg C. Einerseits war aus einer früheren Arbeit [5] bekannt, dass Furanderivate besonders leicht mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen in  $\alpha$ -Stellung elektrophil substituiert werden können. Die Sauerstoff-Funktion befindet sich dann aber in einer unerwünschten Stellung in der Seitenkette und das C-Gerüst der Nonactinsäure kann nur durch eine *Baeyer-Villiger*-Spaltung erhalten werden. Andererseits haben *Eschenmoser et al.* in der von ihnen entwickelten Chemie der N-Cyclohexyl-N-vinyl-nitrosoniumionen gezeigt [6], dass diese Teilchen sich nicht nur an C,C-Doppelbindungen addieren, sondern sie in gewissen Fällen auch elektrophil substituieren können. Nach der Hydrolyse des primär gebildeten Nitrons erhält man ein Produkt, das formal durch Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein  $\alpha$ -Acylcarbokation entstanden ist (vgl. *Schema 2*). Wir haben diese



Erfahrungen benutzt, um ein Furanderivat mit dem C-Gerüst der Nonactinsäure und richtiger Verteilung der Sauerstoff-Funktionen in einem Schritt zu synthetisieren. Das aus  $\alpha$ -Chlorpropionsäureester und Furfurol durch Glycidestersynthese nach *Darzens* leicht zugängliche Acetonylfuran (VI) wird durch das N-Cyclohexyl-N-propenyl-nitrosoniumion (V) leicht in  $\alpha$ -Stellung elektrophil substituiert. Das Nitrosoniumion wird bei  $-20^\circ$  durch Zutropfen einer Lösung von 2-Chlor-N-cyclohexyl-propionaldonitron (VII) in Methylenchlorid zu einer Suspension von Silberfluoroborat im gleichen Lösungsmittel in der Gegenwart des Furanderivats erzeugt [7]. Es substituiert bei dieser Temperatur glatt das  $\alpha$ -Wasserstoffatom des Furan-

<sup>2)</sup> Wie Prof. G. Büchi vom Massachusetts Institute of Technology uns mitteilt, ist in seiner Arbeitsgruppe eine Synthese der Nonactinsäure auf dem Wege B durchgeführt worden.

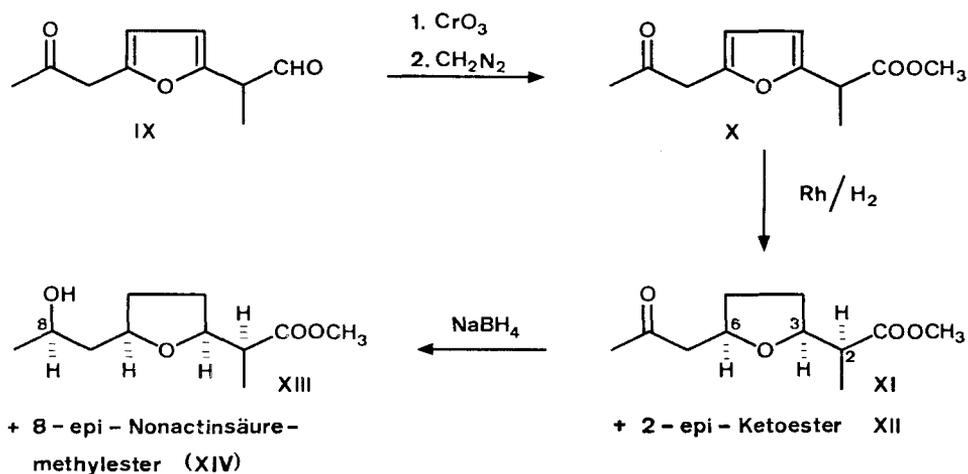
Schema 3



kerns und bildet das Furannitron VIII. Dieses ist sehr labil und wird darum nicht isoliert, sondern mit wässriger Schwefelsäure zum Furanketoaldehyd IX hydrolysiert, der in 79% Ausbeute entsteht (vgl. exper. Teil).

Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid erhält man aus dem Aldehyd IX eine Ketocarbonsäure X, die in ihrem C-Gerüst und der Verteilung der Sauerstoff-Funktionen der Nonactinsäure entspricht, aber noch den ungesättigten Furanring enthält (vgl. *Schema 4*). Hydriert man den Methylester X dieser Säure in Methanol mit Rhodium auf Tonerde als Katalysator, so entstehen die an C(2) epimeren Tetrahydrofuranketosäureester XI und XII zu gleichen Teilen. Sie lassen sich durch Adsorptionschromatographie trennen und haben dann die gleichen Eigenschaften wie die Ketosäuremethylester, welche man aus Nonactinsäure- und 2-*epi*-Nonactinsäure-methylester durch Oxydation gewinnen kann (vgl. [1]). Weil die Hydrierungs-

Schema 4

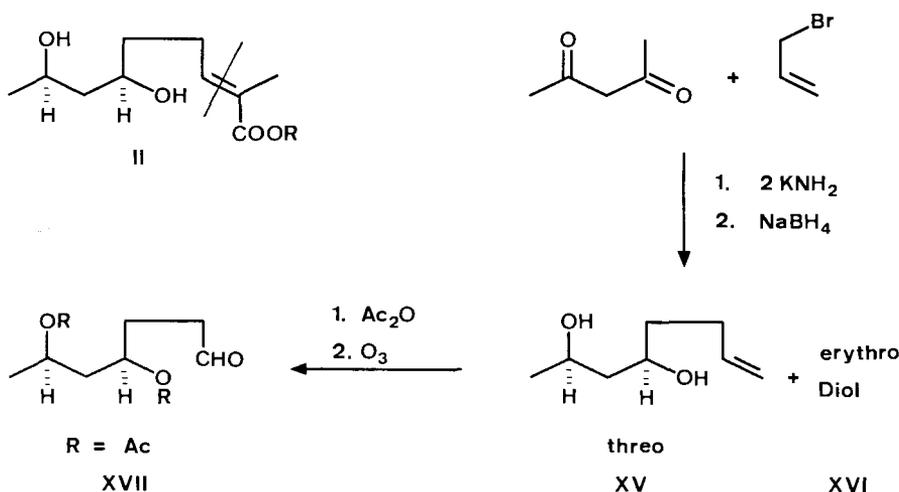


produkte durch *syn*-Addition von Wasserstoff an den Furankern entstanden sind, müssen die Substituenten am Tetrahydrofuranring *cis*-Anordnung besitzen (vgl. [4] [5]). Behandelt man den 2-*epi*-Ketoester XII mit Natriummethoxid/Methanol, so entsteht ein Gleichgewichtsgemisch, in dem der Ketoester XI mit natürlicher Konfiguration an C(2) zu 80% vorliegt [1a].

Zur Umwandlung des Ketsäuremethylesters XI in den Nonactinsäuremethylester muss noch die Carbonylgruppe in der Seitenkette reduziert werden. Die Reaktion mit Natriumborhydrid in Methanol erfolgt wenig stereoselektiv; neben dem Nonactinsäuremethylester XIII entsteht etwa gleich viel des Stereoisomeren XIV mit unnatürlicher Konfiguration an C(8). Reduktionsversuche mit Lithium-tris-2-butylborhydrid in Tetrahydrofuran ergaben keine Verbesserung der Stereoselektivität zugunsten des Isomeren XIII mit natürlicher Konfiguration. Die beiden diastereomeren Reduktionsprodukte lassen sich aber durch Chromatographie an Kieselgel leicht trennen. Dasjenige mit kleinerem R<sub>f</sub>-Wert unterscheidet sich weder in spektroskopischen Eigenschaften (IR., NMR.) noch im chromatographischen Verhalten (Dünnschichtchromatographie, Kapillar-Gas-chromatographie) von dem authentischen Nonactinsäuremethylester [1].

