Octacidomycine, IV: Neue Totalsynthese von *rac*-Octacidomycin und strukturverwandten Oligocarbonsäuren

Octacidomycins, IV: A New Total Synthesis of *rac*-Octacidomycin and Structurally Related Oligocarboxylic Acids

Andreas Krause, Helmut Lackner*

Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen, Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen

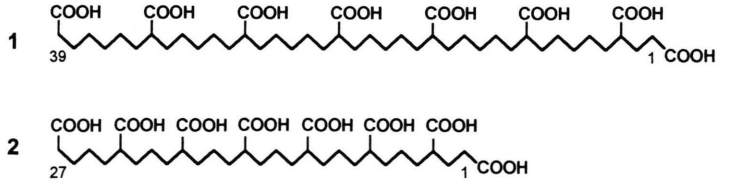
Z. Naturforsch. **53b,** 1043–1050 (1998); eingegangen am 22. Juni 1998

Antibiotics, Octacidomycins, Oligocarboxylic Acids, Synthesis, NMR Data

Following a new strategy, an improved total synthesis of the unique antibiotic octacidomycin (**1**) and of structurally related oligocarboxylic acids was developed (Scheme 1,2). Starting from **3** and the tetraethylester of 1,17-dibromo-6,6,12,12-heptadecane-tetracarboxylic acid (**6**) as a key compound, systematical fragment condensations lead to the nonatriacontane-pentadecacarboxylic acid **11** and hence to the 1,3,9,15,21,27,33,39-nonatriacontane-octacarboxylic acid **1**. The synthetic pathway can easily be modified and generally be applied for the synthesis of a broad variety of hitherto unknown oligocarboxylic acids or their esters, respectively, and even of cyclic analogues (Scheme 2).

Aus *Streptomyces*-Kulturen wurde ein aus sechs C_7-Einheiten und einem terminalen C_5-Teil bestehendes, neuartiges Antibioticum, das Octacidomycin (**1**), isoliert und seine Struktur durch Abbau und Totalsynthese aufgeklärt [1,2]. Die C_{39}-Kohlenwasserstoffkette trägt in fast regelmäßigen Abständen acht Hydroxycarbonylreste als einzige funktionelle Gruppen. Analog aufgebaute Tri- bis Hexacarbonsäuren [2] waren ebenso wie eine auf isoprenoid-artigen C_5-Einheiten basierende Octacarbonsäure mit verkürztem Carboxylgruppenabstand (**2**) antibiotisch inaktiv [3,4]. Da die erste Totalsynthese von **1** [2] sowohl von der Strategie als auch von den Ausbeuten her noch unbefriedigend war und weitere Strukturvarianten aufgebaut werden sollten, wurde eine neue Octacidomycinsynthese nach dem Baukastenprinzip entwickelt. Die Konfiguration der sechs einander sehr ähnlichen Chiralitätszentren von **1** ist nach wie vor ungeklärt, beeinflußt jedoch die antibiotische Aktivität kaum [2].

Ansatzpunkte zur Lösung der bei der ersten Octacidomycin-Synthese aufgetretenen, überwiegend durch den Einsatz von Ethylestern bedingten Probleme hatte bereits der Aufbau des C_5-Typ-Analogons **2** [4] geliefert. Dementsprechend wurden jetzt *ausschließlich* neue, stärker CH-acide [5] Malonesterderivate wie **3**, **8** *etc.* als Alkylierungskomponenten verwendet, wobei dann durchgehend mit Natriumethanolat als Base – anstatt wie früher mit LDA/HMPTA [2] – gearbeitet werden konnte. Auch entfielen dadurch konkurrierende tertiäre Wasserstoffe innerhalb der Kettenbausteine (bessere Steuerbarkeit und Selektivität der Kupplungsreaktionen), die Zwischenverbindungen wurden achiral und die NMR-Analyse der Produktgemische vereinfachte sich beträchtlich.



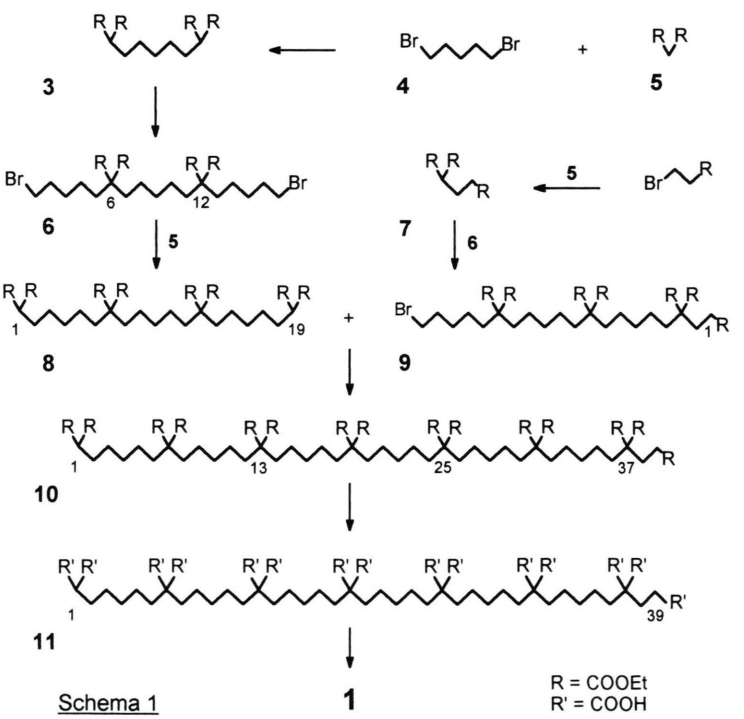
* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Lackner.

