

138. Cyclische Oligomere von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure: Herstellung und strukturelle Aspekte

von Dietmar A. Plattner^{1a)}, Andreas Brunner^{1b)}, Max Dobler, Hans-Martin Müller²⁾, Walter Petter^{1c)},
Peter Zbinden und Dieter Seebach*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

Herrn Prof. Dr. Hans Bock, Frankfurt, zum 65. Geburtstag gewidmet

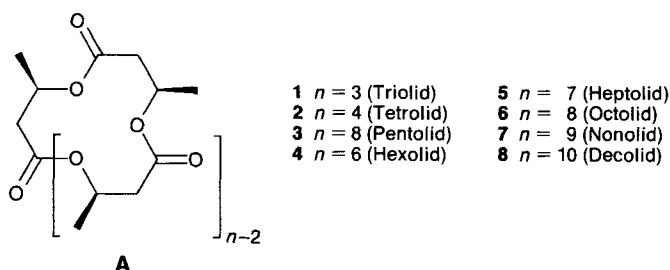
(24. V. 93)

Cyclic Oligomers of (*R*)-3-Hydroxybutanoic Acid: Preparation and Structural Aspects

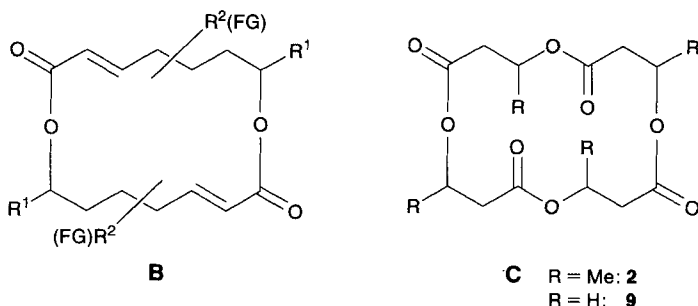
The oligolides containing three to ten (*R*)-3-hydroxybutanoate (3-HB) units (12-through 40-membered rings **1–8**) are prepared from the hydroxy acid itself, its methyl ester, its lactone ('monolide'), or its polymer (poly(3-HB), mol. wt. *ca.* 10⁶ Dalton) under three sets of conditions: *i*) treatment of 3-HB (**10**) with 2,6-dichlorobenzoyl chloride/pyridine and macrolactonization under high dilution in toluene with 4-(dimethylamino)pyridine (*Fig. 3*); *ii*) heating a solution (benzene, xylene) of the β -lactone **12** or of the methyl ester **13** from 3-HB with the tetraoxadistanna compound **11** as *trans*-esterification catalyst (*Fig. 4*); *iii*) heating a mixture of poly(3-HB) and toluene-sulfonic acid in toluene/1,2-dichloroethane for prolonged periods of time at *ca.* 100° (*Fig. 6*). In all three cases, mixtures of oligolides are formed with the triolide **1** being the prevailing component (up to 50% yield) at higher temperatures and with longer reaction times (thermodynamic control, *Figs. 3–6*). Starting from *rac*- β -lactone *rac*-**12**, a separable 3:1 to 3:2 mixture of the *l,u*- and the *l,l*-triolide diastereoisomers *rac*-**14** and *rac*-**1**, respectively, is obtained. An alternative method for the synthesis of the octolide **6** is also described: starting from the appropriate esters **15** and **17** and the benzyl ether **16** of 3-HB, linear dimer, tetramer, and octamer derivatives **18–23** are prepared, and the octamer **23** with free OH and CO₂H group is cyclized ($\rightarrow$ **6**) under typical macrolactonization conditions (see *Scheme*). This 'exponential fragment coupling protocol' can be used to make higher linear oligomers as well. The oligolides **1–8** are isolated in pure form by vacuum distillation, chromatography, and crystallization, an important analytical tool for determining the composition of mixtures being ¹³C-NMR spectroscopy (each oligolide has a unique and characteristic chemical shift of the carbonyl C-atom, with the triolide **1** at lowest, the decolide **8** at highest field). The previously published X-ray crystal structures of triolide **1**, pentolide **3**, and hexolide **4** (two forms), as well as those of the *l,u*-triolide *rac*-**14**, of tetrolide *ent*-**2**, of heptolide **5**, and of two modifications of octolide **6** described herein for the first time are compared with each other (*Figs. 7–10* and *12–15*, *Tables 2* and *5–7*) and with recently modelled structures (*Tables 3* and *4*, *Fig. 11*). The preferred dihedral angles τ_1 to τ_4 found along the backbone of the nine oligolide structures (the hexamer and the larger ones all have folded rings!) are mapped and statistically evaluated (*Fig. 16*, *Tables 5–7*). Due to the occurrence of two conformational minima of the dihedral angle O–CO–CH₂–CH ($\tau_3 = +151$ or -43°), it is possible to locate two types of building blocks for helices in the structures at hand: a right-handed 3_1 and a left-handed 2_1 helix; both have a *ca.* 6 Å pitch, but very different shapes and dispositions of the carbonyl groups (*Fig. 17*). The 2_1 helix thus constructed from the oligolide single-crystal data is essentially superimposable with the helix derived for the crystalline domains of poly(3-HB) from stretched-fiber X-ray diffraction studies. The absence of the unfavorable (*E*)-type arrangements around the OC–OR bond ('*cis*-ester') from all the structures of (3-HB) oligomers known so far suggests that the model proposed for a poly(3-HB)-containing ion channel (*Fig. 2*) must be modified.

¹⁾ a) Teil der geplanten Dissertation von D. A. P. und b) von A. B., ETH Zürich. c) Professor im Ruhestand, ehemals Institut für Kristallo- und Petrographie der ETH Zürich.
²⁾ Teil der Dissertation von H.-M. M., ETH Nr. 9685, Zürich, 1992.

1. Einleitung. – Die Synthese von Oligoliden **A** der 3-Hydroxybuttersäure (3-HB) machte in den letzten Jahren einen weiteren Schwerpunkt unserer Beschäftigung mit den so vielfältigen Aspekten aus, die von diesem einfachen chiralen Synthesebaustein ausgehen [1–4]³⁾. Hierbei stand zunächst die Analogie zu einer Reihe natürlich vorkommender



C_2 -symmetrischer Makrodilide im Vordergrund: die Pilzmetaboliten Pyrenophorin, Vermiculin, Conglobatin und Elaiophylin [7] zeigen als gemeinsames Strukturelement einen 16gliedrigen Ring (s. **B**), so dass ein cyclisches Tetramer **C** ($R = \text{Me}$; s. **2**) der (*R*)-3-HB als lohnendes Zielmolekül erschien (s. *Fig. 1*). Als Folge dieser Zielsetzung konnten bis heute die Oligolide 1–8 mit 3 bis 10 (3-HB)-Einheiten synthetisiert, isoliert und charakterisiert werden. Die eigentliche Motivation für diese Arbeiten hat sich unterdessen aber gewandelt. Inzwischen haben nämlich die Poly(hydroxyalkanoate) (PHA) als Biopolymere – im Prinzip seit langem bekannt⁴⁾ – gesteigerte Aufmerksamkeit erfahren [6] [9]⁵⁾. Dabei steht auf der einen Seite die kommerzielle Nutzung dieser bioabbaubaren Polymere im Vordergrund. (Poly(3-HB) wird jährlich im Hunderttonnenmassstab von



*Fig. 1. Vergleich zwischen natürlich vorkommenden Macrodiliden B und cyclischen Tetrameren C von 3-Hydroxypropionsäure (s. 9) bzw. 3-Hydroxybuttersäure (s. 2). B: Allgemeine Strukturformel für die Pilzmetaboliten Pyrenophorin, Vermiculin, Elaiophylin und Conglobatin [7]. C: Ein 16gliedriger Ring bildet das Grundgerüst der Tetrolide von 3-Hydroxyfettsäuren. Zur Struktur von 2, s. unten *Fig. 10*.*

³⁾ Eine Zusammenstellung von Synthese-Methodologien, die – ausgehend von 3-HB – entwickelt wurden, findet sich in [5] und [6].

⁴⁾ Die Entdeckung von Poly(3-HB) als zelluläres Speichermaterial durch Lemoigne geht auf die 20er Jahre zurück [8].

⁵⁾ Ein charakteristischer Ausdruck für die gesteigerte Aufmerksamkeit, die dieser Verbindungsklasse derzeit zuteil wird, ist das letzte internationale Symposium über bakterielle Poly(hydroxyalkanoate) (ISBP '92) [10].

ICI in England durch einen Fermentationsprozess hergestellt [11].) Auf der anderen Seite ist die biochemische Funktion der PHA's Gegenstand intensiver Forschung. Vor allem durch die Arbeiten von *Reusch* wurde klar, dass niedermolekulares Poly(3-HB) (100–200 (3-HB)-Einheiten) in den Membranen von genetisch kompetenten prokaryotischen Zellen und von Mikrosomen und Mitochondrien eukaryotischer Organismen, ausserdem im Blutplasma des Menschen vorkommt. Im einen Fall soll es mit Calcium-polyphosphat komplexiert vorliegen (Stöchiometrie von 3-HB zu Phosphat und Ca^{2+} 1:1:0,5) [12], im Plasma hingegen mit Albumin und den sogenannten 'low-density lipoproteins' (LDL) [13]⁶). Aufgrund von Kraftfeldberechnungen wurde eine exo-lipophile/endo-polarophile Struktur postuliert [12e] [13] (s. Fig. 2), mit einer rechtsgängigen Poly(3-HB)-Helix aussen und einer ebenfalls rechtsgängigen Polyphosphat-Helix innen, wobei das Ca^{2+} sowohl an den Carbonyl- als auch an den Phosphat-O-Atomen komplexiert. Dieser Komplex soll als Ionenkanal durch Membranen fungieren, es wird sogar über einen Transportmechanismus für Einzelstrang-DNA spekuliert.

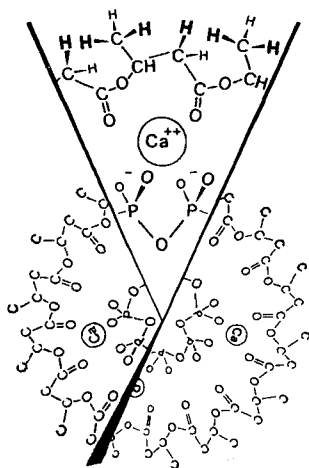


Fig. 2. Von Reusch postulierte Struktur für den $[\text{Ca}(\text{Polyphosphat}\{\text{Poly}(3\text{-HB})\})\text{-Komplex}]$ [12e]. Man beachte, dass sich die Esterbindungen offensichtlich in der ungünstigen (*E*)-Konfiguration befinden.

Um die Relevanz dieser Hypothesen abschätzen zu können, sind exakte Parameter aus Röntgenstrukturdaten unerlässlich. So ist – neben dem 'konventionell-chemischen' Aufbau von *linearen* Oligomeren der 3-HB nach einem Fragmentkupplungsverfahren – die Bestimmung von Strukturen und chemischen Eigenschaften der *cyclischen* Oligomere als Modellverbindungen von grösstem Interesse⁷).

2. Die Synthesestrategie. – 2.1. *Vorbemerkungen.* Für die Synthese von Oligoliden der 3-HB hatten wir zunächst auf verschiedene bekannte Methoden zurückgegriffen, von denen sich die Makrolactonisierungsverfahren nach *Yamaguchi* [15] und *Shanzer* [16] am

⁶) *Reusch* schlug die Bezeichnung *c*-PHB (*c* für complexed) als Abgrenzung zum hochmolekularen *s*-PHB (storage) vor [10].

⁷) Erste Versuche zur Herstellung von linearen und cyclischen Oligomeren wurden von *Masamune* und Mitarbeitern beschrieben [14a]. *Ohlson et al.* synthetisierten alle vier diastereoisomeren Hydroxybuttersäure-Dimere [14b].

besten bewährten. Auf diese Weise gelang die Herstellung eines Gemisches von 5–8meren^{8a)}, aus dem Pentolid **3** und Hexolid **4** isoliert wurden. Von diesen wurden die Festkörperstrukturen mittels Röntgenbeugung bestimmt [1] [2]. Aus dem Umstand, dass kleinere Oligolide zu diesem Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden konnten, wurde – gestützt auf Kraftfeldberechnungen für ein hypothetisches Tetrolid – geschlossen, dass diese zwar eine etwas höhere potentielle Energie als das Penta- bzw. Hexamer aufweisen dürften, dass aber ihre Existenz keineswegs zwingend aus strukturellen Gründen ausgeschlossen werden könne. Für die Nichtbildung des Tetrolids unter den gewählten Reaktionsbedingungen wurde das Auftreten energetisch ungünstiger Zwischenprodukte vor dem Ringchluss verantwortlich gemacht.

Als entscheidend für die Weiterentwicklung und Verfeinerung der Herstellungsmethoden erwies sich die ¹³C-NMR-Spektroskopie: In den Hochfeldspektren der Lactonisierungsgemische erscheinen die Resonanz-Signale der Oligolid-Carbonyl-C-Atome als klar getrennte, scharfe *Singulett*s^{8b)}. Durch ein spezielles Aufnahmeverfahren (s. *Fig. 3* und *Exper. Teil*) kann ausserdem eine recht genaue quantitative Bestimmung vorgenommen werden [3]. Diese zugleich vereinfachte und verbesserte Analytik ermöglichte den

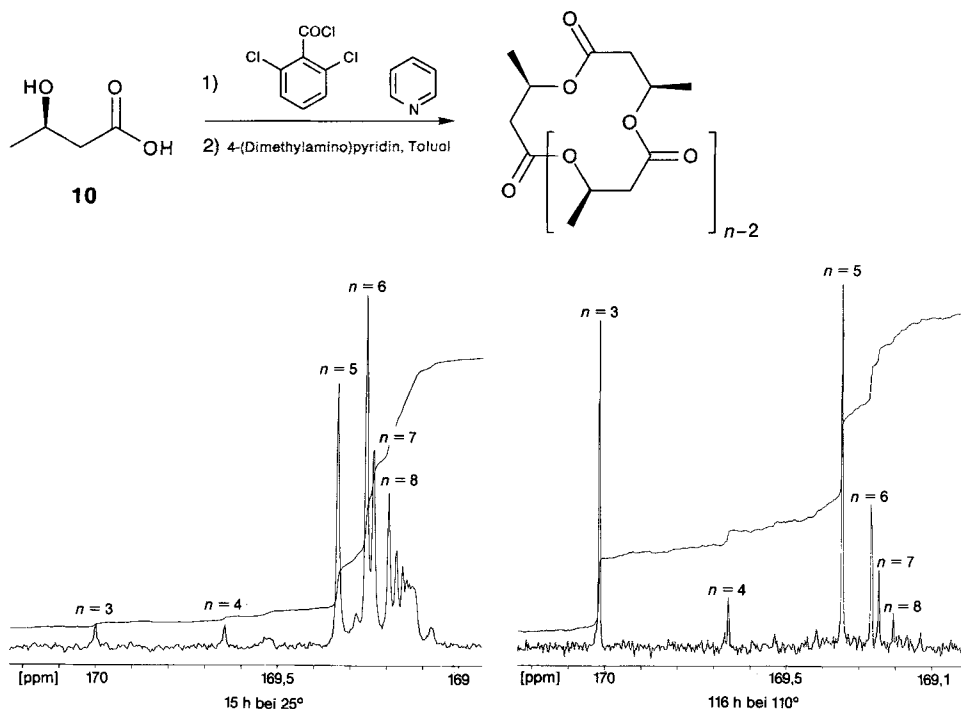


Fig. 3. ¹³C-NMR-Spektren (100 MHz) der Carbonyl-Region von Oligolid-Gemischen, erhalten durch Yamaguchi-Lactonisierung aus (R)-3-Hydroxybuttersäure (**10**). Aufnahmebedingungen: 'inverse-gated'-Experiment mit einer Relaxationsverzögerung von 3 s, einer Aquisitionszeit von 3,2 s und einem Pulswinkel von 45°.

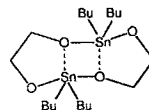
⁸⁾ a) Die Identifizierung der vorliegenden Spezies erfolgte anhand von FAB-Massenspektren des Rohproduktes. b) Es erscheint nur ein Carbonyl-C-Signal pro Oligolid, d. h. die Ringe weisen in Lösung im Mittel der NMR-Zeitskala C_n -Symmetrie auf.

Nachweis, dass die niedrigeren Homologe doch auch im Reaktionsgemisch vorliegen, und wir versuchten hierauf, die Reaktionsbedingungen für deren Bildung zu optimieren. Im folgenden sollen die Resultate verschiedener Vorgehensweisen referiert werden.

2.2. Yamaguchi-Lactonisierung. Diese Methode beruht auf der Umsetzung einer Hydroxycarbonsäure mit einem geeigneten Acyl-chlorid zum gemischten Anhydrid, welches dann unter hoher Verdünnung mit stöchiometrischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin in Toluol zu Makroliden cyclisiert wird. In unseren Arbeiten wichen wir dahingehend von der Originalvorschrift [15] ab, dass wir anstelle von 2,4,6-Trichlorobenzoyl-chlorid das käufliche 2,6-Dichlorobenzoylchlorid verwendeten. In Fig. 3 ist die Produktverteilung bei verschiedenen Reaktionstemperaturen anhand von Ausschnitten aus den ^{13}C -NMR-Spektren der jeweiligen Reaktionsgemische dargestellt, die wir so aus der (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (**10**) erhielten. Überwiegen bei Raumtemperatur die 'höheren' Oligolide (5–8mer), so tritt bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten eine Verschiebung zugunsten der kleineren Ringe auf. Dabei überwiegen Triolid **1** und Pentolid **3**, der Anteil an Tetrolid **2** bleibt hingegen annähernd gleich gering. Allerdings nimmt bei höheren Temperaturen die Gesamtausbeute an Makrocyclen drastisch ab: Aus 2,1 g **10** erhält man bei 25°/15 h 1,2 g Rohprodukt, bei 110°/16 h gerade noch 0,25 g! Da 4-(Dimethylamino)pyridin in siedendem Toluol offensichtlich Esterbindungen spalten kann [17], nehmen die kleineren Ringe aus entropischen Gründen auf Kosten der grösseren zu. Im Gegensatz dazu dominieren unter kinetischer Kontrolle Pentolid **3** und Hexolid **4**.

