

**Notiz zur Synthese des optisch aktiven
(—)-(2R,3R,6S,8S)-Nonactinsäure-methylesters** *****

(Vorläufige Mitteilung)

Von

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

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Wien, Österreich

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 4. November 1974;
in endgültiger Form am 16. Januar 1975)

*Synthesis of Optically Active Methyl
(—)-(2R,3R,6S,8S)-Nonactate*

Using optically active propylene oxide (from lactic acid)
methyl (—)-nonactate is prepared by way **2** → **3** → **4** → **5** → **6** → **1**.

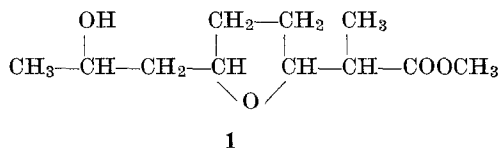
Nonactin¹, ein Antibiotikum aus Actinomycetenstämmen, ist die erste in der Natur aufgefundene Crown-Verbindung mit starkem Komplexbildungsvermögen mit Alkali- und Erdalkalimetallionen. Es erwies sich bei der Struktur- und Konfigurationsaufklärung durch *Prelog* und seine Mitarb.^{2, 3, 4} als Tetrolid der Nonactinsäure (**1**). Es ist achiral, da zwei linksdrehende und zwei rechtsdrehende Nonactinsäureeinheiten im Ring enthalten sind. Die Hydrolyse ergibt *rac.* Nonactinsäure. Optisch aktive Nonactinsäure isolierten die Schweizer Autoren beim Abbau des unsymmetrischen Dinactins (Dimethylnonactins)³. Die Konfiguration der *rac.* Nonactinsäure wurde durch chemische und spektroskopische Befunde (NMR) als (2*R*, 3*R*, 6*S*, 8*S*) + (2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*) bestimmt⁴. Die Strukturbestimmung wurde bestätigt durch

* Herrn Prof. Dr. *Otto Hromatka* zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Anmerkung bei der Korrektur (1. 12. 1974): Inzwischen wurden von *H. Gerlach* und *H. Wetter* [*Helv. Chimica Acta* **57**, 2306 (1974)] zwei Wege zur *rac.* Nonactinsäure publiziert. Verglichen mit den Synthesen der Schweizer Autoren ist die vorliegende einfacher, erlaubt größere Ansätze und ergibt wesentlich höhere Ausbeuten.

*** Der Titel wurde am 16. 1. 1975 bei der Korrektur geändert. Der aus aktivem Propylenoxid (aus Milchsäure) erhaltene (—)-Nonactinsäure-methylester wies eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -17,8^\circ$ auf.

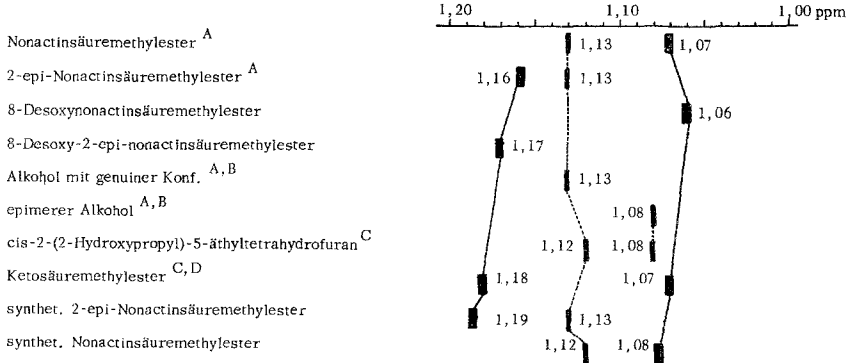
Synthese der rac. 8-Desoxy-nonactinsäure, die mit der natürlichen rac. Nonactinsäure (durch Reduktion letzterer an C-8) korreliert werden konnte⁵.



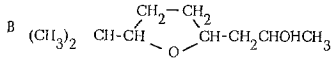
Wir teilen im folgenden die Synthese des aktiven Nonactinsäureesters mit. Sie nutzt die schon bekannte⁵ *cis*-Hydrierung des Furankerns mit Rhodium-Trägerkatalysator aus, wodurch die Zahl der Diastereomerenpaare von acht auf vier reduziert wird: bei der Umsetzung von Furyllithium mit dem linksdrehenden Propylenoxid⁶ zu **2** wird die alkoholische Seitenkette mit der richtigen Konfiguration an den Furanring angefügt. Zum Anbau der carboxylhaltigen Seitenkette wird der durch *Vilsmeier*-Reaktion gut zugängliche Aldehyd **3** mit *Wittig*-Reagens zum Olefin **4** umgesetzt, das bei der Oxo-Reaktion am Rhodium-Phosphinkatalysator* selektiv den Aldehyd **5** ergibt. Silberoxid-Oxidation bildet daraus Tetradehydro-nonactinsäure (**6**). Eine Auftrennung in die beiden Diastereomeren haben wir bei der Chromatographie der Verbindungen **5** und **6** nicht beobachtet. — Die katalytische Hydrierung der Tetradehydroverbindung am Rhodium-Aluminiumoxid-Katalysator lieferte eine Mischung der vier Diastereomeren Nonactinsäuremethylester (**1**), *2-epi*-Nonactinsäuremethylester (**1 a**), *8-epi*-Nonactinsäuremethylester (**1 b**) und *2-epi-8-epi*-Nonactinsäuremethylester (**1 c**). Bei der Säulenchromatographie ließen sich **1** und **1 a** rein abtrennen. Letzteres (**1 a**) wird mit Basen zu einem Gemisch aus **1** und **1 a** (4 : 1) äquilibriert¹.

