

angeordnet, daß das positive MEP im Zentrum der Bilder liegt, um Änderungen an dieser Bindungsstelle direkt zu erkennen.

Eine detaillierte Diskussion dieser Kohonen-Karten würde den Rahmen dieser Zuschrift sprengen. Es ist aber erkennbar, daß die Karten der vier muscarinischen Verbindungen, die in der oberen Reihe gezeigt werden, deutliche gemeinsame Merkmale aufweisen. So liegt ein rauteförmiges Muster weißer Linien, die leere Neuronen anzeigen, im Zentrum der Bilder. Diese leeren Neuronen spiegeln Topologiestörungen wider, die durch die Projektion einer molekularen Oberfläche auf die topologisch unterschiedliche Oberfläche eines Torus verursacht werden^[1,2]. Das Rautenmuster der leeren Neuronen in den Karten der muscarinischen Verbindungen umschließt in regelmäßiger Form die blaue Fläche des positiven MEP.

Die Karten der vier nicotinischen Verbindungen in der unteren Reihe von Abbildung 4 zeigen ziemlich unregelmäßige Muster leerer Neuronen (weiße Kästchen). Die Topologiestörungen, die durch diese leeren Neuronen angezeigt werden, liegen direkt an den Stellen mit den größten positiven MEPs auf der Moleküloberfläche: Die weißen Linien der leeren Neuronen schneiden durch die blauen und violetten Flächen. Die blauen Flächen sind außerdem viel stärker in die Länge gezogen als bei den muscarinischen Verbindungen, in einigen Fällen ziehen sie sich sogar über die gesamte Fläche der Karten hin.

Die Ähnlichkeiten innerhalb der Kohonen-Karte der MEPs der muscarinischen bzw. der nicotinischen Verbindungen sowie die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen von Verbindungen zeigen:

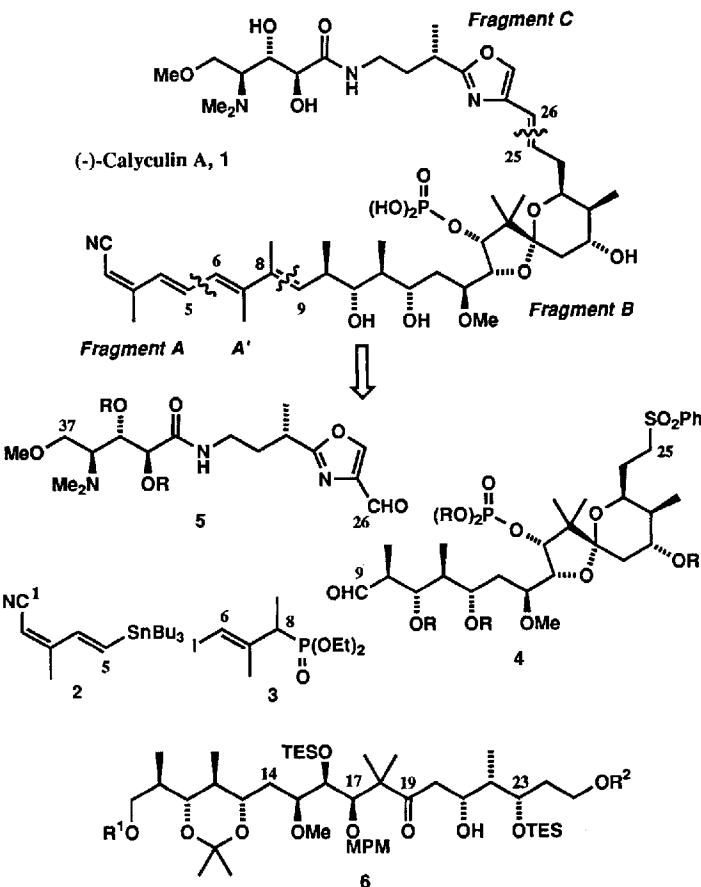
1. Das MEP ist für die Bindung dieser Moleküle an ihre Rezeptoren wesentlich.
 2. Die Kohonen-Karten spiegeln wesentliche Merkmale der MEPs wider und können daher zur Suche nach biologisch aktiven Verbindungen eingesetzt werden.

Die Selbstorganisation der Kohonen-Netze kann zur Projektion von Eigenschaften auf molekularen Oberflächen eingesetzt werden. Diese Abbildungen können wichtige Einblicke in die Ähnlichkeit von Molekülen geben. Ähnlichkeiten, die Bedeutung für die biologische Aktivität haben. Die hier vorgestellte Untersuchung zeigt, daß künstliche neuronale Netze Licht auf wesentliche Mechanismen der Informationsübertragung in biologischen neuronalen Netzen werfen können.

