

Der zeitliche Verlauf der Photoreaktion von (2) mit $(1) \cdot \text{Ag}^+$ wurde mit der Laser-Photolysetechnik untersucht. Das Cyanin (2) wurde mit einem 15 ns-Lichtpuls eines Nd-Lasers angeregt; dadurch bewirkte Änderungen im Absorptionsverhalten der Lösung wurden durch kinetische Spektroskopie registriert (Abb. 2). Bei 500 nm zeigt sich eine irreversible Ausbleichung, während bei 415 nm eine stabile Absorption produziert wird. Beide Vorgänge finden noch während des Laserblitzes statt. Das Spektrum nach 15 ns stimmt mit dem durch Stationärphotolyse erhaltenen überein.

Diese Beobachtungen können mit der Einelektronenreduktion der komplexierten Silber-Ionen erklärt werden:



wobei $(2)^*$ den angeregten Zustand des Cyanins bedeutet. Das Absorptionsspektrum in Abbildung 1 wird Silber-Atomen zugeschrieben, die durch den makrocyclischen Liganden (1) stabilisiert sind. Das Spektrum kann mit dem Spektrum einzelner Silber-Atome verglichen werden (Matrixisolationsspektroskopie)^[5]. Anscheinend wird Ag^0 in unserem System durch Einlagerung in den Kronenether (1) an der Aggregation gehindert.

Die photoinduzierte Reduktion von Ag^+ gelang uns auch mit anderen Donoren als (2), z. B. Porphyrinen, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ und Pyren^[6]. In allen diesen Fällen wurde keine Rückreaktion zwischen oxidiertem Donor und Ag^0 beobachtet. Offenbar wird der Donor aus der Micelle durch elektrostatische Wechselwirkung ausgestoßen, bevor die Rückübertragung des Elektrons stattfinden kann^[7]. Der Wiedereintritt des Donor-Kations aus der wäßrigen Phase in die Micelle wird durch die abstoßende Oberflächenladung verhindert. Wir schließen daraus, daß der makrocyclische Ligand (1) bei der photoinduzierten Reduktion von Ag^+ zu Silber-Atomen einen dreifachen Zweck erfüllt: (1) ermöglicht eine hohe lokale Konzentration des Acceptors Ag^+ und damit eine drastische Beschleunigung der Vorwärtsreaktion und Erhöhung der Ausbeute. (1) stabilisiert die Silber-Atome und verhindert schließlich durch die mikroskopische elektrostatische Barriere (Lipid/Wasser-Grenzfläche) den Rücktransfer der Elektronen.

Die quantitative Umwandlung von $(1) \cdot \text{Ag}^+$ in $(1) \cdot \text{Ag}^0$ gelingt z. B. auch mit NaBH_4 als Reduktionsmittel. Das Spektrum des erhaltenen Produktes stimmt mit dem in Abbildung 1 überein. Der Komplex $(1) \cdot \text{Ag}^0$ hat reduzierende Eigenschaften; Acceptoren wie Cu^{2+} und $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ reoxidieren ihn quantitativ zu $(1) \cdot \text{Ag}^+$.

Der Redoxprozeß kann auch elektrochemisch durchgeführt werden. An Quecksilber wird eine reversible Kathodenwelle mit einem Halbwellenpotential von etwa 0.1 V (NHE) beobachtet^[8]. Die Elektrolyse bei einem Potential von -0.5 V ergibt eine Spezies mit dem gleichen Absorptionsspektrum wie in Abbildung 1.

Es ist interessant, daß das Standardpotential des Redoxpaars Ag^+/Ag^0 , berechnet aus dem Elektrodenpotential und der Sublimationsenergie von Ag, -1.25 V beträgt. Daraus ergibt sich eine Komplexierungskonstante von 10^{21} für Ag-Atome mit dem makrocyclischen Liganden (1). Wahrscheinlich beruht die drastische Zunahme der Stabilität des Komplexes auf der beträchtlichen Größenzunahme von Ag⁺ bei der Reduktion zu Ag⁰.

