

Notiz zur Synthese des Nonactins

Vorläufige Mitteilung

Von

**Janos Gombos, Ernst Haslinger, Alexej Nikiforov, Hans Zak und
Ulrich Schmidt**

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 16. Juli 1975)

Synthesis of Nonactine

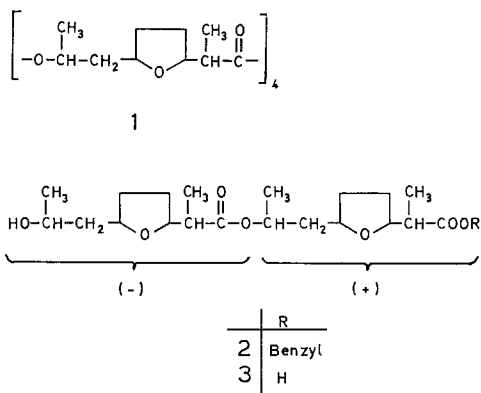
With (—)-nonactic acid and the 8-epitosylate of benzyl (+)-nonactate using *Walden* inversion (—)-nonactyl-(+)-nonactic acid is constructed. The latter forms by way of its imidazolid or its α -mercaptopyridyl ester the macrotetrolide nonactine in poor yield.

Nonactin (**1**), ein Antibiotikum aus Aktinomycetenstämmen, ist ein cyclischer Ester (Makrotetrolid) aus zwei Molekülen linksdrehender und zwei Molekülen rechtsdrehender Nonactinsäure¹. Der zweiunddreißiggliedrige Ring enthält sechszehn asymmetrische Kohlenstoffatome. Nonactin ist jedoch optisch inaktiv, da die meso-Form mit vierzähliger Drehspiegelachse S_4 vorliegt¹. Zum Aufbau des Nonactins ist die Synthese der rechtsdrehenden und der linksdrehenden Nonactinsäure erforderlich, über die kürzlich berichtet wurde^{2, 3}. Ausgehend von optisch aktivem Propylenoxid (*S*) aus Milchsäure erhielten wir ein Gemisch aus linksdrehender Nonactinsäure (*RRSS*) **1**, und der 8-epimeren rechtsdrehenden Nonactinsäure (*SSRS*). Letztere wurde durch eine *Waldensche* Umkehr in die rechtsdrehende Nonactinsäure umgewandelt. — Es zeigte sich nun, daß man eine analoge S_N2 -Reaktion mit *Waldenscher* Umkehr auch zum Aufbau von (—)-Nonactinyl-(+)-nonactinsäure heranziehen kann:

(+)-Nonactinsäurebenzylester-8-epitosylat wurde mit dem K-Salz der (—)-Nonactinsäure in guter Ausbeute zum (—)-Nonactinyl-(+)-nonactinsäurebenzylester (**2**)* umgesetzt. Hydrogenolyse an Palladiumkohle in Tetrahydrofuran führte zur freien Säure **3**, die nach Trocknen in Tetrahydrofuran mit Carbonyldiimidazol zum Imidazolid umgesetzt wurde. Einstündiges Kochen mit Diazabicycloundecen in Tetra-

* Der Ester wurde im Hochvakuum bei 180° Badtemperatur destilliert. Sein NMR-Spektrum erwies sich der Struktur entsprechend.

hydrofuran bildete Nonactin, dessen Massenspektrum und R_f -Werte in verschiedenen Lösungsmitteln mit dem des natürlichen Nonactins* identisch waren. Daneben wurde in wesentlich geringerer Menge ein Isomeres des gleichen Molekulargewichtes und mit identischer Fragmentierung chromatographisch nachgewiesen, das offenbar durch basische Epimerisierung entstanden war. Diese Epimerisierung konnte auch beim Ersatz des Diazabicycloundecens durch 1,4-Lutidin nicht vermieden werden. (Zweistündiges Erhitzen des Imidazolidis mit einem Mol Lutidin in Toluol.) Die isomerenfreie Bildung von Nonactin wurde nachgewiesen bei der Umsetzung der freien Säure zum α -Mercaptopyridinester und die Cyclisierung nach *Mukaiyama/ Corey*⁴ in der Ausführungsform von *Gerlach*⁵.



Literatur

- ¹ W. Keller-Schierlein und H. Gerlach, Fortschr. Chem. Org. Naturst. XXVI, 161 (1968).
- ² J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak und U. Schmidt, Mh. Chem. **106**, 219 (1975).
- ³ H. Zak und U. Schmidt, Angew. Chem. **87**, 454 (1975).
- ⁴ T. Mukaiyama, M. Araki und H. Takei, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 4763 (1973); E. J. Corey und K. C. Nicolaou, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 5614 (1974).
- ⁵ H. Gerlach und A. Thalmann, Helv. chim. Acta **57**, 2661 (1974).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. U. Schmidt
 Institut für Organische Chemie
 Universität Wien
 Währinger Straße 38
 A-1090 Wien
 Österreich

* Wir danken den Farbwerken Hoechst für die Überlassung einer Probe Nonactins.