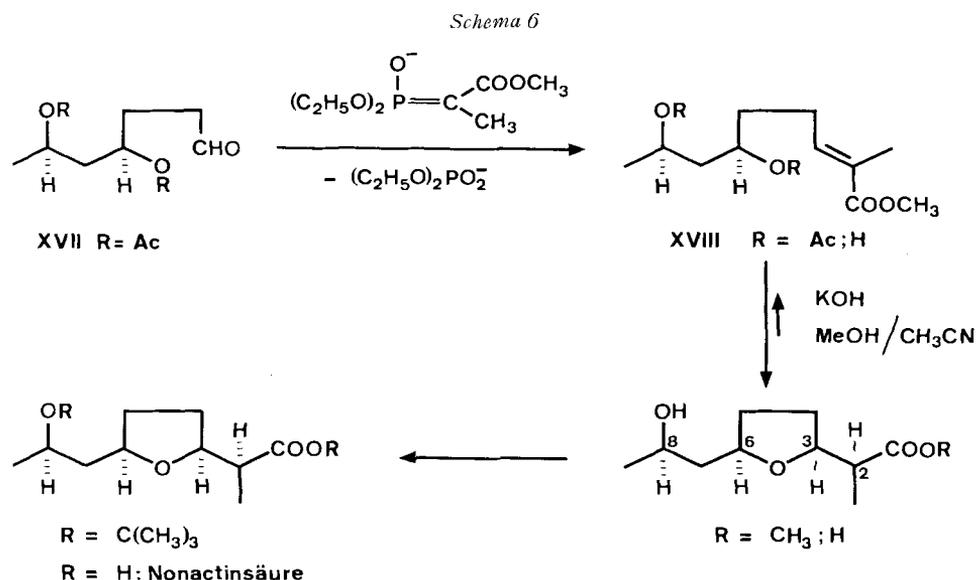
Die zweite Synthese erfolgte nach dem in Weg A umrissenen Prinzip. Acetylaceton lässt sich in flüssigem Ammoniak mit Kaliumamid in das Dianion überführen, welches mit Allylbromid selektiv in 1-Stellung monoalkyliert werden kann [8]. Reduziert man das so hergestellte 1-Octen-5,7-dion mit Natriumborhydrid, so entstehen in etwa gleicher Menge die zwei diastereomeren 1-Octen-5,7-diole (XV und XVI), die sich durch Chromatographie trennen lassen. Die *threo*- bzw. *erythro*-Konfiguration der zwei Verbindungen lässt sich aufgrund ihres unterschiedlichen Verhaltens bei der säurekatalysierten Reaktion mit Benzaldehyd ermitteln. Unter Gleichgewichtsbedingungen entstehen bei dieser Reaktion aus der *threo*-Verbindung zwei Benzal-Derivate, während die *erythro*-Verbindung nur ein Produkt ergibt (vgl. den Anhang für eine eingehende Diskussion).

Schema 5



Nonactinsäure besitzt an C(6) und C(8) eine Anordnung der Substituenten, welche der des 1-Octen-5,7-diols mit *threo*-Konfiguration entspricht. Durch Überführung des *erythro*-Diols in das Gemisch der Mono-*p*-toluolsulfonate, gefolgt von einer Solvolyse in Essigsäure/Natriumacetat und einer Verseifung der entstandenen Monoacetate, gelingt es auch dieses Diastereomere in das für die Synthese brauchbare *threo*-1-Octen-5,7-diol umzuwandeln (vgl. exper. Teil).

Im nächsten Schritt der Synthese wird durch oxydative Spaltung der endständigen Doppelbindung im *threo*-Diol XV der um ein C-Atom ärmere Aldehyd XVII hergestellt und dieser durch *Wittig*-Reaktion in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester mit dem C-Gerüst der Nonactinsäure übergeführt. Die zwei Hydroxygruppen des *threo*-1-Octen-5,7-diols müssen durch Acetylierung geschützt werden, um bei dieser Umwandlung Nebenreaktionen zu vermeiden. Behandelt man *threo*-5,7-Diacetoxy-1-octen mit Ozon in Methanol und spaltet die Oxydationsprodukte reduktiv mit Dimethylsulfid, so erhält man in guter Ausbeute den *threo*-4,6-Diacetoxy-*o*-enanthaldehyd (XVII). Dieser lässt sich durch *Wittig*-Reaktion mit dem Carbanion des  $\alpha$ -Methoxycarbonyl-äthylphosphonsäurediäthylesters in den *threo*-2-Methyl-6,8-diacetoxy-2-nonensäuremethylester (XVIII) überführen.



Durch basenkatalysierte Cyclisierung mit methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung entstehen aus dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester XVIII Produkte mit der Konstitution der Nonactinsäure. Zuerst müssen durch Umesterung oder Verseifung die Acetyl-Schutzgruppen abgespalten werden. Führt man die Reaktion bei  $-30^\circ$  durch, so gelingt es, den *threo*-2-Methyl-6,8-dihydroxy-2-nonensäuremethylester zu isolieren, bevor er durch Cyclisierung aus dem Reaktionsgemisch verschwindet (vgl. exper. Teil). Die Cyclisierung stellt eine interne nucleophile Addition des 6-Alkoxydions an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester dar. Aus dem Ester mit *threo*-Konfiguration

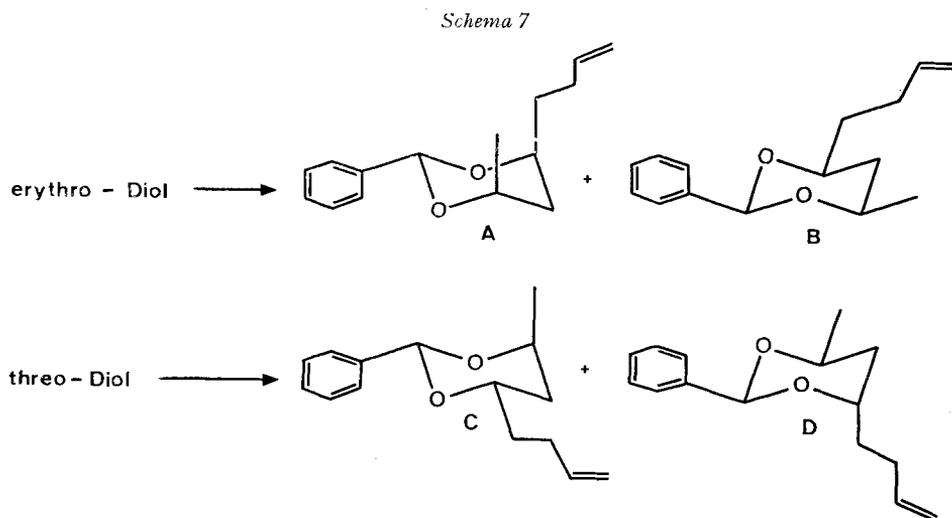
können dabei vier diastereomere Cyclisierungsprodukte entstehen: zwei mit *cis*-Konfiguration der Substituenten am Tetrahydrofuranring entsprechen der Nonactinsäure bzw. der 2-*epi*-Nonactinsäure; die beiden andern besitzen einen *trans*-substituierten Tetrahydrofuranring und unterscheiden sich in der Konfiguration an C(2).

Führt man die Cyclisierung mit Methanol/Kaliumhydroxid in Acetonitril bei Raumtemperatur durch, so gelingt es, das Isomere mit der natürlichen Konfiguration als Hauptprodukt zu erhalten. Die erwünschten Stereoisomeren mit *cis*-Anordnung der Substituenten am Tetrahydrofuranring machen zusammen 60% des Reaktionsgemisches aus. Geht man von einem der reinen diastereomeren Methylester aus und behandelt ihn für 48 Std. unter Cyclisierungsbedingungen, so erhält man ein Gemisch der gleichen Zusammensetzung. Die Cyclisierungsreaktion führt demnach zu einem Gleichgewicht. Das Gemisch der diastereomeren Säuren wurde durch Kapillar-Gas-chromatographie ihrer *t*-Butyläther-*t*-butylester-Derivate analysiert (vgl. exper. Teil). Nur dieses Derivat gab für alle 4 Stereoisomeren im Reaktionsgemisch getrennte Signale, die quantitativ ausgewertet werden konnten. Bis-*t*-butyl-Derivate eignen sich auch für die Trennung durch Adsorptionschromatographie. Die bei der Cyclisierung entstandenen Methylester wurden deshalb verseift, mit Isobutylen in Gegenwart von einer Spur Schwefelsäure behandelt, und die entstandenen *t*-Butyläther-*t*-butylester der Hydroxysäuren durch Chromatographie an Kieselgel getrennt. Das reine Derivat, das der Nonactinsäure entsprach, wurde durch Lösen in Trifluoressigsäure von den *t*-Butyl-Schutzgruppen befreit. Die so isolierte Hydroxysäure entspricht in allen ihren Eigenschaften der Nonactinsäure, die man durch Verseifung aus Nonactin gewinnen kann. Verglichen wurden die Retentionszeiten der Methylester und *t*-Butyläther-*t*-butylester in der Kapillar-Gas-chromatographie, die <sup>1</sup>H-NMR.- und <sup>13</sup>C-NMR.-Spektren sowie die IR.-Spektren dieser Derivate. Da diese Derivate der diastereomeren Hydroxysäuren sich jedoch sehr ähnlich verhalten, die IR.-Spektren der Methylester z.B. sind praktisch deckungsgleich, wurden auch kristalline Derivate hergestellt und untereinander verglichen. Reduktion der synthetischen Nonactinsäure mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt ein Diol, das in ein kristallines Bis-4-brombenzolsulfonat vom Smp. 85–86° übergeführt werden kann. Das Derivat aus authentischem Nonactindiol [1] hat identische Eigenschaften und gibt beim Misch-Smp. keine Depression. Reduziert man den Hydroxysäuremethylester, welcher durch Chromatographie und Spektroskopie nur sehr schwer vom Nonactinsäure-methylester zu unterscheiden ist<sup>3)</sup>, so erhält man ein Diol, das ein Bis-4-brombenzolsulfonat vom Smp. 106–107° liefert (vgl. exper. Teil) und sich damit von dem Diol aus Nonactin eindeutig unterscheidet.

