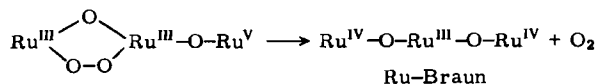
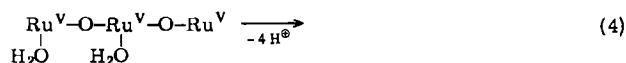
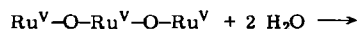
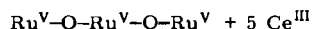
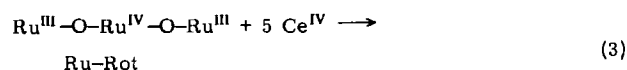


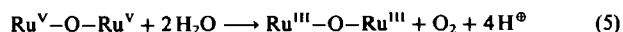
sche Aktivität nicht. Dies zeigt, daß die oxidierte Spezies ein Wassermolekül und kein Hydroxid-Ion ist. Rutheniumrot wird in saurer Lösung in das stabile Rutheniumbraun umgewandelt. Auch bei der anodischen Oxidation von Rutheniumrot (+1.3 V vs. SCE) entsteht Rutheniumbraun; RuO₂ wird nicht beobachtet.

In jüngster Zeit wurde über Bildung und Stabilität von Ru^V in oxo-verbrückten zweikernigen Komplexen und deren katalytische Aktivität berichtet^[3,4,10]. Bei der Wasseroxidation mit Rutheniumrot und Cer(IV) im Molverhältnis 1:100 ließ sich nach der Reaktion spektrophotometrisch Rutheniumbraun nachweisen; beim Molverhältnis 1:400 zersetzte sich der Katalysator jedoch, und nach der Reaktion wurde ein monomerer Rutheniumkomplex gefunden. Schwarzes RuO₂ schied sich nicht ab.

Aus den Beobachtungen geht hervor, daß das System Rutheniumrot/Rutheniumbraun die Wasseroxidation durch Cer(IV) katalysiert. Rutheniumrot bildet das sehr stabile Rutheniumbraun, und zwar sowohl in saurer Lösung als auch in Gegenwart von Anionen wie NO₃⁻, Cl⁻ und SO₄²⁻. Zweikernige Rutheniumkomplexe zersetzen sich dagegen zu monomeren Komplexen.



Ein dreikerniger Rutheniumkomplex im Oxidationszustand V,V,V [Gl. (2)] bildet sich bei Zugabe von Cer(IV) im Überschuß zu Rutheniumrot [Gl. (3)]. Umsetzung mit Wasser liefert Sauerstoff und Rutheniumbraun [Gl. (4)]. Dieses Rutheniumbraun katalysiert einen Kreisprozeß für die Oxidation von Wasser durch Cer(IV) im Überschuß. Bei zweikernigen Rutheniumkomplexen wird die Wasseroxidation durch Gleichung (5) beschrieben^[4].



Earley und Fealey^[6] untersuchten die Kinetik der Reduktion von Rutheniumbraun durch das OH⁻-Ion. Sie schlugen als wahrscheinlichsten Schritt vor, daß OH⁻ am zentralen Ru-Atom von Rutheniumbraun angreift, und daß die Reduktion zu Rutheniumrot führt. Nach Endicott und Taube^[11] kann ein spingepaartes d⁴-Ion (Ru^{IV}) sieben Liganden in der Koordinationssphäre unterbringen; die Autoren nehmen an, daß auch Ru^{III} siebenfach koordinierte Spezies (als kinetische Zwischenprodukte) bildet^[12]. Wir folgern nun, daß zwei Wassermoleküle an der Bildung von einem Sauerstoffmolekül beteiligt sind. Das erste Wassermolekül greift das zentrale Ru^V im dreikernigen Rutheniumkomplex an [Gl. (3)], das zweite addiert sich an eines der terminalen Ru^V-Atome. Diese Spezies wandelt sich unter Bildung einer O-O-Bindung zwischen den beiden Wassermolekülen in ein cyclisches Zwischenprodukt um. Es zerfällt unter Freisetzung von Sauerstoff und Rückbildung von Rutheniumbraun [Gl. (4)]. Ein Peroxid-Zwischenprodukt bei der Wasseroxidation mit zweikernigen

