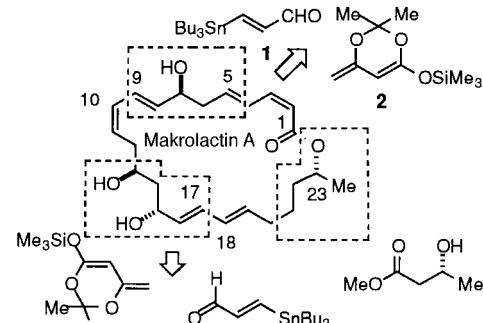


- [4] P. Binger, S. Leininger, J. Stannek, B. Gabor, R. Mynott, J. Bruckmann, C. Krüger, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2411–2414; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2227–2230.
- [5] P. Binger, G. Glaser, B. Gabor, R. Mynott, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 114–115; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 81–83.
- [6] T. Wettling, J. Schneider, O. Wagner, C. G. Kreiter, M. Regitz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1035–1037; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1013–1014; siehe auch Lit.^[2b].
- [7] Kurze Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse: U. Zenneck, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 171–182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 138–175.
- [8] F. Preuss, G. Hornung, W. Frank, G. Reiß, S. Müller-Becker, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1995**, *621*, 1663–1671.
- [9] a) F. Preuss, W. Towae, *Z. Naturforsch. B* **1981**, *36*, 1130–1135; b) F. Preuss, E. Fuchslocher, W. Towae, E. Leber, *ibid.* **1989**, *44*, 271–277.
- [10] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1992**, S. 169.
- [11] Einkristalle von **7a** wurden aus *n*-Pentan bei –78°C erhalten. $C_{17}H_{27}NP_4$, $M_r = 369.28$, gelbe Rauten ($0.3 \times 0.3 \times 0.2 \text{ mm}^3$), triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $a = 9.728(2)$, $b = 10.292(2)$, $c = 10.601(2)$ Å, $\alpha = 82.59(3)$, $\beta = 83.07(3)$, $\gamma = 63.41(3)$, $V = 938.7(3) \times 10^6 \text{ pm}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.306 \text{ g cm}^{-3}$, $F_{(00)} = 392$, $\mu = 3.9 \text{ cm}^{-1}$. Imaging Plate Diffraction System (IPDS-STOE, 289 Aufnahmen, Ψ -Inkrement 0.9°, 4 min pro Aufnahme), 9652 gemessene Reflexe ($2.22^\circ \leq \Theta \leq 26.0^\circ$), davon 3412 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int.}} = 0.0285$) und 3407 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und gegen F^2 mit SHELXTL (Version 5, Siemens) verfeinert. Alle Schweratome wurden anisotrop, die H-Atome in berechneten Positionen isotrop verfeinert (173 Parameter). $R1 = \Sigma(|F_o| - |F_c|)/\Sigma|F_o| = 0.0349$, $wR2 = [\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2/\Sigma w(F_o^2)]^{1/2} = 0.0878$ (alle Daten: $R1 = 0.0448$, $wR2 = 0.1054$), GOF = 1.041, max./min. Restelektronendichte 0.27/–0.21 e Å^{–3}. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturerforschung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-407858 angefordert werden.
- [12] a) H. Heydt, U. Bergsträßer, R. Fäßler, E. Fuchs, N. Kamel, T. Makkevitz, G. Michels, W. Rösch, M. Regitz, P. Mazerolles, C. Laurent, A. Faucher, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 652–668; b) P. B. Hitchcock, C. Jones, J. F. Nixon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2167–2168; c) F. Mathey, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 997–1025.
- [13] Aus dem Gemisch aus **9** ($R = t\text{Bu}$) und **7a** ermittelt (die Signale von reinem **7a** sind bekannt). ¹H-NMR (200 MHz, C_6D_6): $\delta = 1.59$ (t, $^4J(\text{P},\text{H}) = 0.9$ Hz, 9H; $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (d, $^4J(\text{P},\text{H}) = 3$ Hz, 18H; $\text{CC}(\text{CH}_3)_3$); ¹³C-NMR (50 MHz, C_6D_6): $\delta = 34.9$ (t, $^3J(\text{P},\text{C}) = 9.3$ Hz; $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$, 35.3 (d, $^3J(\text{P},\text{C}) = 19.5$ Hz; $\text{CC}(\text{CH}_3)_3$, 37.6 (dd, $^2J(\text{P},\text{C}) = 27.2$, $^3J(\text{P},\text{C}) = 1.7$ Hz; $\text{CC}(\text{CH}_3)_3$, 59.4 (t, $^2J(\text{P},\text{C}) = 12.7$ Hz; $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$, 180.7 (dd, $^1J(\text{P},\text{C}) = 47.5$, $^2J(\text{P},\text{C}) = 11.4$ Hz); ³¹P-NMR (81 MHz, C_6D_6): $\delta = 285.75$ (s).
- [14] Die charakteristischen ³¹P-NMR-Signale von **10** erhält man durch direkte NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion nach dem Erwärmen. Die Signale verschwinden dann rasch, und die von **7a** werden stattdessen detektiert. ³¹P-NMR (81 MHz, C_6D_6): $\delta = 106.1$ (d, $^2J(\text{P},\text{P}) = 34.9$ Hz), 135.7 (dd, $^1J(\text{P},\text{P}) = 226.7$, $^2J(\text{P},\text{P}) = 34.9$ Hz), 314.7 (d, $^1J(\text{P},\text{P}) = 226.7$ Hz).
- [15] G. Capozzi, G. Romeo, F. Marcuzzi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 959–960.
- [16] Zu solchen Phosphaalkendimerisierungen siehe auch Lit.^[2b, 6].
- [17] B. Breit, U. Bergsträßer, G. Maas, M. Regitz, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1043–1046; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1055–1058.
- [18] a) G. Becker, G. Gresser, W. Uhl, *Z. Naturforsch. B* **1981**, *36*, 16–19; b) verbesserte Vorschrift: W. Rösch, U. Hees, M. Regitz, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1645–1652.