**Anhang.** – Bestimmung der Konfiguration der beiden 1-Octen-5,7-diole. Je eine Probe der beiden Diole wurde durch säurekatalysierte Reaktion mit Benzaldehyd in Benzol in die Benzalverbindungen übergeführt (vgl. exper. Teil). Da bei dieser Umwandlung ein zusätzliches asymmetrisches Kohlenstoffatom entsteht, können aus

<sup>3)</sup> Dieser Hydroxysäuremethylester mit *trans*-Konfiguration des Substituenten am Tetrahydrofuranring entsteht in grösserer Menge, wenn man die Cyclisierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters XVIII (R = Ac) mit Natriummethoxid in siedendem Methanol durchführt. Er unterscheidet sich praktisch nicht in seiner Retentionszeit, seinen R<sub>f</sub>-Werten, im IR.- und <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von dem Nonactinsäuremethylester. Nur das *t*-Butyläther-*t*-butylester-Derivat und das <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrum erlauben eine Unterscheidung.

jedem der diastereomeren 1-Octen-5,7-diole zwei konfigurationsisomere Produkte entstehen (vgl. *Schema 7*). Der relative Energiegehalt dieser diastereomeren Benzalverbindungen kann durch eine Konformationsbetrachtung abgeschätzt werden. Wie Arbeiten von *Eliel & Knoeber* [9] und *Pihlaja & Aeyräs* [10] zeigen, sind die Sesselkonformationen mit äquatorialer 2-Phenylgruppe bei 1,3-Dioxanen um mindestens 4 kcal/mol gegenüber andern Konformationen bevorzugt. In *Schema 7* sind diese bevorzugten Konformationen der vier möglichen konfigurationsisomeren Benzalverbindungen dargestellt. Die gleichen Autoren haben gezeigt [9] [10], dass unter den Reaktionsbedingungen der Acetalbildung die zwei Produkte, welche aus einem der diastereomeren Diole entstehen können, miteinander im Gleichgewicht stehen. Es kann darum angenommen werden, dass nur diejenigen Benzalverbindungen nebeneinander als Reaktionsprodukte auftreten, welche energetisch sehr ähnlich



liegen. Die beiden diastereomeren Acetale **A** und **B** unterscheiden sich eindeutig in ihrer Energie. In der stabilsten Konformation der Verbindung **B** sind die beiden Alkylsubstituenten in äquatorialer Lage, während sie bei **A** die mit Spannung verbundene 1,3-diaxiale Lage einnehmen müssen. Die diastereomeren Acetale **C** und **D** dagegen sind sich energetisch sehr ähnlich, da beide in ihrer stabilsten Konformation je einen axialen und einen äquatorialen Substituenten aufweisen. Man kann deshalb erwarten, dass ausgehend vom 1-Octen-5,7-diol mit *erythro*-Konfiguration nur eine Benzalverbindung entsteht, während das Diol mit *threo*-Konfiguration zwei Acetale in vergleichbarer Menge liefert. Tatsächlich lassen sich im Reaktionsprodukt des einen Diols mit Benzaldehyd durch NMR.-Spektroskopie zwei Diastereomere nachweisen, während beim andern Reaktionsprodukt nur die NMR.-Signale einer Verbindung auftreten (vgl. exper. Teil). Damit ist die *erythro*- und *threo*-Konfiguration der diastereomeren 1-Octen-5,6-diole festgelegt.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.643.72) unterstützt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* Die – nicht korrigierten – Smp. wurden in einer Glaskapillare im Ölbad bestimmt. Bei Sdp. im Hochvakuum ist die Badtemperatur angegeben. Die IR.-Spektren wurden auf einem *Perkin-Elmer-157G*-Spektrometer und die NMR.-Spektren auf einem *Varian-A60-* oder *HA-100*-Spektrometer aufgenommen. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadriplett, *m* = Multipllett, br. = breite unaufgelöste Signale, *J* = Kopplungskonstanten in Hz. Die Massenspektren wurden mit einem *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6D*-Spektrometer aufgenommen. Die Ionisationsprodukte sind in Einheiten von *m/e* und in Klammern die Intensität der Signale in Prozent bezogen auf das intensivste Signal angegeben.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-G-Platten, aktiviert bei 140°, verwendet und die Flecken durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 140° sichtbar gemacht. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel *Merck*, Korngrösse 0,06–0,2 mm benutzt. Gas-chromatographische Analysen wurden mit dem *Carlo Erba-Fractovap Mod. G. 1* mit Flammenionisations-Detektor und einer 20 m Glaskapillare, die mit *UCON HB* beschichtet war, mit Helium als Trägergas durchgeführt;  $T_0$  bedeutet Temperatur des Ofens,  $V_s$  Strömungsgeschwindigkeit des Trägergases in ml/Min.,  $T_R$  Retentionszeit in Min. vom Beginn des Lösungsmittelsignals an gemessen. Jeweils 0,5–1  $\mu$ l einer Lösung der Substanz in Pentan wurden im Injektor ( $T_0 + 50^\circ$ ) verdampft. Die Zahlen in Klammern geben in Prozent die Fläche der Signale bezüglich des grössten Signals an.

Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotationsverdampfer, ges. = gesättigt.

*Acetonylfuran (VI).* In einer trockenen Apparatur wurden unter Argonatmosphäre 19,2 g (0,20 mol) Furfural und 30 g (0,22 mol) 2-Chlor-propionsäureäthylester auf  $-20^\circ$  gekühlt. Unter Rühren mit einem mechanischen Rührer gab man innerhalb von 30 Min. portionenweise 14,0 g (0,26 mol) pulverisiertes Natriummethoxid zu. Es wurde anschliessend während 1 Std. bei  $-20^\circ$ , während der 2. Std. bei  $0^\circ$  und danach über Nacht bei  $22^\circ$  gerührt. Dabei entstand ein braun-gelber Brei, zu dem man 4 ml (0,22 mol) Wasser und eine Lösung von 16 g (ca. 0,28 mol) Kaliumhydroxid in 80 ml Methanol gab und während 4 Std. bei  $22^\circ$  rührte. Dann gab man 100 ml Äther und 100 ml Wasser dazu und säuerte die wässrige Phase unter Rühren mit 18 N Schwefelsäure an. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde die Wasserphase abgetrennt und die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet. Zweimalige Destillation ergab 10,75 g (87 mmol) farbloses Öl, Sdp.  $62-64^\circ/8$  Torr, Rf 0,49 mit Hexan/Äthylacetat 4:1, Ausbeute 43%, Lit [11] 60%. – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3110 (w), 1720 (s), 885 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  2,06 (s, 3 H); 3,62 (s, 2 H); 6,12 ( $d \times d$ ,  $J = 3, J = 1, 1$  H); 6,28 ( $d \times d$ ,  $J = 3, J = 2, 1$  H); 7,30 ( $d \times d$ ,  $J = 2, J = 1, 1$  H). – MS.: 124 ( $M^+$ , 8), 107 (100).

*2-(5-(2-Oxo-propyl)-2-furyl)-propanal (IX).* In einer trockenen Apparatur wurde unter Argon 880 mg (4,5 mmol) Silbertetrafluoroborat in 15 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 248 mg (2 mmol) Acetonylfuran versetzt und auf  $-20^\circ$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde die Lösung von 780 mg (4,5 mmol) 2-Chlor-N-cyclohexyl-propionaldonitron [7] in 15 ml Methylenchlorid während ca. 6 Std. zugetropft und anschliessend während 8 Std. immer noch bei  $-20^\circ$ , gerührt. Man filtrierte die trübe Reaktionslösung durch Celit, überschichtete sie mit 20 ml 2 N Schwefelsäure und rührte das Zweiphasensystem während  $3\frac{1}{2}$  Std. bei  $22^\circ$  unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre und Lichtausschluss. Die Methylenchlorid-Schicht wurde abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Eindampfrückstand wurde nochmals in 100 ml Benzol aufgenommen und im RV. vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 800 mg Rohprodukt, das im Sublimationsrohr im Vakuum 2mal destilliert wurde, Sdp.  $90^\circ/0,02$  Torr, 26 mg Öl, sehr instabil, verharzt in kurzer Zeit. – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1735 (s), 1720 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,39 (*d*,  $J = 7, 3$  H); 2,10 (*s*, 3 H); 3,60 (*s*, 2 H); 3,3–3,9 (br. 1 H); 6,12 (2 H); 9,62 (*d*,  $J = 1, 1$  H). – MS.: 180 ( $M^+$ , 7), 151 (35), 137 (9), 109 (50), 83 (11), 81 (9), 55 (10), 43 (100), 41 (10).