Rutheniumkomplexen unter O₂-Erzeugung ist bereits von Meyer et al.^[3] vorgeschlagen worden. Ein analoges Modell für die Wasseroxidation mit Mangankomplexen in heterogener Umgebung könnte das Verständnis der O₂-Erzeugung bei der Photosynthese erleichtern^[13].

Eingegangen am 8. Juli,
veränderte Fassung am 15. September 1986 [Z 1849]

- [1] M. Grätzel (Hrsg.): *Energy Resources Through Photochemistry and Catalysis*, Academic Press, New York 1983; J. S. Connolly (Hrsg.): *Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy*, Academic Press, New York 1981.
- [2] J. Kiwi, M. Grätzel, *Angew. Chem.* 90 (1978) 900; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 860; *ibid.* 91 (1979) 659 bzw. 18 (1979) 624; J. M. Lehn, J. P. Sauvage, R. Ziessel, *Nouv. J. Chim.* 3 (1979) 423; M. Kaneko, N. Awaya, A. Yamada, *Chem. Lett.* 1982, 619.
- [3] J. A. Gilbert, D. S. Eggleston, W. R. Murphy, Jr., D. A. Geselowitz, S. W. Gersten, D. J. Hodgson, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3855.
- [4] R. Ramaraj, A. Kira, M. Kaneko, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 82 (1986), im Druck.
- [5] R. Ramaraj, A. Kira, M. Kaneko, *Angew. Chem.* 98 (1986) 824; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 825.
- [6] J. E. Earley, T. Fealey, *Inorg. Chem.* 12 (1973) 323.
- [7] J. M. Fletcher, B. F. Greenfield, C. J. Hardly, D. Scargill, J. L. Woodhead, *J. Chem. Soc.* 1961, 2000; C. A. Clausen, R. A. Prados, M. Good, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* 7 (1971) 485.
- [8] T. R. Weaver, T. J. Meyer, S. A. Adeyemi, G. M. Brown, R. P. Eckberg, W. E. Hatfield, E. C. Johnson, R. W. Murray, D. Untereker, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3039.
- [9] H. S. Lim, D. J. Barclay, F. C. Anson, *Inorg. Chem.* 11 (1972) 1460.
- [10] W. Kutner, J. A. Gilbert, A. Tomaszewski, T. J. Meyer, R. W. Murray, *J. Electroanal. Chem.* 205 (1986) 185.
- [11] J. F. Endicott, H. Taube, *Inorg. Chem.* 4 (1965) 437.
- [12] H. Scheidiger, J. Armor, H. Taube, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 5928.
- [13] G. Renger (Hrsg.): *Photosynthetic Water Oxidation*, Academic Press, New York 1978, S. 229; Govindjee, T. Kambara, W. Coleman, *Photochem. Photobiol.* 42 (1985) 187.

Ein Beitrag zur Strukturaufklärung des pharmakologisch wirksamen Magnesium-L-aspartat-Komplexes

Von Hubert Schmidbaur*, Gerhard Müller, Jürgen Riede, Gebhard Manning und Joachim Helbig

