

- (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. Gamboni, 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-Triptyloxy-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. Picini, 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

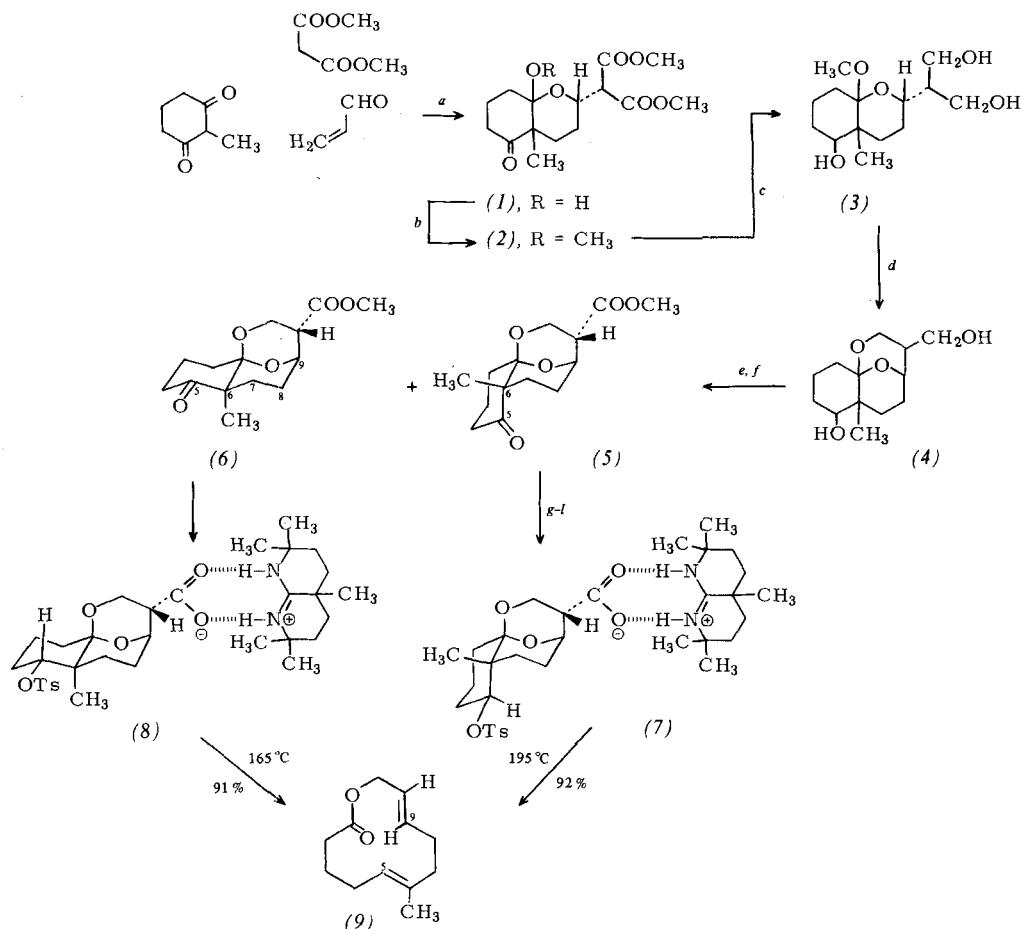
xyacetalester mit axialer Hydroxygruppe [vgl. [12b], dort (9)]. Wir danken Prof. Duniz für die freundliche Erlaubnis, diese Ergebnisse hier verwenden zu dürfen (vgl. auch [12a]).

- [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, Natriumacetat, 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, NH_3 , -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. Nesm  , J. D. Duniz, noch unveröffentlicht. – Nach dieser Kristallstrukturanalyse liegt der 1,3-Dioxanring von (10) in Bootkonformation vor [analog Formelbild (5b)]. Gleches 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].

zu variieren. Hier berichten wir über die Realisierung einer dieser Möglichkeiten.