*2-(5-(2-Oxo-propyl)-2-furyl)-propionsäuremethylester (X).* In einer trockenen Apparatur wurde unter Argon 973 mg (7,85 mmol) Acetonylfuran in 20 ml Methylenchlorid gelöst und auf  $-20^\circ$  abgekühlt. Nach Zugabe von 2,93 g (15,7 mmol) Silbertetrafluoroborat wurde unter Rühren die Lösung von 2,72 (15,7 mmol) 2-Chlor-N-cyclohexyl-propionaldonitron [7] in 20 ml Methylenchlorid bei  $-20^\circ$  während  $2\frac{1}{2}$  Std. zugetropft. Man rührte  $1\frac{3}{4}$  Std. bei  $-20^\circ$  und filtrierte die milchig-trübe Reaktionslösung durch Celit. Es wurden 50 ml 3 N wässrige Schwefelsäure zu-

gesetzt und das Zweiphasensystem während  $1\frac{3}{4}$  Std. unter Stickstoff und Lichtausschluss bei  $22^\circ$  gerührt. Nochmalige Filtration durch Celit ergab nach Abtrennen der Methylchloridschicht, die mit Natriumsulfat getrocknet und im RV. eingengt worden war, einen rotbraunen Eindampfrückstand. Zwei Drittel davon wurden in 15 ml Aceton gelöst und auf  $-18^\circ$  gekühlt. Unter Rühren gab man in einem Guss 1,5 ml 8N (12 mmol) Chromsäurelösung nach *Kilian*<sup>4)</sup> zu, wobei die Temperatur auf  $1^\circ$  anstieg. Man rührte während 2 Min. im Kältebad, gab 4 Tropfen Äthanol zu, rührte während weiteren 2 Min. und goss 100 ml Benzol zum inhomogen gewordenen, grünen Reaktionsgemisch. Die abdekantierte Benzolschicht wurde eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und durch Celit filtriert. Dann gab man ätherische Diazomethan-Lösung zu und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde an einer Säule von 50 g Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 1:1 und Fraktionen von 15 ml chromatographiert. Die Fraktionen 9–11 enthielten 296 mg (1,41 mmol) farbloses Öl, Rf 0,78 mit Hexan/Äthylacetat 1:1, Ausbeute 27%<sup>5)</sup>, Sdp.  $100^\circ/0,02$  Torr. – IR.-Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ): 1740 (s), 1720 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,48 (d, J = 7, 3 H); 2,08 (s, 3 H); 3,69 (s, 3 H); 3,5–3,9 (br., 3 H); 6,07 (2 H). – MS.: 210 (M+, 23), 168 (10), 167 (74), 151 (23), 135 (8), 125 (7), 112 (7), 111 (100), 109 (39), 108 (34), 107 (27), 81 (10), 79 (14), 77 (15), 65 (9), 59 (15), 55 (13), 53 (10), 52 (10), 51 (12), 43 (98), 41 (6), 39 (12), 27 (8).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$  (210,23) Ber. C 62,84 H 6,71% Gef. C 62,92 H 6,74%

2-(5-(2-Oxopropyl)-2-tetrahydrofuryl)-propionsäuremethylester (XI u. XII). 290 mg (1,4 mmol) 2-(5-(2-Oxopropyl)-2-furyl)-propionsäuremethylester (X) wurde in 15 ml Methanol gelöst, mit 273 mg 5proz. Rhodium auf Tonerde versetzt und unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre bei  $22^\circ$  während 5 Std. gerührt, 68 ml Wasserstoffaufnahme. Man filtrierte durch Celit und erhielt 264 mg Eindampfrückstand, Rf 0,58 und 0,49 mit Hexan/Äthylacetat 1:1. Gas-chromatographische Analyse ( $T_0 = 130^\circ$ ,  $V_s = 2,5$  ml/Min.):  $t_R$ : 4,8 (84), 5,1 (26), 5,9 (100), 6,2 (37). Durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 1:1 wurden die beiden Hauptprodukte getrennt. Dasjenige mit Rf 0,49 stimmt in den Eigenschaften (IR., NMR.-Spektroskopie, Rf (DC.) und in der Retentionszeit (5,9) bei Koinjektion in der Kapillar-GC.) mit demjenigen Ketosäuremethylester überein, der aus Nonactinsäuremethylester durch Oxydation mit Chromsäure gewonnen wurde [1a]. Das Produkt mit Rf 0,58 und  $t_R$  4,8 ist in seinen Eigenschaften identisch mit dem Ketosäuremethylester aus 2-epi-Nonactinsäure. Es kann zu 80% durch Basenkatalyse in den Ketoester mit Rf 0,49 umgewandelt werden [1a].

Nonactinsäuremethylester (XIII) und dessen C(8) Epimeres (XIV). Die Lösung von 140 mg (0,65 mmol) des Ketosäuremethylesters XI in 10 ml Methanol wurde innerhalb von 5 Min. zur Lösung von 104 mg (2,75 mmol) Natriumborhydrid in 10 ml Wasser zugegossen und anschliessend während 5 Min. bei  $22^\circ$  gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 2N wässriger Schwefelsäure angesäuert und zwischen 2mal 20 ml Äthylacetat und 10 ml ges. Natriumchloridlösung verteilt. Man trocknete mit Natriumsulfat und erhielt 139 mg Eindampfrückstand, Rf 0,22 und 0,31 mit Hexan/Äthylacetat 1:1. Gas-chromatographische Analyse ( $T_0 = 120^\circ$ ,  $V_s = 3,3$  ml/Min.):  $t_R$ : 6,9 (100), 8,5 (70). Koinjektion dieses Gemisches mit Nonactinsäuremethylester ergab die identische Retentionszeit von 8,5 Min. Beim synthetischen Ester mit Rf 0,22 und  $t_R$  8,5 handelt es sich demzufolge um den Nonactinsäuremethylester mit natürlicher Konfiguration an C(8). Trennung durch Adsorptionschromatographie ergab ein reines Produkt, das in seinen chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften mit dem Methylester der Säure aus Nonactin identisch war.

<sup>4)</sup> Eine Lösung von 100 g Chrom(VI)-oxid in 100 ml konz. Schwefelsäure und 250 ml Wasser.

<sup>5)</sup> Diese Ausbeute entspricht nicht der Menge des bei der elektrophilen Substitution gebildeten Furanketoaldehyds IX. Ein Ansatz mit dem gleichen 1:2 Verhältnis der Reaktionspartner wurde nach der Hydrolyse des Nitrons VIII mit Natriumborhydrid in Methanol reduziert. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 1:5 konnte 79% reduziertes IX 2-(5-(2-Hydroxypropyl)-2-furyl)-propan-1-ol mit Rf 0,8 isoliert werden.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$  (172,23) Ber. C 65,19 H 8,75% Gef. C 65,09 H 8,80%

Lässt man Acetonfuran und Nitron VII im Verhältnis 1:1 miteinander reagieren, so sinkt die Ausbeute auf die Hälfte. Diese Beobachtung lässt sich verstehen, wenn man eine Reaktion des Nitroniumions mit dem Ketocarbonyl annimmt (vgl. dazu [6] Fussnote <sup>17)</sup>).

Reduziert man den Ketosäuremethylester XI nach Corey *et al.* [12] mit Lithium-tris-2-butylborhydrid, so entsteht neben dem Nonactinsäuremethylester das Diastereomere mit 8-*epi*-Konfiguration im Überschuss.

*1-Octen-5,7-dion*. In einen 1 l Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr und mechanischem Rührer wurden 600 ml Ammoniak und 10 mg Eisen(III)-chlorid vorgelegt. Dann gab man unter ständigem Rühren und Kühlen mit einer Kohlendioxid/2-Propanol-Kältemischung innerhalb von 45 Min. 15,7 g (0,4 Mol) Kalium in 10 Portionen zu. Die tiefblaue Lösung wurde nach 30 Min. farblos, wenn man nach beendeter Zugabe das Reaktionsgefäß aus der Kältemischung gehoben hatte. Zur farblosen Lösung gab man bei  $-78^{\circ}$  20 g (0,2 mol) Acetylaceton, das zuvor mit Ammoniak behandelt worden war<sup>6)</sup> und rührte 30 Min. Dann tropfte man bei derselben Temperatur 24,2 g (0,2 mol) Allylbromid in 40 ml Äther innerhalb 5. Min. zur gelblichen Suspension. Danach isolierte man das Reaktionsgefäß mit einem Lappen und rührte während 1 Std., wobei eine leicht grüne, klare Lösung entstand. Nachdem 24 g Ammoniumchlorid rasch zur Reaktionslösung gegeben worden war, tropfte man innerhalb von 2 Std. 600 ml Äther zu und liess das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT. stehen. Der Äther wurde mit 200 ml Wasser extrahiert, die wässrige Phase mit 25 ml konzentrierter Schwefelsäure angesäuert und mit 2mal 200 ml Äther extrahiert. Dann gab man die Ätherphasen zusammen und erhielt durch Eindampfen ein Öl, das unter Rühren in 150 ml 2N wässriger Schwefelsäure suspendiert und während  $1\frac{1}{2}$  Std. auf  $80^{\circ}$  erhitzt wurde. Das kalte Gemisch extrahierte man 2mal mit 200 ml Benzol. Der Rückstand der Benzolschichten (14,6 g) wurde destilliert. 11,1 g farbloses Öl, Sdp.  $67-70^{\circ}/11$  Torr, Ausbeute 50% (Lit. [8] Sdp.  $80-86^{\circ}/15$  Torr, Ausbeute 65%). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3080 (w), 1705 (m), 1610 (s), 990 (m), 915 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,98 (s, 3 H); 2,29 (s, 2 H); 2,33 (s, 2 H); 4,8–5,2 (br., 2 H); 5,36 (s, 1 H); 5,2–6,1 (m, 1 H). – MS.: 140 ( $M^+$ , 107), 125 (4), 122 (3), 112 (7), 98 (15), 97 (7), 85 (96), 83 (9), 82 (16), 69 (20), 58 (6), 55 (29), 54 (9), 53 (6), 43 (100), 41 (15), 39 (17), 29 (12), 28 (5), 27 (19).