Synthese von natürlich vorkommendem (-)-Calyculin A **

Norihiko Tanimoto, Samuel W. Gerritz, Akiyoshi Sawabe, Takeshi Noda, Sandra A. Filla und Satoru Masamune*

Calyculin A **1**, das 1986 aus dem Meeresschwamm *Discosoma calyx* isoliert wurde^[1], hat aus zwei Gründen großes Interesse bei Synthetikern geweckt: Erstens weist diese Substanz eine außergewöhnliche biologische Aktivität auf, die sich z.B. in der Inaktivierung der Serin/Threonin-Protein-Phosphatasen 1 und 2A zeigt^[2], und zweitens ist die Verbindung hinsichtlich der Anordnung der funktionellen Gruppen und der Stereochemie einmalig, wie eine Röntgenstrukturanalyse ergab (durch die die relative Konfiguration ermittelt werden konnte)^[1]. Die absolute Konfiguration der Stereozentren dieses Moleküls – so wie die Formel **1** zeigt – wurde erst 1991 durch zwei Untersuchungen^[3] aufgeklärt. Im Originalbericht von 1986 war Calyculin A noch die Formel *ent-1* zugeschrieben worden. Während bisher alle Synthesen *ent-1* zum Ziel hatten^[4], haben wir auf diese neuen Erkenntnisse hin sofort unseren Syntheseplan verändert und **1** als Zielmolekül gewählt. Hier beschreiben wir die Synthese von natürlich vorkommendem Calyculin A **1**.



[*] Prof. S. Masamune, Dr. N. Tanimoto, Dr. S. W. Gerritz, Dr. A. Sawabe,
Dr. T. Noda, S. A. Filla
Department of Chemistry
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Telefax: Int. + 617/253-1340

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (CA 48175) gefördert. Dr. H. A. Vaccaro, Dr. T. Jaeschke, Dr. D. E. Levy, Dr. E. Pardee und Dr. L.-Y. Chen danken wir für wertvolle Beiträge im Frühstadium der Synthese, Prof. N. Fusantini für eine Probe des natürlichen (-)-Calyculins.

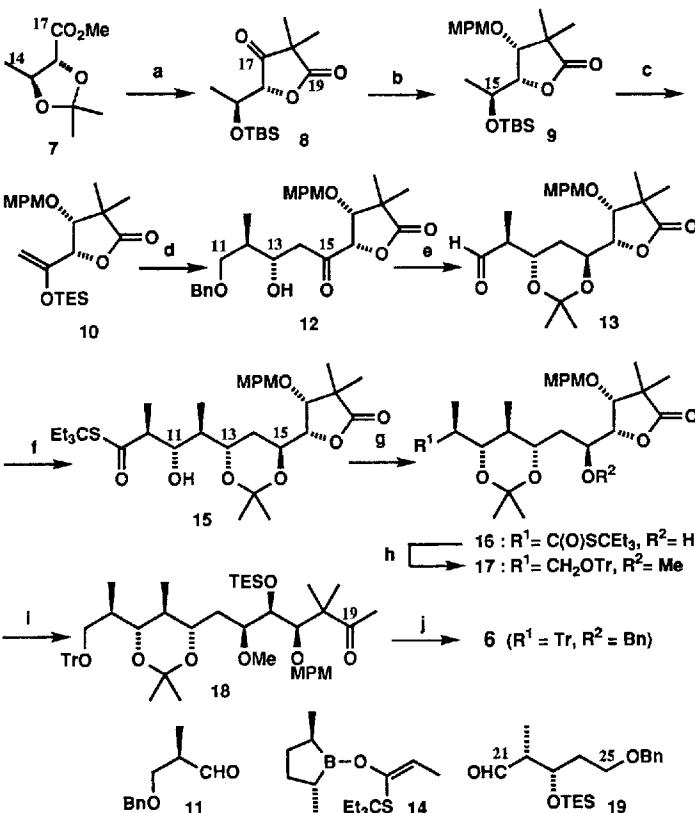
Die retrosynthetische Zerlegung von **1** (durch geschlängelte Linien angedeutet) ergibt, wie schon in einer früheren Mitteilung^[15] aufgeführt, die Fragmente A **2** (C1–C5), A' **3** (C6–C8), B **4** (C9–C25) und C **5** (C26–C37). Die Reihenfolge der Verknüpfung der Fragmente wurde so gewählt [Gl. (a)], daß die empfindliche Tetraen-Einheit (C1–C8) erst auf einer späten Synthesestufe eingeführt wurde.



Die die Fragmente A, A' und C schon zur Verfügung standen^[15], werden im folgenden die Synthese von Fragment B und die Bildung von Calyculin A aus den Fragmenten geschildert. Der Aufbau von Fragment B durch Aldolreaktionen machte ein ungelöstes Problem dieser Methodik deutlich: die stereoselektive Kupplung von chiralen Bausteinen durch die Aldolreaktion^[6].