0932–0776/98/0900–1043 $06.00 © 1998 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · www.znaturforsch.com

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/3/15 5:32 AM

Entscheidend war außerdem die sorgfältige Optimierung der Reaktionsparameter (Tab. I), die zu deutlich höheren Ausbeuten und reineren Produkten führte. Allerdings ließen sich diese Parameter nicht, wie zunächst erhofft, von C_5- auf C_7-Typ-Bausteine übertragen, so daß alle Syntheseschritte erneut in ausgedehnten Serienversuchen optimiert werden mußten.

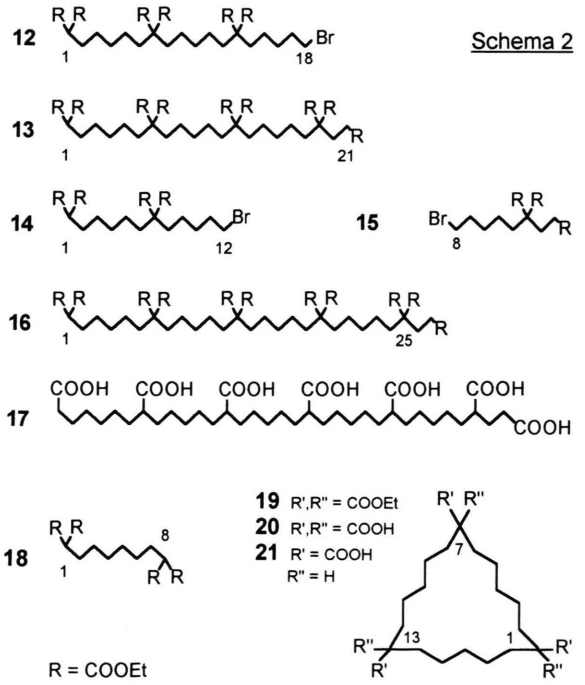
Die neue Startverbindung, der Heptantetracarbonsäureester **3** (Schema 1), wurde aus Malonsäurediethylester (**5**), 1,5-Dibrompentan (**4**) und *frisch bereitetem* Natriumethanolat (3:1:2) synthetisiert (Ausb. 73%). Zur Darstellung des Schlüsselbausteins **6** mußte **3** beidseitig mit **4** alkyliert werden. Die „normale" Reaktionsführung (Deprotonierung von **3**, Alkylhalogenidzugabe) versagte hier jedoch völlig; erst die *inverse* Methode [6] (sehr langsame Deprotonierung der **3**/**4**-Mischung) führte nach Optimierung der übrigen Parameter (Mengenverhältnis von **3**, **4** und Base: 1 : 6 : 3; s. Tab. I) und der Aufarbeitung in 72-proz. Ausbeute zu **6**. Die dabei als Nebenreaktion erwartete HBr-Eliminierung zum 1,16-Heptadecadientetracarbonsäure-tetraethylester blieb hier - im Gegensatz zum C_5-Typ-Analogon [4] - nahezu aus (*ca.* 1%). Die Umsetzung von **6** mit **5** und Natriumethanolat (*inverse* Methode; Tab. I) ergab den Octaethylester **8** (49%) als wichtiges Kupplungsfragment (Schema 1). Der für den Aufbau des Pentadecaesters **10** erforderliche Heptaester **9** war durch Verknüpfung von **6** mit dem Baustein **7** (aus 3-Brompropansäureethylester und **5** [4]) zugänglich (74%). Die Umsetzung äquimolarer Mengen **8** und **9** lieferte schließlich mit **10** die vollständige C_{39}-Basiskette des Octacidomycins (Ausb. 41%) als weißen Feststoff, der strukturkonforme analytische Daten gab. Für die schwierige Verseifung der 15 eng benachbarten Ethoxycarbonylgruppen bewährte sich von zahlreichen Methoden am besten 96-stündiges Kochen in 15-proz. methanolischer KOH (4-facher Überschuß) [4]. Nach Abtrennung des Kaliumchlorids ließ sich die Pentadecacarbonsäure **11**, deren NMR-Spektren keine Ethylsignale mehr zeigten, in 83% Ausbeute als weißer, bei 162–165 °C schmelzender Feststoff isolieren. Die anschließende Decarboxylierung durch trockenes Erhitzen auf 140 °C im Vakuum (1 h) führte zum gewünschten *rac*-Octacidomycin (**1**) (Ausb. 68%), dessen spektroskopische Daten denen des Naturstoffes entsprachen. Sowohl **1** als überraschenderweise auch **11** zeigten die bekannte antibakterielle Wirkung gegen *Bac. subtilis* [2].



Schema 1

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/3/15 5:32 AM

Zur Synthese neuer C_7-Typ-Strukturanaloga von **1** wurden die obigen Bauelemente um Komponenten mit unterschiedlicher Kettenlänge ergänzt (Schema 2). So entstand aus dem Schlüsselbaustein **6** durch Monoalkylierung mit **5** der Hexaester **12** und daraus durch Umsetzung mit **7** der Nonaester **13**. Beide Ester können andere Bauelemente auf dem linken oder rechten Molekülende um 18 bzw. 21 Kohlenstoffatome verlängern. Als C_{12}-Kettenfragment läßt sich **14** (erhalten aus **4** und **3**) nutzen, während **15** (aus **4** und **7**) eine Kette um 8 C-Atome erweitert. Der Undecaester **16** entstand aus **8** und **15** und ist eine Vorstufe der schon früher synthetisierten **1**-analogen Hexacarbonsäure. Die entsprechende Heptacarbonsäure **17** ist über die Kondensation von **13** und **14** zugänglich. Anderweitige Kombinationen der Fragmente führen zu den **1**-analogen Nona-, Deca-, Undeca- und vielleicht sogar Octadecacarbonsäuren mitsamt ihren gleichfalls interessanten Vorstufen. Ähnlich gelangt man zu zahlreichen *symmetrischen* Strukturvarianten. Die erfolgreiche Synthese vom Pentadecaester **10** und damit auch **1** auf zwei alternativen Wegen (aus **12** und **13** bzw. **14** und **16**) unterstreicht die Flexibilität des gesamten Baukastensystems.