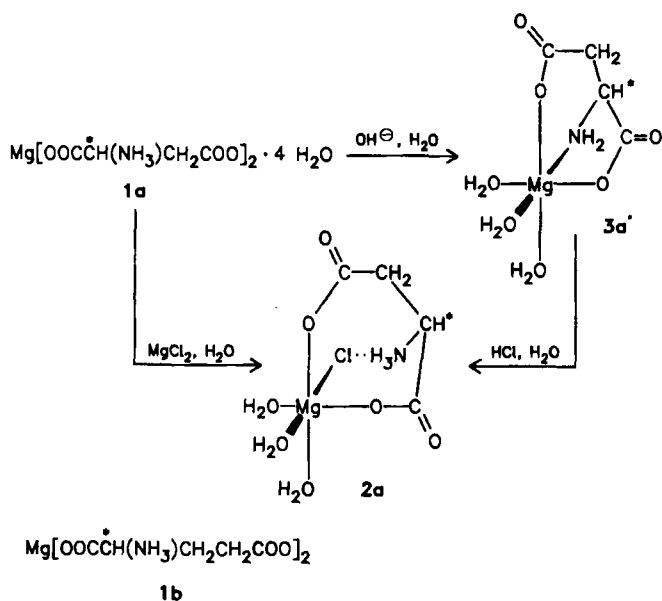
Die Bedeutung der Magnesium-Therapie hat auf mehreren breiten medizinischen Anwendungsgebieten in jüngster Zeit sprunghaft zugenommen^[1,2]. Von besonderem Interesse sind die Magnesiumsalze der L-Asparagin- und L-Glutaminsäure, die häufig als Applikationsform bevorzugt werden^[3,4]. Es bestehen Gründe für die Annahme, daß die beiden Aminodicarbonsäuren mit Magnesium schwache Komplexe bilden^[5,6], die für den Magnesiumtransport durch Membranen sowie über die Blut-Hirn-Schranke und über Gefäßbarrieren hinweg entscheidend sind. Zugleich aber wird das Magnesium-Ion nicht irreversibel komplexiert, sondern ist offenbar leicht wieder freizusetzen^[7].

Neben den durch Neutralisation von Mg(OH)₂, MgO oder MgCO₃ mit den freien Säuren leicht erhältlichen (aber strukturell noch nicht aufgeklärten) Salzen **1a** und **1b**^[8] spielen die Magnesiumhalogenid-aspartate bzw. -glutamate therapeutisch eine herausragende Rolle, denn es geht aus in-vivo-Versuchen hervor, daß z. B. mit der Zusammensetzung Mg:Cl:Asp(Glu)=1:1:1 optimale phy-

[*] Prof. Dr. H. Schmidbaur, Dr. G. Müller, J. Riede
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching
Dr. G. Manning, Dr. J. Helbig
Wissenschaftliche Abteilung der Verla-Pharm GmbH & Co. KG
D-8132 Tutzing

siologische Wirkungen erzielt werden^[9]. Diese Salze entstehen aus **1a**, **b** und der Salzsäure des Magens meist nur unvollständig. Sie sind aber aus Magnesiumhalogeniden und **1a**, **b** leicht in Substanz herstellbar^[10].

Bei Untersuchungen über die Natur der Wechselwirkung zwischen $(\text{Mg}^{2+})_{\text{aq}}$ und Aspartat- oder Glutamat-Ionen in Lösung und im festen Zustand wurde jetzt erstmals ein nur im basischen Bereich existentes Magnesiumaspartat-trihydrat **3a** kristallin erhalten und strukturell aufgeklärt^[11].



Aus den Abbildungen 1 und 2 geht hervor, daß das Dianion L-Aspartat in **3a** als dreizähliger Ligand facial an das Metallatom gebunden ist. Zwei weitere Haftstellen der oktaedrischen Koordinationssphäre werden durch Wassermoleküle, eine sechste durch ein Sauerstoffatom einer Carboxygruppe eines Nachbarkomplexes abgesättigt (O4^*). Die so gebildeten Stränge von **3a** verlaufen parallel zur kristallographischen *a*-Achse (Abb. 2) und werden durch ein kompliziertes System von Wasserstoffbrücken zusammengehalten, an denen auch das dritte Wassermole-