2.3. Shanzer-Lactonisierung. Shanzer und Mitarbeiter berichteten über die Herstellung einer Reihe von Makrolactonen aus 3-Hydroxypropionsäure-Einheiten ausgehend von β -Propionolacton mit der Tetrabutyl-tetraoxadistanna-Verbindung **11** als Katalysator [16] [18⁹). In Analogie dazu lassen sich die Oligolide *ent*-**1–8** aus (*S*)- β -Butyrolacton (**12**)¹⁰ in Benzol bzw. *o*-Xylol (anstelle von CHCl_3 bei Shanzer) als Lösungsmittel herstellen (Fig. 4). Wie schon unter Yamaguchi-Bedingungen vergrössert sich der Anteil an kleineren Ringen mit Erhöhung der Reaktionstemperatur, bis fast ausschliesslich Triolid *ent*-**1** vorliegt (*o*-Xylol unter Rückfluss; Fig. 4, unten rechts). In Benzol bleibt die Makrolid-Verteilung weitgehend unabhängig von der Reaktionszeit konstant, in *o*-Xylol hingegen nähert sie sich nach mehrtägigem Erhitzen unter Rückfluss der in Fig. 4 gezeigten an. Im Gegensatz zur Yamaguchi-Lactonisierung nimmt die Gesamtausbeute an Oligoliden hier auch bei höherer Temperatur nicht wesentlich ab. Der Zinn-Katalysator kann nicht nur die im (*S*)- β -Butyrolacton vorliegende (*E*)-Esterbindung spalten¹¹), sondern

⁹) Der Zinn-Katalysator **11** ist ein gummiartiger Feststoff, dessen Struktur unbekannt ist. Durch ^{119}Sn -NMR-Spektroskopie wurde gezeigt, dass **11** in CHCl_3 als Gemisch von Dimer, Trimer, Tetramer und Pentamer vorliegt [19] (bestehend aus Sn, Sn -Dibutyl-1,3-dioxa-2-stannapentan-Einheiten). Die relativen Anteile der Oligomere sind temperaturabhängig: bei –70° überwiegt das Trimer, bei 25° das Dimer. Im Dimeren sind die beiden Sn-Atome pentakoordiniert, so dass die nebenstehende Strukturformel eher der wirklichen Struktur in Lösung der dimeren Dioxastanna-Verbindung **11** entsprechen dürfte (s. auch die Struktur der analogen Verbindung mit Propan-1,3-diol [20]).



¹⁰) Eine Vorschrift zur Herstellung von **12** im 0,25-mol-Massstab – durch Lactonisierung unter Inversion von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure mit Orthoessigsäure-triethylester – findet sich in [21].

¹¹) Die Spaltung der Acyl-O-Bindung erfolgt bei den gewählten Reaktionsbedingungen ausschliesslich unter Retention; auch mit den Mitteln hochauflösender NMR-Spektroskopie lassen sich keine diastereoisomeren Oligolide mit entgegengesetzt konfigurierten (3-HB)-Einheiten nachweisen.

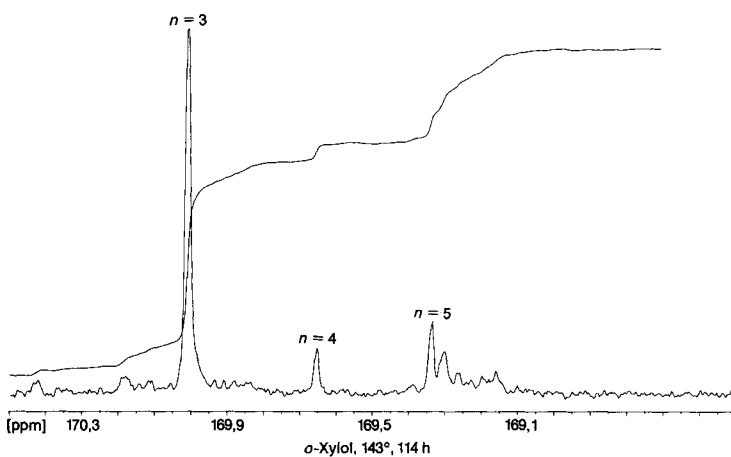
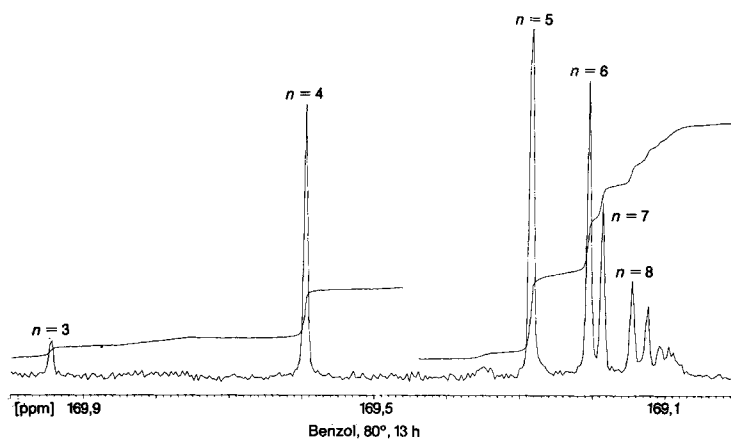
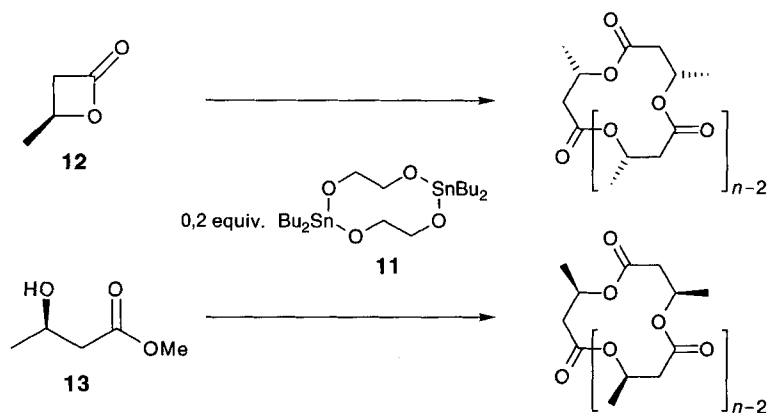


Fig. 4. ^{13}C -NMR-Spektren (100 MHz) der Carbonyl-Region von Oligoid-Gemischen, erhalten durch Shanzler-Lactonisierung aus (S)-β-Butyrolacton (**12**). Aufnahmebedingungen: s. Fig. 3. Ähnliche Gemische entstehen aus (S)-3-Hydroxybuttersäure-methylester (**13**).

auch die stabilere (*Z*)-Esterbindung: mit (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-methylester (**13**) als Edukt erhält man in siedendem *o*-Xylol im wesentlichen die gleiche Verteilung wie aus **12**, nur eben die Produkte der (all-*R*)-Reihe¹²⁾.

Geht man von *rac*- β -Butyrolacton (*rac*-**12**) als Edukt aus, erhält man in Benzol unter Rückfluss ein komplexes Produktgemisch¹³⁾, auf dessen weitere Analyse verzichtet wurde. Führt man die Reaktion mit *rac*-**12** jedoch in siedendem *o*-Xylol durch, bilden sich fast ausschliesslich die beiden Diastereoisomeren *rac*-**1** und *rac*-**14** (Fig. 5). Wiederum ist die Analyse aus dem ¹³C-NMR-Spektrum einfach zu bewerkstelligen, da die drei Carbonyl-C-Atome des *rac*-*l,u*-Triolids als klar getrennte *Singulets* erscheinen. Falls kein Unterschied in der Bildungsenthalpie von *l,l*- und *l,u*-Triolid besteht, wäre ein statistisches Verhältnis von 1:3 zu erwarten. Das experimentell bestimmte Verhältnis *rac*-**1**/*rac*-**14** beträgt nach 100 h Reaktionszeit *ca.* 1:6 (Fig. 5). Erhitzt man länger, nimmt

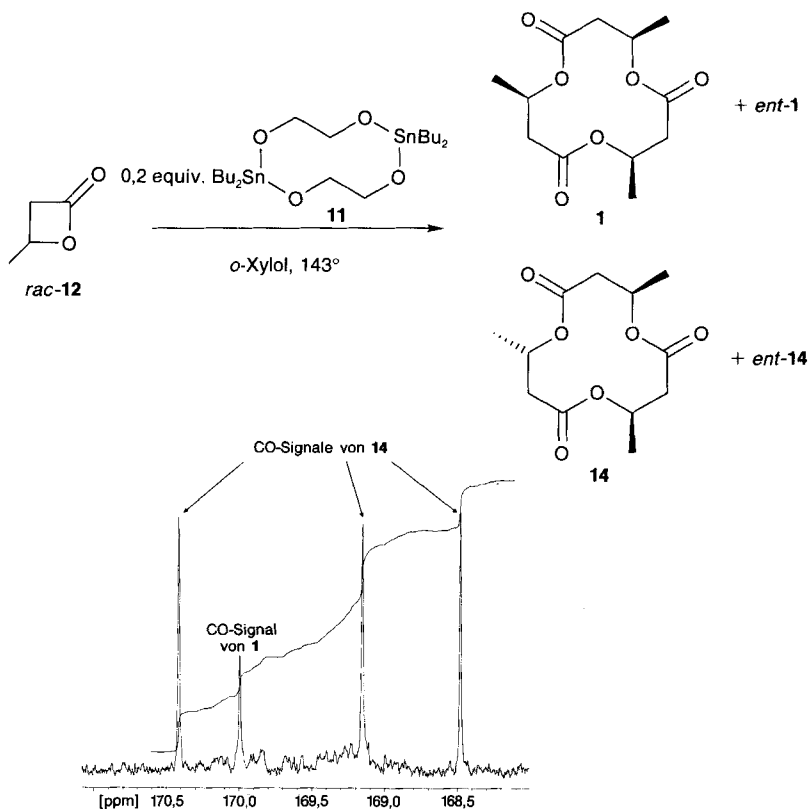


Fig. 5. Ausschnitt aus dem ¹³C-NMR-Spektrum des durch Cyclisierung von *rac*- β -Butyrolacton (*rac*-**12**) mit dem Zinn-Katalysator **11** erhaltenen Triolid-Gemisches *rac*-**1**/*rac*-**14**. Aufnahmebedingungen: s. Fig. 3.

¹²⁾ Aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (**10**) werden unter diesen Bedingungen keine Ringe gebildet, (*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybuttersäure und die entsprechende Trichloro-Verbindung reagieren weder unter *Yamaguchi*- noch unter *Shanzer*-Bedingungen zu den gewünschten Produkten.

¹³⁾ Für das Triolid sind vier, für das Tetrolid sechs, für das Pentolid acht und für das Hexolid schon dreizehn Stereoisomere zu erwarten (s. Cyclostereoisomerie [22]).

der Anteil an *rac*-**14** tatsächlich zu, gleichzeitig verringert sich die Gesamtausbeute der beiden diastereoisomeren Triolide (vgl. auch unten, säurekatalysierte Bedingungen).

2.4. Säurekatalysierte Lactonisierung. Wir fanden im Laufe unserer Untersuchungen eine überraschend einfache Methode, Poly(3-HB) direkt zu Makroliden abzubauen¹⁴). Depolymerisiert man mit Toluolsulfonsäure-monohydrat (TsOH · H₂O) in Toluol/1,2-Dichloroethan unter sorgfältig eingehaltenen Reaktionsbedingungen (s. *Exper. Teil*), so erhält man zum grössten Teil ein Oligolid-Gemisch (mind. 80% (w/w) bezüglich der eingesetzten Menge Poly(3-HB)). In diesem dominiert das Triolid **1** mit ca. 60% [4], der Rest setzt sich aus Tetrolid **2** (8%), Pentolid **3** (15%), Hexolid **4** (7%) sowie den höheren Makroliden zusammen (*Fig. 6*).

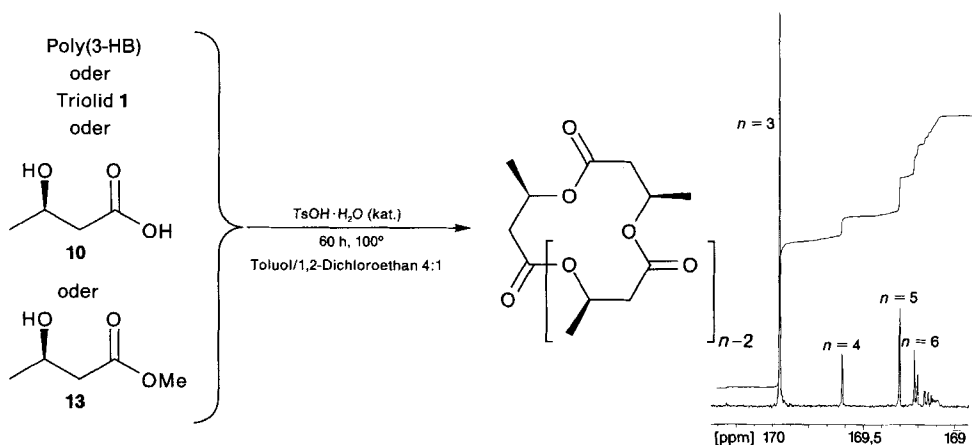


Fig. 6. Säurekatalysierte Lactonisierung verschiedener ((R)-3-HB)-Derivate. Exemplarisch ist das ¹³C-NMR-Spektrum der Carbonyl-Region vom Rohprodukt der Poly(3-HB)-Depolymerisation dargestellt; mit den Edukten **1**, **10** oder **13** erhält man praktisch identische Verteilungen.

Diese Verteilung erhält man auch, wenn man von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (**10**), deren Methylester **13** oder Triolid **1** ausgeht¹⁵). Wie bereits gesehen, erhält man durch Shanzer-Makrolactonisierung von (*S*)-β-Butyrolacton (**12**) oder (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-methylester (**13**) in *o*-Xylol unter Rückfluss eine ähnliche Verteilung (s. *Fig. 4*). Die Vermutung liegt also nahe, dass die Reaktion unter den genannten Bedingungen *thermodynamisch gesteuert* ist. Interessanterweise wird dabei Tetrolid **2** in geringeren Mengen als Triolid **1** und Pentolid **3** gebildet. Aus *rac*-**12** werden die Triolide *rac*-**1** und *rac*-**14** unter diesen säurekatalysierten Bedingungen (Reaktionszeit 60 h) im Verhältnis 1:4 gebildet (vgl. oben, Shanzer-Methode)¹⁶).

¹⁴) Mit dem Zinn-Katalysator **11** und auch mit der etwas aktiveren Kombination von **11** mit Bu₂SnCl₂ [23] gelingt dieser Abbau nicht.

¹⁵) Natürlich wird man im Bedarfsfall immer von Poly(3-HB) ausgehen, da die anderen Hydroxybuttersäure-Derivate ja erst aus den Biopolymeren hergestellt werden müssen (s. die Vorschriften zur Synthese von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (**10**) bzw. deren Ester durch säurekatalysierte Verseifung bzw. Umesterung von Poly(3-HB) [24]).

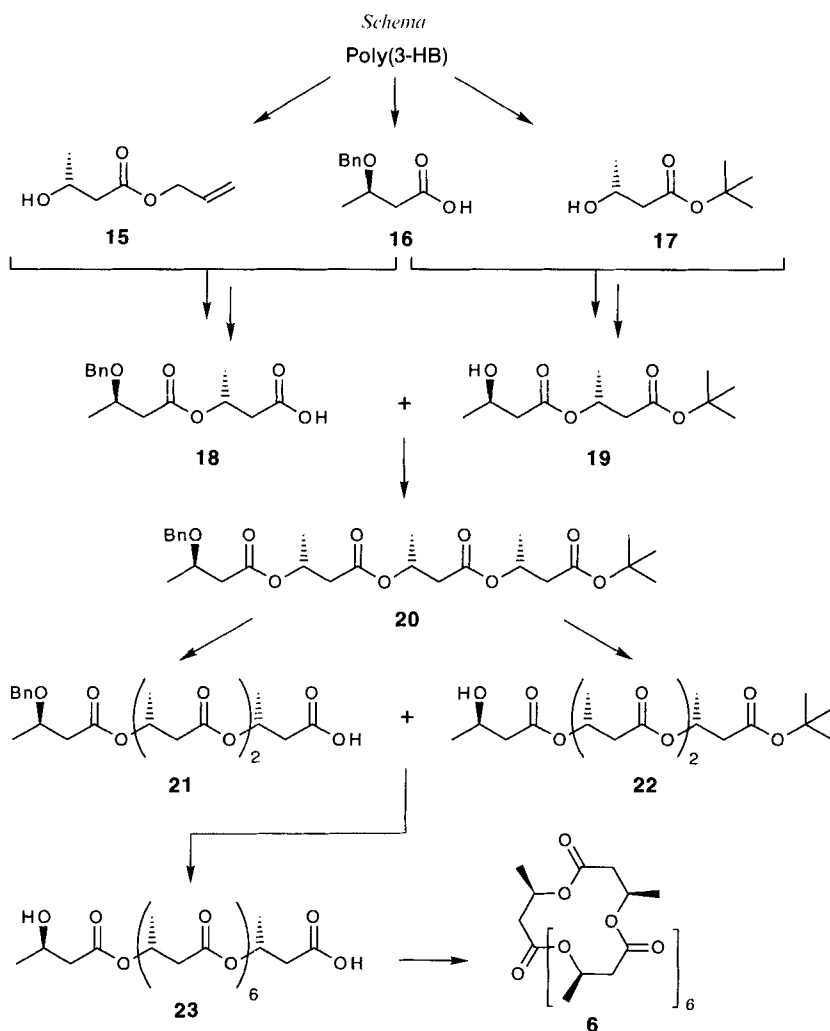
¹⁶) (*R*)-4,4,4-Trifluorhydroxybuttersäure, (*R*)-4,4,4-Trichlorhydroxybuttersäure und die jeweiligen Methylester konnten wiederum nicht cyclisiert werden (vgl. *Fussnote 12*).

2.5. *Trennung und Isolierung der Makrolide.* Die durch Yamaguchi- oder Shanzer-Lactonisierung erhaltenen Gemische können durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 2:1) in Mischfraktionen aufgetrennt werden (Tab. 1). Die Reinkomponenten-

Tab. 1. *Bestimmung der Zusammensetzung und weitere Auftrennung der durch chromatographische Fraktionierung der Oligolid-Gemische (aus Yamaguchi- bzw. Shanzer-Makrolactonisierungen) erhaltenen Mischfraktionen*

Mischfraktion	Bestimmung der Zusammensetzung	Trennung
Triolid 1/Pentolid 3	¹ H-NMR (400 MHz)	Chromatographie an SiO ₂ mit Toluol/Et ₂ O 2:1
Tetrolid 2/Hexolid 4	¹ H-NMR (400 MHz)	2 kristallisiert aus Et ₂ O/Pentan aus
Heptolid 5/Octolid 6	LSI-MS ^{a)}	wiederholte Chromatographie an SiO ₂ mit Et ₂ O/Pentan 2:1

a) 'Liquid-secondary-ionization'-MS.



ten werden daraus durch weitere Chromatographie (mit sogenannten Stufensäulen) oder durch Kristallisation gewonnen; Nonolid **7** und Decolid **8** fallen schon nach der ersten Chromatographie rein an (s. *Exper. Teil*).