Schema 2

Nachdem die C_5-Typ-Octacarbonsäure **2** [4] gezeigt hatte, daß eine Verkürzung des Carboxylgruppenabstandes um 2 C-Atome die antibiotische Wirkung auslöscht, war die Frage, was eine *Vergrößerung* dieses Abstandes um ein C-Atom gegenüber dem in **1** bewirkt. Als Startsubstanz für solche C_8-Typ-Strukturvarianten wurde der 1,1,8,8-Octantetracarbonsäureester **18** aus 1,6-Dibrom*hexan* und **5** aufgebaut (56%). Erste Versuche damit zeigten jedoch, daß die Reaktivität von C_8-Typ-Fragmenten wie **18** wider Erwarten deutlich unter der seiner C_5- und C_7-Typ-Analoga liegt, so daß weiterführende Synthesen erst optimiert werden müßten.

Die Verwendung von *Methyl-* anstatt Ethylester in der in Schema 1 skizzierten Reaktionsfolge, die bis zum Methylesteranalogon von **8** studiert wurde [3], brachte, obgleich sterisch günstiger, keine Vorteile. Die Reaktionsparameter mußten überraschenderweise erneut optimiert werden und dennoch blieben die Ausbeuten unter denen der Ethylester.

Die Darstellung *cyclischer*, als potentielle Komplexbildner interessanter Oligocarbonsäuren gelang, als der Tetraester **6** in stärkerer Verdünnung unter inverser Reaktionsführung mit einem Unterschuß an **5** umgesetzt wurde. In bemerkenswert hoher Ausbeute (43%) ließ sich der 1,1,7,7,13,13-Cyclooctadecanhexacarbonsäureester **19** isolieren, dessen Ringgerüst erwartungsgemäß nur vier ^{13}C- (Intensität 2:1:2:1) und drei ^1H-NMR-Signale ergab. Auch **19** konnte mit methanolischer KOH verseift und die Hexacarbonsäure **20** zur Tricarbonsäure **21** decarboxyliert werden, deren Gerüst das gleiche NMR-Signalmuster wie **19** zeigte. Beide Säuren waren gegen *Bac. subtilis* nur schwach antibakteriell aktiv.

Die hier beschriebene Synthesestrategie zum Octacidomycin (**1**) ist der früheren [2] deutlich überlegen. Sie liefert mit 8% **1**, bezogen auf **4**, eine doppelt so hohe Gesamtausbeute und ist aufgrund der uniform strukturierten, reaktiveren Ausgangs- und Zwischenprodukte sowie der problemlos zu handhabenden Base erheblich einfacher, selektiver und viel flexibler in Bezug auf die Struktur der Bauelemente und der Zielverbindungen. Durch inverse Reaktionsführung und sorgfältige, über die ^1H-NMR-Spektren der Produktgemische kontrollierte Optimierung der Reaktionsbedingungen lassen sich – auch bei Bis-alkylierungen und grö-

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/3/15 5:32 AM

ßeren Kettenlängen – zumeist bemerkenswert gute Ausbeuten erzielen. Veränderungen der Basisstruktur der gewünschten Oligocarbonsäuren, d. h. Verkürzung oder Verlängerung des Ethoxycarbonylgruppenabstandes in den Bauelementen (C_5-, C_7-, C_8-Typ) oder auch nur der Austausch von Ethyl- gegen Methylester, erfordern jedoch eine Neuoptimierung der jeweiligen Reaktionsstufen. Dies dürfte sowohl auf Unterschieden in der CH-Acidität als auch auf Veränderungen der sterischen Verhältnisse und den daraus resultierenden Konformationsänderungen der Bausteine beruhen [7]. Die Ausbeuten bei analogen Reaktionen und die Kristallisierbarkeit der Produkte fallen von den konformativ steiferen C_5- zu den beweglicheren C_8-Typ-Verbindungen hin ab.

Insgesamt betrachtet, eröffnen die obigen Synthesen einen effizienten Zugangsweg nicht nur zu dem ungewöhnlich strukturierten Octacidomycin (**1**), sondern auch zu einer sehr interessanten, neuen Gruppe von strukturverwandten linearen und cyclischen Oligocarbonsäuren unterschiedlicher Kettenlänge.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl. Lit. [4]. Elektrospray-Massenspektren: Finnigan-MAT LCQ. – Ethanol-Trocknung: CaO, Dest. über Mg, Molsieb. Alle Alkylierungsreaktionen in ausgeheizten Apparaturen unter N_2. – *Säulenchromatographie (SC)*: Neutrales Kieselgel (0.063–0.2 mm; J. T. Baker, B. V., Belgien). Standardverhältnis Produkt zu Adsorbens 1:100 (w/w). Solvenssystem (auch für R_f – Werte): Chloroform / Ethylacetat 10:1. – Zu den Plattendiffusionstesten s. Lit. [1]; HHD = Hemmhofdurchmesser bei 6 mm-Plättchen mit *ca.* 15 μg Substanz.

1,1,7,7-Heptantetracarbonsäure-tetraethylester (**3**)

Die Lösung von 2.3 g (100 mmol) Natrium in 30 ml absol. Ethanol wurde bei 80 °C tropfenweise (0.3 ml/min) mit 23 ml (150 mmol) Malonsäurediethylester (**5**) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Siedetemperatur tropfte man innerhalb von 20 min 6.8 ml (50 mmol) 1,5-Dibrompentan (**4**) hinzu und kochte weitere 30 min unter Rückfluß. Der Eindampfrückstand (i. Vak.) wurde in 120 ml Eiswasser aufgenommen und die Mischung 3mal mit je 50 ml Ether extrahiert. Der mit $MgSO_4$ getrocknete Gesamtextrakt wurde i. Vak. eingedampft und das Rohprodukt bei 0.01 Torr fraktioniert destilliert. Ausb. 73% farbloses Öl. – Der 1.5-fache Überschuß an Malonester unterdrückt weitgehend die Nebenreaktion zum 1,1-Cyclohexandicarbonsäure-diethylester (Sdp. 65 °C/0.01 Torr).