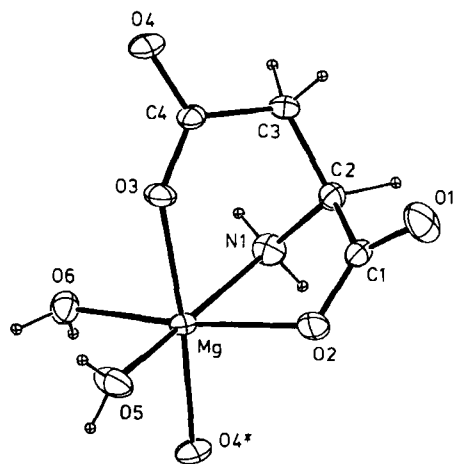


Abb. 1. Struktur des Komplexes **3a** im Kristall (ORTEP, Schwingungsellipsoide 50%, H-Atome mit willkürlichem Radius). O4^* ist das Sauerstoffatom O4 eines benachbarten Moleküls. Sämtliche H-Atome wurden lokalisiert und verfeinert: Von den O- und N-ständigen H-Atomen nimmt lediglich ein N-ständiges H-Atom nicht am dreidimensionalen H-Brückennetz teil. Wichtige Abstände [Å] und Winkel [°]: Mg-O2 2.075(2), Mg-O3 2.066(2), Mg-O4* 1.999(2), Mg-O5 2.074(2), Mg-O6 2.090(2), Mg-N1 2.203(3); O3-Mg-O4* 174.1(1), O2-Mg-O3 90.0(1), O2-Mg-N1 77.2(1), O3-Mg-N1 84.4(1).

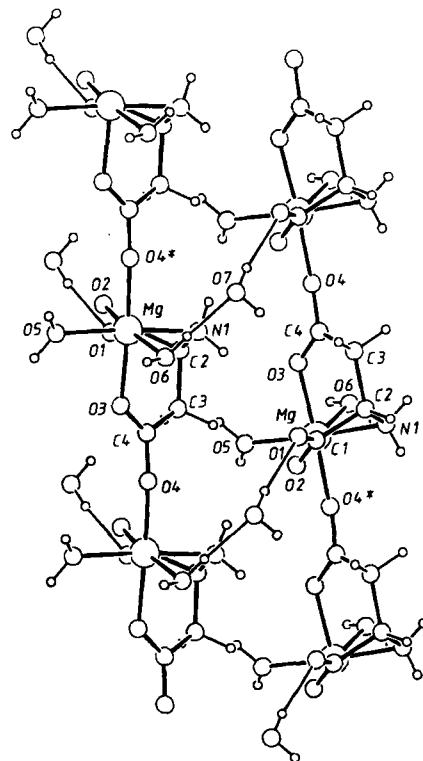


Abb. 2. Darstellung zweier parallel zur *a*-Achse des Kristalls verlaufenden Stränge von **3a**. Das Kristallwassermolekül $\text{H}_2\text{O7}$ verknüpft die beiden Stränge durch H-Brückenbindungen. Weitere intermolekulare H-Brücken bestehen zu den anderen Molekülsträngen.

kül des kristallinen Trihydrats teilnimmt. Beim Lösungsvorgang besetzt vermutlich ein Wassermolekül die sechste Koordinationsstelle der voneinander getrennten Komplexmoleküle (Formel **3a'**). Alle Aspartat-Ionen haben L-Konfiguration.