Eingegangen am 30. Mai 1979 [Z 270]

[1] M. Cinquini, F. Montanari, P. Tundo, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 393; J. Le Moigne, P. Gramain, J. Simon, J. Colloid Interface Sci. 60, 565 (1977); Y. Moroi, E. Promauro, M. Grätzel, E. Pelizzetti, P. Tundo, ibid. 64, 341 (1974).

[2] M. Cinquini, P. Tundo, Synthesis 1976, 516.

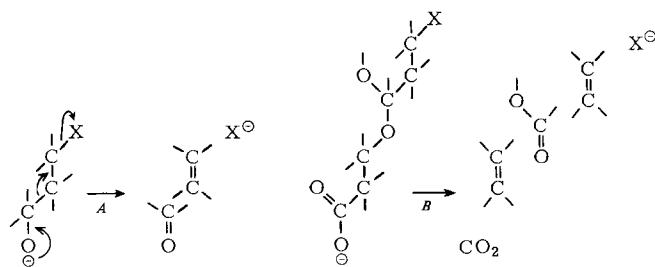
[3] Bindung von Metall-Ionen an stickstoffhaltige Kronenether siehe z. B. J. M. Lehn, J. P. Sauvage, B. Dietrich, J. Am. Chem. Soc. 92, 2916 (1970); H. K. Frensdorf, ibid. 93, 600 (1971).

- [4] R. Humphry-Baker, M. Grätzel, R. Steiger, J. Am. Chem. Soc., im Druck.
 [5] W. Schulze, H. N. Becker, H. Abe, Chem. Phys. 35, 177 (1978).
 [6] R. Humphry-Baker, M. Grätzel, J. Am. Chem. Soc., im Druck.
 [7] Ch. Wolff, M. Grätzel, Chem. Phys. Lett. 52, 542 (1977).
 [8] A. Delay, unveröffentlicht.

Ein fragmentativer Zugang zu Makroliden: (5-E, 8-Z)-6-Methyl-5,8-undecadien-11-olid^[**]

Von Daniel Sternbach, Masayuki Shibuya, Fritz Jaisli, Marco Bonetti und Albert Eschenmoser^[*]

Die Spaltung von Kohlenstoff-Einfachbindungen nach dem allgemeinen Schema A^[11] hat sich als leistungsfähiges Prinzip des Umbaus von Kohlenstoffgerüsten erwiesen und ist heute in der Gruppe der heterolytischen Fragmentierungen^[2] die Reaktion mit dem wohl größten präparativen Potential. Spezifische Anwendungen hat der Reaktionstyp insbesondere bei der Synthese cyclischer Verbindungen mittlerer Ringgröße gefunden^[3]. Hier beschreiben wir am Beispiel der Titelverbindung das Prinzip eines Zugangs zu ungesättigten Makroliden^[4] mit einer decarboxylativen Doppelfragmentierung des Typs B als Schlüsselschritt.



Erhitzt man die kristallinen diastereomeren Amidiniumsalze (1) und (2) je 3 min unter Argon auf ihren Schmelzpunkt, so bilden sich unter stürmischer CO_2 -Entwicklung in einheitlicher Reaktion das gleiche Lacton (3) und das Amidinium-tosylat (4) (Schema 1). Die Edukte sind – wie das Formelbild (5a) für das Anion des *trans*-Isomers (1) verdeutlicht – für eine Doppelfragmentierung prädestiniert: In (5a) ist die zentrale C–C-Brücke antiperiplanar^[5,3c] sowohl zur äquatorialen Tosylatgruppe als auch zu zwei „äquatorialen“ Elektronenpaar- sp^3 -Achsen der Acetalgruppe^[6], und die äquatoriale Carboxylatgruppe ist antiperiplanar zu einer der beiden Acetalbindungen. Daß der Gesamtprozeß zumindest zweistufig, d. h. über das entsprechende bicyclische Dioxoniumion als Zwischenprodukt verläuft, ist sehr wahrscheinlich: Die Reaktionsebenen der beiden Fragmentierungsschritte liegen ohnehin schief zueinander.