3: Sdp. 168 °C / 0.01 Torr; n_D^{20} = 1.4443. – ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26–1.40 (m, 6 H, 3-, 4- und 5-CH_2), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 12 H, 3'-CH_3), 1.80–1.98 (dt, J = 7.0 und 7.6 Hz, 4 H, 2- und 6-CH_2), 3.30 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, 1- und 7-CH), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 8 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.09 (C-3'), 27.06 (C-3/C-5), 28.60 (C-2/C-6), 28.87 (C-4), 51.98 (C-1/C-7), 61.30 (C-2'), 169.51 (C-1'). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 389 (2) $[M + H]^+$, 343 (35) $[M - C_2H_5O]^+$, 297 (23), 251 (13), 229 (100), 205 (5), 183 (13), 160 (64), 137 (18), 73 (13).

$C_{19}H_{32}O_8$ (388.5)
Ber. C 58.74 H 8.00%,
Gef. C 58.28 H 8.00%.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Darstellung von **6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18** *und* **19** *mit jeweils in Reihenversuchen optimierten Reaktionsparametern:*

Die siedende Mischung aus absol. Ethanol (a), CH-acider Komponente (b) und Alkylhalogenid (c) wurde innerhalb der Zugabezeit (t) tropfenweise mit frisch bereiteter 20-proz. Natriumethanolat-Lösung (d) versetzt (Tab. I). Dann wurde noch 30 min gekocht, die Reaktion durch Zugabe von 10 ml Wasser abgebrochen und die erkaltete Mischung 2-mal mit je 15 ml Ether und Ethylacetat extrahiert. Der Gesamtextrakt wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (SC) bzw. durch fraktionierte Destillation bei 0.01 Torr (Dest.) gereinigt. Kristallisierende Produkte wurden aus *n*-Pentan umkristallisiert.

1,17-Dibrom-6,6,12,12-heptadecantetracarbonsäure-tetraethylester (**6**)

Farblose Kristalle (1.2 g) vom Schmp. 46 °C. – R_f = 0.75. – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06–1.25 (m, 8 H, 3-/15- und 4-/14-CH_2), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, 9-CH_2), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 12 H, 3'-CH_3), 1.38–1.46 (m, 4 H, 7- und 11-CH_2), 1.76–1.88 (m, 12 H, 2-/16-, 5-/13- und 8-/10-CH_2), 3.37 (t, J = 6.8 Hz, 4 H, 1- und 17-CH_2Br), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 8 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.07 (C-3'), 23.18, 23.79 (C-3/C-15 und C-4/C-14), 28.31 (C-7/C-11), 30.09 (C-9), 32.06, 32.21, 32.34 (C-2/C-16, C-5/C-13 und C-8/C-

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/3/15 5:32 AM

Tab. I. Optimierte Reaktionsparameter und Ausbeuten der Alkylierungsreaktionen.

	a [ml]	b	c	d [mmol]	t [min]	Ausb.[%]
6	2.0	2.5	15.0	7.5	240	72
8	5.0	10.9	2.7	13.5	180	49
9	2.0	1.5	1.5	1.5	60	74
10	1.0	0.6	0.6	0.6	80	41
12	2.0	1.3	1.3	1.6	60	43
13	3.0	2.1	0.7	1.4	90	31
14	2.0	1.3	1.3	1.3	60[a]	20
15	1.0	3.8	5.8	4.8	60	64
16	1.0	0.8	0.8	0.8	30	9
18	4.0	3.3	1.0	12.5	90[b]	56
19	15.0	8.7	5.8	17.4	240[c]	43

[a] Nach beendeter Zugabe sofort aufgearbeitet; [b] direkt nach dem Weiterkochen i. Vak. eingedampft, Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen; [c] 10 min nach Beendigung der Zugabe mit 15 ml Aceton/Ether (1:1) extrahiert.

10), 33.56 (C-1/C-17), 57.36 (C-6/C-12), 60.99 (C-2'), 171.70 (C-1'). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 685/687/689 (98/100/70) $[M + H]^+$, 684/686/688 (3/27/50) $[M]^+$, 639/641/643 (35/75/38) $[M - C_2H_5O]^+$, 638/640/642 (20/38/30) $[M - C_2H_5OH]^+$.

$C_{29}H_{50}Br_2O_8$ (686.5)
Ber. C 50.74 H 7.34%,
Gef. C 50.93 H 7.30%.

1,1,7,7,13,13,19,19-Nonadecan-octacarbonsäure-octaethylester (**8**)

1.1 g farbloses Harz (SC), bei < 0.001 Torr 2 d getrocknet. – R_f = 0.65. – ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98–1.19 (m, 8 H, 3-/17- und 4-/16-CH_2), 1.17, 1.20 (2 t, J = 7.2 Hz, 24 H, 3'-CH_3), 1.10–1.29 (m, 8 H, 5-/15- und 8-/12-CH_2), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, 10-CH_2), 1.67–1.87 (m, 12 H, 2-/18-, 6-/14- und 9-/11-CH_2), 3.22 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, 1-/19-CH), 4.10, 4.13 (2 q, J = 7.2 Hz, 16 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.80 (C-3'), 23.54, 23.62 (C-3/C-17 und C-4/C-16), 26.87 (C-5/C-15), 28.35 (C-9/C-11), 29.25 (C-8/C-12), 29.94 (C-10), 31.88 (C-6/C-14)*, 31.92 (C-2/C-18)*, 51.68 (C-1/C-19), 57.13 (C-7/C-13), 60.69, 60.97 (C-2'), 169.20, 171.52 (C-1') [8]. – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 878 (1) $[M + 2\ NH_3]^+$, 794 (8), 406 (100).

$C_{43}H_{72}O_{16}$ (845.0)
Ber. C 61.12 H 8.59%,
Gef. C 61.01 H 8.66%.