3a reagiert in Wasser basisch ($\text{pH}=9.85$ bei 20°C , gesättigte Lösung) und hat nur geringe elektrische Leitfähigkeit ($\chi_{\text{M}}=2.55 \Omega^{-1} \text{cm}^2$). Mit HCl entsteht im Sinne einer Neutralisation das Chloridaspartat **2a** ($\text{pH}=7.13$ bei 20°C). Die Leitfähigkeit dieses Salzes in Wasser ($\chi_{\text{M}}=5.35 \Omega^{-1} \text{cm}^2$) bleibt weit hinter dem für einen 1:2-Elektrolyten erwarteten Wert zurück. Daraus ist zu schließen, daß auch die Abdissoziation des Chlorid-Ions vom Magnesium nur sehr unvollständig ist. Dieses Ergebnis deckt sich sehr gut mit den physiologischen Beobachtungen, nach denen der Lösung mit 1:1:1-Stöchiometrie besondere Wirksamkeit zukommt. Schon früher wurde aus Messungen mit ionensensitiven Elektroden auf eine Ionenassoziation im Sinne der Formel **2a** geschlossen^[12]. Offenbar kann die durch Protonierung der Aminogruppe in **3a'** entstehende Ammoniumgruppierung in **2a** (elektrostatisch oder über schwache Wasserstoffbrückenbindungen) koordinative Hilfestellung leisten, die die Abdissoziation des Chlorid-Ions zurückdrängt.

Wie erwartet zeigt sich der Übergang **2a** \rightarrow **3a'** auch in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der wäßrigen Lösungen durch eine deutliche Verschiebung der Signale und Veränderungen der Kopplungskonstanten (Tabelle 1). Demnach haben die Aspartat-Komponenten von **2a** und **3a'** auch in wäßriger Lösung stark verschiedene Funktionen. Dabei sind die Abweichungen an den den Amino/Ammonium-Gruppen benachbarten Atomen am stärksten, so daß für die Lösung ebenfalls eine Protonierung am Stickstoffatom anzunehmen ist.

Tabelle 1. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Komplexe **2a** und **3a'** (Lösungsmittel $\text{D}_2\text{O}/\text{D}_3\text{COD}$ [30:1], $c=5$ Gew.-%, 30°C ; Standard TMS ext. bzw. $\text{D}_3^{13}\text{COD}$ ($\delta=49.00$); J -Werte in Hz).

| | | 2a | 3a' |
|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------|
| ^1H -NMR | δCH_2 | 2.60 | 2.65 |
| | δCH | 3.74 | 3.58 |
| | $^3J(\text{H}_2\text{CCH})$ | 5.6 | 4.7 |
| ^{13}C -NMR | δCOO | 182.74, 179.95 | 178.71, 175.52 |
| | δCH_2 | 53.19 | 52.73 |
| | δCH | 40.56 | 37.30 |
| | $^1J(\text{CH}_2)$ | 128.9 | 127.4 |
| | $^1J(\text{CH})$ | 141.7 | 144.5 |

Insgesamt verdichten sich die Vorstellungen, daß Komplexe des Typs **2** die für die pharmakologische Wirkung entscheidenden Carrier-Eigenschaften für Magnesium-Ionen aufweisen.

Eingegangen am 30. Juni 1986 [Z 1838]