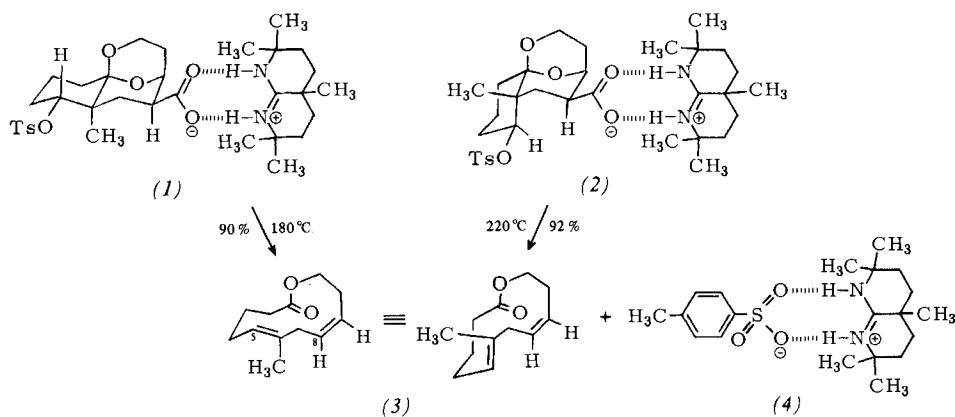
(1) und (2) wurden nach Schema 2 erhalten: Aus β -Trityloxypropionaldehyd^[7] ist durch Kondensation mit α -Lithioacroleindiethylacetal^[8] 2-(1-Hydroxy-3-trityloxypropyl)acrolein (6) leicht zugänglich. (6) läßt sich in guter Ausbeute an 2-Methyl-1,3-cyclohexandion anlagern, wobei das Michael-Addukt als Gemisch diastereomerer Halbacetale des Typs (7) (mit obligater Bootkonformation des einen Ringes!) entsteht. Oxidation von (7) mit Natriumperiodat und katalytischer Menge Rutheniumdioxid erzeugt ein Gemisch diastereomerer Lactone, das 86% des (kristallisierbaren) Lactons (8) enthält^[9]. (8) läßt sich durch säurekatalysierte Methano-

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, Dr. D. Sternbach, dipl. Ing.-Chem. F. Jaisli, dipl. sc. nat. M. Bonetti

Organisch-chemisches Laboratorium der ETH
Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

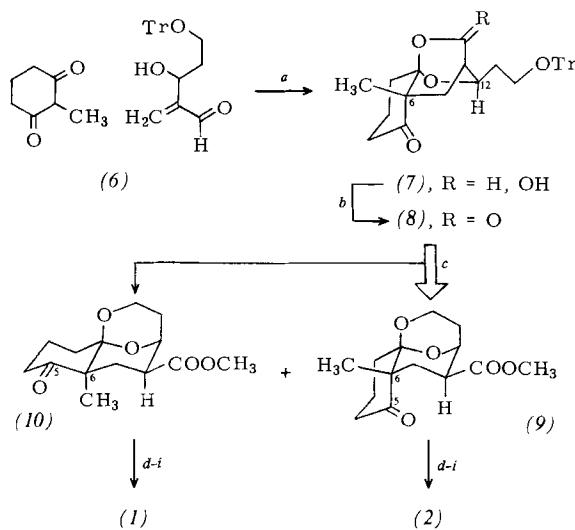
Prof. Dr. M. Shibuya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University
Tokushima (Japan)

[**] 14. Mitteilung über Synthetische Methoden. Diese Arbeit wurde aus dem Jubiläumsfond der ETH Zürich unterstützt. D. S. dankt dem Schweizerischen Nationalfonds für ein Postdoktoratsstipendium. Orientierende Vorversuche hat Dr. M. Jung durchgeführt – 13. Mitteilung: [13].