* Zuordnung der Signale vertauschbar.

20-Brom-1,3,3,9,9,15,15-eicosan-heptacarbonsäure-heptaethylester (**9**)

0.97 g farbloses Harz (SC), bei < 0.001 Torr 2 d getrocknet. – n_D^{20} = 1.4555; R_f = 0.71. – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.10–1.24 (m, 10 H, 3-, 4-, 9-, 14- und 16-CH_2), 1.19–1.26 (m, 21 H, 3'-CH_3), 1.24–1.32 (m, 2 H, 15-CH_2), 1.41–1.47 (m, 4 H, 7- und 17-CH_2), 1.79–1.89 (m, 12 H, 2-, 5-, 8-, 10-, 11- und 13-CH_2), 2.16–2.22 (m, 2 H, 19-CH_2), 2.23–2.28 (m, 2 H, 20-CH_2), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, 1-CH_2Br), 4.10–4.20 (m, 12 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.09 (C-3'), 23.17, 23.79, 23.84, 23.89 (C-3, C-4, C-9, C-14 und C-16), 27.61 (C-19)*, 28.31 (C-7/C-17), 29.56 (C-20)*, 30.16 (C-15), 32.06, 32.21, 32.24, 32.29, 32.33 (C-2, C-5, C-8, C-10, C-11 und C-13), 33.54 (C-1), 56.72, 57.36, 57.40 (C-6, C-12 und C-18), 60.47, 60.92, 60.98, 61.17 (C-2'), 171.18, 171.69, 171.74, 172.73 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 884/886 (6/8) $[M + 2H + NH_4^+]$, 606 (100), 350 (82).

$C_{41}H_{69}BrO_{14}$ (865.9)
Ber. C 56.90 H 8.03%,
Gef. C 57.00 H 8.08%.

1,1,7,7,13,13,19,19,25,25,31,31,37,37,39-Nonatriacontanpentadecacarbonsäure-penta-decaethylester (**10**)

388 mg farbloser Feststoff (SC), R_f = 0.62. – ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06–1.23 (m, 18 H, 3-, 4-, 10-, 16-, 22-, 28-, 33-, 34- und 35-CH_2), 1.19–1.30 (m, 45 H, 3'-CH_3), 1.24–1.38 (m, 18 H, 5-, 8-, 12-, 14-, 18-, 20-, 24-, 26- und 30-CH_2), 1.74–1.93 (m, 24 H, 2-, 6-, 9-, 11-, 15-, 17-, 21-, 23-, 27-, 29-, 32- und 36-CH_2), 2.15–2.32 (m, 4 H, 38- und 39-CH_2), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 1 H, 1-CH), 4.08–4.25 (m, 30 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.11 (C-3'), 24.00 (C-3, C-4, C-10, C-16, C-22, C-28, C-33, C-34 und C-35), 27.16, 30.27 (C-5, C-8, C-12, C-14, C-18, C-20, C-24, C-26 und C-30), 27.73, 29.59 (C-38 und C-39), 28.65, 32.39 (C-2, C-6, C-9, C-11, C-15, C-17, C-21, C-23, C-27, C-29, C-32 und C-36), 51.98 (C-1), 56.75, 57.43 (C-7, C-13, C-19, C-25, C-31 und C-37), 60.53, 60.96, 61.25 (C-2'), 169.46, 171.20, 171.79 (C-1'). – MS (CI/NH_3): *m/z* (%) = 1648 (8) $[M + 2\ H + NH_4^+]$, 1628 (2) $[M]^+$, 1576 (12), 246 (100) [10].

$C_{84}H_{140}O_{30}$ (1630.0)
Ber. C 61.89 H 8.66%,
Gef. C 61.98 H 8.65%.

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/3/15 5:32 AM

18-Brom-1,1,7,7,13,13-octadecan-hexacarbonsäure-hexaethylester (**12**)

430 mg farbloses Öl (SC), n_D^{20} = 1.4680, R_f = 0.70. – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.08–1.23 (m, 8 H, 4-, 9-, 15- und 16-CH_2), 1.18–1.30 (m, 18 H, 3'-CH_3), 1.26–1.33 (m, 4 H, 5- und 10-CH_2), 1.38–1.48 (m, 4 H, 8- und 12-CH_2), 1.78–1.91 (m, 12 H, 2-, 3-, 6-, 11-, 14- und 17-CH_2), 3.29 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, 1-CH), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, 18-CH_2Br), 4.08–4.29 (m, 12 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.08 (C-3'), 23.21, 23.82, 23.87 (C-4, C-9, C-15 und C-16), 25.17, 28.34 (C-8/C-12), 27.14, 29.48 (C-5/C-10), 28.60, 28.63, 32.18, 32.24, 32.26, 32.36 (C-2, C-3, C-6, C-11, C-14 und C-17), 33.57 (C-18), 51.97 (C-1), 57.39, 57.42 (C-7/C-13), 60.95, 61.01, 61.23 (C-2'), 169.45, 171.71, 171.78 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 782/784 (96/100) [M + NH_4+], 704 (58) [M – Br]$^+$; MS (70 eV): *m/z* (%) = 765/767 (1/1) [M + H]$^+$, 685 (2) [M – Br]$^+$, 229 (100).

$C_{36}H_{61}BrO_{12}$ (765.8)
Ber. C 56.46 H 8.03%,
Gef. C 56.32 H 7.96%.