Totalsynthese von Makrolactin A über vielseitige katalytische, enantioselektive Dienolat-Aldoladditionen**

Yuntae Kim, Robert A. Singer und Erick M. Carreira*

Die Polyen-Makrolid-Antibiotika bilden eine sehr heterogene Gruppe von Naturstoffen, die vielfältige biologische Aktivitäten aufweisen.^[1] Eindrucksvolle, elegante Synthesestrategien, die auf diese Klasse von Metaboliten angewendet wurden, führten zu einer Reihe sehr eleganter Synthesen.^[2–6] Kürzlich wurde Makrolactin A aus einem taxonomisch nicht klassifizierten Bakterium isoliert. Die Verbindung (Schema 1) wies in vorläufigen Untersuchungen eine vorbeugende Wirkung gegen die RNA-Replikation des HIV-Virus in T-Lymphoblastenzellen auf.^[7] Da dieser Naturstoff aus einem Organismus isoliert wurde, der bei einer Tiefseebohrung erhalten wurde und somit nicht leicht zur Verfügung steht, ist man bei weiteren biologischen Forschungsvorhaben auf die De-novo-Synthese von Makrolactin A angewiesen. Wir berichten hier über eine Totalsynthese von Makrolactin A, in der moderne asymmetrische, katalytische Methoden zur C-C-Verknüpfung zu einer hochkonvergenten Synthese kombiniert werden.^[8] Eine allgemeine enantioselektive, katalytische Dienolat-Addition wurde zur Herstellung zweier Schlüsselfragmente verwendet, welche die meisten stereochemischen Elemente der Zielverbindung aufweisen, und die Pd^0 -Stille-Kupplung wurde zur Verknüpfung der Hauptfragmente durchgeführt.



Schema 1. Retrosynthese von Makrolactin A.