Schema 1. Die Ausbeuten beziehen sich auf analytisch reines Produkt.

lyse mit hoher Ausbeute in die kristallinen Ketoacetalester (9) und (10) umwandeln. Bei überwiegend kinetischer Kontrolle (0.05 Äquiv. TsOH in Methanol, 60 °C, 3 h) entstehen (9) und (10) im Verhältnis von ca. 1:2, unter energischeren Bedingungen (0.3 Äquiv. TsOH, 7 h) im Verhältnis ca. 5:1. Die Struktur der *trans*-Verbindung (10) ($F_p = 123^\circ\text{C}$) ist röntgenographisch gesichert^[11].



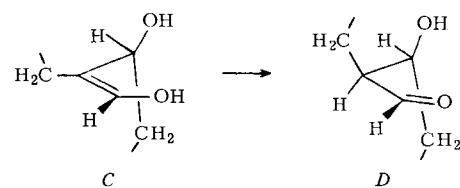
Schema 2 [10]. Die Ausbeuten beziehen sich auf analytisch reines Produkt.
 a: $(C_2H_5)_2N \cdot i\text{-BuOH}$, 20 °C (77%). – b: $NaIO_4$, RuO_2 , CCl_4/H_2O , 20 °C (69%). – c: $TsOH$, CH_3OH , 60 °C [72% (9) + 13% (10)]. – d: 4 N KOH, Dioxan, CH_3OH , 20 °C. – e: Li, NH_3 , –33 °C. – f: CH_2N_2 , Ether, CH_3OH [81% Hydroxyacetalester bez. auf (9)]. – g: $TsCl$, Pyridin, 20 °C (90%). – h: 4 N KOH, Dioxan, CH_3OH , 20 °C (91%). – i: 3,3,6,9,9-Pentamethyl-2,10-diaza-bicyclo[4.4.0]dec-1-en [13], CH_2Cl_2 [96% (2)].

Die Struktur des Fragmentierungsprodukts (3) ist in Einklang mit den analytischen Daten (vgl. Tabelle 1). Die Zuordnung der Z-Konfiguration für die Doppelbindung $C^8=C^9$ stützt sich auf die $^1\text{H-NMR}$ -Kopplungskonstante der beiden Vinylprotonen (10.8 Hz; vgl. ^[12a]), während die E-Konfiguration für die Doppelbindung $C^5=C^6$ aus der üblichen Interpretation stereospezifisch ablaufender Fragmentierungen^[3c, 2c] folgt. Leichte Kristallisierbarkeit sowie günstiges Löslichkeits- und Schmelzverhalten der Salze sind der Grund für die Verwendung des besonderen bicyclischen

Tabelle 1. Analytische Daten von (3) [10]. (3) ist unter Normalbedingungen flüssig.

$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$, 360 MHz): $\delta = 1.63$ (s/3H/CH₃ an C-6), 1.82–1.90 (m/2H/H₂C-3), 2.07–2.18 (m/4H/H₂C-2 und H₂C-4), 2.34–2.42 (m/2H/H₂C-10), 2.64 (d/J = 8Hz/2H/H₂C-7), 4.17–4.21 (m/2H/H₂C-11), 5.09 (t/1H/J = 7 Hz mit Feinkopplung/HC-5), 5.51–5.61 (m/1H/HC-9), 5.71–5.80 (m/1H/HC-8). Entkopplungen: 2.38–5.56 (d/J = 11.2 Hz) und 4.19 (s), 2.64–5.76 (d/J = 10.7 Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($CDCl_3$, 25 MHz): $\delta = 16.1$ (q), 24.0 (t), 27.4 (t), 28.0 (t), 34.1 (t), 36.3 (t), 63.9 (t), 122.7 (d), 128.9 (d), 129.4 (d), 136.7 (s), 174.4 (s). – IR ($CHCl_3$): u. a. 1722 (scharf) cm^{-1} . – MS (200 °C): u. a. $m/e = 195$ (5%), 194 (44%, M^+), 93 (100%).