Durch Michael-Addition von Acrolein an 2-Methyl-1,3-cyclohexandion in Methanol in Gegenwart einer katalytischen Menge Natriummethoxid und direkt anschließende Kondensation mit Malonsäuredimethylester im gleichen Reaktionsmedium erhält man in 60% Ausbeute einen kristallinen Ketoacetaldehyd (1) [1] (Schema 1). Schutz der Halbacetalgruppierung gegen Reduktion durch Methanolysse, erschöpfende LiAlH₄-Reduktion des Ketoacetals (2), intramolekulare Umacetalisierung des Gemisches der diastereomeren Trihydroxyacetale (3) sowie Oxidation und Veresterung von (4) ergeben ein chromatographisch trennbares 3:1-Gemisch der kristallinen Ketoacetalester (5) und (6). Für die Herstellung von (5) und (6) in reiner Form braucht ab (1) keines der intermediären Diastereomerengemische gereinigt zu werden [Ausbeute bezogen auf (1) 20%]^[1]. Die Konfigurationszuordnung für die Ringverknüpfung in (5) und (6) beruht auf konfigurationsspezifischen Unterschieden in den ¹³C-NMR-Spektren^[4] sowohl der beiden Ketoacetalester als auch der entsprechenden Hydroxyderivate^[5]; parallel laufende Unterschiede finden sich in der isomeren Modellreihe^[1], wo sich die Konfigurationszuordnung auf Röntgen-Strukturanalysen stützt^[6]. Schlüsselschritt in stereochemischer Hinsicht ist die Umacetalisierung (3) → (4); hier erwarten wir, daß die thermodynamische Kontrolle dieser Stufe unter den beiden diastereotopen Hydroxymethylgruppen so selektiviert, daß die freibleibende (in (5) und (6) sowie (7) und (8) als Carboxylatgruppe erscheinende) Hydroxymethylgruppe eine äquatoriale Lage besetzen kann. Dies entspricht der *endo*-Konfiguration, wenn der 1,3-Dioxanring (wie ursprünglich erwartet^[7]) in der Sesselform vorliegt, hingegen der *exo*-Form [vgl. (5) und (6)], falls der Ring die Bootkonformation vorzieht. Nach Röntgen-Strukturanalysen von Dunitz et al.^[6] bevorzugt der 1,3-Dioxanring in den isomeren Ketoacetalestern^[1] die Bootkonformation. Daher ist für die Carboxyfunktion die *exo*-Konfiguration im Sinne der Formelbilder (5) und (6) wahrscheinlich; diese Zuordnung ist mit den ¹H-NMR-Daten^[8] und vor allem mit dem stereochemischen Ergebnis der Fragmentierung zu (9) vereinbar (vgl. Schemata 1 und 2).

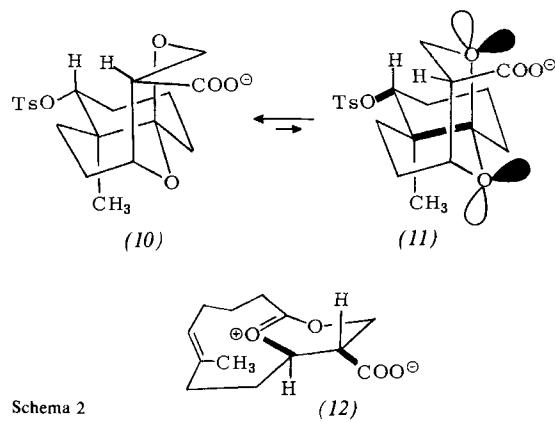


Tabelle 1. Analytische Daten von (9) (experimentelle Details siehe [3]). (9) ist unter Normalbedingungen flüssig.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ = 1.49 (s/3H/CH₃ an C-6), 1.77–1.86 (m/2H/H₂C-3), 2.06–2.11 (m/6H/H₂C-4, H₂C-7, H₂C-8), 2.21–2.24 (m/2H/H₂C-2), 4.48 (d/J = 7.4 Hz/2H/H₂C-11), 4.98 (t/J = 7.4 Hz/1H/HC-5), 5.42 (dt/J = 15.3 und 7.4 Hz/1H/HC-10), 5.67–5.76 (m/1H/HC-9); Entkopplungen: 4.48 ppm → 5.42 (d/J = 15.1 Hz), 2.09 → 5.73 (d/J = 15.5 Hz), 4.98 (doubletoides s/J = 1.2 Hz) und 1.49 (d/J = 1.2 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 25 MHz): δ = 14.8 (q), 24.5 (t), 28.7 (2t), 35.4 (t), 39.5 (t), 62.8 (t), 125.3 (d), 127.5 (d), 132.5 (s), 139.1 (d), 173.4 (s). – IR (CHCl₃): u. a. 1727 (scharf), 1670 w cm⁻¹. – MS (200 °C): m/e = 195 (3%), 194 (15%, M⁺), 140 (100%).