*1-Octen-5,7-diole (XV und XVI)*. 11,1 g (79 mmol) 1-Octen-5,7-dion in 50 ml Methanol tropfte man unter Rühren zu einer Lösung von 4,0 g (106 mmol) Natriumborhydrid und 1 ml 2N Natriumhydroxidlösung in 30 ml Wasser und hielt dabei die Temperatur auf  $20^{\circ}$ . Dann wurde die Reaktionslösung während 30 Min. bei  $50^{\circ}$  gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der weisse Rückstand in 30 ml Glycerin durch 30 Min. Erwärmen auf  $80^{\circ}$  gelöst. Die heisse Glycerinlösung verdünnte man mit 200 ml Wasser und extrahierte 3mal mit 200 ml Äthylacetat. Der Rückstand der organischen Schichten, 10,99 g gelbliches Öl, wurde an einer Säule von 1,0 kg Kieselgel mit Äthylacetat als Elutionsmittel chromatographiert und Fraktionen zu 150 ml aufgefangen und dünnenschichtchromatographisch analysiert (Äthylacetat). Die Fraktionen 14–16 enthielten 3,44 g Öl, Rf 0,69, die Fraktionen 17–21 enthielten 4,38 g Gemisch und die Fraktionen 22–30 enthielten 1,03 g Öl, Rf 0,60. Die Mischfraktionen wurden an 600 g Kieselgel erneut chromatographiert. Durch Vereinigung der einheitlichen Eluate beider Chromatographien erhielt man 4,51 g (31 mmol) Öl, Rf 0,69 und 2,78 g (19 mmol) Öl, Rf 0,60, Ausbeute 70%. Zur Analyse wurde das Diol Rf 0,69 mit *erythro*-Konfiguration (vgl. unten) im Vakuum destilliert, Sdp.  $75^{\circ}/0,02$  Torr. – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3620 (w), 3360 (s), 990 (m), 915 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (d,  $J = 6,3$  H); 1,3–1,8 (br., 4 H); 1,9–2,4 (br., 2 H); 3,5–4,2 (br., 4 H); 4,8–5,2 (br., 2 H); 5,5–6,2 (br., 1 H). Bei Zugabe einer Spur Trifluoressigsäure änderte sich das Signal 3,5–4,2 (br., 2 H) und erschien neu bei 6,3 (2 H). – MS.: ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 126 (3), 111 (7), 102 (14), 93 (11), 89 (45), 85 (25), 84 (47), 83 (20), 82 (37), 79 (25), 71 (51), 69 (9), 68 (11), 67 (75), 58 (18), 57 (18), 56 (23), 55 (45), 54 (22), 45 (100), 44 (9), 43 (73), 42 (26), 41 (54), 39 (17), 29 (22), 28 (15), 27 (15).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$  (144,22) Ber. C 66,63 H 11,18% Gef. C 66,50 H 11,08%

Zur Analyse wurde das Diol Rf 0,60 mit *threo*-Konfiguration (vgl. unten) im Vakuum destilliert, Sdp.  $75^{\circ}/0,02$  Torr. – IR. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ): 3620 (w), 3370 (s), 990 (m), 915 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (d,  $J = 6,5, 3$  H); 1,4–1,8 (m, 4 H); 1,9–2,4 (m, 2 H); 3,15 (br., 2 H); 3,7–4,4 (br., 2 H); 4,8–5,2 (m, 2 H); 5,5–6,2 (m, 1 H). Bei Zugabe einer Spur Trifluoressigsäure verschwand das Signal bei 3,15 und neu erschien 5,32 (s, 2 H). – MS.: praktisch gleich wie das *erythro*-Diastereomere.

<sup>6)</sup> Das Acetylaceton wurde bei  $-78^{\circ}$  mit flüssigem Ammoniak überschichtet. Dabei entstand ein weisser Festkörper, der nach Abdampfen des Ammoniaks bei RT. zerkleinert und direkt für die Reaktion verwendet wurde.

*Benzalverbindungen von erythro- und threo-1-Octen-5,7-diol.* 500 mg (3,5 mmol) 1-Octen-5,7-diol mit Rf 0,69 (Äthylacetat) kochte man zusammen mit 385 mg (3,6 mmol) Benzaldehyd und 30 mg (0,16 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ml Benzol mit einem Wasserabscheider während 3 Std. Danach wurde die Reaktionslösung mit 2mal 25 ml 2N wässriger Natriumhydroxidlösung und 2mal 25 ml Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft, 734 mg (3,2 mmol), Sdp. 95°/0,02 Torr. – IR. (CCl<sub>4</sub>): keine Carbonylbande. – NMR. (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (*d*, *J* = 6,5, 3 H); 1,4–1,9 (br., 4 H); 2,0–2,4 (br., 2 H); 3,5–4,1 (br., 2 H); 4,8–5,2 (br., 2 H); 5,50 (*s*, 1 H); 5,52–6,2 (br., 1 H); 7,1–7,6 (br., 5 H). Das NMR.-Spektrum ist mit der Annahme verträglich, dass nur eine Benzalverbindung gebildet wurde (vgl. das komplementäre Beispiel unten).

454 mg (3,1 mmol) Diol Rf 0,60 (Äthylacetat) wurde analog behandelt und gab 653 mg (2,8 mmol), Sdp. 95°/0,02 Torr. – NMR. (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (*d*, *J* = 6, *ca.* 1,5 H); 1,39 (*d*, *J* = 5, *ca.* 1,5 H); 1,45–1,9 (br., 4 H); 1,9–2,4 (br., 2 H); 3,8–4,6 (br., 2 H); 4,8–5,3 (br., 2 H); 5,5–6,2 (br., 1 H); 5,78 (*s*, *ca.* 0,5 H); 5,83 (*s*, *ca.* 0,5 H); 7,1–7,6 (br., 5 H). Die NMR.-Signale mit δ = 1,28 und 1,39 (Methylgruppen) sowie 5,78 und 5,83 ppm (Acetalwasserstoffatome) zeigen eindeutig, dass es sich bei der Probe um ein Gemisch von 2 diastereomeren Benzalverbindungen handelt. Diese können unter den Reaktionsbedingungen nur aus dem 1-Octen-5,7-diol mit *threo*-Konfiguration entstanden sein (vgl. Anhang theor. Teil).

*erythro-1-Octen-5,7-diol-mono-p-toluolsulfonate.* Eine Lösung von 1,34 g (7,0 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 7 ml Pyridin wurde mit Eis gekühlt und langsam mit einer Lösung von 1,01 g (7 mmol) *erythro*-Diol in 3 ml Pyridin versetzt, wobei die Temperatur auf 4° anstieg. Nach 2,5 Std. wurde gekühlt, tropfenweise 1 ml Wasser zugegeben und zwischen 3mal 100 ml Benzol und 100 ml Wasser, 3mal 50 ml 2N wässriger Schwefelsäure und 2mal 50 ml ges. Natriumchloridlösung verteilt. Die Benzolschichten gaben einen Rückstand von 1,70 g farblosem Öl, das an einer Säule von 150 g Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 2:1 als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Bei Fraktion 23 wechselte man zu Hexan/Äthylacetat 1:1 und bei Fraktion 40 zu Hexan/Äthylacetat 1:2 als Elutionsmittel über. Es wurden Fraktionen zu 20 ml gewonnen, und mit Hexan/Äthylacetat 2:1 dünnenschichtchromatographisch analysiert. Man erhielt so aus den Fraktionen 16–21 232 mg Öl, Rf 0,60, aus den Fraktionen 23–31 538 mg Öl, Rf 0,47, aus den Fraktionen 35–41 281 mg Öl, Rf 0,35, und aus den Fraktionen 52–62 170 mg Öl, Rf 0,21. Nach den spektroskopischen Eigenschaften handelt es sich bei der Substanz mit Rf 0,60 um das Bis-*p*-toluolsulfonat, bei den Substanzen mit Rf 0,47 und Rf 0,35 um das 7- bzw. 5-Mono-*p*-toluolsulfonat des *erythro*-1-Octen-5,7-diols.