Alle Stereozentren, die das Fragment B **4** aufweist, sind bereits in der acyclischen Vorstufe **6** (TES = Triethylsilyl, MPM = p-Methoxyphenylmethyl) enthalten. **6** wurde nach zahlreichen Modelluntersuchungen gemäß Schema 1 hergestellt. Die erste Aufgabe war der Aufbau der Zentraleinheit (C14–C19) mit Hilfe von Standardreaktionen: a) Claisen-Esterkondensation von **7** mit dem Lithium-Enolat von 2-Methylpropansäuremethylester, Lactonisierung und Schutz des Alkohols lieferten **8** (TBS = *tert*-Butyl(dimethyl)silyl), b) stereoselektive (> 10:1) Reduktion des C17-Ketons und Schutz des entstandenen Alkohols durch die *p*-Methoxyphenylmethyl-Gruppe ergaben **9**^[7] und c) durch Freisetzung des C15-Alkohols, Swern-Oxidation und Bildung des Silylenolethers erhielt man **10**. Die Ti^{IV}-katalysierte, chelatkontrollierte Mukaiyama-Aldolreaktion des Aldehyds **11** mit **10** verlief glatt und führte mit einer Diastereoselektivität von 10:1 zu **12** (Schritt d). Offensichtlich hatte die Chiralität von **10** nur einen begrenzten Einfluß auf die Diastereoselektivität der Reaktion^[8]. Dies ist eine wichtige Beobachtung für die stereoselektive Kupplung von zwei *chiralen* Komponenten. Durch Veränderung der C11-, C13- und C15-Sauerstofffunktionen wurde **12** in **13** überführt (Schritt e). Diese Umwandlung ermöglichte die nachfolgende Aldolreaktion, die zur Bildung des 10,11-*anti*-11,12-*anti*-12,13-*anti*-Aldols **15**, der ungünstigsten Paarkombination im Produkt bei Aldolreaktionen^[9], führte. Glücklicherweise überwog die außergewöhnlich hohe Diastereoselektivität des *E*(O)-Enolates **14** (aus dem entsprechenden Propansäureethylester mit *R,R*-2,5-Dimethylborolanyltriflat^[10]) das 1:4-Verhältnis von **13** und führte zu einem 12:1-Diastereomerenverhältnis in **15** (Schritt f). Alle anderen eingesetzten chiralen Reagentien lieferten das gewünschte Diastereomer nicht als Hauptprodukt^[11]. Die stereochemische Kontrolle zur Bildung eines *anti,anti,anti*-Produkts ist eines von wenigen bisher beschriebenen Beispielen für diesen Fall. Mit korrekter Konfiguration an allen Kohlenstoffatomen wurde **15** weiter zu **17** umgesetzt: Umwandlung des 13,15-*anti*-Acetonids zum stabileren 11,13-*syn*-Acetonid **16** (Schritt g), Reduktion des Thioesters^[12] zum entsprechenden primären C9-Alkohol und schließlich Schutz des C9- und C15-Alkohols mit einer Trityl(Tr)- bzw. Methylgruppe (Schritt h)^[7].

Die Nützlichkeit der Acetonidwanderung verdient besondere Erwähnung, da sie uns in die Lage versetzte, zwischen den sekundären Hydroxygruppen an C11 und C15 zu unterscheiden. Die C15-Hydroxygruppe konnte so, wie für **1** erforderlich, selektiv methyliert werden. Die Umwandlung von **17** in das Methylketon **18** wurde mit Standardreaktionen durchgeführt (Schritt i). Die chiralen Fragmente **18** (C9–C20) und **19** (C21–C25)^[13] wurden in einer weiteren Aldolreaktion zu **6** verknüpft. Die $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -katalysierte Aldolreaktion^[14] des Trimethyl-