Die Strukturzuordnung der vier Diastereomeren kann mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren durchgeführt werden. Die relativen Konfigurationen an den Zentren 2 und 3 können, wie schon von *Gerlach* und *Prelog*⁴ beschrieben, durch die chemische Verschiebung der an C-2 gebundenen Methylgruppe erkannt werden. Die δ -Werte dieser Methylgruppe sind, wie aus der Tabelle ersichtlich, praktisch unabhängig von der Struktur und Konfiguration der Seitenkette an C-6. Sie liegen nämlich bei den

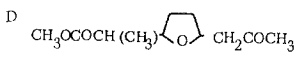
* Auch auf dieser Stufe ist eine Möglichkeit der sterischen Reaktionslenkung an C-2 abzusehen. Rhodium(III)-Komplexe mit optisch aktiven Phosphinen ermöglichen nämlich optische Induktion bei der Hydrierung und Carbonylierung⁷. Da sich jedoch zuletzt *2-epi*-Nonactinsäure zu einem 4 : 1-Gemisch aus Nonactinsäure und *2-epi*-Nonactinsäure äquilibrieren läßt², ist eine optische Induktion bei der Oxo-Reaktion nur von Bedeutung, wenn sie zu mehr als 80% erfolgt.



A Lit. 1

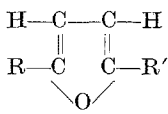


C Epimerengemisch



■ CH_3 an C (2) d, $J = 7,0 \text{ Hz}$
 ■ endständige CH_3 der n-Propylseitenkette d, $J = 6,2 \text{ Hz}$

Abb. 1



2 — 6

	R	R'
2	$\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$	$-\text{H}$
3	$\text{CH}_3-\underset{\text{OCOCH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$-\text{C}(\text{O})\text{H}$
4	$\text{CH}_3-\underset{\text{OCOCH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$
5	$\text{CH}_3-\underset{\text{OCOCH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$-\underset{\text{C}(\text{O})\text{H}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$
6	$\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$	$-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$

Verbindungen, die in der Konfiguration an C-2 der natürlichen Nonactinsäure entsprechen, bei niedrigen Frequenzen.

Analog ist es möglich, die relative Konfiguration an C-6 und C-8 zu bestimmen. Die schon früher⁴ festgestellte intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zwischen der Hydroxylgruppe an C-8 und dem Äthersauerstoff des Tetrahydrofuranringes tritt bevorzugt bei den Verbindungen auf, die in bezug auf die Konfiguration an C-8 Epimere der natürlichen Nonactinsäure sind. Dadurch wird die endständige Methylgruppe in größere Entfernung vom Äthersauerstoff gebracht als in Molekülen mit genuiner Konfiguration, was eine Verschiebung nach niedrigeren Frequenzen bewirkt. Vermeidet man konzentrations- und lösungsmittelbedingte Änderungen der chemischen Verschiebung, so kann man, wie aus dem Schema ersichtlich ist, die Zuordnung der Diastereomeren mit Hilfe der chemischen Verschiebung der entsprechenden Methylgruppensignale treffen.

Die Versuche werden in Kürze ausführlich beschrieben.

Literatur

- ¹ *W. Keller-Schierlein* und *H. Gerlach*, Fortschr. Chemie org. Naturstoffe **26**, 161 (1968).
- ² *J. Dominguez*, *J. D. Dunitz*, *H. Gerlach* und *V. Prelog*, Helv. chim. Acta **45**, 129 (1962).
- ³ *J. Beck*, *H. Gerlach*, *V. Prelog* und *W. Voser*, Helv. chim. Acta **45**, 620 (1962).
- ⁴ *H. Gerlach* und *V. Prelog*, Ann. Chem. **669**, 121 (1963).
- ⁵ *H. Gerlach* und *E. Huber*, Helv. chim. Acta **50**, 2087 (1967).
- ⁶ *B. Franzus* und *J. H. Surridge*, J. Org. Chem. **31**, 4286 (1966); *Ch. C. Price* und *M. Osgan*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4787 (1956); *N. Shieh* und *Ch. C. Price*, J. Org. Chem. **24**, 1169 (1959).
- ⁷ *I. Ogata* und *Y. Ikeda*, Chem. Letters [Tokyo] **1972**, 487; Chem. Abstr. **77**, 47616k (1973); *Ch. Salomon*, *G. Consiglio*, *C. Botteghi* und *P. Pino*, Chimia **27**, 215 (1973).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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