*threo-1-Octen-5,7-diol (XV) aus den erythro-1-Octen-5,7-diol-mono-p-toluolsulfonaten.* 999 mg (3,35 mmol) Mono-*p*-toluolsulfonate des *erythro*-Diols XVI (vgl. oben) und 301 mg (3,7 mmol) Natriumacetat wurden in 10 ml Essigsäure gelöst und während 12 Std. bei 80° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und zwischen 3mal 25 ml Äthylacetat und 2mal 25 ml kalter Natriumhydroxidlösung und 25 ml ges. Natriumchloridlösung verteilt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 573 mg Rf 0,44, 0,40 und 0,35 (Hexan/Äthylacetat 2:1). Der Eindampfrückstand wurde in 15 ml 5proz. methanolischer Kaliumhydroxidlösung während 4 Std. bei 22° gerührt und anschliessend zwischen 3mal 25 ml Äthylacetat und 2mal 25 ml ges. Natriumchloridlösung verteilt. Der Rückstand (353 mg) der Äthylacetat-Schichten wurde an 75 g Kieselgel mit Äthylacetat als Elutionsmittel mit Fraktionen von 15 ml chromatographiert. Man erhielt aus den Fraktionen 25 und 26 23 mg Öl, Rf 0,69 mit Äthylacetat, und aus den Fraktionen 27–44 154 mg Öl, Rf 0,60, in den spektroskopischen Eigenschaften identisch mit dem *threo*-1-Octen-5,7-diol (XV), das durch Natriumborhydrid-Reduktion aus dem 1-Octen-5,7-dion gewonnen worden war (vgl. oben).

*threo-5,7-Diacetoxy-1-octen.* 3,32 g (23 mmol) *threo*-1-Octen-5,7-diol gab man zu einer Lösung von 8 ml (80 mmol) Acetanhydrid und 15 ml Pyridin. Nach 5 Std. bei 22° wurde im RV. auf 5 ml eingeeengt und zwischen 100 ml und 50 ml Benzol und 2mal 75 ml 2N wässriger Schwefelsäure, 75 ml 2N Kaliumcarbonatlösung und 75 ml ges. Natriumchloridlösung verteilt. Rückstand der Benzolschichten 4,81 g (21 mmol), Rf 0,54 mit Hexan/Äthylacetat 4:1, Sdp. 100°/0,02 Torr, Ausbeute 91%. – IR. (CCl<sub>4</sub>): keine OH-Bande, 1735 (*s*) cm<sup>-1</sup>. – NMR. (60 MHz, CCl<sub>4</sub>): δ 1,20 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,5–2,2 (br., 6 H); 1,98 (*s*, 6 H); 4,7–5,2 (br., 4 H); 5,4–6,1 (br., 1 H). – MS.: 169 (3), M<sup>+</sup> – AcOH 168 (5), 131 (5), 113 (7), 108 (12), 93 (16), 84 (6), 80 (7), 79 (33), 71 (14), 67 (11), 55 (7), 43 (100), 41 (7).

threo-4,6-Diacetoxy-heptanal (XVII). 8,62 (38 mmol) threo-5,7-Diacetoxy-1-octen löste man in 100 ml Methanol und kühlte auf  $-78^{\circ}$ . Bei dieser Temperatur leitete man so lange ein Ozon/Sauerstoff-Gemisch durch die Lösung, bis diese blau wurde. Anschliessend leitete man bis zum Verschwinden der blauen Farbe Stickstoff durch die Lösung und fügte, immer noch bei  $-78^{\circ}$ , 7,5 ml (ca. 100 mmol) Dimethylsulfid zu. Dann liess man die Lösung auf RT. kommen und rührte während 16 Std. bei  $22^{\circ}$ . Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand zwischen 100 ml und 50 ml Äthylacetat und 2mal 50 ml ges. Natriumchloridlösung verteilt. Rückstand der Äthylacetat-Schicht 8,60 g (37 mmol), Ausbeute 97%, Sdp.  $100^{\circ}/0,02$  Torr. – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 2820 (w), 2720 (w), 1740 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,20 (d,  $J = 6, 3$  H); 1,4–2,0 (br., 4 H); 1,98 (s, 6 H); 2,2–2,7 (br., 2 H); 4,7–5,2 (br., 2 H); 9,7 (t,  $J = 1, 0,7$  H).

1-Methoxycarbonyl-äthylphosphonsäurediäthylester. Das Gemisch von 20 g (120 mmol) 2-Brompropionsäuremethylester und 20 g (120 mmol) Triäthylphosphit wurde mit einer 30 cm langen Vigreux-Kolonnen als Luftpuffer während 19 Std. in einem Ölbad von  $120^{\circ}$  erhitzt. Eine erste Destillation im Wasserstrahlvakuum ergab von  $100$ – $135^{\circ}$  19,7 g farblose Flüssigkeit. In einer zweiten Destillation konnte 12,0 g (Ausbeute 45%) dünnflüssiges Öl gewonnen werden, Sdp.  $127$ – $129^{\circ}/8$  Torr. (Lit. [13] Sdp.  $95^{\circ}/1$  mm). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 2980 (m), 2950 (w), 2910 (w), 1740 (s), 1460 (m), 1435 (m), 1390 (w), 1380 (w), 1370 (w), 1320 (m), 1257 (s), 1195 (m), 1165 (m), 1095 (m), 1055 (s), 1025 (s), 965 (m), 865 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,38 ( $d \times d$ ,  $J = 18, J = 3$  H); 1,33 (t,  $J = 7, 6$  H); 2,91 ( $d \times q$ ,  $J = 23, J = 7, 1$  H); 3,72 (s, 3 H); 4,10 ( $d \times q$ ,  $J = 8, J = 7,4$  H). – MS.:  $M^+ 224$  (20).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$  (224,20) Ber. C 42,85 H 7,64 P 13,82% Gef. C 42,79 H 7,59 P 13,86%

threo-2-Methyl-6,8-diacetoxy-2-nonensäuremethylester (XVIII,  $R = \text{Ac}$ ). In einem trockenen Dreihalskolben wurden 1,82 g (38 mmol) 50proz. Natriumhydrid in 70 ml Dimethoxyäthan suspendiert. Innerhalb 10 Min. gab man unter Rühren 8,52 g (38 mmol) 1-Methoxycarbonyl-äthylphosphonsäurediäthylester dazu. Nach 1 Std. tropfte man zur leicht gelben Reaktionslösung 8,60 g (37 mmol) 4,6-Diacetoxy-1-heptanal in 5 ml Dimethoxyäthan, so dass die Temperatur der Reaktionslösung  $30^{\circ}$  nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 Min. gerührt. Es entstand ein gelb-brauner, gallertiger Niederschlag. Beim Zugeben von 400 ml Wasser löste sich der Niederschlag. Die wässrige Phase wurde 3mal mit 200 ml Äther extrahiert und das Lösungsmittel verdampft, 10,3 g öliges Gemisch, Rf 0,54 und 0,49 mit Benzol/Äthylacetat 5:1, Sdp.  $150^{\circ}/0,02$  Torr. Gas-chromatographische Analyse ( $T_0$   $150^{\circ}$ ,  $V_S$  3,3 ml/Min.):  $t_R$  7,8 (18), 14 (100). Es handelt sich um ein 15:85 *cis/trans*-Gemisch des Esters VIII. 5,27 g dieses Gemisches wurden an einer Säule von 500 g Kieselgel mit Benzol/Äthylacetat 5:1 als Elutionsmittel chromatographiert und Fraktionen zu 60 ml aufgefangen. Man erhielt so aus den Fraktionen 26–28 1,80 g (6 mmol) Gemisch, Rf 0,54 und 0,49 mit Benzol/Äthylacetat 5:1. Die Fraktionen 29–35 enthielten 1,90 g (6,3 mmol) einheitliches Öl, Rf 0,49, Sdp.  $150^{\circ}/0,02$  Torr, gas-chromatographisch einheitlich (vgl. oben). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1740 (s), 1715 (s), 1650 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,20 (d,  $J = 6,5, 3$  H); 1,81 (s, 3 H); 1,95 (s, 3 H); 1,97 (s, 3 H); 1,6–2,4 (br., 6 H); 3,68 (s, 3 H); 4,6–5,2 (br., 2 H); 6,4–6,8 (m, 1 H). – Im NMR.-Spektrum des Rohproduktes befinden sich die Signale der olefinischen Wasserstoffe bei 5,7–6,1 ppm (0,15 H) und 6,4–6,8 ppm (0,85 H), entsprechend dem Gehalt an *seqcis* und *seqtrans* Isomeren. – MS.:  $M^+ 300$  (0,2),  $M^+ - \text{AcOH}$  240 (8),  $M^+ - 2 \text{AcOH}$  180 (23), 43 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$  (300,35) Ber. C 59,98 H 8,05% Gef. C 60,05 H 8,10%

threo-*seqtrans*-2-Methyl-6,8-dihydroxy-2-nonensäuremethylester (XVIII,  $R = \text{H}$ ). 775 mg (2,6 mmol) threo-*seqtrans*-2-Methyl-6,8-diacetoxy-2-nonensäuremethylester (XVIII,  $R = \text{Ac}$ ) wurde in 10 ml Methanol gelöst und auf  $-30^{\circ}$  gekühlt. Bei dieser Temperatur gab man 10 ml auf  $-30^{\circ}$  gekühlte 5proz. Kaliumhydroxid-Methanol-Lösung zu und rührte während 32 Std. Die kalte Reaktionslösung wurde zwischen 40 ml und 40 ml Methylchlorid und 8 ml ges. Natriumchloridlösung verteilt. Die Methylchlorid-Schichten enthielten 492 mg Rückstand. Davon wurde 180 mg an einer Säule von 100 g Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 1:5 als Elutionsmittel mit 13 ml Fraktionen chromatographiert. Die Fraktionen 46–55 enthielten 122 mg (0,57 mmol) farbloses Öl, Rf 0,49 (Äthylacetat), Sdp.  $150^{\circ}/0,02$  Torr. – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3420 (m), 1715 (s), 1645 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,23 (d,  $J = 6,5, 3$  H); 1,5–1,9 (br., 6 H); 1,88 (d,  $J = 1, 3$  H);

2,0–2,6 (br., 2 H); 2,8–3,4 (br., 2 H); 3,77 (s, 3 H); 3,8–4,4 (br., 2 H); 6,6–7,0 (m, 1 H). Mit einer Spur Trifluoressigsäure verschwand das Signal 2,8–3,4 und erschien neu bei 5,1 ppm.