- [1] H. G. Classen et al., *Magnesium Bull.* **8** (1986) 127 (deutsche Fassung); **8** (1986) 117 (engl. Fassung).
- [2] H. G. Classen, *Magnesium* **5** (1986) 105.
- [3] H. Ippen: *Index Pharmacorum*, Thieme, Stuttgart 1968.
- [4] Pharmazeutische Stoffliste, 4. Aufl., Arzneibüro der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Frankfurt am Main 1984.
- [5] $\lg K_p = 2.43$. R. F. Lumb, A. E. Martell, *J. Chem. Phys.* **57** (1953) 690; L. G. Sillén, A. E. Martell, *Spec. Publ. Chem. Soc.* **17** (1964).
- [6] H. Sigel: *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 9, Dekker, New York 1979.
- [7] G. L. Eichhorn (Hrsg.): *Inorganic Biochemistry*, Vol. 1, Elsevier, Amsterdam 1973, S. 121 ff; H. C. Freeman, *Adv. Protein Chem.* **22** (1967) 258.
- [8] H. Tanner, P. Scherberich, DOS 2752287 (31. Mai 1979).
- [9] J. P. Pin, J. Bockaert, M. Recasesn, *FEBS Lett.* **175** (1984) 31.
- [10] F. Fischer, J. Helbig, E. Jaeger, E. Wünsch, DBP 2228 101 (9. Nov. 1978).
- [11] **Arbeitsvorschrift:** Eine Lösung von 225 g **1a** (als Tetrahydrat) in 250 mL Wasser wird mit konzentrierter wäßriger Kalilauge auf $\text{pH} = 10.6$ gebracht. Anschließend wird 1 h gerührt und dann bei 40°C im Vakuum auf 250 mL eingengt. Beim Stehen kristallisieren 60–65 g farbloses **3a** (45–50% Ausb.) aus. Durch Waschen mit kaltem Wasser und Aceton sowie Trocknen im Vakuum bei 80°C wird das Trihydrat analysenrein erhalten. Es gibt bei 147°C Wasser ab, schmilzt aber bis 300°C nicht. – **Kristallstrukturdaten:** $\text{C}_4\text{H}_5\text{MgNO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $M_r = 209.4$, orthorhombisch, $P2_12_12_1$, $a = 6.140(1)$, $b = 9.430(1)$, $c = 15.015(1)$ Å, $V = 869.4$ Å³, $\rho_{\text{calc}} = 1.560$ g/cm³ für $Z = 4$, 22°C , $\mu(\text{MoK}\alpha) = 2.0$ cm⁻¹, $F(000) = 440$. 4087 gemessene Reflexe, davon 1967 unabhängig ($R_{\text{int}} = 0.02$) und 1849 „beobachtet“ mit $I > 2.0\sigma(I)$ ($\theta - 2\theta$ -Scan, $\Delta\omega = 1.1 + 0.35 \tan \theta$, $(\sin \theta / \lambda)_{\text{max}} = 0.648$, $\pm h$, $\pm k$, $\pm l$, $\text{MoK}\alpha$, $\lambda = 0.71069$ Å, Enraf-Nonius CAD4). Lösung durch Patterson-Methoden und Verfeinerung des korrekten Enantiomorphs (L-Aspartat) bis $R = 0.027$, $R_w = 0.041$, $w = 1/\sigma^2(F_o)$ (anisotrop, H-Atome isotrop, 162 Parameter, $(\text{shift/error})_{\text{max}} = 0.002$, $\Delta\rho_{\text{fin}}(\text{max/min}) = 0.37 / -0.50$ e/Å³). $R_w = 0.042$ für inversen Koordinatensatz. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52029, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [12] H. Schmidbaur, unveröffentlicht.

Totalsynthese von Mycinolid V, dem Aglycon eines Makrolid-Antibiotikums der Mycinamycin-Reihe**

Von Klaus Ditrich, Tomas Bube, Rainer Stürmer und Reinhard W. Hoffmann*

Von den Mycinoliden, einer Klasse 16gliedriger Makrolide^[1], ist bisher nur der einfachste Vertreter, das Protomy-

cinolid, synthetisiert worden^[2]. Mycinolid V **1** ist insofern von Interesse, als es am quartären Zentrum C-14 umgekehrt konfiguriert ist wie die meisten normalen Makrolid-Antibiotica. In den Mycinoliden befinden sich die stereogenen Zentren in zwei voneinander getrennten Regionen des Moleküls. Unsere Synthese von Mycinolid V **1** trägt dieser Situation dadurch Rechnung, daß sie die getrennt hergestellten, enantiomerenreinen Bausteine C-11–C-17 und C-1–C-10 **2** bzw. **3** verknüpft.