1,1,7,7,13,13,19,19,21-Heneicosannonacarbonsäure-nonaethylester (**13**)

190 mg farbloser, bei 41–43 °C schmelzender Feststoff (SC), n_D^{20} = 1.4425, R_f = 0.62. – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.08–1.18 (m, 10 H, 3-, 4-, 10-, 16- und 17-CH_2), 1.21–1.29 (m, 27 H, 3'-CH_3), 1.28–1.34 (m, 8 H, 5-, 8-, 12- und 15-CH_2), 1.78–1.94 (m, 12 H, 2-, 6-, 9-, 11-, 14- und 18-CH_2), 2.18–2.25 (m, 2 H, 20-CH_2), 2.37–2.42 (m, 2 H, 21-CH_2), 3.29 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, 1-CH), 4.11–4.24 (m, 18 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.07, 14.20 (C-3'), 23.93 (C-3, C-4, C-10, C-15, C-16 und C-17), 27.18 (C-20)*, 28.67, 32.20 (C-2, C-6, C-9, C-11, C-14 und C-18), 29.57 (C-21)*, 30.25 (C-5, C-8 und C-12), 51.98 (C-1), 57.43 (C-7, C-13 und C-19), 60.97, 61.47 (C-2'), 169.46, 171.78 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 962 (17) [M + NH_4+], 278 (100).

$C_{48}H_{80}O_{18}$ (945.2)
Ber. C 60.99 H 8.53%,
Gef. C 60.13 H 8.42%.

12-Brom-1,1,7,7-dodecan-tetracarbonsäure-tetraethylester (**14**)

140 mg farbloses Harz (SC), R_f = 0.68. – ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05–1.41 (m, 18 H, 4-, 9-, 10-CH_2 und 3'-CH_3), 1.34–1.56 (m, 4 H, 2- und 6-CH_2), 1.74–1.98 (m, 8 H, 3-, 5-, 8- und 11-CH_2), 3.30 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, 1-CH), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, 12-CH_2Br), 4.10–4.27 (m, 8 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.12 (C-3'), 23.79, 23.30 (C-4, C-5), 27.14 (C-9), 28.38 (C-10), 28.64 (C-2), 29.53 (C-3), 32.07 (C-6), 32.10 (C-8), 32.40 (C-11), 33.03 (C-12), 52.00 (C-1), 57.41 (C-7), 61.07, 61.30 (C-2'), 169.51, 171.70 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 554/556 (98/100) [M + NH_4+], 477 (75) [M + 2 H + NH_4+ – Br]; MS (70eV): *m/z* (%) = 537/539 (20/18) [M + H]$^+$, 229 (100).

$C_{24}H_{41}BrO_8$ (537.5)
Ber. C 53.63 H 7.68%,
Gef. C 54.49 H 7.75%.

8-Brom-3,3,1-octantricarbonsäure-triethylester (**15**)

1.0 g farbloses Öl (SC), R_f = 0.68. – ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18–1.27 (m, 2 H, 6-CH_2), 1.18–1.35 (m, 9 H, 3'-CH_3), 1.37–1.56 (m, 2 H, 5-CH_2), 1.79–1.98 (m, 4 H, 4- und 7-CH_2), 2.13–2.35 (m, 4 H, 1- und 2-CH_2), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, 8-CH_2Br), 4.07–4.25 (m, 6 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.08, 14.19 (C-3'), 23.19 (C-5), 26.79 (C-6), 27.65 (C-2), 29.58 (C-1), 31.85 (C-7), 32.33 (C-4), 33.57 (C-8), 56.73 (C-3), 60.56, 61.28 (C-2'), 171.12, 172.73 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 426/428 (100) [M + NH_4+], 409/411 (8) [M + H]$^+$; MS (70 eV): *m/z* (%) = 409/411 (1) [M + H]$^+$, 335 (5), 260 (100), 186 (37). – Ber. $C_{17}H_{29}BrO_6$ (409.32) [9].

1,1,7,7,13,13,19,19,25,25,27-Heptacosan-undecacarbonsäure-undecaethylester (**16**)

85 mg farbloses Öl (SC), n_D^{20} = 1.4505, R_f = 0.50. – ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06–1.29 (m, 12 H, 3-, 4-, 10-, 16-, 22- und 23-CH_2), 1.18–1.31 (m, 33 H, 3'-CH_3), 1.28–1.40 (m, 12 H, 5-, 8-, 12-, 14-, 18- und 21-CH_2), 1.77–1.93 (m, 16 H, 2-, 6-, 9-, 11-, 15-, 17-, 20- und 24-CH_2), 2.15–2.32 (m, 4 H, 26- und 27-CH_2), 3.29 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, 1-CH), 4.07–4.25 (m, 22 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.08, 14.19 (C-3'), 23.77 (C-3, C-4, C-10, C-16, C-21, C-22 und C-23), 27.12, 29.58 (C-5, C-8, C-12, C-14 und C-18), 27.59 (C-26)*, 28.63, 32.77 (C-2, C-6, C-9, C-11, C-15, C-17, C-20 und C-24, 29.50 (C-27)*, 51.98 (C-1), 56.75 (C-7, C-13, C-19 und C-25), 60.53, 61.27 (C-2'), 169.44, 171.20 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 1123 (1), 995 (4), 506 (100) – [10].

$C_{60}H_{100}O_{22}$ (1173.4)
Ber. C 61.41 H 8.59%,
Gef. C 61.79 H 8.71%.

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/3/15 5:32 AM

1,1,8,8-Octan-tetracarbonsäure-tetraethylester (**18**)

1.4 g farblose Flüssigkeit (Dest.), Sdp. 158 °C / 0.01 Torr, n_D^{20} = 1.4510. – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26–1.36 (m, 8 H, 3-/6- und 4-/5-CH_2), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 12 H, 3'-CH_3), 1.82–1.94 (dt, J = 7.0 und 7.6 Hz, 4 H, 2- und 7-CH_2), 3.30 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, 1- und 8-CH), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 8 H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.11 (C-3'), 27.20 (C-2/C-7), 28.67 (C-3/C-6), 28.94 (C-4/C-5), 52.02 (C-1/C-8), 61.25 (C-2'), 169.50 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 420 (100) [M + NH_4^+], 340 (10). – Ber. $C_{20}H_{34}O_8$ (402.48) [9].