Aus dem durch die säurekatalysierte Makrolactonisierung gewonnenen Gemisch kann Triolid **1** durch Destillation abgetrennt werden. Tetrolid **2** und Pentolid **3** können aus dem Destillationsrückstand durch Chromatographie isoliert werden.

2.6. Alternative Synthesemethoden. Da die Ausbeuten bei den verschiedenen Lactonisierungsmethoden für die höheren Oligolide (ab dem 8meren) schon recht gering sind, und die Isolierung z. B. des Octameren ziemlich aufwendig ist, ist für die Herstellung grösserer Mengen die Cyclisierung des jeweiligen offenkettigen Vorläufers wohl die effizientere Methode. Beispielhaft ist im *Schema* die Synthese des Octameren **6** nach einem Segment-Kondensationsverfahren dargestellt. Diese Synthesestrategie über das geschützte Tetramer **20** wurde zur Herstellung linearer (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-Oligomere definierter Kettenlänge entwickelt, und bis heute gelang so die Herstellung eines reinen 16meren sowie von 32meren, 64meren und 96meren sehr enger Molgewichtsverteilung²⁾ [6]. Das *O*-Benzyl-geschützte Monomer **16** wird mit Allylester **15** bzw. *tert*-Butylester **17** zum *O*-Benzyl-geschützten Dimer **18** bzw. zum *tert*-Butylester **19** umgesetzt. Nach der Kondensation zum geschützten Tetramer **20**, selektiver Entschützung zur Carbonsäure **21** bzw. der Hydroxy-Verbindung **22** und erneuter Kondensation erhält man das an beiden Enden geschützte Octamer. Nach Entfernen der Schutzgruppen gelingt die Cyclisierung des offenkettigen Octameren **23** zum Octolid **6** unter *Yamaguchi*-Bedingungen mit einer Ausbeute von 22 % (nach chromatographischer Reinigung).

3. Röntgenkristallstrukturen der Triolide **1 und *rac*-**14**, des Tetrolids *ent*-**2**, des Heptolids **5** und zweier Formen des Octolids **6**.** – **3.1. Vorbemerkungen.** Die Kristalldaten von *rac*-**14**, *ent*-**2**, **5** und **6** sind in *Tab. 2* zusammengefasst. Die Strukturen des Triolids **1**, des Pentolids **3** und der beiden Formen des Hexolids **4** (*C*₂ und *P*₂) wurden schon früher beschrieben [2] oder im *Cambridge File* anlässlich einer Kurzmitteilung deponiert [4] (CSD-REFCodes, JOSNEK, SEJWOT, SEJWUZ bzw. SEJWUZ 01). Mit der zunehmenden Zahl von Kristallstrukturen erkannten wir das Vorhandensein gemeinsamer struktureller Elemente [3] [6], die wir nun durch eine relativ grosse Basis von Strukturda-

Tab. 2. Kristalldaten für das Triolid **14**, Tetrolid *ent*-**2**, Heptolid **5** und die zwei Modifikationen des Octolids **6**

	<i>rac</i> - 14	<i>ent</i> - 2	5	6 (Mod. 1)	6 (Mod. 2)
Summenformel	C ₁₂ H ₁₈ O ₆	C ₁₆ H ₂₄ O ₈	C ₂₈ H ₄₂ O ₁₄	C ₃₂ H ₄₈ O ₁₆	C ₃₂ H ₄₈ O ₁₆
Molekulargewicht	258,27	344,36	602,64	688,72	688,72
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>C</i> 2	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> [Å]	9,029(4)	19,951(3)	10,109(2)	10,011(5)	12,425(2)
<i>b</i> [Å]	9,459(5)	5,603(2)	12,154(2)	18,280(9)	15,725(4)
<i>c</i> [Å]	15,708(8)	8,369(1)	27,239(3)	20,919(10)	19,232(5)
β [°]	93,65(1)	106,88(1)			
<i>V</i> [Å ³]	1338,91	895,23	3346,71	3828,38	3757,68
<i>Z</i>	4	2	4	4	4
<i>d</i> _x [gcm ⁻³]	1,28	1,28	1,20	1,20	1,22
Messbereich	0–25	0–25	0–25	0–25	0–22,5
Reflexe gemessen	2211	1332	2249	4362	2788
Reflexe verwendet	> 2 σ [<i>I</i>]: 1834	> 3 σ [<i>I</i>]: 888	> 2 σ [<i>I</i>]: 1022	> 2 σ [<i>I</i>]: 2613	> 2 σ [<i>I</i>]: 2408
<i>R</i> -Wert (gewichtet)	0,041	0,026	0,066	0,052	0,044

ten genauer definieren können. In der folgenden Beschreibung der Strukturen werden das Heptolid **5** und die beiden Formen des Octolids **6** zusammengefasst, weil sie ihre Charakteristik mehr aus ihrer Ähnlichkeit als aus ihrer Unterschiedlichkeit gewinnen.

3.2. *Triolid 1*. – *Röntgenkristallstruktur*. Das Grundgerüst dieses kleinsten bisher nachgewiesenen cyclischen Oligomeren der 3-HB ist ein gefalteter 12-Ring, wobei alle Esterbindungen (*Z*)-konfiguriert sind (Fig. 7). Die Carbonylgruppen weisen alle in dieselbe Richtung, während die quasiäquatorialen Me-Gruppen in den anderen Halb-

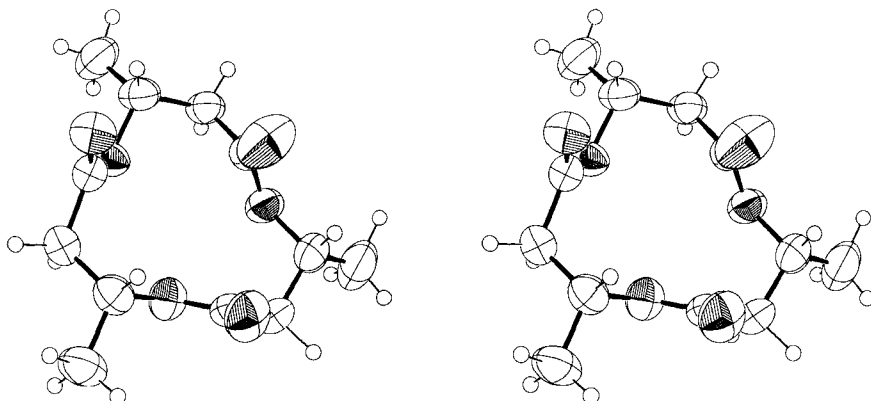
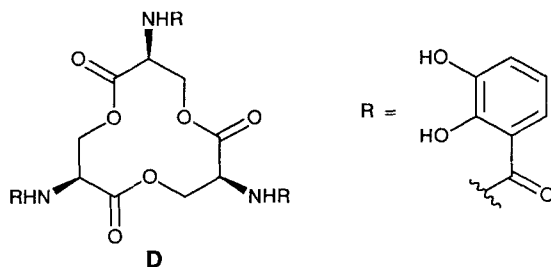


Fig. 7. Stereo-ORTEP-Ansicht der Struktur des (*all-R*)-Triolids **1** im Kristall

raum gerichtet sind. Die Festkörperstruktur weicht wesentlich von der C_3 -Symmetrie ab; die Abstände zwischen den Carbonyl-O-Atomen betragen 3,62, 3,69 und 4,64 Å. Einen 12-Ring ähnlicher Konstitution enthält Enterobactin (**D**), ein natürlich vorkommender Siderophor, der eine ausserordentlich hohe Komplexbildungskonstante für Eisen hat ($K_B = 10^{52}$). Passt man die Ringgerüste von **1** und dem kürzlich beschriebenen Enterobactin-Vanadium-Komplex [25] aufeinander an, ergibt sich eine mittlere Abweichung der Atompositionen von nur 0,09 Å ('r. m. s.'-Abweichung 0,06 Å, mit einem Maximalwert von 0,30 Å für zwei Carbonyl-O-Atome; 'r. m. s.' = 'root mean square').



Untersuchungen zur Struktur von 1 in Lösung. Von den vier Torsionswinkeln einer 3-HB-Einheit ist der um die Esterbindung $C(1n)-O(1n)$ (τ_4 ; s. auch unten, Fig. 16; n = Numerierung der sich folgenden Monomer-Einheiten) wegen der grossen Rotationsbarriere und energetischer Bevorzugung der (*Z*)-Anordnung von $O=C(1)-O(1)-C$ prak-

tisch bei 180° fixiert. Der Torsionswinkel um die Bindung $C(\alpha)-C(\beta)$ lässt sich über die Kopplungskonstanten (J_{AX} , J_{BX}) des ABX -Systems $O-CH(\beta)-CH_2(\alpha)-CO$ aus dem 1H -NMR-Spektrum abschätzen. Diese Kopplungskonstanten J_{AX} und J_{BX} sind beim Triolid **1** sowohl von der Temperatur als auch vom Lösungsmittel unabhängig und betragen im Mittel 11 bzw. 2 Hz. Die Konformation um diese Bindung dürfte also im wesentlichen der im Festkörper entsprechen (mittlere Torsionswinkel $H_A-C(\alpha)-C(\beta)-H_x$ 174° , $H_B-C(\alpha)-C(\beta)-H_x$ -66°). Über das Dipolmoment können Informationen über die beiden restlichen Torsionswinkel gewonnen werden. Der experimentell bestimmte Wert in CCl_4 beträgt 4,6 D, was ungefähr der Summe dreier gleich gerichteter (*Z*)-Esterbindungen entspricht (Essigsäure-methylester: 1,72 D [26]). Der aus der Festkörperstruktur mit dem Programm AM1 [27] berechnete Wert beträgt 4,4 D. Es deutet also nichts darauf hin, dass die Struktur in Lösung wesentlich von der im Festkörper gefundenen abweicht.

3.3. *Triolid rac-14*. Auch in diesem 12-Ring liegen alle Estergruppen annähernd planar vor und haben (*Z*)-Konformation. In diesem Fall liegen nun zwei Carbonylgruppen (von entgegengesetzt konfigurierten Einheiten) auf derselben Seite der mittleren Ringebene, während die dritte in den anderen Halbraum ragt (*Fig. 8*). Bei einer kronen-artigen Struktur, wie sie das Triolid **1** aufweist, würde die Me-Gruppe der entgegengesetzt konfigurierten Einheit beinahe coplanar zur nächsten Carbonylgruppe stehen¹⁷⁾. Dies dürfte der Grund für das 'Umklappen' einer (3-HB)-Einheit sein.

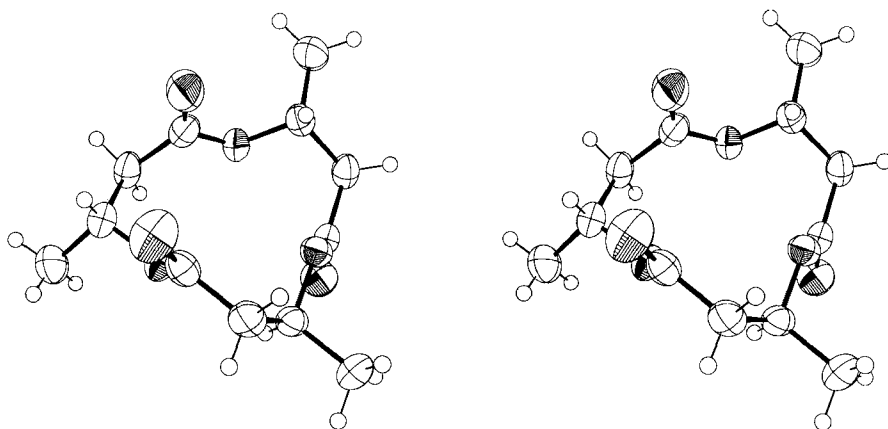


Fig. 8. Stereo-ORTEP-Ansicht der Struktur des rac-1,4-Triolids **14** im Kristall

3.4. *Tetrolid ent-2*. *Röntgenkristallstruktur*. Das Molekül weist kristallographische C_2 -Symmetrie auf (Raumgruppe $C2$). Im Gegensatz zum ebenfalls C_2 -symmetrischen 3-Hydroxypropionsäure-Tetrolid [16b] [18], bei dem die Carbonylgruppen alternierend oberhalb und unterhalb der mittleren Ringebene stehen, weisen hier alle Carbonylgruppen in denselben Halbraum (*Fig. 9*).

Es besteht eine bemerkenswerte Beziehung zwischen den Strukturen des Tetrolids **2** und der $C2$ -Form des Hexolids **4** [2], wie aus *Fig. 10* ersichtlich ist. Tetrolid **2** kann durch

¹⁷⁾ Eine solche Anordnung ist in Essigsäure-ethylester um ca. 3,5 kcal/mol ungünstiger, als wenn ein H-Atom synperiplanar zur Carbonylgruppe steht [28].

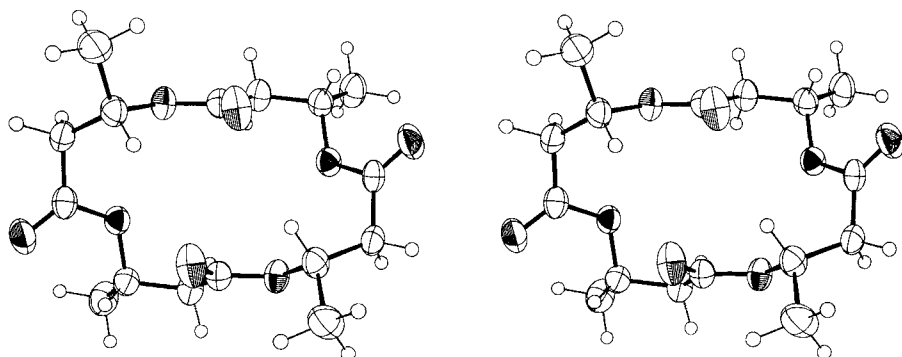


Fig. 9. Stereo-ORTEP-Ansicht der Struktur des (*all-S*)-Tetrolids *ent-2* im Kristall. Das Molekül weist kristallographische C_2 -Symmetrie auf.

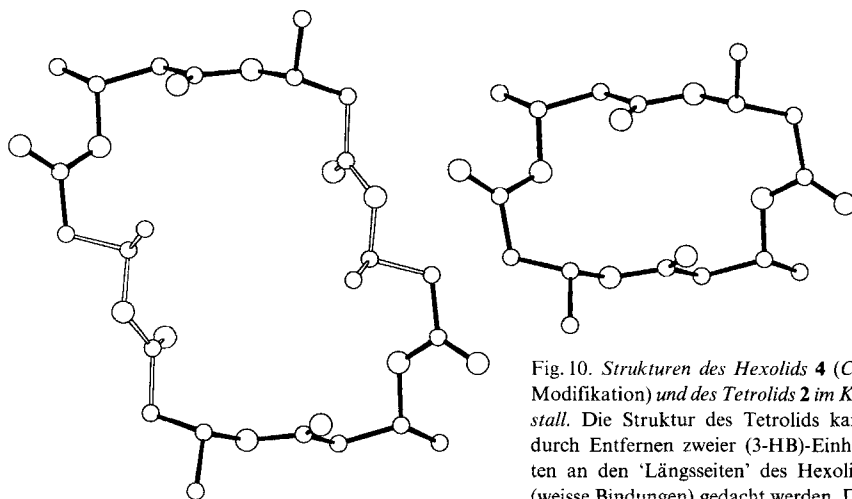


Fig. 10. Strukturen des Hexolids **4** (C_2 -Modifikation) und des Tetrolids **2** im Kristall. Die Struktur des Tetrolids kann durch Entfernen zweier (3-HB)-Einheiten an den 'Längsseiten' des Hexolids (weisse Bindungen) gedacht werden. Die in beiden Molekülen vorkommenden Strukturelemente zeigen eine fast perfekte Übereinstimmung.

Entfernen zweier (3-HB)-Einheiten auf den beiden 'Längsseiten' des Hexolids **4** konstruiert werden. Das so erhaltene Modell zeigt eine fast perfekte Übereinstimmung mit der invertierten Kristallstruktur von *ent-2*; die 'r. m. s.'-Abweichung der Atompositionen beträgt 0,09 Å, die mittlere Abweichung 0,12 Å mit einem Maximum von 0,28 Å zwischen den C-Atomen von zwei Me-Gruppen.

Modelluntersuchungen zur Struktur des Tetrolids: ein Blick zurück. In unserer früheren Arbeit über HB-Oligolide [2] war es uns nicht gelungen, das Tetrolid **2** im Lactonisierungsgemisch aus 3-HB (*Yamaguchi*-Bedingungen) nachzuweisen. Wir berichteten damals, dass die bekannten Strukturen des Pentolids **3** und des Hexolids **4** keine direkten Hinweise auf die Nichtexistenz eines Tetrolids **2** zeigten. Es wurden deshalb plausi-

bel erscheinende Tetrolid-Modelle entworfen. Zusätzlich wurde mit einer *Monte-Carlo*-Simulation eine grosse Zahl möglicher Konformationen 'gewürfelt'. Alle Modelle wurden mit Kraftfeldmethoden optimiert. Wir kamen damals zum Schluss, dass '... Kraftfeldmethoden keine eindeutigen Hinweise erbrachten, dass strukturelle Gründe die Bildung eines Tetrolids verbieten', und seine Abwesenheit in der Reaktionsmischung wurde eher in kinetischen als in thermodynamischen Effekten vermutet.