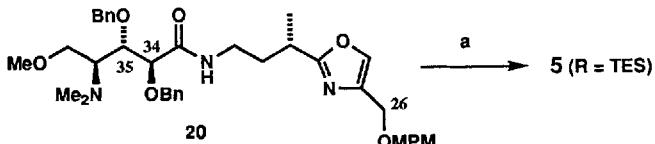


Schema 1. Synthese des Zwischenproduktes **6**; Reagenzien, Bedingungen und Ausbeuten: a) 1. Methylisobutyryl, Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF/Hexan, dann 7, -78 °C–25 °C, 2. Dowex-50 x 8 (H⁺), MeOH, 3. *t*BuMe₂SiOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 25 °C (84%, drei Stufen); b) 1. KET-BH, THF, -78 °C, dann AcOH (85%), 2. MPMBr, *n*Bu₄NI, KH, THF (84%, drei Stufen); c) 1. *n*Bu₄NF, THF, 25 °C, 2. Swern-Oxidation, 3. Et₃SiOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂ (83%, drei Stufen); d) 11, TiCl₄, CH₂Cl₂, dann **10**, -78 °C (84%, 13S:13R = 10:1); e) 1. Me₄NHB(OAc)₃, CH₃CN-AcOH (1:1), 2. Me₂C(OMe)₂, TsOH (83%, zwei Stufen), 3. W-2 Raney Ni, EtOH, 4. Swern-Oxidation (89%, zwei Stufen); f) (*E*)-Enolat **14**, Hexan/CH₂Cl₂, -78 °C (82%, 11,12-*anti*:11,12-*syn* = 12:1); g) Camphersulfonsäure (CSA), Aceton, 25 °C (100%); h) 1. Hg(CF₃CO₂)₂, NaH₂PO₄, THF (98%), 2. ClCO₂Et, Et₃N, THF, NaBH₄, H₂O (85%), 3. Ph₃CCl, Et₃N, 4-Dimethylaminopyridine (DMAP), 4. KH, [18]-Krone-6, MeI, THF (86%, zwei Stufen); i) 1. LiOH, *t*BuOH-H₂O, 2. CH₂N₂, Et₂O; 3. Reagenz siehe c.; 4. Me₃SiCH₂Li, THF, dann MeOH (95%, vier Stufen); j) (cHex)₂BCl, Et₃N, CH₂Cl₂, dann **19** (93%). – Tf = Trifluormethansulfonat, Ts = Tosyl.

silyl(TMS)-Enolethers von **18** war sehr langsam (5–7 Tage) und lieferte nur geringe Ausbeuten (ca. 50%). Dies gab den Anstoß zur generellen Untersuchung von Aldolreaktionen, die durch achirale Borreagentien katalysiert werden. Es zeigte sich, daß die Größe der Alkylreste am Bor einen erheblichen Einfluß auf die Diastereoselektivität der Aldolreaktion hat: Mit wachsender Größe der Liganden am Bor erhöhte sich das Verhältnis von **6** zu seinem 21-Epimer **6a**. Schließlich wurde durch den Einsatz des sterisch anspruchsvollen Dicyclohexylborchlorids die ausschließliche Bildung von **6** erreicht. Die korrekte Konfiguration an C21 wurde durch Bildung des Spiroketals **21** bestätigt (siehe unten).

Die Vorstufe von Fragment C, Verbindung **20**, wurde in Analogie zu unserer Synthese von *ent*-**20**^[15] aus *D*-Galactose hergestellt. **20** wurde zu **5** (R = TES) umgesetzt (Schema 2), um einen Baustein BC zu erhalten, der für die letzte Kupplung mit A und A' geeignet war. Die selektive Abspaltung der C34- und C35-Benzoyloxygruppen in Gegenwart der C26-OMPM-Gruppe war nicht einfach und lief unter den ungewöhnlichen Bedingungen ab, die in Schema 2 unter 1. aufgeführt sind^[15].

An Verbindung **6**, der Vorstufe von Fragment B, mußten ebenfalls einige schwierige Umwandlungen durchgeführt wer-



Schema 2. Synthese von Baustein C; Reagentien, Bedingungen und Ausbeuten:
a) 1. 10% Pd/C, 4.4% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeOH}$ (63%), 2. Et_3SiOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 (81%), 3. Dichloridicyaninon (DDQ), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ (62%), 4. Swern-Oxidation (89%).

den. Die Entfernung der C16- und C23-TES-Gruppen aus **6** und die anschließende Umsetzung mit Ameisensäure-Ether (1:1)^[16] lieferte **21** als einziges Spiroisomer in einer Ausbeute von 70% (Schema 3, Schritt a)^[17]. Die Konfiguration von **21** wurde durch umfangreiche NOE-Experimente (NOE = Nuclear Overhauser Enhancement) abgesichert^[17]. Nach Silylierung der C9- und C21-OH-Gruppen und der oxidativen Abspaltung der C17-MPM-Gruppe (Schritt b) wurde der freigesetzte C17-Alkohol, wie schon berichtet^[18], in den Bis(2-trimethylsilylethyl)-phosphatriester **23** überführt (Schritt c). Die Umwandlung von **23** mit der C25-Benzylxygruppe in das C25-Sulfonderivat **24**

wurde wie üblich durchgeführt (Schritt d). Die Auswahl einer Schutzgruppe für die C9-Hydroxygruppe erwies sich als problematisch, da die Gruppe unter den Bedingungen der Julia-Lythgoe-Kupplung^[19] stabil sein mußte, aber gleichzeitig labiler als die OTES-Gruppen an C34 und C35. Ausgedehnte Versuche zeigten, daß die TMS-Gruppe diese Bedingungen erfüllte. Damit stand Verbindung **25** (Schritt e) für die B-C-Kupplung zur Verfügung.

