

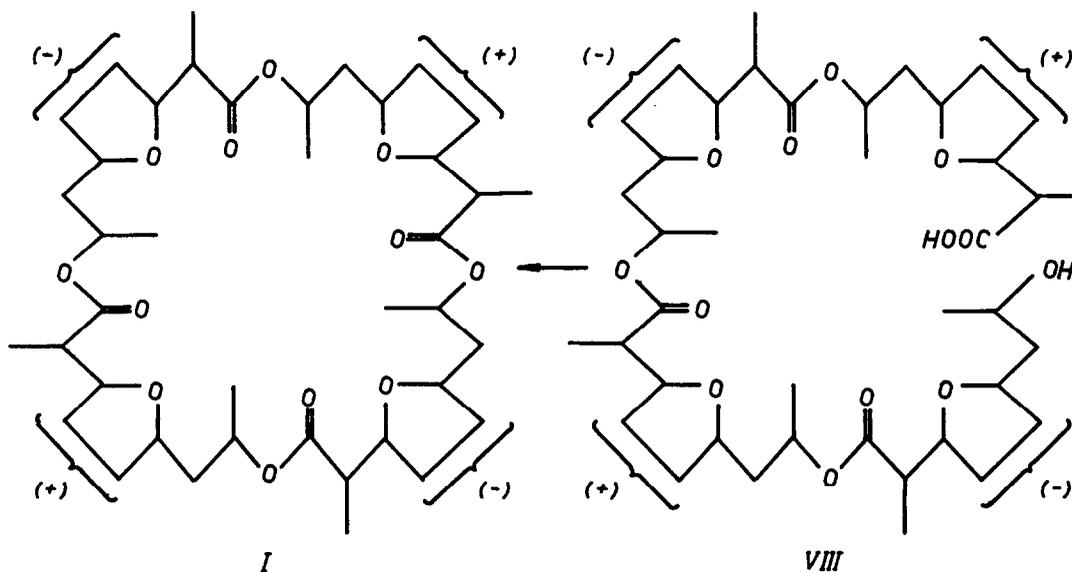
GEZIELTE SYNTHESE DES NONACTINS

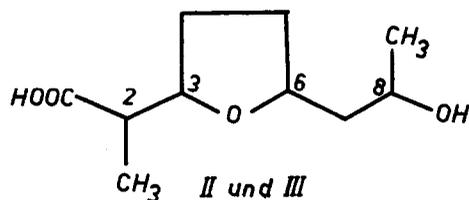
János Gombos, Ernst Haslinger, Hans Zak und Ulrich Schmidt *

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

(Received in Germany 7 August 1975; received in UK for publication 19 August 1975)

Nonactin (I), das Tetrolid aus zwei Molekülen linksdrehender (II) [2R, 3R, 6S, 8S] und zwei Molekülen rechtsdrehender (III) [2S, 3S, 6R, 8R] Nonactinsäure ist eine zweiunddreißig-gliedrige Ringverbindung mit sechzehn asymmetrischen Kohlenstoffatomen. Es ist jedoch optisch inaktiv, da die meso-Form mit vierzähliger Drehspiegelachse vorliegt ¹⁾.





Über eine Nonactinsynthese durch intermolekulare Veresterung zweier Moleküle (-)-Nonactinyl-(+)-nonactinsäure wurde unlängst von uns berichtet ²⁾. Wir teilen im folgenden die gezielte Synthese des Nonactins durch intramolekularen Esterringschluß der (-)-Nonactinyl-(+)-nonactinyl-(-)-nonactinyl-(+)-nonactinsäure (VIII) mit.

Schlüsselverbindungen sind die Benzylester der (-)-Nonactinsäure (II) [2R, 3R, 6S, 8S], der 8-epi-(+)-Nonactinsäure (IV) [2S, 3S, 6R, 8S] und der 8-epi-(-)-Nonactinsäure (V) [2R, 3R, 6S, 8R], die folgendermaßen gewonnen wurden: Bei der von uns beschriebenen Synthese der optisch aktiven Nonactinsäuren entsteht aus S-Milchsäure ein chromatographisch trennbares Gemisch der Ester der (-)-Nonactinsäure (II), der 8-epi-(+)-Nonactinsäure (IV) und ihrer 2-Epimeren ³⁾. Aus II wurde via 8-Tosylester, 8-Acetat und Verseifung 8-epi-(-)-Nonactinsäure (V) gebildet.