Amidins^[13] in (1) und (2). An die Verwendung dieses Amidins gebunden sind die Einfachheit des experimentellen Vorgehens sowie die hohen Ausbeuten, nicht aber die Fragmentierbarkeit der Tosyloxycarbonsäuren an sich.



Der Aufbau von tricyclischen Fragmentierungssedukten auf dem hier gezeigten Weg (siehe Schema 2) ist relativ einfach und strukturell recht variationsfähig^[12]. Entscheidend für das Gelingen ist der sterische Verlauf der Enol(oder Enolat)-Protonierung nach der Michael-Addition von Methylcyclohexandion an (6); die Protonierung muß im Sinne C → D verlaufen, damit in (9) und (10) als Vorstufen von (2) bzw. (1) die Carboxyfunktion äquatorial zu liegen kommt. Dieser erwünschte sterische Verlauf der Reaktion überwiegt. Eine zur Hydroxygruppe antiperiplanar verlaufende C-Protonierung ist ein möglicher Grund hierfür (vgl. D).

Eingegangen am 3. Mai 1979 [Z 255a]

- [1] A. Eschenmoser, A. Frey, *Helv. Chim. Acta* 35, 1660 (1952).
- [2] a) C. A. Grob, W. Baumann, *Helv. Chim. Acta* 38, 594 (1955); b) C. A. Grob, *Experientia* 13, 126 (1957); c) C. A. Grob, P. Schiess, *Angew. Chem.* 79, 1 (1967); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6, 1 (1967); c) C. A. Grob, *ibid.* 81, 543 (1969) bzw. 8, 535 (1969).
- [3] a) G. Stork, H. K. Landesmann, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5129 (1956); b) P. S. Wharton, *J. Org. Chem.* 26, 4781 (1961); c) P. S. Wharton, G. A. Hugel, *ibid.* 30, 234 (1965); d) P. S. Wharton, Y. Sumi, R. A. Kretchmer, *ibid.* 30, 234 (1965); e) E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Hota, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 362 (1963).

- (1963); 86, 485 (1964); *G. Ohloff, J. Becker, K. H. Schulte-Elte*, *Helv. Chim. Acta* 50, 705 (1967); *A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff*, *ibid.* 50, 708 (1967); *D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff, A. Eschenmoser*, *ibid.* 54, 2896 (1971); *A. Fischli, Q. Branca, J. Daly*, *ibid.* 59, 2442 (1976).
- [4] Übersicht: *S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran*, *Angew. Chem.* 89, 602 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 585 (1977); *K. C. Nicolaou*, *Tetrahedron* 33, 683 (1977); *Th. G. Back*, *ibid.* 33, 3041 (1977).
- [5] *G. Gamberi, H. Schinz, A. Eschenmoser*, *Helv. Chim. Acta* 37, 964 (1954); *A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni*, *ibid.* 38, 1890 (1955).
- [6] *P. Deslongchamps*, *Tetrahedron* 31, 2463 (1976).
- [7] $F_p = 101^\circ\text{C}$; dargestellt durch Oxidation von 3-Trityloxy-1-propanol ($F_p = 120^\circ\text{C}$) mit Pyridinium-chlorochromat [vgl. *M. Bonetti*, Dissertation Nr. 6360, ETH Zürich 1979, S. 122]. Die Synthese des Aldehyds ist von Dr. R. K. Müller und S. Baumberger (ETH) ausgearbeitet worden.
- [8] *J. Ficini, J. C. Depezay*, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4797; *J. C. Depezay, Y. Le Merer*, *ibid.* 1974, 2751; 1978, 2865.
- [9] HPL-chromatographisch aus der Mutterlauge von (8) isoliert: (8a), $F_p = 142^\circ\text{C}$ (11%), epimer zu (8) an C-12; (8b), $F_p = 183^\circ\text{C}$ (2%), zusätzlich epimer an C-6. Die Konfigurationszuordnung für (8) stützt sich auf die Überführbarkeit von (8) in (9) und (10) [bei (8a) und (8b) nicht möglich]. Die *cis*-Ringverknüpfung für (8) folgt aus der Beobachtung, daß Reduktion von (8) mit NaBH_4 , methanolytische Umacetalisierung und anschließende