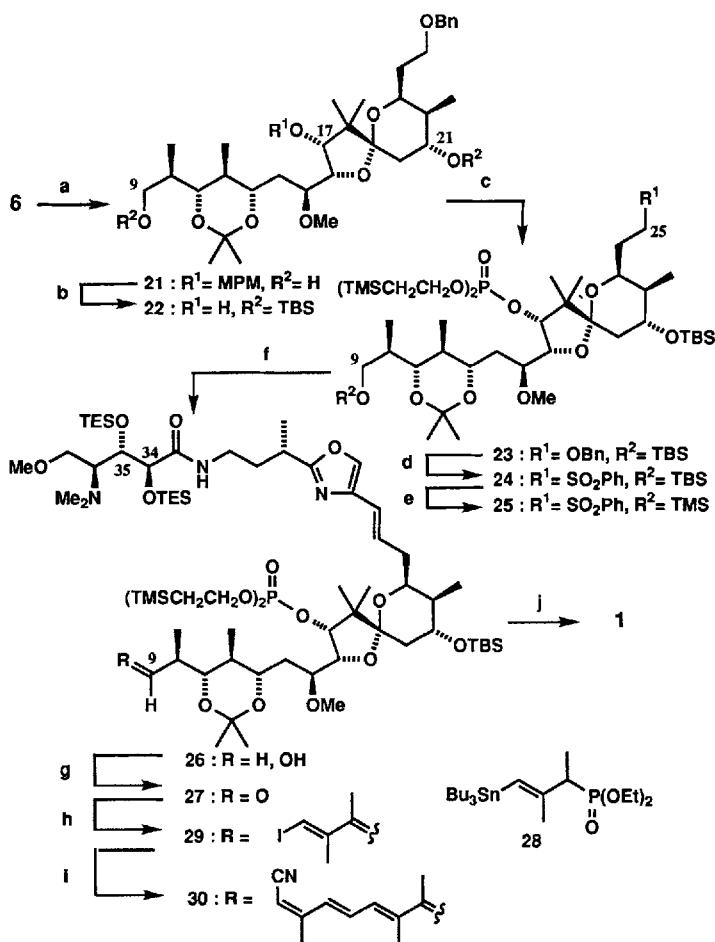
Das aus **25** mit Phenyllithium als Base erzeugte Anion reagierte mit dem Aldehyd **5** zum entsprechenden Addukt, ohne die C9-TMS-Gruppe zu verlieren (Schritt f). Dieses Addukt wurde nach der Reaktion mit Benzoylchlorid einer reduktiven Eliminierung mit Natriumamalgam unterworfen, bei der das (*E*)-Olefin **26** als Hauptprodukt ($J_{25,26} = 16.0$ Hz) erhalten wurde. Die

Tabelle 1. Spektroskopische Daten der Zwischenstufen **5**, **21** und **26**.

5 ($\text{R} = \text{TES}$): $[\alpha]_D^{22} = -2.6$ ($c = 0.94, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.68$ (q, $J = 7.8$ Hz, 6 H), 1.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H), 1.07 (q, $J = 7.8$ Hz, 9 H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.68 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.45 (s, 6 H), 2.86 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.18–3.36 (m, 2 H), 3.43 (ddd, $J = 3.3, 6.9, 9.6$ Hz, 1 H), 3.58 (dd, $J = 3.3, 12$ Hz, 1 H), 3.60 (dd, $J = 6.9, 12$ Hz, 1 H), 4.37 (dd, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 6.58 (br t, 1 H), 9.67 (s, 1 H); MS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}_2$ 585.3629, gefunden 585.3635.

21: $[\alpha]_D^{22} = -66.8$ ($c = 1.30, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.59$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.66 (s, 3 H), 0.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.32 (m, 3 H), 1.52 (t, $J = 3.3$ Hz, 2 H), 1.54–1.70 (m, 3 H), 1.78 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 3.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.37 (m, 1 H), 3.4–3.6 (m, 3 H), 3.80 (dt, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1 H), 3.89 (m, 3 H), 4.10 (m, 3 H), 4.20 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 4.30 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 4.73 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.1–7.3 (m, 3 H), 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 11.0, 12.1, 15.7, 17.6, 19.0, 23.1, 29.9, 30.6, 33.6, 35.2, 36.6, 37.2, 38.6, 50.8, 54.8, 60.5, 63.5, 64.0, 68.1, 70.6, 71.4, 72.7, 75.3, 77.8, 79.8, 86.5, 86.8, 98.3, 108.7, 114.0, 127.3, 127.6, 128.5, 128.6, 130.5, 140.0, 160.0; MS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_{10}$ 714.4343 gefunden 714.4351.$