Dieser Fall bietet sich als interessanter Test von Kraftfeldmethoden an, weil eine ganze Reihe von Modellen erzeugt und optimiert worden war, bevor die Struktur des Tetrolids **2** bekannt war. In *Tab. 3* sind die sechs Modelle *I–VI* mit der kleinsten optimier-

Tab. 3. Potentialenergien von sechs Tetrolid-Modellen im Vergleich zum Kraftfeld-optimierten Modell aus der Kristallstrukturanalyse von ent-2^{a)}

	Potentialenergie [kcal/mol]							
	Total	Bindung	Winkel	Torsion	Nichtgebunden > 1–4	1–4	Elektrostatisch > 1–4	1–4
Struktur	–1,63	0,41	2,11	3,83	–5,18	5,89	28,71	–37,39
Modell <i>I</i>	–1,19	0,58	3,16	2,17	–4,56	5,47	30,52	–38,52
Modell <i>II</i>	–0,48	0,54	4,19	1,61	–4,06	5,04	30,69	–38,48
Modell <i>III</i>	1,23	0,56	4,11	3,10	–5,31	5,67	31,95	–38,85
Modell <i>IV</i>	2,94	0,47	2,56	7,06	–5,03	6,18	28,75	–37,05
Modell <i>V</i>	3,15	0,57	3,28	7,17	–4,28	6,22	27,96	–37,76
Modell <i>VI</i>	3,77	0,55	2,30	9,41	–5,61	6,77	27,88	–37,52

^{a)} Alle Berechnungen wurden mit dem Programm AMBER [29] unter Verwendung eines 'all-atom'-Kraftfeldes [30] durchgeführt.

ten Potentialenergie aus der früheren Arbeit [2] dem optimierten Modell aus der jetzt vorliegenden Kristallstrukturanalyse gegenübergestellt. *Tab. 4* zeigt die Ring-Torsionswinkel der Kristallstruktur, des darauf basierenden optimierten Modells, des Modells *I*

Tab. 4. Vergleich der Ring-Torsionswinkel und der Abweichung in den Atompositionen von der Struktur des Tetrolids ent-2 für Kraftfeld-optimierte Strukturmodelle ^{a)}

	Struktur ^{a)}	Optimierte Struktur	Modell <i>I</i>	Modell <i>II</i>	Modell <i>VI</i>
O(11)–C(11)	–179,9	177,4	–175,7	175,4	–152,1
C(11)–C(21)	173,0	165,5	79,1	168,9	140,0
C(21)–C(31)	–65,2	–62,9	49,3	–61,1	–53,1
C(31)–C(12)	150,8	158,8	169,7	–63,4	158,1
O(12)–C(12)	–171,7	–172,1	–175,8	176,0	–169,3
C(12)–C(22)	55,1	43,7	–46,0	–72,8	127,7
C(22)–C(32)	–87,9	–82,2	–63,3	–65,9	–142,3
C(32)–O(11a)	155,7	165,4	163,7	163,6	76,2
O(11a)–C(11a)	–179,9	177,4	–176,2	175,6	–171,6
C(11a)–C(21a)	173,0	165,5	79,3	168,8	84,3
C(21a)–C(31a)	–65,2	–63,0	48,2	–61,1	37,8
C(31a)–O(12a)	150,8	158,9	169,0	–63,6	65,6
O(12a)–C(12a)	–171,7	–171,9	–174,7	176,1	–165,3
C(12a)–C(22a)	55,1	43,7	–45,1	–72,6	153,3
C(22a)–C(32a)	–87,9	–82,3	–63,5	–65,9	–156,5
C(32a)–O(11)	155,7	165,5	163,7	163,6	87,5

Tab. 4 (Forts.)

	Struktur ^{a)}	Optimierte Struktur	Modell I	Modell II	Modell VI
Abweichung [Å]					
'r. m. s.'	–	0,066	0,874	0,732	0,472
Mittel	–	0,094	1,045	0,813	1,161
Maximum	–	0,267	3,008	2,888	2,141

^{a)} Die Torsionswinkel sind auf ein Tetrolid mit (all-*R*)-Konfiguration bezogen. Die Abweichungen beziehen sich auf eine 'least-squares'-Überlagerung der Modelle mit der Kristallstruktur. Numerierung der Atome: die erste Ziffer bezieht sich auf die Numerierung innerhalb einer Monomereinheit (s. auch unten, Fig. 16), die zweite auf die sich folgenden Monomereinheiten Nr. 1, 2, 1a und 2a.

mit der kleinsten Potentialenergie, des Modells II mit den kleinsten mittleren Abweichungen der Atomlagen von jenen der Kristallstruktur sowie des Modells VI mit den kleinsten 'r. m. s.'-Abweichungen. Diese Resultate führen zu folgenden Überlegungen. Erstens scheint das Kraftfeld geeignet für die Behandlung von Makroliden, denn die Abweichungen zwischen Kristallstruktur und optimiertem Strukturmodell sind klein. Atomlagen haben eine mittlere Abweichung von nur 0,09 Å, mit einem Maximalwert von 0,27 Å für das Carbonyl-O(22)-Atom. Entsprechende Torsionswinkel zeigen eine etwas grössere

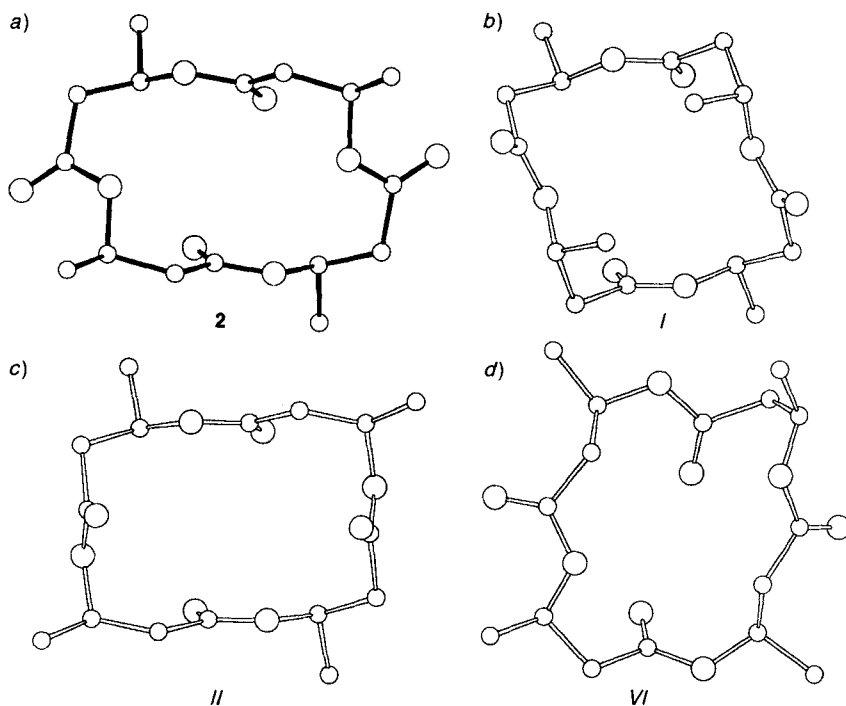


Fig. 11. a) Kristallstruktur des Tetrolids 2 und b–d) die drei durch 'molecular modelling' und Kraftfeldmethoden erzeugten Modelle I, II und VI. Modell I ist das mit der niedrigsten Potentialenergie, Modell II das mit der zweitniedrigsten, Modell VI zeigt die kleinste 'r. m. s.'-Abweichung in den Atompositionen. Modell I entspricht Modell B, II Modell C und VI Modell 14 in [2].

Varianz mit Abweichungen bis zu $11,4^\circ$. Zweitens ist die visuelle Übereinstimmung zwischen Kristallstruktur und den Modellen *I*, *II* und *VI* eher entmutigend (s. *Fig. 11*). Sowohl das Modell *I* mit der kleinsten Potentialenergie wie das Modell *VI* mit der kleinsten 'r. m. s.'-Abweichung zeigen gravierende Unterschiede zur Kristallstruktur. Das einzige gemeinsame Element im Modell *I* ist eine angenäherte zweizählige Drehachse, die in der Kristallstruktur kristallographisch bedingt ist. Die beste visuelle Übereinstimmung zeigt das Modell *II*. Hier ist die generelle Form des Moleküls einigermassen reproduziert, wenigstens was die beiden längeren Seiten betrifft. Die kürzeren Seiten haben in der Kristallstruktur Estergruppen, die praktisch senkrecht zur Drehachse stehen, während sie im Modell *II* eher parallel dazu sind.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass Konformationsanalysen flexibler Moleküle wie der Tetrolide schwierig sind. Es existieren auf der Potentialoberfläche eine Vielzahl von eng benachbarten lokalen Minima. Einfache Kraftfeldrechnungen, wie sie hier verwendet wurden, sind im allgemeinen nicht in der Lage, mit einiger Sicherheit das globale Minimum zu definieren.

3.5. *Heptolid 5 und zwei Formen des Octolids 6*. Die grösseren Makrolide bilden gefaltete Ringe (*Fig. 12–14*), deren strukturelle Verwandtschaft durch gemeinsame Bau-

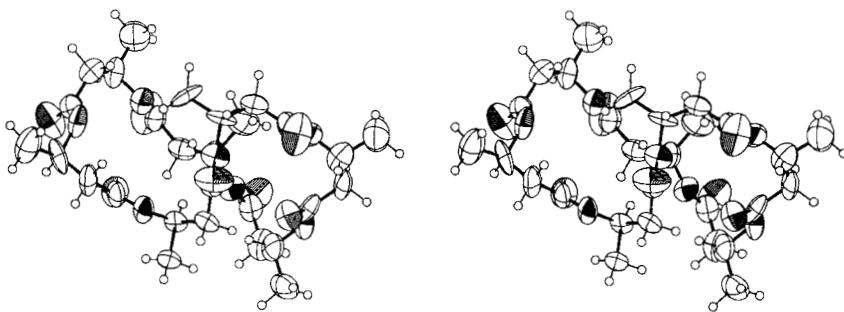
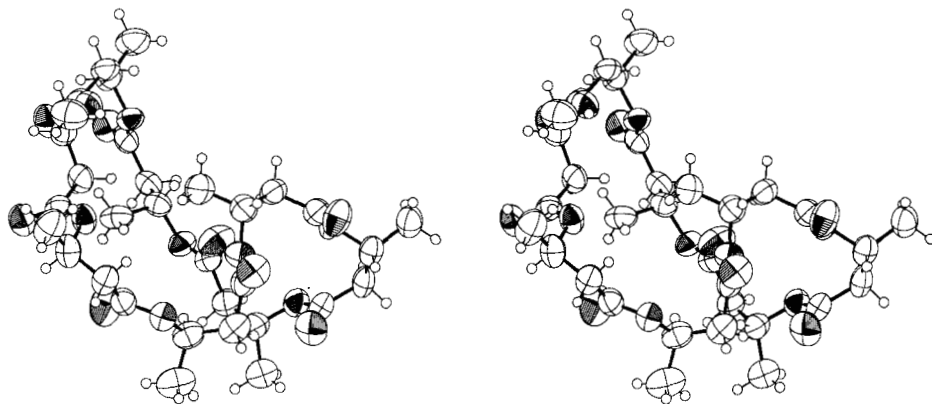


Fig. 12. Stereo-ORTEP-Ansicht der Struktur des Heptolids 5 im Kristall. In dieser Projektion zeigt sich deutlich die Faltung des Rings in Form einer 8. Ein Teil des Moleküls ist leicht fehlgeordnet, was durch einige besonders anisotrope Ellipsoide deutlich wird.



*Fig. 13. Stereo-ORTEP-Ansicht der Struktur der Modifikation 1 des Octolids 6 im Kristall. Die Faltung des Rings ist der des Heptolids 5 sehr ähnlich (s. *Fig. 12*).*

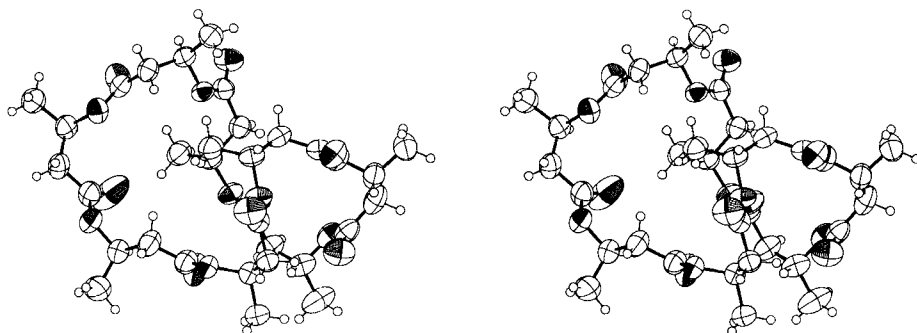


Fig. 14. Stereo-ORTEP-Ansicht der Struktur der Modifikation 2 des Octolids **6** im Kristall. Wiederum ist die Faltung des Rings der des Heptolids **5** ähnlich (s. Fig. 12). Der linke Teil in der gegebenen Projektion unterscheidet sich erheblich von der Konformation, wie sie in der Modifikation 1 vorliegt (s. Fig. 13).

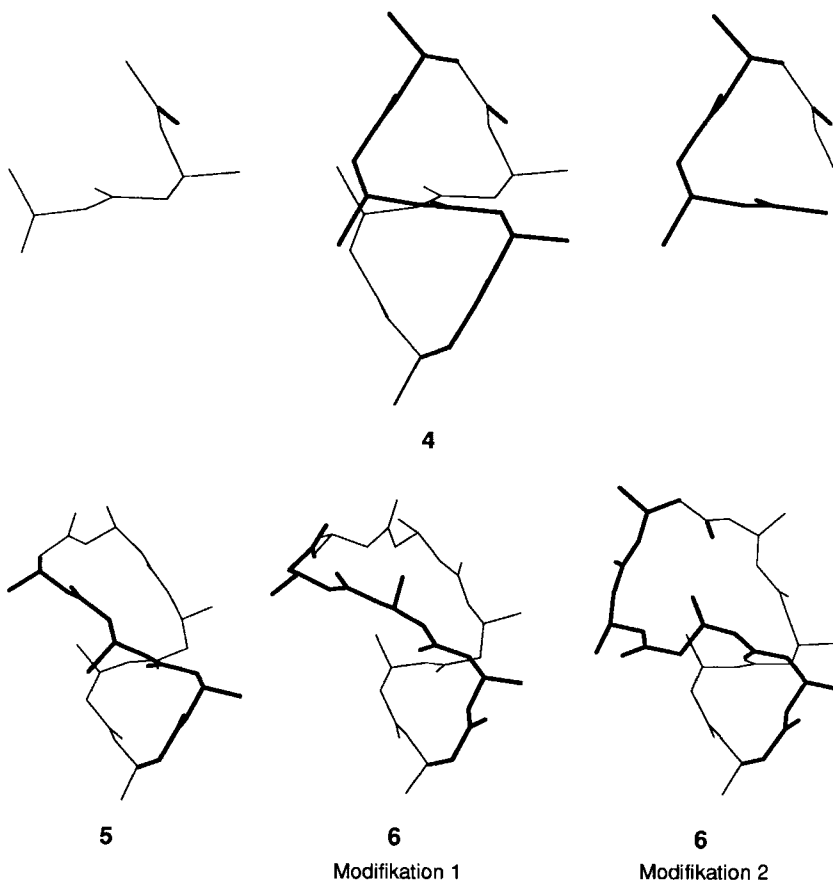


Fig. 15. Vergleich der Strukturen des Heptolids **5** und der beiden Formen des Octolids **6** mit der $P2_1$ -Modifikation des Hexolids **4**. Oben links: das S-förmige Strukturelement von **4**; oben rechts: der Δ -förmige Bogen von **4**. Beide Elemente kommen je zweimal in der $P2_1$ -Form des Hexolids vor, womit dieses eine ungefähre C_2 -Symmetrie aufweist.

elemente bedingt ist. In einem gewissen Sinne kann man sagen, dass alle diese Strukturen von der $P2_1$ -Form des Hexolids **4** [2] ausgehen (Fig. 15). Diese Form des Hexolids ähnelt in ihrem Rückgrat einer Tennisballnaht, in der in Fig. 15 gewählten Projektion sind zwei Δ -förmige Bögen und zwei S-förmige Windungen deutlich zu erkennen. Die hinzukommenden (3-HB)-Einheiten der höheren Homologe werden nun in die obere Schlaufe des achterförmigen Hexolids sozusagen eingespeist, wobei der untere Δ -Bogen und die hintere S-förmige Windung praktisch unverändert bleiben.

3.6. *Konformationsanalyse der cyclischen Oligomere – Bausteine für neue Helixtypen?*
Bei der Untersuchung der gegenseitigen Abhängigkeit der Torsionswinkel τ_1 , τ_2 und τ_3 (s. Fig. 16) in den vorliegenden acht Kristallstrukturen (3–8meres, Hexolid und Octolid in jeweils zwei Formen) mit Hilfe sogenannter *Ramachandran*-Diagramme [31] kristallisierten sich zwei bevorzugte Konformationen heraus (Konformationen A und B in Fig. 16).

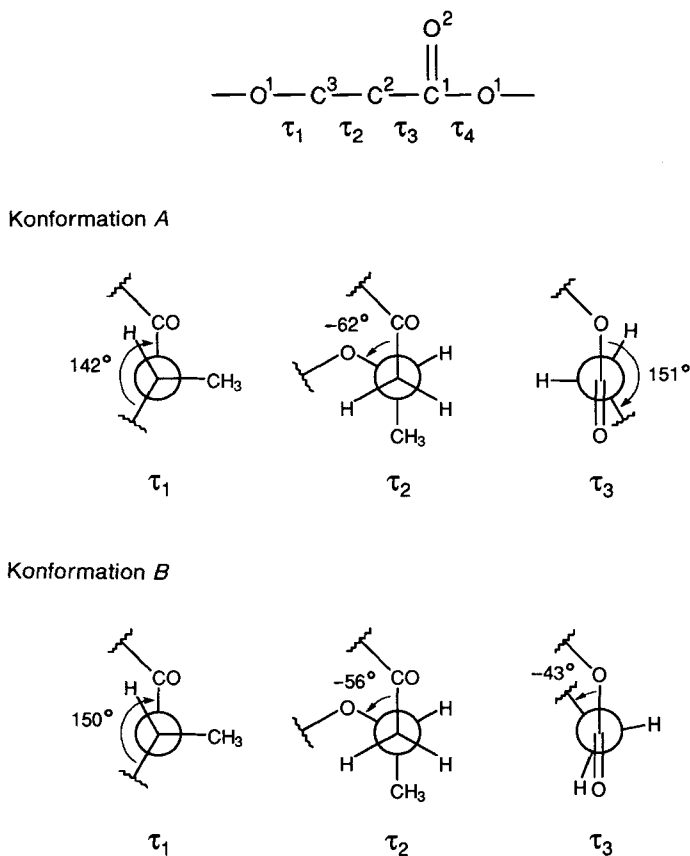


Fig. 16. Torsionswinkel (τ_1 – τ_3) und dazugehörige Newman-Projektionen der beiden bevorzugten (3-HB)-Konformationen in den Festkörperstrukturen der Macrolide **1–8**. Die Werte für die Torsionswinkel entsprechen den Mittelwerten aus Tab. 5 und 6. Wegen der grossen Rotationsbarriere um die Esterbindung unterliegt τ_4 nur einer sehr geringen Variation (Mittelwert -177 bzw. -174°).