$C_{11}H_{20}O_4$  (216,28) Ber. C 61,09 H 9,32% Gef. C 60,97 H 9,32%

*Cyclisierung von XVIII (R = Ac) zu Nonactinsäure.* 1,16 g (3,9 mmol) 2-Methyl-6,8-diacetoxy-2-nonensäuremethylester (XVIII, 3:7 *cis/trans*-Gemisch) wurde in 300 ml Acetonitril gelöst und mit 30 ml einer 0,8 N Kaliumhydroxid-Lösung in Methanol versetzt. Nach 48 Std. bei RT. wurde die Reaktionslösung im RV. auf 50 ml eingengt und zwischen 3mal 25 ml Äthylacetat und 25 ml 2 N Kaliumhydroxid-Lösung verteilt. Man erhielt aus den organischen Schichten 314 mg (1,4 mmol) Neutralteile, Rf 0,39, 0,30 und 0,22 mit Hexan/Äthylacetat 1:1, Sdp. 105°/0,02 Torr. Gas-chromatographische Analyse ( $T_0 = 120^\circ$ ,  $V_s = 3,3$  ml/Min.):  $t_R$  7,4 (37), 7,9 (39), 8,9 (100). Die 2 N Kaliumhydroxid-Schichten wurden mit 9 N wässriger Schwefelsäure angesäuert und mit 3mal 25 ml Äthylacetat extrahiert, 491 mg Eindampfrückstand. Davon wurden ca. 5 mg mit 1 ml einer ätherischen Diazomethanol-Lösung versetzt und der Eindampfrückstand gas-chromatographisch analysiert ( $T_0 = 120^\circ$ ,  $V_s = 3,3$  ml/Min.):  $t_R$  7,4 (53), 7,9 (51), 8,9 (100). Dünnschichtchromatogramm Rf 0,39, 0,30 und 0,22 mit Hexan/Äthylacetat 1:1. Die 314 mg (1,4 mmol) Neutralteile wurden in 5 ml Äthanol gelöst und zur siedenden Lösung von 10 ml 2 N wässriger Kaliumhydroxid-Lösung und 5 ml Äthanol gegeben und 30 Min. gekocht. Die auf Eis gegossene Reaktionslösung wurde mit 9 N wässriger Schwefelsäure angesäuert und mit 3mal 25 ml Äthylacetat extrahiert. Eindampfrückstand der Äthylacetat-Schichten 277 mg (1,4 mmol) zähflüssiges Öl. Die aus dem Reaktionsgemisch gewonnenen und durch Verseifung erhaltenen Säuren wurden vereinigt und man erhielt so 768 mg (3,8 mmol) zähflüssiges Öl, Ausbeute 97%. Eine Probe wurde mit Diazomethan verestert und gas-chromatographisch mit natürlichem Nonactinsäuremethylester verglichen. Koinjektion zeigte, dass das Signal mit  $t_R$  8,9 dem Signal des natürlichen Esters entsprach. Die Flecken mit Rf 0,22 und 0,30 im Dünnschichtchromatogramm entsprechen dem Nonactinsäure- bzw. 2-*epi*-Nonactinsäuremethylester.

In einer Ampulle wurden 768 mg des synthetischen Gemisches der konfigurationsisomeren Säuren (aus der Cyclisierung und anschließender Verseifung) in 2,5 ml Methylenchlorid gelöst und mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Man überschichtete bei  $-78^\circ$  mit ca. 4 ml Isobutylen, schmolz die Ampulle zu und rührte bei  $22^\circ$  während 21 Std. Danach wurde die Ampulle wieder auf  $-78^\circ$  abgekühlt, aufgebrochen, und das Reaktionsgemisch auf 25 ml 2 N wässrige Kaliumcarbonat-Lösung gegossen. Die wässrige Phase extrahierte man mit 2mal 25 ml Benzol, 680 mg Eindampfrückstand. Gas-chromatographische Analyse ( $T_0 = 130^\circ$ ,  $V_s = 2,5$  ml/Min.)  $t_R$  3,15 (68), 3,3 (100), 3,6 (56), 3,75 (71). Dünnschichtchromatogramm Rf 0,73, 0,65, 0,57 und 0,48 (Hexan/Äthylacetat 10:1). Der Eindampfrückstand wurde an einer Säule von 100 g Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 10:1 als Elutionsmittel mit Fraktionen von 8 ml chromatographiert. Man erhielt aus den Fraktionen 37–40 33 mg Öl, Rf 0,73 und  $t_R$  3,15, die Fraktion 44 enthielt 20 mg Öl, Rf 0,65 und  $t_R$  3,6, die Fraktionen 48–51 enthielten 41 mg Öl, Rf 0,57 und  $t_R$  3,3, und die Fraktionen 55–64 36 mg Öl, Rf 0,48 und  $t_R$  3,75. Aus den Fraktionen 41–43, 45–47 und 52–54 konnten 104 mg Gemisch gewonnen werden. Der Vergleich der Rf- und  $t_R$ -Werte zeigt, dass das Produkt mit Rf 0,57 und  $t_R$  3,3 dem Derivat der natürlichen Nonactinsäure (vgl. unten) entspricht. Zur Analyse wurde im Vakuum destilliert, Sdp.  $100^\circ/0,02$  Torr. – IR. ( $CCl_4$ ): 2970 (s), 2930 (s), 2870 (m), 1730 (s), 1460 (s), 1390 (m), 1365 (s), 1275 (m), 1255 (m), 1225 (w), 1195 (m), 1150 (s), 1120 (m), 1090 (m), 1060 (m), 975 (w), 900 (w), 845 (w). –  $^{13}C$ -NMR. ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  13,28 (21), 24,39 (23), 28,12 (96), 28,55 (30), 28,82 (100), 31,52 (23), 45,60 (33), 46,46 (29), 64,97 (29), 73,01 (9), 76,10 (35), 79,60 (6), 80,52 (30), 173,93 (10) *Bruker-Spektroskopie* HFX-10 mit Impuls-Fourier-Transformationseinheit B-SC-FFT; Impuls-Fourier-Transformationsmethode mit Breitbandentkopplung; die Signallage wird in ppm bezüglich TMS angegeben, die Signallage in Klammern in Prozent bezüglich des intensivsten Signals). Die IR- u.  $^{13}C$ -NMR.-Spektren sind völlig deckungsgleich mit denjenigen des natürlichen Nonactinsäure-*t*-butyläther-*t*-butylesters. Koinjektion in der Kapillar-Gas-chromatographie gibt nur ein Signal. Durch Lösen in wasserfreier Trifluoressigsäure kann aus dem Bis-*t*-butyl-Derivat die freie Nonactinsäure zurückgewonnen werden (vgl. unten) und z. B. durch das Salz mit ( $\pm$ )-1-Phenyläthylamin (Smp.  $100$ – $102^\circ$  aus Äthylacetat) charakterisiert werden.

*Authentischer Nonactinsäure-t-butyläther-t-butylester.* Analog wie oben hergestellt aus Nonactinsäure [1] und Isobutylen, Sdp.  $100^\circ/0,01$  Torr, Rf 0,57 (Hexan/Äthylacetat 10:1), Kapillar-

Gas-chromatogramm ( $T_0$  130°,  $V_s$  2,5 ml/Min.):  $t_R$  3,3. (2-*epi*-Nonactinsäure-*t*-butyläther-*t*-butylester besitzt unter diesen Bedingungen  $R_f$  0,73 und  $t_R$  3.15). - NMR. (60 MHz,  $CCl_4$ ):  $\delta$  0,98 (*d*,  $J = 6, 3$  H); 1,03 (*d*,  $J = 6, 3$  H); 1,12 (*s*, 9 H); 1,3-2,0 (br., 6 H); 1,45 (*s*, 9 H); 2,1-2,5 (br., 1 H); 3,4-4,2 (br., 3 H).