26: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = -0.019$ (s, 9 H), 0.071 (s, 9 H), 0.100 (s, 3 H), 0.164 (s, 3 H), 0.679 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.704 (q, $J = 7.8$ Hz, 6 H), 0.773 (q, $J = 7.8$ Hz, 6 H), 0.795 (s, 3 H), 0.832 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.033 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H), 1.061 (s, 9 H), 1.087 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H), 1.178 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.244 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.369 (s, 3 H), 1.433 (s, 3 H), 1.484 (s, 3 H), 1.662–1.710 (m, 2 H), 1.750–1.841 (m, 2 H), 1.894 (m, 1 H), 2.067 (m, 1 H), 2.175 (ddd, $J = 2.0, 10.5, 13.5$ Hz, 1 H), 2.286 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 15.5$ Hz, 1 H), 2.463 (s, 6 H), 2.607 (m, 1 H), 2.968 (tq, $J = 7.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.111 (s, 3 H), 3.315 (m, 1 H), 3.383 (m, 1 H), 3.408–3.461 (m, 3 H), 3.587–3.650 (m, 3 H), 3.763 (s, 3 H), 3.791 (br, d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 3.906–3.995 (m, 3 H), 4.271–4.321 (tn, 2 H), 4.370 (m, 1 H), 4.397 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 4.463 (dt, $J_{F-H} = 10.3, J_{H-H} = 7.3$ Hz, 2 H), 4.620 (s, 1 H), 4.801 (dd, $J = 4.4, 9.3$ Hz, 1 H), 4.866 (ddd, $J = 2.0, 7.3, 7.3$ Hz, 1 H), 6.577 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.596 (br, t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.771 (ddd, $J = 5.4, 8.3, 15.6$ Hz, 1 H), 7.591 (s, 1 H); MS (FAB) m/z berechnet für $\text{C}_{70}\text{H}_{141}\text{N}_3\text{O}_{16}\text{Si}_5\text{P}$ (MH^+) 1450.8896, gefunden 1450.8904.



Schema 3. Synthese von Baustein B und Aufbau von Calyculin A **1**; Reagentien, Bedingungen und Ausbeuten:
a) 1. $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, 0°C (95%), 2. $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_2\text{O}$ (1:1), 25°C (70%); b) 1. $\text{i-Bu}_3\text{SiOTf}$, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 2. DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (10:1) (75%, zwei Stufen); c) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OPCl}_2$, Pyridin, 0°C , dann $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 25°C , dann 30% H_2O_2 (70%, zwei Stufen); d) 1. 10% Pd/C, H_2 , MeOH (92%); 2. MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 3. PhSNa , DMF , 4. *meta*-Chlorperbenzoësäure (mCPBA), CH_2Cl_2 (92%, drei Stufen); e) 1. HF-Pyridin , THF-Pyridin , 2. Me_3SiCl , Et_3N , CH_2Cl_2 (93%, zwei Stufen); f) 1. PhLi , THF , -78°C , dann 5 (56%), 2. PhCOCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 3. Na-Hg , MeOH-EtOAc , -20°C (68%, zwei Stufen); g) Swern-Oxidation (82%); h) 28, PhLi , THF , -78°C , dann 27, 0°C , dann I_2 (53%); i) 2, $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2]$, DMF (67%); j) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 47%/ H_2O 5:10 (57%).

C9-OH-Gruppe wurde im letzten Schritt der Julia-Kupplung freigesetzt. Da der nucleophile Angriff des Anions von **25** an **5** viel schneller ablief als die Deprotonierung der Amidgruppe in **5**, war ein Schutz des Amids nicht nötig. Mit dem BC-Fragment **26**, dessen OH-Gruppen mit Ausnahme des C9-Alkohols vollständig geschützt waren, wurde der Aufbau der Tetraen-Einheit in der früher beschriebenen Art und Weise durchgeführt^[15]. Zunächst wurde durch Swern-Oxidation aus **26** der Aldehyd **27** gebildet (Schritt g). Eine Horner-Emmons-Reaktion von **27** mit dem Anion von **28** (Phenyllithium als Base) ergab eine instabile Vinylzinn-Zwischenstufe, die in situ in das entsprechende Iodid **29** umgewandelt wurde (Schritt h). Es entstand fast ausschließlich das (*E,E*)-Isomer. Die Stille-Kupplung^[20] von **29** und **2** mit Hilfe von $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2]$ und die vollständige Abspaltung aller Schutzgruppen aus **30** mit $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HF}_{aq}$ vervollständigten die Synthese von (–)-**1**, das in jeder Hinsicht mit natürlichem Calyculin A identisch ist.