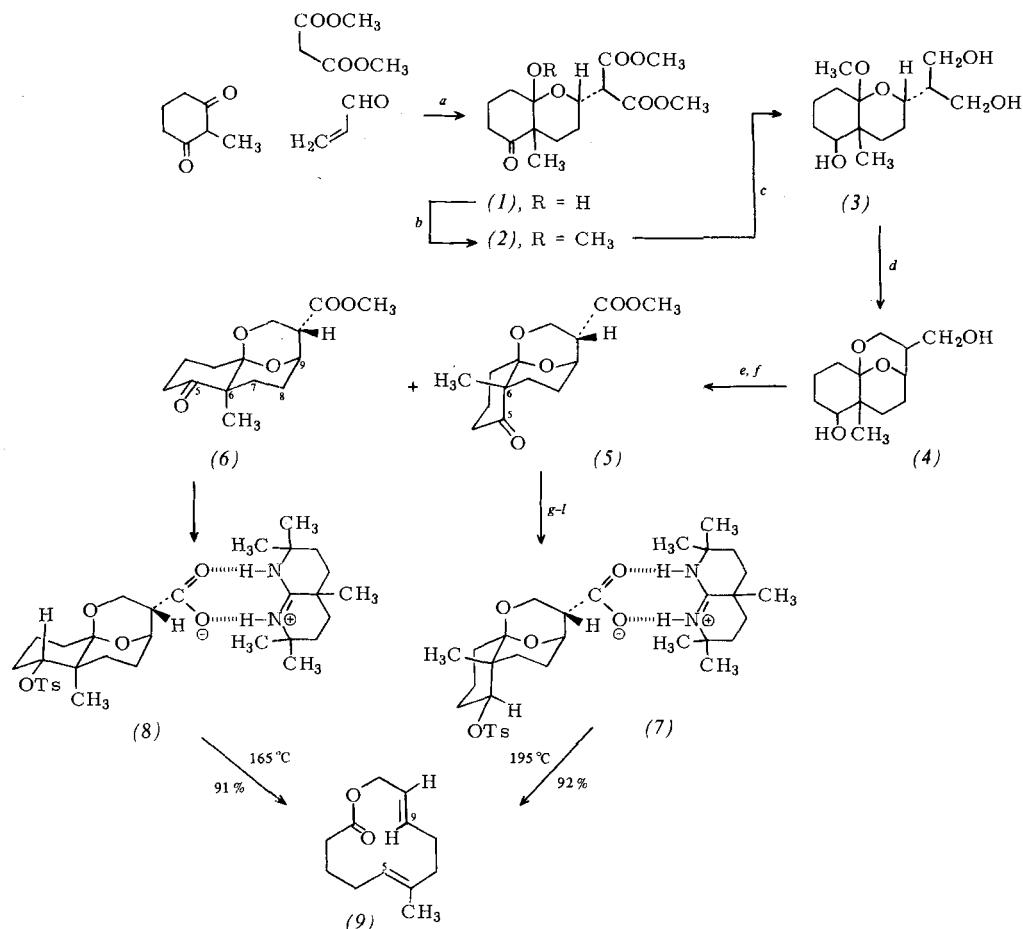
xyacetalester mit axialer Hydroxygruppe [vgl. [12b], dort (9)]. Wir danken Prof. Dunitz für die freundliche Erlaubnis, diese Ergebnisse hier verwenden zu dürfen (vgl. auch [12a]).