Konformation *A*, die im *A*-förmigen Strukturfragment vorkommt, ist in den Makroliden etwa dreimal so häufig vertreten wie Konformation *B*, welche die S-förmige Windung beschreibt (s. *Fig. 15*). Die Anzahl dieser Bauelemente pro Makrolid und die dazugehörigen Werte für die Torsionswinkel sind in den *Tab. 5* und *6* angegeben. Der Torsionswinkel τ_4 um die C(O)–O-Bindung zeigt infolge der hohen Rotationsbarriere um die Esterbindung nur eine geringe Streuung und liegt somit immer nahe bei 180°. Für τ_1 findet man nur eine Vorzugskonformation, bei der die Hauptkette einen Winkel von 142° bzw. 150° einschliesst (Mittelwerte aus den *A*- bzw. S-Fragmenten). Bei τ_2 ist in beiden Fällen die Hauptkette synklinal angeordnet; die Me-Gruppe befindet sich dabei in der antiperiplanaren Stellung zur Estergruppe. Als einziger Torsionswinkel zeigt τ_3 zwei Vorzugskonformationen, bei denen entweder ein H–C(α) oder die Hauptkette eine beinahe coplanare Stellung zur Carbonylgruppe einnehmen. Diese Befunde sind in

Tab. 5. Häufigkeit der *A*-Fragmente in den bekannten Kristallstrukturen von Makroliden mit 3 bis 8 3-Hydroxybuttersäure-Resten

	<i>n</i>	<i>m</i> ^a	C(1 <i>n</i>)–O(1 <i>n</i>) (τ_4)	O(1 <i>n</i>)–C(3 <i>m</i>) (τ_1)	C(3 <i>m</i>)–C(2 <i>m</i>) (τ_2)	C(2 <i>m</i>)–C(1 <i>m</i>) (τ_3)
14 (<i>R,R,S</i>)	1	3	179	120	–55	(116) ^b
1 (all- <i>R</i>)	1	3	–176	122	–56	(121) ^b
	3	2	175	108	–69	(97) ^b
	2	1	178	149	–69	(103) ^b
2	1	2	–172	151	–65	173
3	1	2	–176	155	–62	135
	4	3	–174	145	–67	174
4 (<i>P</i> 2 ₁ , Mol. 1)	1	6	–176	138	–58	142
	6	5	178	150	–55	141
	4	3	–171	151	–60	146
	3	2	–169	143	–63	158
4 (<i>P</i> 2 ₁ , Mol. 2)	1	6	178	144	–65	152
	6	5	–170	136	–58	152
	4	3	–175	155	–61	145
	3	2	–169	141	–63	164
4 C(2)	3	2	180	151	–69	168
5	7	6	–176	153	–64	125
	6	5	180	136	–70	170
	4	3	–179	129	–65	137
	3	2	–175	140	–59	159
6 (Mod. 1)	1	8	–175	140	–58	162
	7	6	175	135	–62	136
	6	5	–172	144	–54	126
	3	2	–178	161	–65	154
6 (Mod. 2)	1	8	–178	138	–61	167
	7	6	–178	148	–68	154
	6	5	175	151	–68	154
	3	2	–178	142	–54	135
	2	1	–171	148	–65	138
Mittel			177	142	–62	151
Standardabweichung			5	12	5	14

^a) *n* und *m* beziehen sich auf die Numerierung sich folgender Monomereinheiten.

^b) Diese Torsionswinkel wurden bei der Bestimmung des Mittels nicht berücksichtigt, da sie bei der kleinen Ringgröße durch den Ringschluss stark von diesem abweichen.

Tab. 6. Häufigkeit der S-Fragmente in den bekannten Kristallstrukturen von Makroliden mit 3 bis 8 3-Hydroxybuttersäure-Resten

	<i>n</i>	<i>m</i> ^{a)}	C(1 <i>n</i>)–O(1 <i>n</i>) (τ ₄)	O(1 <i>n</i>)–C3(<i>m</i>) (τ ₁)	C(3 <i>m</i>)–C(2 <i>m</i>) (τ ₂)	C(2 <i>m</i>)–C(1 <i>m</i>) (τ ₃)
14 (<i>R,R,S</i>)	3	2	–168	147	–48	–51
	2	1	–177	153	–59	–31
3	3	2	178	98	–65	–71
4 (<i>P</i> 2 ₁ , Mol. 1)	5	4	–172	160	–50	–44
	2	1	–176	155	–59	–21
4 (<i>P</i> 2 ₁ , Mol. 2)	5	4	–174	160	–54	–39
	2	1	–174	155	–62	–19
5	5	4	–175	156	–58	–52
	2	1	178	152	–61	–35
6 (Mod. 1)	8	7	–174	155	–49	–67
6 (Mod. 2)	4	3	–161	156	–56	–43
PHB			–175	152	–52	–47
Mittel 14 bis 6			–174	150	–56	–43
Standardabweichung			6	18	6	16

a) *m* und *n* beziehen sich auf die Numerierung sich folgender Monomereinheiten.

guter Übereinstimmung mit Konformationen, wie sie bei Estern in Kristallstrukturen üblicherweise auftreten [32].

Aus dem S-förmigen Strukturfragment kann eine linksgängige 2₁-Helix konstruiert werden (Ganghöhe *ca.* 6 Å, unter Verwendung der Mittelwerte aus Tab. 7), die in ausgezeichneter Übereinstimmung mit der Struktur für natürliches Poly(3-HB) ist, wie sie von drei Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Lösungsansätzen aus Faserröntgenbeugungsexperimenten abgeleitet wurde [33] (Fig. 17*b*). Mit dem *Δ*-förmigen Strukturelement als sich wiederholendem Motiv kann man analog eine rechtsgängige Helix mit ungefähre 3₁-Symmetrie aufbauen (Fig. 17*a*). Diese hat ebenfalls eine Ganghöhe von *ca.*

Tab. 7. Gemittelte Werte der Bindungslängen und Bindungs- bzw. Torsionswinkel für *Δ*- und S-Strukturfragmente mit Standardabweichungen in Klammern^{a)}

Bindungslängen			Bindungswinkel		
O(1)–C(3)	1,459	(0,015)	C(1)–O(1)–C(3)	117,7	(1,2)
O(1)–C(1)	1,335	(0,017)	O(1)–C(1)–C(2)	111,4	(1,8)
C(1)–O(2)	1,197	(0,012)	O(2)–C(1)–C(2)	124,6	(1,8)
C(1)–C(2)	1,503	(0,018)	C(1)–C(2)–C(3)	113,1	(2,0)
C(2)–C(3)	1,511	(0,011)	C(2)–C(3)–O(1)	105,5	(1,5)
C(3)–C(4)	1,515	(0,021)	C(4)–C(3)–C(2)	112,5	(1,3)
Torsionswinkel		<i>Δ</i> -Typ	S-Typ		
C(3)–O(1)–C(1)–C(2)		–176,9	(4,8)	–174,2	(5,6)
O(1)–C(1)–C(2)–C(3)		150,7	(14,4)	149,9	(16,7)
C(1)–C(2)–C(3)–O(1)		–62,3	(4,9)	–56,1	(5,5)
C(2)–C(3)–O(1)–C(1)		142,2	(11,5)	–43,3	(16,0)
O(2)–C(1)–C(2)–C(3)		–32,2	(12,2)		

a) Für die Mittelwerte der Bindungslängen und der Bindungswinkel wurden je 51 Werte aus den Kristallstrukturanalysen verwendet, für die Torsionswinkel jene aus den in Tab. 5 und 6 angegebenen Fragmenten.

b) Atomnumerierung innerhalb einer Monomereinheit gemäss Fig. 16.

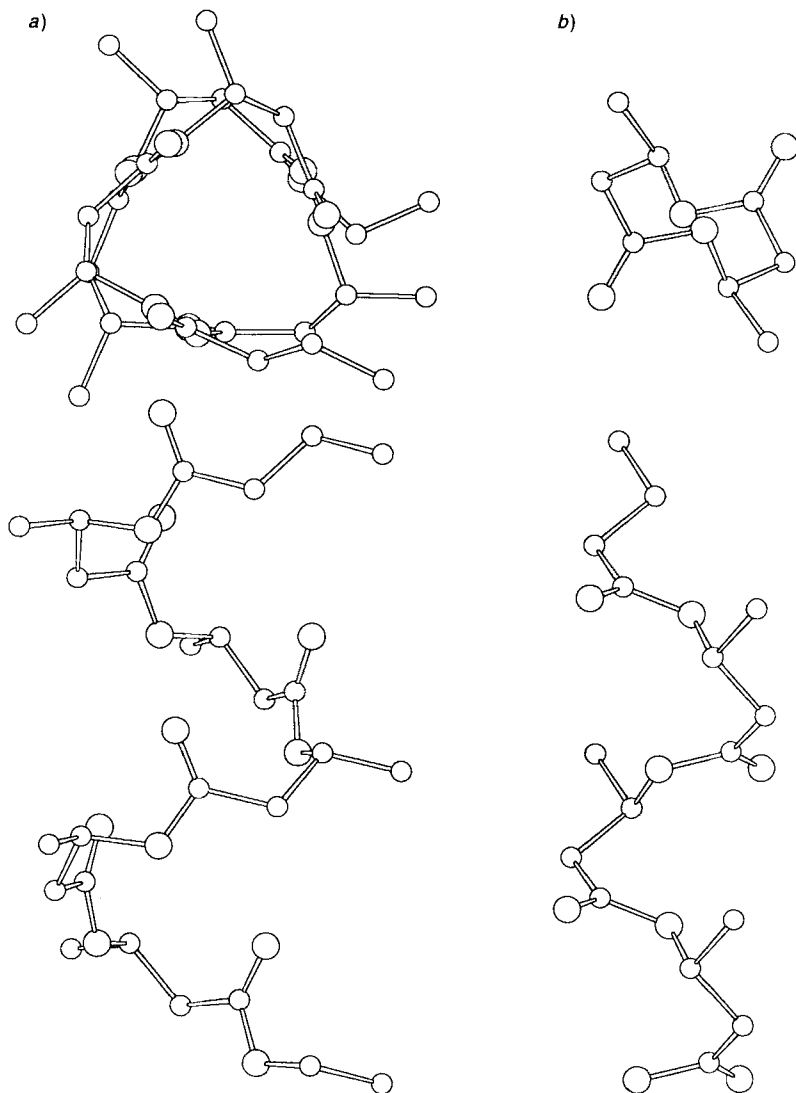


Fig. 17. *Helices, konstruiert aus den in den Makroliden 1–6 am häufigsten auftretenden Strukturelementen.* a) Rechtsgängige Helix mit ungefährer 3_1 -Symmetrie (*P*-Chiralitätssinn), aus Δ -förmigen Strukturelementen (s. Fig. 15 und Tab. 5). b) Linksgängige Helix mit 2_1 -Symmetrie (*M*-Chiralitätssinn), aus S-förmigen Strukturelementen (s. Fig. 15 und Tab. 6). Ansichten jeweils entlang und senkrecht zur Helixachse. Für den Aufbau dieser Helices wurden die Mittelwerte aus Tab. 7 verwendet.

6 Å und ist dadurch charakterisiert, dass die Carbonylgruppen beinahe parallel zur Helixachse stehen im Gegensatz zur 2_1 -Helix, bei der sie nach aussen gerichtet sind (s. Projektionen entlang der Helixachse in Fig. 17a bzw. 17b, oben). Ein solcher Strukturtyp wurde bislang in fester Poly(3-HB) allerdings noch nicht entdeckt. Eine andere rechtsgängige Helix mit weitaus grösserem Innendurchmesser wurde für den [Ca(Polyphosphat){Poly(3-HB)}]-Komplex postuliert [12d, e] (Fig. 2). Dass die 2_1 -Helix

nicht die einzig mögliche Anordnung für Poly(3-HB) ist, zeigt die Veränderung der Identitätsperiode unter Zug, wobei sich entweder die Helix oder die amorphen Bereiche in eine gestaffelte Konformation umwandeln [33a, b]. Durch Kraftfeldberechnungen wurde die Konformation einer solchen Anordnung für Poly(3-HB) bestimmt [34]; die Torsionswinkel für eine nicht ideal gestaffelte Kette betragen $\tau_1 = +113^\circ$, $\tau_2 = -169^\circ$, $\tau_3 = -113^\circ$ und $\tau_4 = +172^\circ$ bei einer Identitätsperiode von 4,60 Å.

4. Abschliessende Bemerkungen – offene Fragen. – Ein Ausgangspunkt unserer Arbeiten war die Hoffnung, mit dem Aufbau immer grösserer Oligolide Modellverbindungen in die Hand zu bekommen, die in ihren strukturellen Parametern dem hochmolekularen Poly(3-HB) möglichst nahe kommen. Diese Strategie wurde kürzlich durch Festkörper- ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen bekräftigt; die Spektren der Oligolide werden denen des Polymers mit zunehmender Ringgrösse immer ähnlicher [35]¹⁸). Das Bauelement für die Konformation des festen Poly(3-HB) (linksgängige 2_1 -Helix) wird auch tatsächlich in den Röntgenstrukturen aller Oligolide ab dem Pentolid – teils mehrfach – gefunden. Bedeutend öfter tritt allerdings ein Bauelement für eine rechtsgängige 3_1 -Helix (Ganghöhe ca. 6 Å) auf, wie sie bis jetzt in fester Poly(3-HB) noch nicht entdeckt wurde. Andererseits erscheint es unwahrscheinlich, dass eine solche Anordnung ausschliesslich auf die in dieser Arbeit vorgestellten Oligolide beschränkt ist. In diesem Zusammenhang stellt sich natürlich die Frage, warum bei verschiedenen Makrolactonisierungsmethoden unter thermodynamischer Kontrolle das Triolid – sozusagen Baustein einer 3_1 -Helix ohne Ganghöhe – das bevorzugt gebildete Produkt ist. Eine mögliche Erklärung könnte die Ausbildung einer solchen Konformation in gelöster Poly(3-HB) unter diesen Reaktionsbedingungen sein. Die vorliegende Serie von Kristallstrukturen spricht jedenfalls für eine gewisse Flexibilität in der Ausbildung von Sekundärstrukturen (Polymorphie!).

Mit den jetzt zur Verfügung stehenden Strukturdaten haben wir eine sichere Basis, um Helices mit noch grösserem Innendurchmesser, wie sie von *Reusch* für Ionenkanäle durch Zellmembranen postuliert wurden [12e] [13], zu modellieren. Versuche zur Komplexbildung von cyclischen und offenkettigen Oligomeren der 3-HB zeigen, dass Alkali- und Erdalkali-Metallionen über die Carbonyl-O-Atome gebunden werden [4] [36]. Insofern stehen unsere Untersuchungen nicht im Widerspruch zu der Hypothese, laut welcher *c*-PHB (s. *Fussnote* 6) als Komponente eines Ionenkanals fungiert¹⁹). Andererseits deutet die Abwesenheit von *cis*-konfigurierten Esterbindungen (Torsionswinkel $\tau_4 = 0$) in allen Oligolid-Strukturen darauf hin, dass die von *Reusch* vorgeschlagene Struktur des Ionenkanals (*Fig. 2*) modifiziert werden muss!

Für die fortwährende finanzielle Unterstützung unserer Forschung durch die *Sandoz Pharma AG*, Basel, möchten wir uns auch an dieser Stelle bedanken. Die hier beschriebenen Untersuchungen wären ohne die grosszügige kostenlose Lieferung von (*R*)-Poly(hydroxybuttersäure) Poly(3-HB) durch die Firma *Zeneca Bio Products*, GB, aus der *ICI*-Gruppe (Dr. *T. Hammond*) nicht möglich gewesen. Den Damen und Herren aus den NMR- und EA-Serviceabteilungen unseres Laboratoriums sind wir für die stets *prompte Bedienung* zu Dank verpflichtet.

¹⁸) Aus diesem Grund ist es besonders zu bedauern, dass die Kristallisation des Nonolids **7**, dessen Festkörper- ^{13}C -NMR-Spektrum dem von Poly(3-HB) (Molekulargewicht $7,5 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) am ähnlichsten ist, bis heute noch nicht gelang.

¹⁹) Auch der Vergleich der Struktur von der Modifikation **2** unseres Octolids **6** mit derjenigen des K^+ -Komplexes von Nonactin in Abb. 11 unseres kürzlich erschienenen Übersichtartikels [6] über Poly(hydroxyfettsäure)-Derivate suggeriert dies!

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Alle verwendeten Lsgm. waren von der Qualität *puriss. p.a.* oder wurden über geeigneten Trocknungsmitteln destilliert. THF wurde frisch unter Ar über Na-Draht destilliert. DC: Merck-DC-F₂₅₄-Fertigplatten; Detektion durch Eintauchen in Anisaldehyd-Reagens (340 ml 95% EtOH, 18 ml H₂SO₄, 9 ml Anisaldehyd, 3 ml AcOH), Molybdän-Reagens (2,5 g Cer(IV)-sulfat · 4 H₂O, 75 g Ammoniummolybdat · 4 H₂O, 600 ml 10% H₂SO₄-Lsg. oder Iod-Bad (30 g I₂, 20 g KI in 400 ml EtOH/H₂O 1:1) und anschliessendem Erhitzen. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck) 40–60 µm. Spezifische Drehung: Perkin-Elmer-241-Polarimeter; 1-dm-Zelle; CHCl₃-Lsg. bei 25°; *c* in g/100 ml. Schmp.: Büchi/Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparat; nicht korrigiert. IR: Perkin-Elmer-297-Spektrometer; in KBr oder als CHCl₃ Lsg. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: falls nicht anders angegeben in CDCl₃; Varian Gemini 200 (200 MHz), Bruker WH 300 (300 MHz) oder Bruker AM 400 (400 MHz); chemische Verschiebungen (δ) in ppm rel. zu internem TMS, Kopplungskonstanten *J* in Hz. Quant. ¹³C-NMR (100 MHz) der Carbonyl-Region (169–171 ppm) von Oligolid-Gemischen: 'invers-gated'-Experiment, Relaxationsverzögerung 3 s, Aquisitionszeit 3,2 s, Pulswinkel 45°; es werden jeweils die chem. Verschiebung des Carbonyl-C-Atoms und der prozentuale Anteil des betreffenden Makrolids gemäss Intensität des Signals angegeben. EI-MS: Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6M. 'Liquid-secondary-ionisation'-MS (LSI-MS): VG-ZAB2-SEQ. in 3-Nitrobenzylalkohol-Matrix. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der ETH-Zürich durchgeführt. Die Verbindungsamen der 8meren richten sich nach den für Polymere geltenden IUPAC-Regeln [37]. AAV = Allgemeine Arbeitsvorschrift.

2. *Makrolactonisierungen nach Yamaguchi.* Zu einer Lsg. von 2,1 g (20 mmol) (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (**10**) in 10 ml THF wurden in einem ausgeheizten Kolben unter Ar 4,2 g (20 mmol) 2,6-Dichlorobenzoylchlorid und dann 2,5 g (32 mmol) Pyridin mit einer Spritze gegeben. Die Lsg. wurde zuerst 30 min bei 0° und dann 1,5 h bei RT. gerührt. Der entstandene weisse Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat mit Toluol auf 20 ml verdünnt und auf eine Spritze aufgezogen. Mit einer Dosierapparatur wurde das Filtrat gleichmässig innert 6 h zu einer Lsg. von 5,0 g (41 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin in 300 ml Toluol bei RT. oder unter Rückfluss getropft und die Lsg. 15–116 h bei derselben Temp. gerührt. Nach Ausschütteln mit 1N HCl, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Vom erhaltenen Öl wurde eine LSI-MS und ein ¹³C-NMR aufgenommen. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgezogen und bei Normaldruck über eine Stufensäule chromatographiert (ca. 110 g SiO₂, Et₂O/Pentan 2:1). Trennung der Mischfraktionen: 1/3, Chromatographie (SiO₂, Toluol/Et₂O 2:1); 2/4, 2 kristallisiert praktisch quantitativ aus Et₂O/Pentan aus; 5/6, mehrmalige Chromatographie (SiO₂, Et₂O/Pentan).