$C_{18}H_{34}O_4$  (314,47) Ber. C 68,75 H 10,90% Gef. C 68,64 H 10,83%

*Bis-4-brombenzolsulfonat des Diols aus synthetischer Nonactinsäure.* 78 mg (0,25 mmol) Nonactinsäure-*t*-butylester-*t*-butyläther wurde mit 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt und 16 Std. bei 22° stehengelassen. Nach dem Entfernen der Trifluoressigsäure im Hochvakuum wurde der Rückstand in 0,5 ml 2N wässriger Schwefelsäure und 0,5 ml Methanol aufgenommen und während 4 Std. bei 22° gerührt. Dann extrahierte man die Reaktionslösung mit 3mal 1 ml Äthylacetat. Man erhielt nach dem Entfernen des Lösungsmittels im RV. 65 mg Rückstand, der mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt wurde. Der Eindampfrückstand ( $R_f$  0,22 mit Hexan/Äthylacetat 1:1, d.h. identisch mit authentischem Nonactinsäuremethylester) wurde in 2 ml Äther gelöst und zu 56 mg (1,5 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml Äther getropft. Anschließend erhitzte man während 1 Std. unter Rückfluss, tropfte 0,3 ml ges. Kaliumcarbonat-Lösung zu und rührte während 45 Min. Danach dekantierte man die Ätherlösung ab. Der Rückstand wurde 3mal mit 2 ml Äthylacetat gewaschen, und die organischen Phasen vereinigt und eingedampft. Man erhielt 40 mg Öl, das in 1 ml Pyridin gelöst und zur Lösung von 250 mg (1 mmol) 4-Brombenzolsulfonylchlorid in 0,5 ml Pyridin gegeben wurde. Nach 4,5 Std. bei 22° wurde das Reaktionsgemisch zwischen 2mal 50 ml Benzol und 3mal 25 ml 2N wässriger Schwefelsäure, 25 ml Wasser, 25 ml 2N wässriger Natriumhydroxid-Lösung verteilt. Der Rückstand der Benzol-Schichten wurde aus 3 ml Cyclohexan/Benzol 9:1 umkristallisiert, 26 mg weisse Kristalle, Smp. 80-83°. Der Misch-Smp. mit dem Bis-4-brombenzolsulfonat aus authentischem Nonactindiol (vgl. unten) ergab keine Depression. Auch die IR.-Spektren (KBr) und das dünn-schichtchromatographische Verhalten ( $R_f$  0,8, Benzol) stimmen völlig überein.

*Bis-4-brombenzolsulfonat aus Nonactindiol.* Die Lösung von 15,3 g (60 mmol) 4-Brombenzolsulfonylchlorid in 25 ml Pyridin wurde in Eis gekühlt und mit einer Lösung von 3,76 g (20 mmol) Nonactindiol<sup>7)</sup> in 25 ml Pyridin versetzt. Nach 8 Std. bei 22° wurden 2 ml Wasser so zugetropt, dass die Temperatur unterhalb 20° blieb, und dann das Reaktionsgemisch zwischen 500 ml Benzol und 4mal 150 ml 2N wässriger Schwefelsäure und 150 ml 2N wässriger Kaliumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Den Rückstand der Benzol-Schichten kristallisierte man aus 250 ml Cyclohexan/Benzol 9:1, 5,26 g (8,5 mmol) weisse Kristalle, Smp. 80-84°. Eine weitere Kristallisation aus 150 ml Cyclohexan/Benzol 9:1 ergab 2,94 g Kristallinat, Smp. 85-86°. - NMR. (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,88 (*d*,  $J = 7, 3$  H); 1,34 (*d*,  $J = 6,5, 3$  H); 1,2-2,1 (br., 7 H); 3,1-3,7 (br., 2 H); 3,8-4,2 (br., 2 H); 4,6-4,9 (*m*, 1 H); 7,5-7,9 (br., 8 H).

$C_{22}H_{26}Br_2O_7S_2$  (626,39) Ber. C 42,17 H 4,19% Gef. C 42,20 H 4,26%

*Bis-4-brombenzolsulfonat des Diols aus einer synthetischen Hydroxysäure.* Erhitzte man den ungesättigten Ester XVIII in einer methanolischen 50 mM Natriummethoxid-Lösung während 16 Std. unter Rückfluss, so erhielt man ein Gemisch der diastereomeren Methylester mit  $R_f$  0,39, 0,30 und 0,22 (Hexan/Äthylacetat 1:1). Der chromatographisch abgetrennte Ester mit  $R_f$  0,22 (der natürliche Nonactinsäuremethylester hat auch  $R_f$  0,22 in diesem Fließmittel) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther zum Diol reduziert. Davon wurden 80 mg (0,42 mmol) in 1,5 ml Pyridin zu einer Lösung von 478 mg (1,9 mmol) 4-Brombenzolsulfonylchlorid in 0,5 ml Pyridin gegeben und während 5 Std. bei 22° stehengelassen. Danach wurden ca. 0,2 ml Wasser zugetropt, und das Reaktionsgemisch zwischen 3mal 50 ml Benzol und 2mal 50 ml 2N Schwefelsäure, 50 ml Wasser und 50 ml 2N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Der Eindampfrückstand der Benzol-schichten, 140 mg öliges Kristallinat, wurde aus 4 ml Cyclohexan/Benzol 9:1 kristallisiert, 115 mg (0,18 mmol) weisse Kristalle, Smp. 106-107°. - NMR. (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,89 (*d*,  $J = 7, 3$  H); 1,30 (*d*,  $J = 6, 3$  H); 1,2-2,1 (*m*, 7 H); 3,5-3,9 (br., 2 H); 3,9-4,3 (*m*, 2 H); 4,6-5,0 (*m*, 1 H); 7,6-7,9 (*m*, 8 H). Entkopplungsexperimente: eingestrahlt bei 4,75, verändertes Signal 1,30 (*s*, 3 H) und eingestrahlt bei 1,30, verändertes Signal 4,79 ( $d \times d$ ,  $J = 8, J = 3, 1$  H). Diese Entkopplungsexperimente schliessen eine für das Diol mögliche Konstitutionsformel mit 7gliedrigem Ätherring aus.

<sup>7)</sup> Hergestellt durch Reduktion von Nonactin mit Lithiumaluminiumhydrid (vgl. [1a]).

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Die NMR-Spektren wurden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. *J. F. M. Oth* aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen danken wir Herrn Prof. Dr. *J. Seibl*.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *W. Keller-Schierlein & H. Gerlach*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 26, 161 (1968) Übersicht; *K. Ando, H. Oishi, T. Okutomi, K. Suzuki, H. Okazaki, M. Sawada & T. Sagawa*, J. Antibiot. (Tokyo) 24, 347 (1971).  
b) *S. N. Graven, H. A. Lardy & S. Estrada*, Biochemistry 6, 365 (1967); *L. A. R. Pioda, H. A. Wachter, R. E. Dohmer & W. Simon*, Helv. 50, 1373 (1967); *D. C. Tosteson*, Federat. Proc. 27, 1269 (1968) und die dort zitierten Arbeiten.
- [2] *M. Dobler, J. D. Dumitz & B. T. Kilbourn*, Helv. 52, 2573 (1969); *M. Dobler*, Helv. 55, 1371 (1972); *Y. Iitaka, T. Sakamaki & Y. Nawata*, Chem. Letters (Japan) 1225 (1972).
- [3] *G. Beck & E. Henseleit*, Chem. Ber. 104, 21 (1971).
- [4] *H. Gerlach & V. Prelog*, Liebigs Ann. Chem. 669, 121 (1963).
- [5] *H. Gerlach & E. Huber*, Helv. 50, 2087 (1967).
- [6] *S. Shatzmiller, P. Gygax, D. Hall & A. Eschenmoser*, Helv. 56, 2961 (1973).
- [7] *U. M. Kempe, T. K. DasGupta, K. Blatt, P. Gygax, D. Felix & A. Eschenmoser*, Helv. 55, 2187 (1972) Fussnoten 11 und 28.
- [8] *R. B. Meyer & C. R. Hauser*, J. org. Chemistry 25, 158 (1960).
- [9] *E. L. Eliel & S. Knoeber*, J. Amer. chem. Soc. 90, 3444 (1968).
- [10] *K. Pihlaja & P. Aeyräs*, Acta chem. scand. 24, 531 (1970).
- [11] *M. Fétizon & P. Baranger*, Bull. Soc. chim. France, 1311 (1957).
- [12] *E. J. Corey, K. B. Becher & R. K. Varma*, J. Amer. chem. Soc. 94, 8616 (1972).
- [13] *H. W. Coover, M. A. McCall & J. B. Dickey*, J. Amer. chem. Soc. 79, 1963 (1967).

## Errata

Helv. 57, 1871–1872 (1974) von *Th. Wagner-Jauregg & Q. Ahmed*: Die Fussnote 1 sollte lauten: *Th. Wagner-Jauregg, Q. Ahmed & E. Pretsch*, Helv. 56, 1406 (1973).

Helv. 57, 1772 (1974), von *W. Heller & Ch. Tamm*, Fig. 5 lies:  $(\pm)$ - $[\alpha\text{-}^3\text{H}_1]$ -2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäuredimethylester (**6**) anstelle von  $[3\text{-}^2\text{H}_2]$ -4'-O-Methyleucominsäuredimethylester (**4**).

## 4th Thermal Analysis School

Under auspices of the Thermal Methods Group of the Analytical Division of the Chemical Society

Salford University, 7–11 April 1975

Further informations: Dr. David Dollimore, University of Salford, Salford M5 4WT.