1,1,7,7,13,13-Cyclooctadecanhexacarbonsäure-hexaethylester (**19**)

1.7 g farbloses Öl (SC, Dest.), Sdp. 107 °C / 0.01 Torr, n_D^{20} = 1.4473, R_f = 0.27. – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 18H, 3'-CH_3), 1.43 (m, 6H, 4-, 10- und 16-CH_2), 1.49 (tt, J = 6.5 und 7.0 Hz, 12H, 3-/5-, 9-/11- und 15-/17-CH_2), 1.97 (t, J = 7.0 Hz, 12H, 2-/6-, 8-/12- und 14-/18-CH_2), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 12H, 2'-CH_2). – ^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.07 (C-3'), 22.71 (C-3/C-5, C-9/C-11 und C-15/C-17), 25.21 (C-4, C-10 und C-16), 31.31 (C-2/C-6, C-8/C-12 und C-14/C-18), 54.89 (C-1, C-7 und C-13), 60.97 (C-2'), 171.94 (C-1'). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 684 (1) [M^+], 503 (1), 429 (2), 243 (100), 229 (16), 160 (65).

$C_{36}H_{60}O_{12}$ (684.9)
Ber. C 63.14 H 8.83%,
Gef. C 63.20 H 8.77%.

1,1,7,7,13,13,19,19,25,25,31,31,37,37,39-Nonatriacontan-pentadecacarbonsäure (**11**)

Zu 4 ml trockenem Methanol wurden 300 mg (184 μmol) **10** sowie 600 mg (11.0 mmol) festes KOH gegeben und die Mischung 4 Tage unter Rückfluß und Luftausschluß erhitzt. Der Eindampfrückstand (i. Vak.) wurde in 5 ml Wasser gelöst und mit 5 ml $CHCl_3$ gewaschen. Die mit konz. HCl auf pH 1 angesäuerte, dann i. Vak. eingeengte wäßrige Phase wurde 3-mal mit je 5 ml Toluol und zuletzt mit 5 ml $CHCl_3$ zur Trockne abgedampft. Der weiße Rückstand wurde 3-mal mit je 5 ml trockenem Aceton ausgekocht, der Extrakt i. Vak. eingeengt und das rohe **11** durch Molekularsieb-Flash-Chromatographie an „TSK Gel Toyopearl HW 403" (Firma TosoHaas, Stuttgart; 0.6 bar, Methanol) gereinigt. Ausb. 185 mg (83%) eines weißen, bei 162–165 °C schmelzenden Feststoffes. - ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.12–1.44 (br. m, 36 H, 3-, 4-, 5-, 8-, 10-, 12-, 14-, 16-, 18-, 20-, 22-, 24-, 26-, 28-, 30-, 33-, 34- und 35-CH_2), 1.73–1.92 (br. m, 24 H, 2-, 6-, 9-, 11-, 15-, 17-, 21-, 23-, 27-, 29-, 32- und 36-CH_2), 2.08–2.37 (br. m, 4 H, 38- und 39-CH_2), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 1 H, 1-CH). - ^{13}C-NMR (50.3 MHz, CD_3OD): δ = 25.12 (C-3, C-4, C-10, C-16, C-22, C-28, C-33, C-34 und C-35), 27.45, 31.23 (C-5, C-8, C-12, C-14, C-18, C-20, C-24, C-26 und C-30), 28.20, 30.27 (C-38 und C-39), 29.84, 33.76 (C-2, C-6, C-9, C-11, C-15, C-17, C-21, C-23, C-27, C-29, C-32 und C-36), 52.83 (C-1), 58.52, 58.73 (C-7, C-13, C-19, C-25, C-31 und C-37), 173.19, 175.68 (C-1'). – Ber. $C_{54}H_{80}O_{30}$ (1209.21) [9, 10]. – Biologische Aktivität: Plattendiffusionstest gegen *B. subt.* (syn.): 16 mm HHD.

1,3,9,15,21,27,33,39-Nonatriacontan-octacarbonsäure (rac.-Octacidomycin) (**1**)

97 mg (80 mmol) **11** wurden bei 10 Torr 1 h lang auf 140 °C erhitzt. Der Rückstand wurde in möglichst wenig Methanol gelöst und **1** mit trockenem Ether ausgefällt. Weißer, bei 148–151 °C schmelzender Feststoff; Ausb. 49 mg (68%). – ^{1}H-NMR (200 MHz, CD_3OD): δ = 1.05–1.71 (br. m, 38 H, 5-, 6-, 7-, 10-, 12-, 14-, 16-, 18-, 20-, 22-, 24-, 26-, 28-, 30-, 32-, 35-, 36-, 37- und 38-CH_2), 1.70–1.95 (br. m, 24 H, 4-, 8-, 11-, 13-, 17-, 19-, 23-, 25-, 29-, 31-, 34- und 39-CH_2), 2.20–2.44 (br. m, 10 H, 1- und 2-CH_2, 3-, 9-, 15-, 21-, 27- und 33-CH). – ^{13}C-NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ = 26.00 (C-38), 28.18 (C-2), 28.37 (11x CH_2), 29.97 (C-37), 30.05 (C-36), 30.40 (5x CH_2), 32.72 (1x CH_2), 33.33 (1x CH_2), 33.56 (10x CH_2), 34.91 (39-CH_2), 46.04, 46.93 (6x CH), 176.86, 177.71, 179.51, 180.38 (8x C-1'). – ESI-MS (neg.): *m/z* (%) = 900.5 (100); (pos.): 924.1 (90) [M + Na]$^+$, 967.8 (100) [M + 2 Na]$^+$. – Biol. Aktivität: Plattendiffusionstest gegen *B. subt.* (syn.): 18 mm HHD.

$C_{47}H_{80}O_{16}$ (901.1)
Ber. C 62.64 H 8.94%,
Gef. C 62.00 H 8.23%.