Nach 15 h in Toluol bei RT.: 1,1–1,2 g (65–70%) Rohprodukt. ¹³C-NMR (100 MHz; Carbonylbereich) **1** (170,00, 2%); **2** (169,65, 3%); **3** (169,33, 22%); **4** (169,26, 29%); **5** (169,24, 19%); **6** (169,19, 14%); **7** (169,16, 10%). Nach chromatographischer Trennung wurden 12 mg **1**, 167 mg **3**, 221 mg **4**, 115 mg **5**, 112 mg **6**, 65 mg **7** und 42 mg **8** isoliert.

Nach 116 h in siedendem Toluol: 0,25 g (12%) Rohprodukt. ¹³C-NMR (100 MHz; Carbonylbereich) **1** (170,01, 31%); **2** (169,66, 5%); **3** (169,35, 36%); **4** (169,27, 17%); **5** (169,25, 8%); **6** (169,21, 3%). Die Makrolide wurden nicht isoliert.

3. *Makrolactonisierungen nach Shanzer.* Eine Lsg. von 3,0 g (35 mmol) (*S*)-β-Butyrolacton [21] (**12**) und 2,0 g (3,4 mmol) Tetroxodistanna-Verbindung **11** wurde im entsprechenden Lsgm. während der angegebenen Zeit unter Rückfluss gerührt. Dann wurde das Lsgm. abgezogen, der Rückstand in wenig CH₂Cl₂ gelöst und mit 200 ml Et₂O/Pentan über SiO₂ (Säulendurchmesser 3 cm, Füllhöhe 5 cm) filtriert. Nach dem Eindampfen wurde vom erhaltenen Rohrprodukt ein LSI-MS bzw. eine ¹³C-NMR aufgenommen. Eine allfällige chromatographische Trennung des Produktgemisches erfolgte mit einer Stufensäule bei Normaldruck (110 g SiO₂, AcOEt/Pentan 12:20). Die Mischfraktionen wurden wie bei der Yamaguchi-Makrolactonisierung angegeben aufgetrennt.

Nach 15 h in siedendem Benzol; 1,8–2,1 g (60–70%) Rohprodukt. ¹³C-NMR (100 MHz; Carbonylbereich): *ent*-**1** (169,94, 4%); *ent*-**2** (169,59, 19%); *ent*-**3** (169,28, 31%); *ent*-**4** (169,20, 21%); *ent*-**5** (169,14, 11%); *ent*-**6** (169,14, 7%); *ent*-**7** (169,09, 6%). Nach chromatographischer Trennung wurden 47 mg *ent*-**1**, 214 mg *ent*-**2**, 357 mg *ent*-**3**, 274 mg *ent*-**4**, 136 mg *ent*-**5**, 113 mg *ent*-**6**, 61 mg *ent*-**7** und 11 mg *ent*-**8** isoliert.

Nach 114 h in siedendem *o*-Xylol: 1,8 g (60%) Rohprodukt. ¹³C-NMR (100 MHz; Carbonylbereich): *ent*-**1** (170,18, 71%); *ent*-**2** (169,65, 8%); *ent*-**3** (169,33, 12%); *ent*-**4** (169,16, 9%). Nach chromatographischer Trennung wurden 586 mg *ent*-**1**, 85 mg *ent*-**2**, 135 mg *ent*-**3** und 71 mg *ent*-**4** isoliert.

4. *Makrolide aus rac-β-Butyrolacton (rac-12).* In 300 ml *o*-Xylol wurden 4,1 g (48 mol) *rac*-**12** und 2,0 g (3,4 mol) **11** 4 d unter Rückfluss gekocht. Die farblose, klare Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand mit 200 ml Et₂O/Pentan 2:1 über SiO₂ filtriert. Quant. ¹³C-NMR (CO-Signale): *rac*-**14**/*rac*-**1** ca. 6:1. Die Makrolide wurden nicht isoliert.

5. *Makrolide aus (R)-3-Hydroxybuttersäure-methylester (13)*. Eine Lsg. von 34 g (0,30 mol) **13** und 10 g (17 mmol) **11** in 2,2 l *o*-Xylol wurde 4 d unter Rückfluss mit aufgesetztem Soxhlet-Einsatz, gefüllt mit Molekularsieb 4 Å, gekocht. Nach Abdampfen wurde das gelbe Öl auf SiO₂ aufgezogen und chromatographiert (SiO₂, Et₂O/Pentan 2:1). Die Triolid- und Pentolid-Fractionen wurden darauf nochmals chromatographiert (SiO₂, Toluol/Et₂O 2:1): 6,8 g (27%) **1**. ¹³C-NMR (100 MHz; Carbonylbereich) des Rohprodukts: **1** (170,05, 67%); **2** (169,86, 11%); **3** (169,35, 22%).

6. *Säurekatalysierte Makrolactonisierungen. Makrolide aus rac-β-Butyrolacton (rac-12)*. Eine Mischung aus *rac*-**12** (16,5 g, 0,19 mol) und Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat (TsOH·H₂O) (4,1 g, 21,6 mmol) wurde 120 h in 300 ml Toluol/1,2-Dichloroethan 2:1 bei 100° gerührt. Die klare braune Lsg. wurde auf RT. gekühlt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 13,0 g schwach gelber Feststoff. ¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): 0,85 (*d*, *J* = 6,2, Me, *rac*-**14**); 0,85 (*d*, *J* = 6,2, 3 Me, *rac*-**1**); *rac*-**14**/*rac*-**1** ca. 3:1. ¹³C-NMR (100 MHz): 168,42 (**14**); 169,10 (**14**); 169,94 (**1**); 170,36 (**14**); *rac*-**14**/*rac*-**1** ca. 3:1. Aus dem Rückstand wurden durch Destillation (100°/0,05 Torr) 8,4 g (51%) *rac*-**14**/*rac*-**1** 3:1 als farbloser Feststoff isoliert, wobei sich durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Pentan *rac*-**14** zum grössten Teil von *rac*-**1** als farblose Kristalle trennen liess. Das *rac*-**1** wurde durch Normaldruck-Chromatographie (SiO₂, Et₂O/Pentan 3:1, *R*_f (**14**) 0,39, *R*_f (**1**) 0,30) der eingedampften Mutterlauge von *rac*-**14** getrennt und durch Kristallisation aus Et₂O/Pentan bei 30° weiter gereinigt.

Makrolide aus (all-R)-Poly(3-HB). Eine Mischung aus 36 g Poly(3-HB) (Molgewicht ca. 10⁶ Dalton; BPL 203/0902 G08 ICI) und 15,5 g (81,5 mmol) TsOH·H₂O wurde 20 h in 750 ml Toluol/1,2-Dichloroethan 4:1 unter Rückfluss gerührt und dann das H₂O während 15 h azeotrop aus der Lsg. abdestilliert. Die nun klare braune Lsg. wurde auf RT. gekühlt, zuerst mit halbges. Na₂CO₃-Lsg. gesättigt mit NaCl und dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Durch Destillation (100°/0,05 Torr) des fest-flüssigen Rückstands wurden 15–19 g (42–53%) **1** als weisser Feststoff erhalten. Für grössere Reinheitsansprüche wurde **1** aus CH₂Cl₂/Pentan umkristallisiert. Aus dem braunen, viskosen Destillationsrückstand (hauptsächlich restliche Makrolide) wurden rohes **2** und **3** durch 'flash'-Chromatographie (SiO₂, Et₂O/Pentan 2:1) isoliert. Umkristallisation aus Et₂O/Pentan und CH₂Cl₂/Hexan der entsprechenden Fractionen ergaben 1,13–1,92 g (3,2–5,3%) **3**. Reines **2** wurde durch wiederholtes Auskochen in Et₂O erhalten: 252–328 mg (0,70–0,91%) **2**. ¹³C-NMR (100 MHz; Carbonylbereich) des Rohprodukts: **1** (169,96, 64%); **2** (169,61, 7%); **3** (169,30, 15%); **4** (169,22, 8%); **5** (169,20, 5%).

Bei einem Ansatz mit 100 g P(3-HB) wurden unter analogen Bedingungen 38,00 g **1** (geringere Ausbeute als beim 36-g-Ansatz), 1,00 g **2** und 5,63 g **3** isoliert. ¹³C-NMR (100 MHz; Carbonylbereich) des Rohprodukts: **1** (169,96, 77%); **2** (169,61, 4%); **3** (169,30, 13%); **4** (169,22, 5%).

7. *Analytische Daten der Makrolide. (4R,8R,12R)-4,8,12-Trimethyl-1,5,9-trioxacyclododecan-2,6,10-trion (1)*. Anal. Daten: s. [4]. Wasserlöslichkeit: ca. 9 g/l. Dipolmoment-Messung: Messreihe mit 0, 64, 241, 449, 648 und 854 mg **1** in 50 ml CCl₄. Die jeweiligen Dichten bei 20° betragen 1,5941, 1,5930, 1,5925, 1,5910, 1,5882 und 1,5871 g/ml. Die relativen Dielektrizitätskonstanten wurden auf einem *Multi-Dekameter*, Modell DK06, bei 20° gemessen. Die Absolutwerte von ε wurden durch Vergleich mit jenen des reinen Lösungsmittels CCl₄ erhalten und betrugen 2,20, 2,21, 2,23, 2,27, 2,32, 2,35. Die Brechungsindizes entsprachen innerhalb der Fehlergrenzen dem von reinem CCl₄ bei 20° (1,4599–1,4604). Zur Berechnung des permanenten Dipolmomentes wurde von der Molpolarisation die elektronische Molpolarisation abgezogen, die atomare Molpolarisation konnte vernachlässigt werden. Die Rechnung ergab ein Dipolmoment in CCl₄ von 4,6 Debye.

rac-(1,u)-4,8,12-Trimethyl-1,5,9-trioxacyclododecan-2,6,10-trion (*rac*-**14**). Die Kristallzüchtung erfolgte in Et₂O/Pentan. Schmp. 104,0–104,5° (Et₂O/Pentan). IR (KBr): 2990_w, 1740_{vs}, 1730_s, 1380_s, 1310_s, 1265_{vs}, 1190_m, 1110_m, 1060_s. ¹H-NMR (400 MHz): 1,30–1,34 (*m*, 3 Me); 2,44–2,80 (*m*, 3 CH₂); 5,18–5,25 (*m*, 1 MeCHO); 5,30–5,46 (*m*, 2 MeCHO). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,26 (Me); 19,93 (Me); 20,93 (Me); 40,36 (CH₂); 41,75 (CH₂); 41,95 (CH₂); 67,97 (CH); 68,08 (CH); 69,21 (CH); 168,05; 169,19; 170,44. LSI-MS: 517,3 (20, [M + H]⁺), 259,2 (80, [M + H]⁺), 155,1 (70). Anal. ber. für C₁₂H₁₈O₆ (258,27): C 55,81, H 7,02; gef.: C 55,83 H 7,05. MG. (osmom.): 263,3.

(4R,8R,12R,16R)-4,8,12,16-Tetramethyl-1,5,9,13-tetraoxacyclohexadecan-2,6,10,14-tetron (**2**). Schmp. 178,0–178,5° (CH₂Cl₂/Pentan). [α]_D = +15,4 (*c* = 1,04, CHCl₃). [α]₃₆₅ = +65,9 (*c* = 1,04, CHCl₃). IR (KBr): 2290_w, 1735_{vs}, 1385_s, 1305_s, 1265_m, 1195_s, 1140_s, 1100_s, 1060_s. ¹H-NMR (400 MHz): 1,30 (*d*, *J* = 6,4, Me); 2,52, 2,53 (*AB* von *ABX*, *J*_{AX} = 8,8, *J*_{BX} = 2,6, *J*_{AB} = 16,0, CH₂); 5,20–5,29 (*m*, MeCHO). ¹³C-NMR (100 MHz): 20,00 (Me); 41,00 (CH₂); 67,56 (CH); 169,67. LSI-MS: 367,1 (85, [M + H]⁺), 155,1 (30). Anal. ber. für C₁₆H₂₄O₈ (344,36): C 55,81 H 7,02; gef.: C 55,94, H 7,20. MG. (osmom.): 368,6.

Die Kristallzüchtung erfolgte aus CH₂Cl₂/Pentan mit dem enantiomeren Tetrolid *ent*-**2**.

Makrolide 3–5. Anal. Daten: s. [1]. Die Kristallzüchtung von **5** erfolgte aus Et₂O/Pentan.

(4R,8R,12R,16R,20R,24R,28R,32R)-4,8,12,16,20,24,28,32-Octamethyl-1,5,9,13,17,21,25,29-octaoxacyclodotriacontan-2,6,10,14,18,22,26,30-octon (**6**). Schmp. 84–85° (Et₂O/Pentan). $[\alpha]_D^{25} = +3,1$ ($c = 1,00$, CHCl₃). $[\alpha]_{365} = +24,7$ ($c = 1,00$, CHCl₃). IR (KBr): 2990w, 1740vs, 1385s, 1305s, 1265m, 1190s, 1140s, 1105s, 1060s. ¹H-NMR (400 MHz): 1,28 (d, $J = 6,3$, Me); 2,48, 2,61 (AB von ABX, $J_{AX} = 8,0$, $J_{BX} = 5,3$, $J_{AB} = 15,7$, CH₂); 5,24–5,32 (m, MeCHO). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,77 (Me); 40,77 (CH₂); 67,62 (CH); 169,22. LSI-MS: 689,5 (20, $[M + H]^+$), 431,4 (3), 345,3 (5), 155,1 (80). Anal. ber. für C₃₂H₄₈O₁₆ (688,72): C 55,81, H 7,02; gef.: C 55,78, H 7,15. MG. (osmom.): 681,4.

Die Kristallzüchtung erfolgte aus Et₂O/Pentan (1. Modifikation) bzw. aus CH₂Cl₂/Pentan (2. Modifikation).

(4R,8R,12R,16R,20R,24R,28R,32R,36R)-4,8,12,16,20,24,28,32,36-Nonamethyl-1,5,9,13,17,21,25,29,33-nonaoxacyclohexatriacontan-2,6,10,14,18,22,26,30,34-nonon (**7**). Schmp. 92,5–93,0°. $[\alpha]_D^{25} = +0,8$ ($c = 1,30$, CHCl₃). $[\alpha]_{365} = +18,0$ ($c = 1,30$, CHCl₃). IR (KBr): 2990w, 1740vs, 1380m, 1305s, 1265m, 1190s, 1135s, 1100m, 1060s. ¹H-NMR (400 MHz): 1,28 (d, $J = 6,3$, Me); 2,48, 2,61 (AB von ABX, $J_{AX} = 7,9$, $J_{BX} = 5,4$, $J_{AB} = 15,6$, CH₂); 5,23–5,31 (m, MeCHO). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,79 (Me); 40,79 (CH₂); 67,63 (CH); 169,20. LSI-MS: 797,4 (20, $[M + Na]^+$), 775,4 (30, $[M + H]^+$), 517,2 (1), 431,4 (2), 345,3 (5), 155,1 (70). Anal. ber. für C₃₆H₅₄O₁₈ (774,81): C 55,81, H 7,02; gef.: C 55,57, H 7,05. MG. (osmom.): 779,6.

(4R,8R,12R,16R,20R,24R,28R,32R,36R,40R)-4,8,12,16,20,24,28,32,36,40-Decamethyl-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37-decaoxytetratriacontan-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decon (**8**). Schmp. 89,5–90,5°. $[\alpha]_D^{25} = +0,5$ ($c = 1,29$, CHCl₃). $[\alpha]_{365} = +17,5$ ($c = 1,29$, CHCl₃). IR (KBr): 2290w, 1730vs, 1380m, 1305s, 1290s, 1270s, 1190s, 1135s, 1100m, 1060s. ¹H-NMR (400 MHz): 1,28 (d, $J = 6,3$, Me); 2,48, 2,61 (AB von ABX, $J_{AX} = 7,8$, $J_{BX} = 5,5$, $J_{AB} = 15,6$, CH₂); 5,23–5,31 (m, MeCHO). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,78 (Me); 40,78 (CH₂); 67,62 (CH); 169,18. LSI-MS: 883,2 (5, $[M + Na]^+$), 861,2 (25, $[M + H]^+$), 603,3 (0,5), 517,2 (1), 431,4 (2), 345,3 (4), 155,1 (50). Anal. ber. für C₄₀H₆₀O₂₀ (860,90): C 55,81, H 7,02; gef.: C 55,83, H 7,07. MG. (osmom.): 880,9.

8. Herstellung der offenkettigen Poly(3-HB)-Verbindungen. 8.1. *AAV 1: Kupplung der am Säureende entschützten Oligomeren mit den am Alkoholende entschützten Oligomeren nach der Acylchlorid-Methode.* 8.1.1. *Acylchlorid.* Die freie Säure (1 Equiv.) wurde in der angegebenen Menge CH₂Cl₂ gelöst und bei RT. in einem Rundkolben mit aufgesetztem Gasblasenzähler mit 1,5 equiv. (COCl)₂ (dest. bei 75°/14 Torr) versetzt. Nach 2 h wurden einige Tropfen DMF zugegeben und nochmals 2 h gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr sichtbar war. Am Ende wurden die flüchtigen Bestandteile i. V. bei RT. abgezogen und das resultierende gelbe Öl oder der Feststoff i. HV. gut getrocknet (Achtung: Bei den Ölen besteht Spritzgefahr, darum sollten grosse Kolben verwendet werden). ¹H-NMR: 3,18, 3,03 (AB von ABX, $J_{AX} = 7,4$, $J_{BX} = 5,3$, $J_{AB} = 17,0$, CH₂ in α zum Acylchlorid-Ende (jeweils bei tieferem Feld als in der entsprechenden Säure)).

8.1.2. *Kupplung.* Die rohen, gut getrockneten Acylchloride wurden unter Ar in einem ausgeheizten Kolben in der angegebenen Menge CH₂Cl₂ (*Fluka puriss.*; über Molekularsieb 4 Å getrocknet) gelöst und auf 0° gekühlt. Bei 0° wurde 1 Equiv. des am Alkoholende entschützten Oligomeren und dann 1,5 equiv. Pyridin (*Fluka puriss.*; über Molekularsieb 4 Å getrocknet) innert 5 min zugespritzt. Nach einer bestimmten Zeit fiel jeweils ein Feststoff aus. Je nach Rührbarkeit der Suspension wurde nochmals CH₂Cl₂ zugegeben. Die Reaktionen waren exotherm. Dann wurde ca. 15 h bei RT. gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC (Et₂O/Pentan 1:1, Nachweis mit Anisaldehyd-Reagens)). Am Ende wurde Et₂O zugegeben, mit 1N HCl, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und bei RT. eingedampft. Nach dem Trocknen i. HV. wurden die Rohprodukte entweder 'flash'-chromatographiert oder wie beschrieben gereinigt.