Ein eingegangen am 11. Oktober 1993 [Z 6409]

- [1] Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hshimoto, S. Fujita, T. Furuya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2780–2781.
- [2] H. Ishibara, B. L. Martin, D. L. Brautigan, H. Karaki, H. Ozaki, Y. Kato, N. Fusetani, S. Watabe, K. Hashimoto, D. Uemura, D. J. Hartshorne, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *159*, 871–877. Eine neuere Arbeit: M. Suganuma, H. Fujiki, S. Okabe, S. Nishiwaki, D. Brautigan, T. S. Ingebritsen, M. R. Rosner, *Toxicology* **1992**, *30*, 873–878.
- [3] a) S. Matsunaga, N. Fusetani, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5605–5606; b) Y. Hamada, Y. Tanada, F. Yokokawa, T. Shiori, *ibid.* **1991**, *32*, 5983–5986.
- [4] Eine Totalsynthese von nicht natürlich vorkommendem (+)-Calyculin A (*ent-1*) wurde 1992 veröffentlicht: a) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434–9453. Wichtige Veröffentlichungen über andere Synthesewege zu *ent-1*: b) J. Matsubara, K. Nakao, Y. Hamada, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4187–4190; c) A. B. Smith, III, J. J.-W. Duan, K. G. Hull, B. A. Salvatore, *ibid.* **1991**, *32*, 4855–4858; d) R. M. Armstrong, J. A. DeMattei, *ibid.* **1991**, *32*, 5749–5752; e) A. M. P. Koskinen, J. Chen, *ibid.* **1991**, *32*, 6977–6980; f) A. G. M. Barrett, J. J. Edmunds, K. Horita, C. J. Parkinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1236–1238.
- [5] H. A. Vaccaro, D. E. Levy, A. Sawabe, T. Jaetsch, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1937–1940. Die Synthese von **20** ist im Vergleich zu der von *ent-20*, die in der zitierten Literaturstelle beschrieben wird, deutlich verbessert worden.
- [6] A. J. Duplantier, M. H. Nantz, J. C. Roberts, R. P. Short, P. Somfai, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7357–7360.
- [7] Die Beschreibung von Versuchen, die die angegebene Konfiguration von **9**, **17** und **21** bewiesen, lagen Redaktion und Gutachtern vor.
- [8] Die Ti^{IV}-katalysierte Aldolreaktion von **11** mit achiralen Silylenolethern lief mit vergleichbarer Diastereoselektivität ab: M. T. Reetz, K. Kesseler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1079.
- [9] Für eine Übersicht siehe: W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151–4157.
- [10] S. Masamune, T. Sato, B.-M. Kim, T. A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279–8281.
- [11] Zum Beispiel ergab die Anwendung des vom (*S,S*)-Diisopropyltartrat abgelösten (*E*)-Crotyl-Roush-Reagens (W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339–6348) ein 2:1-Verhältnis von Diastereomeren, wobei das unerwünschte 11,12-syn-Addukt bevorzugt entstand.
- [12] S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, S. A. Ali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1568–1571.
- [13] S. Masamune, W. Choy, F. A. J. Kerdsky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566–1568.
- [14] C. H. Heathcock, L. A. Flippin, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *103*, 1667–1668.
- [15] B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, G. E. Means, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3442–3444.
- [16] M. Bessodes, D. Komotis, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 579–581.
- [17] Das Entstehen eines einzigen Spiroketons **21** ist in Einklang mit Resultaten der Untersuchung von Smith et al. [4c], unterscheidet sich aber leicht vom Ergebnis von Evans et al. [4a].
- [18] A. Sawabe, S. A. Filla, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7685–7686. Für unterschiedliche Phosphatschutzgruppen siehe Lit. [4a].
- [19] M. Julia, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 763–768.
- [20] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813–817.

könnte, – wahrscheinlich wegen experimenteller Schwierigkeiten – bisher noch nicht berichtet. Es wird oft angenommen, daß bei unpolaren oder schwach polaren Gasen in wässriger Lösung die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und Gelöstem der in kristallinen Gashydraten ähnlich ist^[2, 3]. In Ermangelung experimenteller Daten kann auch die Wechselwirkung von NO mit flüssigem Wasser näherungsweise durch dieses System beschrieben werden. Ich berichte hier darüber, daß durch Adsorption von NO in hochporösem, amorphem Eis bei 77 K und anschließendes Erwärmen der Probe auf 197 K NO-Clathrat erhalten werden kann. Es wird durch Röntgenbeugungsaufnahmen und Raman-Spektroskopie der NO-Streckschwingung charakterisiert. Im Gegensatz zu CO^[4], einem Molekül mit sehr ähnlichen physikalischen Eigenschaften, bildet NO ein Gashydrat des Strukturtyps II.