- [12] a) *M. Shibuya, F. Jaisli, A. Eschenmoser*, *Angew. Chem.* 91, 672 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, Nr. 8 (1979); b) *F. Jaisli, D. Sternbach, M. Shibuya, A. Eschenmoser*, *ibid.* 91, 673 (1979) bzw. 18, Nr. 8 (1979); c) *N. R. A. Beeley, P. R. Jenkins, V. G. Matassa, M. Bonetti*, unveröffentlicht.
- [13] *F. Heinzer, M. Soukup, A. Eschenmoser*, *Helv. Chim. Acta* 61, 2851 (1978).

Ein fragmentativer Zugang zu Makroliden: (5-E, 9-E)-6-Methyl-5,9-undecadien-11-olid^{***}

Von *Masayuki Shibuya, Fritz Jaisli und Albert Eschenmoser*^{**}

Das Prinzip der Synthese ungesättigter Makrolide durch decarboxylative Doppelfragmentierung^[1] bietet grundsätzlich die Möglichkeit, durch Änderung der Lage der beiden Reaktionsgruppen Tosylat und Carboxylat im Edukt die Position der C-C-Doppelbindungen im Makrolidring gezielt



Schema 1. a: CH_3OH , Spur NaOCH_3 , 50°C ; $\text{CH}_2(\text{COOCH}_3)_2$, 65°C [60% (1), $F_p = 125^\circ\text{C}$]. – b: TsOH , CH_3OH , 65°C . – c: LiAlH_4 , Ether, 20°C . – d: TsOH , Benzol, Molekularsieb, 80°C . – e: Pyridiniumchlorochromat, NaOAc , CH_2Cl_2 , 20°C . – f: KMnO_4 , verd. NaOH , 20°C , anschließend CH_2N_2 , CH_3OH [15% (5), $F_p = 126^\circ\text{C}$, und 5% (6), $F_p = 92^\circ\text{C}$; Ausb. bez. auf (1)]. – g: 4 N KOH , Dioxan, CH_3OH , 20°C . – h: Li , CH_3N_2 , -33°C , anschließend CH_2N_2 , CH_3OH [80% Hydroxyacetalester aus (5)]. – i: TsCl , Pyridin, 20°C . – k: 4 N KOH , Dioxan, CH_3OH , 20°C . – l: 3,3,6,9,9-Pentamethyl-2,10-diazabicyclo[4.4.0]dec-1-en (F. Heinzer, M. Soukup, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 61, 2851 (1978)), CH_2Cl_2 [82% (7), $F_p = 193^\circ\text{C}$].

Tosylierung in 48% Ausbeute den *cis*-Tosyloxyacetalmethylester [entsprechend (2)] ergab, *trans*-verknüpfte Ringe hätten zum (1) entsprechenden Derivat führen müssen [10].

[10] Die Zwischenprodukte wurden durch Elementaranalyse und spektroskopisch (IR, ^1H - und ^{13}C -NMR, MS) charakterisiert [experimentelle Details: F. Jaisli, geplante Dissertation, ETH Zürich].

[11] G. Procter, F. Nesmé, J. D. Duniz, noch unveröffentlicht. – Nach dieser Kristallstrukturanalyse liegt der 1,3-Dioxanring von (10) in Bootkonformation vor [analog Formelbild (5b)]. Gleiches gilt für den entsprechenden Hydro-

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, dipl. Ing.-Chem. F. Jaisli
Organisch-chemisches Laboratorium der ETH
Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Prof. Dr. M. Shibuya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University
Tokushima (Japan)

[**] 15. Mitteilung über Synthetische Methoden. Diese Arbeit wurde aus dem Jubiläumsfond der ETH Zürich unterstützt. – 14. Mitteilung: [1].