8.2. *AAV 2: Hydrierung.* Die Oligomere in der angegebenen Menge EtOH, AcOEt oder DMF wurden mit ca. 5–10% (w/w) Pd/C (10%) versetzt und unter H₂ hydriert (entweder mit Ballon oder in einer Hydrierapparatur). Die Kolben wurden zu ca. 1/5 gefüllt und der Inhalt intensiv gerührt. Im allgemeinen war die Reaktion nach 8 h beendet (Kontrolle mittels ¹H-NMR oder DC (Et₂O/Pentan 1:1, Nachweis mit Molybdän-Reagens)). Dann wurde CH₂Cl₂ (30 ml) zugegeben, 5 min gerührt und über *Celite* filtriert. Die schwach gelben Lsg. wurden bei RT. eingedampft, über Nacht i. HV. getrocknet und die erhaltenen Öle oder Feststoffe ohne weitere Reinigung für die Kupplung verwendet.

8.3. *Monomere.* (R)-3-(Benzyloxy)buttersäure (**16**). Unter gutem Rühren wurden 54 g (0,46 mol) **13** und 116 g (0,46 mol) 2,2,2-Trichloroacetimid säure-benzylester in 200 ml CH₂Cl₂ und 300 ml Hexan bei RT. gelöst und mit einigen Tropfen CF₃SO₃H versetzt. Die Temp. stieg auf über 30° an, und es fiel ziemlich bald ein weisser Feststoff aus. Die Suspension wurde 15 h bei RT. gerührt, der weisse Feststoff dann abfiltriert und das Filtrat bei RT. eingedampft. Das erhaltene Öl wurde mit 500 ml 3N NaOH und 300 ml MeOH versetzt und intensiv gerührt (→leichte Emulsion, exotherme Reaktion). Nach DC (SiO₂, Et₂O/Pentan 1:1, Nachweis mit Molybdän-Reagens) war die Verseifung nach 3 h bei RT. beendet. Nach Extraktion mit Et₂O stellte man die H₂O-Phase bei 0° mit konz.

HCl-Lsg. auf pH < 1 und extrahierte die erhaltene Emulsion mit Et₂O. Die vereinigte Et₂O-Phase wurde darauf mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und bei RT. eingedampft. Destillation (107°/0,02 Torr) ergab 49,2 g (56%) klares, schwach gelbes Öl. $[\alpha]_D = -25,8$ ($c = 1,195$, MeOH). $[\alpha]_D = -38,3$ ($c = 1,245$, CH₂Cl₂). IR (Film): 3500–2500s (br.), 1710vs, 1495w, 1450m, 1305m, 1205m, 1090s, 740s, 700s. ¹H-NMR (400 MHz): 1,3 (d, $J = 6,3$, Me); 2,53, 2,71 (AB von ABX, $J_{AX} = 7,3$, $J_{BX} = 5,5$, $J_{AB} = 15,4$, CH₂); 3,95–4,1 (m, MeCHO); 4,5–4,7 (AB, $J_{AB} = 11,6$, PhCH₂O); 7,2–7,4 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,71; 41,76; 70,90; 71,62; 127,71; 127,76; 128,41; 138,11; 177,48. EI-MS: 194 (2,2 [M]⁺), 134 (2,2), 106,5 (100), 91 (92), 79 (29,8), 77 (15,9), 65 (16,7), 43 (12,6), 39 (11).

(R)-3-(Benzyloxy)buttersäure-(tert-butyl)ester. Acylchlorid-Herstellung nach AAV I mit 55 g **16** und 100 ml SOCl₂ statt (COCl)₂. Nach dem Trocknen i. HV. wurde das gelbe Öl in 245 ml *t*-BuOH (über CaO destilliert und bei 35° über Molekularsieb aufbewahrt) gelöst und dann bei RT. mit 49 g (0,62 mol) Pyridin langsam tropfenweise versetzt (exotherme Reaktion). Nach 15 h bei 80° wurde die dunkelbraune Lsg. mit 1N HCl, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (MgSO₄) und bei RT. eingedampft. Destillation (87°/0,05 Torr) ergab 46 g (66%) farbloses Öl. $[\alpha]_D = -19,5$ ($c = 1,965$, CH₂Cl₂). IR (Film): 2990s, 1730vs, 1405m, 1380s, 1300s, 1260m, 1160vs, 1090s, 740m. ¹H-NMR (400 MHz): 1,3 (d, $J = 6,2$, Me); 2,33, 2,56 (AB von ABX, $J_{AX} = 7,23$, $J_{BX} = 5,87$, $J_{AB} = 14,86$, CH₂); 3,5–4,05 (m, MeCHO); 4,49–4,57 (AB, $J_{AB} = 11,5$, PhCH₂O); 7,2–7,4 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,84; 28,09; 43,34; 70,88; 72,36; 80,42; 127,47; 127,63; 128,29; 138,64; 170,86. EI-MS: 193 (9,2, [M – 57]⁺), 107 (78,8), 91 (100), 79 (15,4), 65 (11,6), 57 (31,1), 43 (9,0), 41 (22,8), 39 (12,7).

(R)-3-Hydroxybuttersäure-(tert-butyl)ester (**17**). Nach AAV 2 wurden 46 g (180 mmol) (R)-3-(Benzyloxy)buttersäure-(tert-butyl)ester mit 400 ml EtOH, 4 ml AcOH und 4,6 g Pd/C 15 h hydriert. (DC-Kontrolle). Das erhaltene Öl wurde in Et₂O aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und bei RT. eingedampft. Destillation (72°/14 Torr) ergab 25,9 g (90%) klares, farbloses Öl. $[\alpha]_D = -16,0$ ($c = 1,135$, MeOH). IR (Film): 3650–3200s, 2990vs, 2970m, 1730vs, 1460m, 1390s, 1370vs, 1300s, 1260s, 1160vs, 950m, 840m, 700m. ¹H-NMR (400 MHz): 1,2 (d, $J = 6,3$, Me); 1,45 (s, 9 H); 2,34, 2,41 (AB von ABX, $J_{AX} = 3,15$, $J_{BX} = 9,05$, $J_{AB} = 16,35$, CH₂); 3,3 (d, $J = 1,9$, OH); 4,1–4,3 (m, MeCHO). ¹³C-NMR (100 MHz): 22,32; 28,12; 43,81; 64,35; 81,22; 172,44. EI-MS: 145 ([M – 15]⁺), 105 (9,8), 87 (20,6), 59 (35,2), 57 (100), 45 (14,9), 43 (28,2), 41 (24,7), 29 (11,4).

(R)-3-Hydroxybuttersäure-allylester (**15**). Herstellung analog zum Methylester durch säurekatalysierte Umesterung von Poly(3-HB) mit Allylalkohol [38].

8.4. Dimere. (3R)-3-[(3'R)-3'-(Benzyloxy)butyryl]oxy}buttersäure-(tert-butyl)ester. Acylchlorid-Herstellung gemäss AAV I mit 55 g (0,284 mol) **16** in 50 ml CH₂Cl₂. Kupplung analog AAV I mit 40 g (0,250 mol) **17** in 100 ml CH₂Cl₂. Destillation (125°/0,05 Torr) ergab 78,7 g (93%) farbloses Öl. $[\alpha]_D = -20,2$ ($c = 1,13$, MeOH). IR (Film): 2990m, 1735vs, 1455w, 1370s, 1305s, 1260s, 1160s. ¹H-NMR (400 MHz): 1,2–1,3 (m, 6 H); 1,40 (s, 9 H); 2,39, 2,55 (AB von ABX, $J_{AX} = 7,4$, $J_{BX} = 6,1$, $J_{AB} = 15,3$, CH₂(2')); 2,40, 2,63 (AB von ABX, $J_{AX} = 6,9$, $J_{BX} = 6,2$, $J_{AB} = 15,0$, CH₂(2)); 3,95–4,05 (m, H–C(3')); 4,45–4,6 (AB, $J_{AB} = 11,6$, PhCH₂O); 5,2–5,4 (m, H–C(3)); 7,2–7,4 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,78; 19,86; 28,02; 42,09; 42,16; 67,71; 70,80; 71,92; 80,81; 127,50; 127,62; 128,11; 128,31; 138,51; 169,42; 170,51. EI-MS: 280 (2,9, M⁺), 279 (10,2), 174 (22,0), 155 (6,4), 107 (35,5), 105 (14,9), 91 (100), 87 (26,8), 69 (31), 57 (46), 41 (13,7). Anal. ber. für C₁₉H₂₈O₅: C 67,81, H 8,32; gef.: C 67,54, H 8,20.

(3R)-3-[(3'R)-3'-(Benzyloxy)butyryl]oxy}buttersäure (**18**). Acylchlorid-Herstellung nach AAV I mit 63 g **16** (0,33 mol) in 100 ml SOCl₂ statt (COCl)₂. Nach dem Trocknen des gelben Öls bei RT./0,05 Torr wurde die Kupplung gemäss AAV I mit 43 g **15** (0,30 mol) in 100 ml CH₂Cl₂ durchgeführt. Destillation (180°/0,05 Torr) ergab 86 g (90%) (3R)-3-[(3'R)-3'-(Benzyloxy)butyryl]oxy}buttersäure-allylester. Farbloses Öl. $[\alpha]_D = -15,2$ ($c = 2,01$, CH₂Cl₂). $[\alpha]_{365} = -45,3$ ($c = 2,01$, CH₂Cl₂). IR (Film): 2980m, 2940w, 2880w, 1740vs (br.), 1455m, 1380s, 1305s, 1185vs, 1100s (br.), 990m, 930m, 740m, 700m. ¹H-NMR (400 MHz): 1,23 (d, $J = 6,2$, 3 H); 1,29 (d, $J = 6,3$, 3 H); 2,40, 2,63 (AB von ABX, $J_{AX} = 7,0$, $J_{BX} = 15,0$, $J_{AB} = 15,0$, CH₂(2')); 2,52, 2,67 (AB von ABX, $J_{AX} = 7,3$, $J_{BX} = 5,9$, $J_{AB} = 15,6$, CH₂(2)); 3,90–4,05 (m, 1 H); 4,45–4,60 (m, 4 H); 5,2–5,4 (m, 3 H); 6,30–6,45 (m, 1 H); 7,3–7,4 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,78; 40,73; 42,17; 65,30; 67,40; 70,84; 71,98; 118,45; 127,53; 127,63; 128,34; 129,02; 131,97; 138,53; 169,83; 170,57. LSI-MS: 321 (40, [M – H]⁺), 319 (29), 263 (7), 213 (109), 181 (21), 155 (12,5), 145 (13), 131 (17), 127 (33), 107 (18), 92 (20), 91 (100), 69 (40).

In einem ausgezeichneten Kolben wurden 1,24 g (11,7 mmol) PdCl₂ und 10,7 g (40,9 mmol) PPh₃ unter Ar in 300 ml DMF suspendiert und gerührt (gelb-braune Suspension). Nach 1 h wurden zuerst 86 g (0,27 mol) des oben erhaltenen Allylesters, dann 33,3 ml (0,88 mmol) HCOOH und zuletzt 77,4 ml (0,67 mol) Pentylamin zugegeben (Reaktion exotherm, keine Farbänderung). Danach wurde gerührt, bis die Reaktion gemäss DC (Et₂O/Pentan 1:1, Nachweis mit Molybdän-Reagens) beendet war. Dann wurde Et₂O zugegeben, mit 1N HCl-Lsg. und 2mal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und bei RT. eingedampft: 75 g (ca. 95%) dunkelbraunes Öl, praktisch

rein gemäss $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz). Davon wurden 0,5 g 'flash'-chromatographiert (SiO_2 , Et_2O /Pentan 1:1). $[\alpha]_{\text{D}} = -28,1$ ($c = 1,005$, CH_3OH). IR (Film): 3700–2400s (br.), 1740vs, 1710vs, 1492w, 1450m, 1380s, 1300s, 1185vs, 1135s, 1060s, 740m, 700m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 1,25 (d , $J = 6,2$, 3 H); 1,29 (d , $J = 6,3$, 3 H); 2,41, 2,63 (AB von ABX , $J_{AX} = 7,2$, $J_{BX} = 5,9$, $J_{AB} = 15,1$, $\text{CH}_2(2')$); 2,51, 2,67 (AB von ABX , $J_{AX} = 7,2$, $J_{BX} = 5,8$, $J_{AB} = 16,1$, $\text{CH}_2(2)$); 3,90–4,05 (m , $\text{H-C}(3')$); 4,4–4,6 (AB , $J_{AB} = 11,6$, PhCH_2O); 5,20–5,35 (m , $\text{H-C}(3)$); 7,2–7,4 (m , 5 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 19,79; 19,80; 40,38; 42,14; 67,14; 70,84; 72,00; 127,58; 127,68; 128,36; 138,39; 170,70; 175,82. EI-MS: 280 (0,3, M^+), 174 (20,2), 156 (5,1), 149 (1,3), 131 (2,0), 108 (30,0), 107 (66,5), 105 (20,8), 91 (100), 87,0 (27,0), 79 (43), 77 (29), 69 (41), 65 (14), 51 (13), 45 (14), 43 (27), 41 (24), 39 (25).

(3R)-3- $\{[(3'R)-3'\text{-Hydroxybutyryl}]\text{oxy}\}$ buttersäure-(tert-butyl)ester (19). Analog AAV 2 mit 39 g (116 mmol) (3R)-3- $\{[(3'R)-3'\text{-(Benzyloxy)butyryl}]\text{oxy}\}$ buttersäure-(tert-butyl)ester in 100 ml EtOH. Die Hydrierung war nach 5 h beendet: 28,2 g (99 %) schwach gelbes Öl, nach $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) praktisch rein. Eine anal. Probe wurde durch Kugelrohrdestillation (130°/0,05 Torr) erhalten. $[\alpha]_{\text{D}} = -25,9$ ($c = 1,305$, CH_2Cl_2). IR (Film): 3600–3200s, 2990s, 2970s, 1730vs, 1460s, 1370vs, 1310vs, 1255vs, 1165vs, 1060vs, 980s, 840m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 1,2 (d , $J = 6,3$, 3 H); 1,3 (d , $J = 6,3$, 3 H); 1,45 (s , 9 H); 2,39, 2,45 (AB von ABX , $J_{AX} = 3,0$, $J_{BX} = 9,1$, $J_{AB} = 15,9$, $\text{CH}_2(2')$); 2,44, 2,54 (AB von ABX , $J_{AX} = 8,1$, $J_{BX} = 5,1$, $J_{AB} = 15,4$, $\text{CH}_2(2)$); 3,1–3,3 (br. s, OH); 4,1–4,3 (m , $\text{H-C}(3)$); 5,25–5,4 (m , $\text{H-C}(3')$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 19,88; 22,48; 28,03; 41,99; 43,27; 64,42; 67,88; 81,15; 169,64; 172,10. EI-MS: 191 (1,9, $[M + H]^+$), 173 (5,4), 87 (30,9), 69 (33,9), 59 (18,3), 57 (100), 45 (48,4), 43 (51,2), 41 (54,3), 39 (24,5), 29 (16,9), 27 (12,9).

8.5. Tetramere. (3R)-3- $\{[(3'R)-3'\text{-}\{[(3''R)-3''\text{-(Benzyloxy)butyryl}]\text{oxy}\}butyryl]\text{oxy}\}butyryl\}$ -buttersäure-(tert-butyl)ester (20). Acylchlorid-Herstellung nach AAV 1 mit 28,2 g (99 mmol) 18 in 100 ml CH_2Cl_2 . Die Kupplung wurde nach AAV 1 mit 27,5 g (0,11 mol) 19 in 45 ml CH_2Cl_2 durchgeführt. Normalkdruck-Chromatographie (SiO_2 , Et_2O /Pentan 1:2,5) ergab 45,5 g (81 %) klares, farbloses Öl, das beim Stehenlassen bei RT. fest wurde. Eine anal. Probe wurde durch 2maliges Umfällen aus Et_2O /Pentan erhalten. Schmp. 36,0–36,5° (Et_2O /Pentan). $[\alpha]_{\text{D}} = -11,2$ ($c = 1,01$, CH_2Cl_2). IR (KBr): 2990w, 2870w, 1740vs, 1730vs, 1460w, 1385m, 1300s, 1195s, 1130m, 1100m, 1060s, 750w, 700w. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 1,2–1,3 (m , 12 H); 1,45 (s , 9 H); 2,35–2,65 (m , 8 H); 3,90–4,05 (m , $\text{H-C}(3'')$); 4,45–4,60 (AB , $J_{AB} = 11,5$, PhCH_2O); 5,20–5,35 (m , 3 H); 7,20–7,35 (m , 5 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 19,74; 19,78; 19,83; 28,02; 40,93; 41,97; 42,12; 67,35; 67,92; 70,80; 71,92; 80,88; 127,52; 127,62; 128,32; 138,48; 169,23; 169,35; 170,52. LSI-MS: 531,4 (10,7, $[M + Na]^+$), 507,4 (10,7, $[M - H]^+$), 454,3 (16,6), 453,3 (73,2), 259,3 (10,9), 173,3 (17,1), 155,2 (25,6), 137,06 (10), 106,4 (17), 90,2 (100), 75,9 (20), 67,7 55,5 (96). Anal. ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_9$: C 63,76, H 7,93; gef.: C 63,54, H 7,97.

(3R)-3- $\{[(3'R)-3'\text{-}\{[(3''R)-3''\text{-(Benzyloxy)butyryl}]\text{oxy}\}butyryl]\text{oxy}\}butyryl\}$ buttersäure (21). Eine Lsg. von 20,3 g (40,1 mmol) 20 in 30 ml CH_2Cl_2 und 30 ml CF_3COOH (Reagenzien über Molekularsieb 4 Å getrocknet) wurde in einem ausgeheizten Kolben 3 h gerührt. Die gelbe Lsg. wurde dann bei RT. eingedampft und i. HV. gut getrocknet: 17,9 (99 %) gelbes Öl, nach $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) praktisch rein. Davon wurden 0,5 g 'flash'-chromatographiert (SiO_2 , Et_2O /Pentan 1:1). $[\alpha]_{\text{D}} = -16,6$ ($c = 0,765$, CH_2Cl_2). IR (Film): 3700–2400m, 1740vs, 1455m, 1385s, 1300s, 1260s, 1190vs, 1140s, 1100s, 1060s, 980m, 740w, 700w. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 1,2–1,3 (m , 12 H); 2,35–2,65 (m , 8 H); 4,45–4,55 (AB , $J_{AB} = 11,6$, PhCH_2O); 5,20–5,35 (m , 3 H); 7,20–7,35 (m , 5 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 19,69; 19,75; 19,78; 19,86; 40,42; 40,79; 40,97; 42,14; 67,52; 67,69; 67,75; 70,84; 71,94; 127,58; 127,72; 128,34; 138,35; 169,22; 169,36; 171,07; 174,17. LSI-MS: 475 (4,3, $[M + Na]^+$), 453 (13,9, $[M - H]^+$), 173,3 (12,1), 155,3 (20), 90,8 (100), 86,7 (18), 68,6 (44).