1,1,7,7,13,13-Cyclooctadecan-hexacarbonsäure (**20**)

137 mg (0.2 mmol) **19** wurden mit 280 mg (5.0 mmol) KOH und 1.5 ml Methanol wie bei **11** beschrieben verseift und ergaben 83 mg (80%) **20** als weißen, bei 170–175 °C schmelzenden Feststoff. – ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.38–1.53 (br. m, 6 H, 4-, 10- und 16-CH_2), 1.48–1.61 (br. M, 12 H, 3-/5-, 9-/11- und 15-/17-CH_2), 1.88–2.02 (br. m, 12 H, 2-/6-, 8-/12- und 14-/18-CH_2). – ^{13}C-NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ = 24.24 (C-3/C-5, C-9/C-11 und C-15/C-17), 26.68 (C-4, C-10 und

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/3/15 5:32 AM

C-16), 33.29 (C-2/C-6, C-8/C-12 und C-14/C-18), 56.93 (C-1, C-7 und C-13), 178.54 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 428 (11) [M – 2 CO_2]$^+$, 163 (100). – Ber. $C_{24}H_{36}O_{12}$ (516.54) [9, 10]. – Plattendiffusionstest gegen *B. subt.* (syn.): 8 mm HHD.

1,7,13-Cyclooctadecan-tricarbonsäure (**21**)

52 mg (0.1 mmol) **20** wurden wie bei **1** beschrieben decarboxyliert. Ausb. 28 mg (73%) gelbliches Harz. – ^{1}H-NMR (200 MHz, CD_3OD): δ = 1.30–1.65 (br. M, 18 H, 3-, 4-, 5-, 9-, 10-, 11-, 15-, 16- und 17-CH_2), 1.81–2.10 (br. m, 12 H, 2-/6-, 8-/12- und 14-/18-CH_2), 2.08–2.38 (br. m, 3 H, 1-, 7- und 13-CH). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz, CD_3OD): δ = 24.01 (C-3/C-5, C-9/C-11 und C-15/C-17), 26.44 (C-4, C-10 und C-16), 32.61 (C-2/C-6, C-8/C-12 und C-14/C-18), 50.28 (C-1, C-7 und C-13), 175.58 (C-1'). – MS (DCI/NH_3): *m/z* (%) = 402 (5) [M + NH_4^+], 336 (20) [M – CH_4O_2]$^+$, 262 (100). – Ber. $C_{21}H_{36}O_6$ (384.51) [9, 10]. – Plattendiffusionstest gegen *B. subt.* (syn.): 9 mm HHD.

Dank

Für die Aufnahme der Massenspektren sind wir Herrn Dr. G. Remberg und Frau Dipl.-Ing. G. Udvarnoki zu Dank verpflichtet. Die zahlreichen NMR-Spektren verdanken wir Herrn Dipl.-Chem. R. Machinek und seinem NMR-Team. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung.

[1] K. H. Kerber, H. Lackner, Liebigs Ann. Chem. **1989**, 713–717 (Octacidomycine I); K. H. Kerber, Dissertation, Universität Göttingen (1987).

[2] K. H. Kerber, H. Lackner, Liebigs Ann. Chem. **1989**, 718–726 (Octacidomycine II); Hexacarbonsäure: F. Sonne, H. Lackner, unveröffentlicht.

[3] A. Krause, Dissertation, Universität Göttingen (1997).

[4] A. Krause, H. Lackner, Z. Naturforsch. **50b**, 1550–1556 (1995) (Octacidomycine III). – Die Bezeichnungen C_5-, C_7- und C_8-Typ markieren die Anzahl der zwischen den benachbarten Carboxyl- bzw. Alkoxycarbonylgruppen liegenden C-Atome.

[5] R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2212–2214 (1949).

[6] W. Rupiliew, W. Stein, A. Benning, J. Mußler, H. Tummes, U. Kraatz, S. Linke, Methodicum Chimicum (Hrsg.: F. Korte), Bd. 5, S. 577, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1975).

[7] So läßt sich z.B. kristallstrukturanalytisch zeigen, daß die Bromalkylreste im Schlüsselbaustein **6** (C_7-Typ) bei maximalem Br–Br-Abstand vom gestreckten Mittelteil der Kette her nach oben bzw. unten ragen, während sie beim konformativ steiferen C_5-Typ-Baustein auf *einer* Seite benachbart sind [3]. Die Kristalle wurden durch langsames Eindunsten von Lösungen der Substanzen in *n*-Pentan bei 20 °C und 300 Torr erhalten. – Wir danken Frau Dr. M. Schäfer und Herrn Professor G. M. Sheldrick für die Röntgenstrukturanalysen.

[8] Die Zuordnung der NMR-Signale basiert auf APT- und H,H-/C,H-Korrelationsspektren sowie auf Vergleichsdaten von zahlreichen Analogsubstanzen; * : Zuordnung der Peaks vertauschbar. Die Signale der langkettigen Verbindungen lassen sich am besten gruppenweise zuordnen (quantitative ^{13}C-, T_1-Messungen *etc.*), wie es in Lit. [1,2,4] gezeigt wurde.

[9] Bei schwer zu reinigenden Ölen wurde z.T. auf C,H-Analysen verzichtet, ebenso bei einigen von der Verseifung her nicht ganz KCl-frei erhältlichen Oligocarbonsäuren.

[10] Die massenspektroskopische Charakterisierung der im Vergleich zu den C_5- weniger stabilen C_7-Typ-Verbindungen, besonders der freien Carbonsäuren, macht aufgrund starker Fragmentierungen zuweilen große Schwierigkeiten (wenig intensiver oder gar kein Molekülionenpeak). Bei *m/e* < *ca.* 400 eignet sich das EI-, darüber das FAB- oder besser das DCI-Verfahren. Immerhin erhält man vom Pentadecaester **10** (*m/e* = 1628) noch ein Molekülion. In Einzelfällen wurde die Elektrospray(ESI)-Methode erfolgreich eingesetzt.

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 7/3/15 5:32 AM