Auch für die Bildung der Esterbindungen in den beiden Nonactinyl-nonactinsäuren (VI) und (VII) und im "Tetraester" (VIII) haben wir die Umsetzung entsprechender Tosylate mit Carboxylaten in Dimethylsulfoxid unter Waldenscher Umkehr herangezogen ⁴⁾. Sie verlief in jedem Fall mit mindestens 70% Ausbeute; in den Fällen, wo sich die optische Reinheit des Reaktionsproduktes kontrollieren ließ, führte diese Reaktionsfolge zu optisch reinen Verbindungen. Außerdem erübrigt sich dabei ein vorübergehender Schutz von Hydroxylgruppen: Beim stufenweisen Aufbau des "Diesters", des "Triesters" und des "Tetraesters" über eine Aktivierung der Carboxylgruppe wäre dagegen die vorübergehende Blockierung der 8-Hydroxylgruppe mit einer Schutzgruppe notwendig, die weder sauer noch alkalisch - Angriff auf andere Esterbindungen - noch hydrogenolytisch - Spaltung der Benzylestergruppe - abgelöst werden darf.

Aus (-)-Nonactinsäure-K-Salz und dem 8-Tosylat des 8-epi-(+)-Nonactinsäurebenzylesters erhielten wir ⁴⁾ den Benzylester der (-)-Nonactinyl-(+)-nonactinsäure (VI). Ganz entsprechend entstand aus dem Benzylester des 8-epi-Nonactinsäure-K-Salz und dem 8-Tosylat des 8-epi-(+)-Nonactinsäurebenzylesters der 8-epi-(-)-Nonactinyl-(+)-nonactinsäurebenzylester (VII).

Hydrogenolyse des Benzylesters von VI und Umsetzung mit KHCO_3 führte zum VI-K-Salz, das mit dem 8-Tosylat von VII zum (-)-Nonactinyl-(+)-nonactinyl-(-)-nonactinyl-(+)-nonactinsäurebenzylester umgesetzt wurde. Nach chromatographischer Reinigung wurde die Benzylgruppe hydrogenolytisch abgespalten und der "Tetraester" VIII mit Hilfe der Lactonisierungsmethode von Mukaiyama ⁵⁾/Corey ⁶⁾ in der Ausführungsform von Gerlach ⁷⁾ mit Hilfe der Silberionenaktivierung nach Schwyzer ⁸⁾ zum Nonactin (I) cyclisiert. Der Pyridylthiolester wurde nicht isoliert. Säulenchromatographisch wurde Nonactin in einer Ausbeute von 20% isoliert. IR- und NMR-Spektren, Schmelzpunkt und Rf-Werte in verschiedenen Laufmitteln waren mit denen des natürlichen Materials identisch ⁹⁾. Wie die natürliche Verbindung war auch das Syntheseprodukt optisch inaktiv. Der Kaliumkomplex des synthetischen Nonactins war mit dem des Naturproduktes identisch.

Daneben wurde in 12% Ausbeute ein Nonactinisomeres mit gleichem Molekulargewicht und Massenspektrum isoliert. In Chloroform/Essigester (1 : 2) hatte das Isomere einen etwas größeren Rf-Wert als Nonactin, sodaß es abgetrennt werden konnte. Es wies eine geringe Drehung ($[\alpha]_D^{20} = -3,2^\circ$; $c = 3,35$ in Chloroform) auf. Wir vermuten, daß es sich um ein Epimeres des Nonactins handelt. Möglicherweise ist bei der Herstellung der 8-epi-(-)-Nonactinsäure teilweise Epimerisierung in 2-Stellung bei der Verseifung des 8-epi-Acetat-(-)-nonactinsäureesters eingetreten.

- 1) W. Keller-Schierlein und H. Gerlach, Fortschr. Chem. Org. Naturst. XXVI, 161 (1968)
- 2) J. Gombos, E. Haslinger, A. Nikiforov, H. Zak und U. Schmidt, Monatsh. Chem. 106, Heft 4 (1975)
- 3) J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak und U. Schmidt, Monatsh. Chem. 106, 219 (1975)
- 4) H. Zak und U. Schmidt, Angew. Chem. 87, 457 (1975)
- 5) T. Mukaiyama, M. Araki und H. Takei, J. Amer. Chem. Soc. 95, 4763 (1973)
- 6) E. J. Corey, K. C. Nicolau und Lawrence S. Melvin, Jr., J. Amer. Chem. Soc. 97, 653 (1975)
- 7) H. Gerlach und A. Thalmann, Helv. 57, 2663 (1974)
- 8) R. Schwyzer und Ch. Hürlimann, Helv. 37, 155 (1954)
- 9) Wir danken den Farbwerken Hoechst für die Überlassung einer Probe Nonactins.