(3R)-3- $\{[(3'R)-3'\text{-}\{[(3''R)-3''\text{-(Benzyloxy)butyryl}]\text{oxy}\}butyryl]\text{oxy}\}butyryl\}$ buttersäure-(tert-butyl)ester (22). Analog AAV 2 mit 20,0 g (44,2 mmol) 20 und 1 g Pd/C in 100 ml AcOEt: 18,3 g (98 %) schwach gelbes Öl, nach $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) praktisch rein. Davon wurden 0,5 g 'flash'-chromatographiert (SiO_2 , Et_2O /Pentan 2:1). $[\alpha]_{\text{D}} = -16,6$ ($c = 0,895$, CH_2Cl_2). IR (Film): 3700–3200m (br.), 2990m, 2970w, 1740vs, 1460m, 1385s, 1370s, 1310s, 1260s, 1190s, 1140s, 1105m, 1060s, 980m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 1,2–1,3 (m , 12 H); 1,45 (s , 9 H); 2,35–2,65 (m , 8 H); 3,1 (d , $J = 3,4$, OH); 4,1–4,3 (m , $\text{H-C}(3'')$); 5,2–5,4 (m , 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): 19,75; 19,89; 22,50; 28,03; 40,83; 42,00; 43,21; 64,39; 67,54; 67,77; 68,01; 80,95; 169,19; 169,38; 169,42; 172,06. LSI-MS: 441,1 ($[M + Na]^+$), 419,1 ($[M - H]^+$), 363 (15,5), 277 (5,2), 191 (2,4), 173 (4,7), 155 (24,9), 132 (14,3), 68,4 (15,5), 56,3 (100).

8.6. Octamere. α -(tert-Butyl)- ω -(benzyloxy)octa $\{(\text{R})\text{-[oxy(1-oxobutan-1,3-diyl)]}\}$. Acylchlorid-Herstellung analog AAV 1 mit 17,9 g (39,5 mmol) 21 in 50 ml CH_2Cl_2 . Kupplung nach AAV 1 mit 14,6 g (34,5 mmol) 22 in 35 ml CH_2Cl_2 : 28,1 g schwach gelber Feststoff, gemäss $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) praktisch rein. Die gesamte Menge wurde nach der Dampfdiffusionsmethode durch Umfällen aus Et_2O /Pentan gereinigt: 22,2 g (75 %) α -(tert-Butyl)- ω -(benzyloxy)octamer als weisser Feststoff. Davon wurden 0,5 g nochmals in analoger Weise aus Et_2O /Pentan umgefällt. Schmp. 91–92° (Et_2O /Pentan). $[\alpha]_{\text{D}} = -6,7$ ($c = 1,18$, CH_2Cl_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{365} = -13,8$ ($c = 0,825$, MeOH). IR (KBr): 2990m, 2970m, 1730vs, 1460m, 1380s, 1280vs, 1230s, 1130s, 1060s, 980s. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 1,2–1,3 (m ,

24 H); 1,45 (s, 9 H); 2,35–2,65 (m, 16 H); 3,95–4,05 (m, 1 H); 4,45–4,60 (AB, $J_{AB} = 11,6$, PhCH₂O); 5,20–5,35 (m, 7 H); 7,20–7,35 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,76; 19,81; 19,84; 28,04; 40,79; 40,85; 40,89; 41,98; 42,11; 67,35; 67,57; 67,61; 67,63; 67,98; 70,81; 71,93; 80,91; 127,52; 127,63; 128,33; 138,51; 169,16; 169,24; 169,34; 170,52. LSI-MS: 851,5 (1,1, M⁺), 345,3 (3,6), 173,3 (12), 155 (55,6), 90,6 (56), 86,5 (17), 68,3 (100). Anal. ber. für C₄₂H₆₄O₁₇: C 60,55; H 7,56; gef.: C 60,54, H 7,60.

α-Hydrogen-*ω*-hydroxyocta { (R)-[oxy(1-oxobutan-1,3-diyl)] } (23). Die Debenzylierung erfolgte nach AAV 2 mit 10,0 g (11,7 mmol) *α*-(*tert*-Butyl)-*ω*-(benzyloxy)octamer und 1,0 g Pd/C in 200 ml DMF (4 h bei RT.). Sorgfältiges Trocknen bei 50°/0,05 Torr ergab 9,10 g *α*-(*tert*-Butyl)-*ω*-hydroxy-Octamer. Schwach gelber Feststoff, gemäss ¹H-NMR praktisch rein. Schmp. 87–88°. $[\alpha]_D = -7,5$ ($c = 1,02$, CH₂Cl₂). $[\alpha]_{365} = -12,3$ ($c = 1,02$, CH₂Cl₂). IR (KBr): 3600–3200 (br.), 2290w, 2970w, 1725vs, 1380m, 1280s, 1230m, 1130m, 1060m, 980m. ¹H-NMR (400 MHz): 1,2–1,3 (m, 24 H); 1,45 (s, 9 H); 2,30–2,65 (m, 16 H); 4,15–4,25 (m, 1 H); 5,20–5,40 (m, 7 H). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,77; 19,88; 22,51; 28,03; 40,80; 40,84; 41,99; 43,24; 64,38; 67,53; 67,63; 67,75; 67,98; 80,91; 169,17; 169,20; 169,34; 169,43; 172,03. LSI-MS: 785 (57, [M + Na]⁺), 707 (28), 345,1 (3,4), 259,1 (4,2), 173,3 (14), 155 (57), 86,7 (18), 68,4 (100).

Nach AAV 2 wurden 1,3 g (1,6 mmol) *α*-(*tert*-Butyl)-*ω*-hydroxy-Octamer in 70 ml EtOH umgesetzt (15 h bei RT.). Trocknen bei 50°/0,05 Torr (12 h) ergab 1,1 g (95%) 23 als weisser Feststoff. Die gesamte Menge wurde 2mal aus CH₂Cl₂/Pentan bei –20° umgefällt. Schmp. 100–101° (CH₂Cl₂/Pentan). $[\alpha]_D = +11,7$ ($c = 1,14$, CH₂Cl₂). IR (KBr): 3470m (br.), 2990m, 2970m, 3700–2400m (br.), 1730vs, 1380m, 1280s, 1230s, 1200s, 1140m, 1100m, 1060s, 980s. ¹H-NMR (400 MHz): 1,20–1,35 (m, 24 H); 2,4–2,7 (m, 16 H); 4,15–4,25 (m, 1 H); 5,15–5,40 (m, 7 H). ¹³C-NMR (100 MHz): 19,62; 19,71; 19,82; 19,84; 22,39; 40,40; 40,76; 40,82; 43,16; 64,45; 67,54; 67,66; 67,60; 67,74; 67,93; 169,09; 169,29; 169,32; 169,46; 169,55; 171,94; 172,84. LSI-MS: 1413 (< 1, [2M + H]⁺), 838,9 (2,6, [M + Cs]⁺), 729,1 (20, [M + Na]⁺), 707,1 (41, [M + H]⁺), 345 (16), 259 (19), 241 (17), 173,3 (32), 155 (70), 86,9 (39), 68,9 (100). Anal. ber. für C₃₂H₅₀O₁₇: C 54,38, H 7,13; gef.: C 54,34, H 7,12.

9. Octolid 6 durch Yamaguchi-Makrolactonisierung. Analog zur Makrolactonisierung nach Yamaguchi von 10 wurden 0,5 g (0,71 mmol) 23, 0,15 g (0,71 mmol), 2,6-Dichlorobenzoyl-chlorid und 0,1 g (1,3 mmol) Pyridin in 4 ml THF umgesetzt. Das so erhaltene Filtrat wurde innert 3,5 h zu 1,5 g 4-(Dimethylamino)pyridin in 150 ml Toluol getropft und 15 h bei RT. gerührt. Normaldruck-Chromatographie (Et₂O/Pentan 2:1) ergab 108 mg (22%) 6 als weisser Feststoff, der aus Et₂O/Pentan umkristallisiert wurde.

10. Kristallstrukturanalysen. Die Kristalldaten für die fünf Strukturen sind in Tab. 2 zusammengefasst. Die Messung der Reflexintensitäten des Tetrolids ent-2 und des Heptolids 5 erfolgte auf einem Enraf-Nonius CAD4, die des Triolids 14 und der Modifikation 1 des Octolids 6 auf einem Picker-Stoe, und die der Modifikation 2 von 6 auf einem Syntex-P2-Vierkreisdiffraktometer, jeweils unter Verwendung Graphit-monochromatisierter MoK_α-Strahlung ($\lambda = 0,7107$ Å). Alle Strukturen wurden mit direkten Methoden (SHELXS-86 [39]) gelöst und mit dem Programm SHELX76 [40] verfeinert.

Triolid rac-14: Die C- und O-Atome wurden anisotrop verfeinert, die H-Atome konnten aus der Differenzelektronendichte lokalisiert und isotrop verfeinert werden. Die Verfeinerung konvergierte unter den angegebenen Bedingungen bei einem R-Wert von 0,041. Die ResteElektronendichte in der Endverfeinerung betrug zwischen –0,19 und 0,19 eÅ^{–3}.

Tetrolid ent-2: Die C- und O-Atome wurden anisotrop verfeinert, die H-Atome isotrop. Die Verfeinerung konvergierte bei einem R-Wert von 0,026 (Gewichtung nach $1/\sigma^2(F)$). Die ResteElektronendichte in der Endverfeinerung betrug zwischen –0,16 und 0,11 eÅ^{–3}.

Heptolid 5: Die Kristalle von 5 waren von mässiger Qualität, die Reflexintensität fiel demzufolge mit steigendem θ -Winkel stark ab. In der ersten Phase der Verfeinerung zeigten einige Atome ungewöhnlich hohe Temperaturparameter und Anzeichen partieller Fehlordnung. In der Endphase der Verfeinerung mussten zwei C-Atome (C(14), C(16)) isotrop gehalten werden. Die H-Atome wurden isotrop – eingeschränkt auf 120% von $(U_{11} + U_{22} + U_{33})/3$ des korrespondierenden C-Atoms – nach dem 'riding'-Modell verfeinert. Die Verfeinerung konvergierte unter den angegebenen Bedingungen bei einem R-Wert von 0,066. Die ResteElektronendichte in der Endverfeinerung betrug zwischen –0,19 und 0,22 eÅ^{–3}.

Octolid 6, Modifikation 1 und 2: Die C- und O-Atome wurden anisotrop verfeinert. Die H-Atome wurden dem so erhaltenen Strukturmodell ein idealisierter Geometrie hinzugefügt und mit konstanten isotropen Temperaturfaktoren ($U = 0,08$) nach dem 'riding'-Modell verfeinert. Die Verfeinerung konvergierte unter den angegebenen Bedingungen bei einem R-Wert von 0,052 (Mod. 1) bzw. 0,044 (Mod. 2). Die ResteElektronendichte in der Endverfeinerung betrug zwischen –0,24 und 0,28 eÅ^{–3} (Mod. 1) bzw. –0,16 und 0,20 eÅ^{–3} (Mod. 2).

Die Darstellungen der hier beschriebenen Kristallstrukturen wurden mit den Programmen ORTEP [41] und MacMoMo [42] generiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, U. Brändli, P. Schnurrenberger, M. Przybylski, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 155.
- [2] D. Seebach, U. Brändli, H.-M. Müller, M. Dobler, M. Egli, M. Przybylski, K. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1704.
- [3] H.-M. Müller, M. Dobler, P. Zbinden, D. Seebach, *Chimia* **1991**, *45*, 376.
- [4] D. Seebach, H.-M. Müller, H. M. Bürger, D. A. Plattner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 443; *ibid. Int. Ed.* **1992**, *31*, 435.
- [5] D. Seebach, 'Program and Abstracts, 32nd National ACS Organic Chemistry Symposium', University of Minnesota, Minneapolis, June 16–20, 1991, p. 181–195.
- [6] H.-M. Müller, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 483; *ibid. Int. Ed.* **1993**, *32*, 477.
- [7] D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281.
- [8] M. Lemoigne, *Ann. Inst. Pasteur (Paris)* **1925**, *39*, 144; *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1926**, *8*, 770; *Ann. Inst. Pasteur (Paris)* **1927**, *41*, 148.
- [9] A. Steinbüchel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 1112.
- [10] 'International Symposium on Bacterial Polyhydroxyalkanoates ISBP 92', Göttingen, June 1–5, 1992, Programme und Abstracts, einschließlich Liste und Adressen der Teilnehmer; die Manuskripte der Vorträge und Poster wurden publiziert in: *FEMS Microbiol. Rev.* **1992**, *103*, 91.
- [11] P. Holmes, L. Wright, L. Collins, to *Imperial Chemical Industries PLC*, Eur. Pat. Appl. EP 52, 459 (CA: **1982**, *97*, 143 146 r).
- [12] a) R. Reusch, H. Sadoff, *J. Bacteriol.* **1983**, *156*, 778; b) R. Reusch, T. Hiske, H. Sadoff, *ibid.* **1986**, *168*, 553; c) R. Reusch, T. Hiske, H. Sadoff, R. Harris, T. Beveridge, *Can. J. Microbiol.* **1987**, *33*, 435; d) R. Reusch, H. Sadoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1988**, *85*, 4176; e) R. Reusch, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1989**, *191*, 377.
- [13] R. Reusch, A. W. Sparrow, J. Gardiner, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1123*, 33.
- [14] a) T. Tanio, T. Fukui, Y. Shirakura, T. Saito, K. Tomita, T. Kaio, S. Masamune, *Eur. J. Biochem.* **1982**, *124*, 71; Y. Shirakura, T. Fukui, T. Saito, Y. Okamoto, T. Narikawa, K. Koide, K. Tomita, T. Takemasa, S. Masamune, *Biochim. Biophys. Acta* **1986**, *880*, 46; b) I. Ohlson, J. M. Merrick, I. J. Goldstein, *Biochemistry* **1965**, *4*, 453.
- [15] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- [16] a) A. Shanzer, J. Libmann, F. Frolow, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7339; b) A. Shanzer, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1983**, *92*, 411.
- [17] J. Gilbert, T. Kelly, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 449.
- [18] a) A. Shanzer, J. Libman, F. Frolow, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 60; b) s. auch B. Dietrich, P. Viout, J. M. Lehn, 'Macrocyclic Chemistry', Verlag Chemie, Weinheim, 1993, Kap. 3.3.3 und dort zit. Lit.
- [19] T. B. Grindley, R. Thangarasa, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1364.
- [20] J. C. Pommer, E. Mendes, J. Valade, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, C 19.
- [21] R. Breitschuh, D. Seebach, *Chimia* **1990**, *44*, 216.
- [22] V. Prelog, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2288; H. Gerlach, J. A. Owtchinnikow, V. Prelog, *ibid.* **1964**, *47*, 2294.
- [23] S. Roelens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1617; L. Mandolini, G. Montando, S. Roelens, E. Scamporrino, D. Vitalini, *Macromolecules* **1989**, *22*, 3275; G. Ercolani, L. Mandolini, P. Mencarelli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3901.
- [24] D. Seebach, A. K. Beck, R. Breitschuh, K. Job, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 39.
- [25] T. B. Karpishin, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 486; *ibid. Int. Ed.* **1992**, *31*, 466; T. B. Karpishin, T. M. Dewey, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1842.
- [26] 'Handbook of Chemistry and Physics', 60th edn., CRC Press, Boca Raton–Ann Arbor–London–Tokyo, 1979.
- [27] M. J. S. Dewar, E. G. Zebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- [28] J. M. Riveras, E. B. Wilson, *J. Chem. Phys.* **1967**, *46*, 4605.
- [29] a) P. K. Weiner, P. A. Kollmann, *J. Comput. Chem.* **1981**, *2*, 287; b) U. C. Singh, P. K. Weiner, J. W. Caldwell, P. A. Kollmann, 'AMBER (UCSF Version 3.0)', Dept. Pharmaceutical Chemistry, University of California, San Francisco, 1986.
- [30] S. J. Weiner, P. A. Kollmann, D. T. Nguyen, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 230.
- [31] G. N. Ramachandran, C. Ramakrishnan, V. Sasisekharan, *J. Mol. Biol.* **1963**, *7*, 95.

- [32] W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1547.
- [33] a) M. Yokuchi, Y. Chatani, H. Tadokoro, K. Teranishi, H. Tani, *Polymer* **1973**, *14*, 267; b) J. Cornibert, R. H. Marchessault, *J. Mol. Biol.* **1972**, *71*, 735; J. Cornibert, R. H. Marchessault, *Macromolecules* **1975**, *8*, 296; c) S. Brückner, S. V. Meille, L. Malpezzi, A. Cesaro, L. Navarini, R. Tombolini, *ibid.* **1988**, *21*, 967.
- [34] W. J. Orts, R. H. Marchessault, T. L. Blum, G. K. Hamer, *Macromolecules* **1990**, *23*, 5368.
- [35] F. G. Riddell, D. Seebach, H.-M. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 915.
- [36] D. Seebach, H. M. Bürger, D. A. Plattner, R. Nesper, T. Fässler, *Helv. Chim. Acta*, zur Veröffentlichung eingereicht; H. M. Bürger, D. Seebach, *ibid.*, zur Veröffentlichung eingereicht.
- [37] M. V. Metanowski, 'Compendium of Macromolecular Nomenclatur', Blackwell Scientific Publications, London, 1991; IUPAC Commission on Macromolecular Nomenclature, *Pure Appl. Chem.* **1976**, *48*, 373.
- [38] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 495.
- [39] G. M. Sheldrick, 'SHELX-86, Program for the Solution of Crystal Structures', University of Göttingen, 1986.
- [40] G. M. Sheldrick, 'SHELX-76, Program for Crystal Structure Determination', University of Cambridge, 1976.
- [41] C. K. Johnson, 'ORTEP II', Oak Ridge National Laboratory, Report ORNL-5138, Oak Ridge, Tennessee 37830, U. S. A., 1976.
- [42] M. Dobler, 'MacMoMo II – Molecular Modeling Program', Laboratory of Organic Chemistry, ETH-Zürich, 1992.