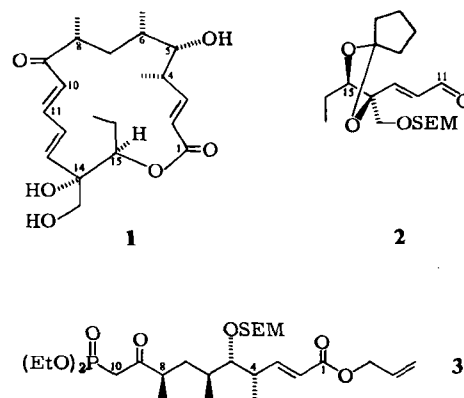


Tabelle 1. Spektroskopische Daten von **1** und **2**.

- 1:** ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{Aceton}/\text{D}_2\text{O}$, 400 MHz): $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.01–1.1 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.37–1.46 (m, 1H), 1.54–1.63 (m, 1H), 1.68–1.78 (m, 2H), 2.40–2.46 (m, 1H), 2.48–2.56 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 3.51 und 3.62 (AB-System, $J = 11.0$ Hz, 2H), 4.92 (dd, $J = 7.6$ und 6.9 Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 15.5$ und 10.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 15.4$ und 11.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 15.1$ und 11.1 Hz, 1H). – ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{Aceton}/\text{D}_2\text{O}$, 100 MHz, interner Standard: CD_3 -Signal des Solvens bei $\delta = 29.80$): $\delta = 10.7$, 17.6, 17.6, 19.6, 21.1, 32.1, 34.8, 41.0, 45.5, 65.6, 76.9, 78.4, 79.8, 121.8, 124.7, 130.8, 142.4, 144.8, 152.8, 167.3, 205.5.
- 2:** ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = -0.01$ (s, 9H), 0.90–0.94 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.61–1.78 (m, 8H), 1.86–1.92 (m, 2H), 3.49 und 3.67 (AB-System, $J_{\text{AB}} = 9.8$ Hz, 2H), 3.56–3.64 (m, 3H), 4.64 und 4.67 (AB-System, $J_{\text{AB}} = 6.8$ Hz, 2H), 6.47 (dd, $J = 15.6$ und 7.0 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 9.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 25 MHz): $\delta = -1.6$, 11.3, 17.9, 21.4, 22.9, 23.7, 37.3, 37.4, 65.3, 68.6, 82.4, 84.3, 95.1, 118.3, 131.7, 155.4, 193.0.

Bei der Synthese von **3** (Schema 1) geht es um den Aufbau der stereogenen Zentren im Bereich von C-4 bis C-8. Die Teilstruktur dieses Molekülsegments entspricht in ihrer relativen und absoluten Konfiguration der des Prelog-Djerassi-Lactons **7**. Für diesen Schlüsselbaustein bei Makrolidsynthesen sind zahlreiche stereoselektive Synthesen bekannt^[3], die Maßstäbe für die zu erzielende Stereoselektivität setzten. Wir nahmen deswegen die Synthese von Mycinolid V **1** zum Anlaß, um die Höhe der Stereoselektivität bei der Addition chiraler, α -substituierter (*Z*)-Crotylboronsäureester an Aldehyde zu testen. Der dazu benötigte Boronsäureester **5** wurde in Anlehnung an das Verfahren von Matteson et al.^[4] ausgehend von **4** in einer Eintopfsynthese aufgebaut. Als chirales Auxiliar diente 1,2-Dicyclohexyl-1,2-ethandiol, das durch Hydrierung (6–7 bar H_2 , 5% $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$, CH_3OH , 60°C) von enantiomerenreinem Hydrobenzoin^[5] gewonnen wurde.

Die Diastereomerenreinheit von **5** konnte nicht direkt (^{13}C -NMR) bestimmt werden, sie folgte jedoch aus dem Ausmaß der Chiralitätsübertragung bei der Addition von **5** an Benzaldehyd. Dabei resultierte der Homoallylalkohol **10** (68%) in einer Enantiomerenreinheit von 99.0% ee ^[6] (gaschromatographisch nach Derivatisierung mit Isopro-

[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, Dipl.-Chem. K. Ditrich, T. Bube, cand. chem. R. Stürmer
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.