Gashydrate kleiner Gastmoleküle wie N₂, O₂ und CO werden üblicherweise durch mehrtägiges Mahlen von Eis bei ungefähr 243 K und Drücken > 150 bar hergestellt^[5]. Diese Herstellungsmethode ist jedoch nur bei stabilen und inerten Gastgasen sinnvoll. Erst vor wenigen Jahren wurde eine neue Methode zur Herstellung von Gashydraten bei niedrigen Temperaturen und Drücken aus mikroporösem, amorphem Eis („amorphous solid water“, ASW) entwickelt^[6]. ASW wird durch langsames Kondensieren von Wasserdampf auf einem auf 77 K gekühlten Träger in einem Vakuumsystem hergestellt und anschließend einem mäßigen Druck des Gastgases ausgesetzt (< 1 bar). Während des Erwärmens auf ca. 120 K werden beträchtliche Mengen dieses Gases irreversibel in die Eismatrix eingeschlossen und bei weiterem Erwärmen im Vakuum in ein Gashydrat umgewandelt^[6].

Proben von ASW mit eingeschlossenem NO wurden zunächst mit der Methode, die für O₂, N₂, CO- und Ar-Clathrate bereits beschrieben wurde^[6], auf einem Röntgenprobenhalter oder auf kleinen Messingplättchen für die Raman-spektroskopische Untersuchung hergestellt. Mit wenigen Worten: Wasserdampf wurde in ein Hochvakuumsystem eingeschleust und bei niedrigem Restgasdruck (ca. 10⁻⁶ mbar) über einen Zeitraum von ca. 6 h auf dem auf 77 K gekühlten Probenträger auskondensiert. Die Schichtdicke der so erzeugten Proben betrug ca. 1 mm. Anschließend wurde bei gleich niedrigem Restgasdruck 3 h lang NO-Gas auf die ASW-Schicht aufkondensiert. NO-Gas aus einer Stahlflasche (Messer Griesheim, Reinheitsgrad > 99.85%) wurde durch fraktionierende Kondensation gereinigt^[7]. Ob unerwünschtes N₂O und NO₂ vorliegen, wurde IR-spektroskopisch überprüft. Die Proben wurden dann auf 140 K erwärmt, wobei beträchtliche Mengen an NO irreversibel in den Poren und Mikroporen von ASW eingeschlossen wurden. Nach Wiederabkühlen auf die Temperatur des flüssigen Stickstoffs wurden die Probenhalter aus der Vakuumapparatur entfernt und in die vorgekühlte Röntgenkamera oder in den Kryostaten für die Aufnahme der Raman-Spektren transferiert. Alle Raman-Spektren wurden nach Wiederabkühlen bei 130 K aufgenommen, da Bestrahlung bei höheren Temperaturen zur Reaktion von NO führt.

Das Röntgendiffraktogramm nach dem Transfer der Probe in die Röntgenkamera und dem Erwärmen auf 130 K ist in Abbildung 1, Kurve 1 wiedergegeben. Es treten nur zwei breite Signale bei $2\theta = 24$ und 43° auf, die für ASW charakteristisch sind. In Abbildung 2, Kurve 1 ist das zugehörige Raman-Spektrum im Bereich der NO-Streckschwingung dargestellt. Zwei scharfe Banden bei 1868.8 und 1858.8 cm⁻¹ und eine breite schwache Bande bei ca. 1840 cm⁻¹ sind erkennbar. Beim Erwärmen auf 173 K kristallisiert die Probe großteils zu kubischem Eis (Ic), erkennbar an den scharfen Reflexen im Röntgendiffraktogramm in Abbildung 1, Kurve 2. In Abbildung 2, Kurve 2 wird

Ein Gashydrat von Stickstoffmonoxid**

Andreas Hallbrucker*

Erst vor kurzem wurde die herausragende Rolle von Stickstoffmonoxid NO in biochemischen Prozessen entdeckt^[1]. Die Wechselwirkung von NO mit dem Lösungsmittel Wasser ist eine seiner grundlegenden physikalischen Eigenschaften, die in diesem Zusammenhang wichtig ist. Entsprechende Messungen sind allerdings spärlich. So wurde über die Streckschwingung von in Wasser gelöstem NO bei Raumtemperatur, aus der auf die Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel geschlossen werden

[*] Dr. A. Hallbrucker

Institut für Allgemeine, Anorganische und Theoretische Chemie der Universität
Innrain 52a, A-6020 Innsbruck (Österreich)
Telefax: Int. + 512/507-3223

[**] Diese Arbeit wurde vom Österreichischen Forschungsförderungsfonds (Projekt Nr. 9175-PHY) gefördert.