Die aus (5) und (6) hergestellten Amidiniumcarboxylate (7) und (8) ergeben bei 1 min Schmelzen die Titelverbindung (9) in stereochemisch einheitlicher Form (siehe Tabelle 1). Die ¹H-NMR-Kopplungskonstante für die beiden benachbarten Vinylprotonen beträgt 15.5 Hz^[9]. Dies entspricht – wie Schema 2 für das Anion des *trans*-Eduktes (8) erläutert – der *exo*-Anordnung der Carboxyfunktion in (7) und (8). Von den beiden Eduktkonformationen (10) und (11) genügt (11) den stereoelektronischen Anforderungen^[10] des ersten Fragmentierungsschritts. Das (schematisierte) Konformationsbild (12) des intermediären Zwitterions macht deutlich, wie diese Konfiguration der Carboxylatgruppe im zweiten Fragmentierungsschritt zur *E*-Konfiguration der C⁹–C¹⁰-Doppelbindung führen kann^[11].

Eingegangen am 3. Mai 1979 [Z 255 b]

- [1] D. Sternbach, M. Shibuya, F. Jaisli, M. Bonetti, A. Eschenmoser, Angew. Chem. 91, 670 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, Nr. 8 (1979).
- [2] Vermutlich das *cis*-Diastereomer. vgl. Isomerenpaar (5) und (6).
- [3] In Vorarbeiten sind die meisten dieser Zwischenprodukte isomerenfrei isoliert und charakterisiert worden [F. Jaisli, geplante Dissertation, ETH Zürich].
- [4] ¹³C-NMR-Signale siehe [5], dort Tabelle 1.
- [5] F. Jaisli, D. Sternbach, M. Shibuya, A. Eschenmoser, Angew. Chem. 91, 673 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, Nr. 8 (1979).
- [6] G. Procter, F. Nesme, J. D. Dunitz, noch unveröffentlicht; vgl. [1], dort Fußnote [11].
- [7] M. Dobler, J. D. Dunitz, Helv. Chim. Acta 47, 695 (1964); W. A. C. Brown, J. Martin, G. A. Sim, J. Chem. Soc. 1965, 1844.
- [8] Durch Entkopplungsexperimente ermittelte ¹H-NMR-Kopplungskonstanten: (5): H(C-9) 4.47 H(C-8) 2.87, J_{x,y} = 4 Hz; H(C-8)/H₂(C-7), J_{x,z} = 10 und 8 Hz; entsprechende Werte für (6): 4.45/2.90, J_{x,y} = 4 Hz; J_{x,z} = 11.5 und 8 Hz.
- [9] Die Konfigurationszuordnung wurde durch methanolysche Öffnung des Lactonringes, Oxidation der endständigen Hydroxygruppe zur α,β-ungesättigten Aldehydgruppe (Kopplungskonstante zwischen benachbarten olefinischen Protonen: 15.3 Hz) und Rückreduktion zum Alkohol [Zn(BH₄)₂] bestätigt.
- [10] P. Deslongchamps, Tetrahedron 31, 2463 (1976).
- [11] Der Zusammenhang zwischen *E*-Konfiguration der C⁹–C¹⁰-Doppelbindung in (9) und *exo*-Konfiguration der Carboxylatgruppe in (7) und (8) ist allerdings nur dann eindeutig, wenn die Produktbildung keine [3,3]-sigmatrope Äquilibrierung der allylischen Lactongruppe (via 10gliedrigem Ring) einschließt. In analogen Fällen mit 12- und 14gliedrigem Ring konnten wir bei 220 °C keine thermische Äquilibrierung dieser Art beobachten, wohl aber bei 400 °C; P. R. Jenkins, N. Beeley, unveröffentlicht.

Sterischer Verlauf der Reduktion von Ketoacetalestern mit Alkalimetallen in flüssigem Ammoniak^[**]

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

Als ergiebigstes Verfahren, um ausgehend von den beiden *cis*-Ketoacetalestern (1)^[1a] und (4)^[1b] zu den Hydroxyacetalestern (2) bzw. (5) zu gelangen, erwies sich die Reaktionsfolge Esterhydrolyse mit Kaliumhydroxid in Wasser/Methanol/Dioxan bei ca. 20 °C, Reduktion der rohen Ketoacetalcarbonsäuren mit ca. 5 Äquivalenten Lithium in flüssigem Ammoniak/Tetrahydrofuran bei –33 °C (Reaktionsabschluß durch Zugabe von festem NH₄Cl) und Rückverestierung mit Diazomethan in Methanol. Säulenchromatographische Trennung der Produkte lieferte neben kleinen Mengen Ausgangsmaterial die Hydroxyacetalester (2) bzw. (5) mit äquatorialer Hydroxygruppe in Ausbeuten von 81 bzw. 80% und (erwartungsgemäß^[2]) nur Spuren der axialen Epimere (3) bzw. (6)^[3] (vgl. Schema 1).

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

[**] 16. Mitteilung über Synthetische Methoden. – 15. Mitteilung: [1b].