Im Zentrum unserer Retrosynthese (Schema 1) stand die Strukturhomologie zwischen den drei Regionen, die die stereogenen Zentren von Makrolactin A enthalten. Wegen des latenten 1,3-Oxygenierungsmusters des acetogenen Makrocyclus liegt die Zerlegung des Makrocyclus in drei Schlüsseluntereinheiten annähernd gleicher Komplexität nahe: C(2)–C(9), C(11)–C(17) und C(18)–C(24). Die ersten

[*] Prof. Dr. E. M. Carreira, Dr. Y. Kim, R. A. Singer

California Institute of Technology

Division of Chemistry and Chemical Engineering, 164-30

1201 East CA Boulevard, Pasadena, CA 91125 (USA)

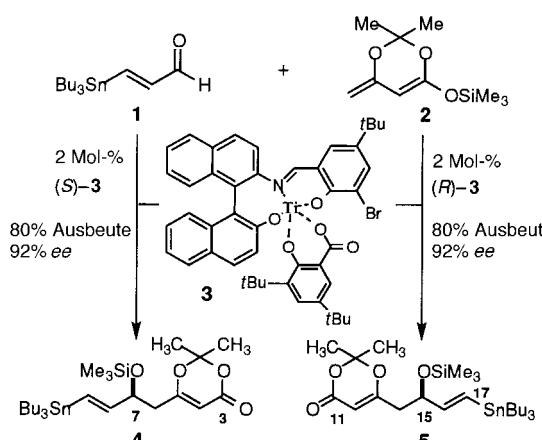
Fax: (+1) 626-564-9297

E-mail: carreira@cco.caltech.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und den National Institutes of Health gefördert.

zwei dieser drei Untereinheiten sollten – einschließlich der hydroxysubstituierten Stereozentren – über eine Acetoacetat-Aldoladdition erhältlich sein; jede dieser Untereinheiten könnte dann über paarweise durchgeführte Pd⁰-katalysierte C(sp²)-C(sp²)-Kupplungen mit der nächsten verknüpft werden. Die Verwirklichung dieser Strategie wurde durch die von uns entwickelte, katalytische, enantioselektive Dienolat-Aladoladdition vereinfacht.^[9]

Die Fragmente **4** und **5** wurden nach einer bekannten Strategie ausgehend von dem Aldehyd **1**, dem Dienolat **2** und den enantiomeren Ti^{IV}-Katalysatoren (*S*)- und (*R*)-**3** synthetisiert (Schema 2). Die Umsetzung von Propinaldiethyl-



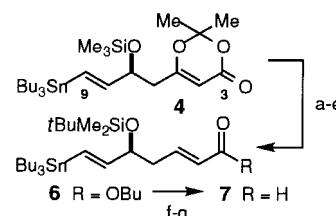
Schema 2.

acetal mit Bu₃SnH/BuLi/CuCN und die anschließende Aufarbeitung unter schwach sauren Bedingungen lieferte auf einfache Weise 3-Tributylstannyl-2-propenal.^[10] In getrennten Versuchen mit je 2 Mol-% (*S*)- und (*R*)-**3** wurden die geschützten Acetoacetat-Aldoladdukte **4** bzw. **5** in jeweils 80% Ausbeute mit 92% *ee* erhalten, wie durch Umsetzung zu den (*S*)(-) bzw. (*R*)(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylessigsäure(MTPA)-Estern und Analyse der ¹H-NMR-Spektren dieser Verbindungen festgestellt wurde.^[11]

Das Acetoacetataddukt **4** wurde in einer kurzen, mit hohen Ausbeuten verlaufenden Reaktionssequenz zur C(3)–C(9)-Untereinheit umgesetzt (Schema 3): Die Hydrolyse der Acetonid-Schutzgruppe lieferte den entsprechenden β -Oxo-Ester (*n*BuOH, 80 °C, 99%), der mit NaBH₄ zu den diastereomeren β -Hydroxyestern (1:1-Gemisch) reduziert wurde; die ungereinigte Reaktionsmischung wurde mit MsCl und Et₃N zu den α,β -unge-sättigten Estern umgesetzt (71% über zwei Schritte); nach Hydrolyse der Me₃Si-Ether wurde der sekundäre Alkohol als *t*BuMe₂Si-Ether unter Bildung von **6** geschützt. Die Reduktion des Esters **6** zum primären Alkohol und die anschließende Swern-Oxidation führten zum Aldehyd **7**

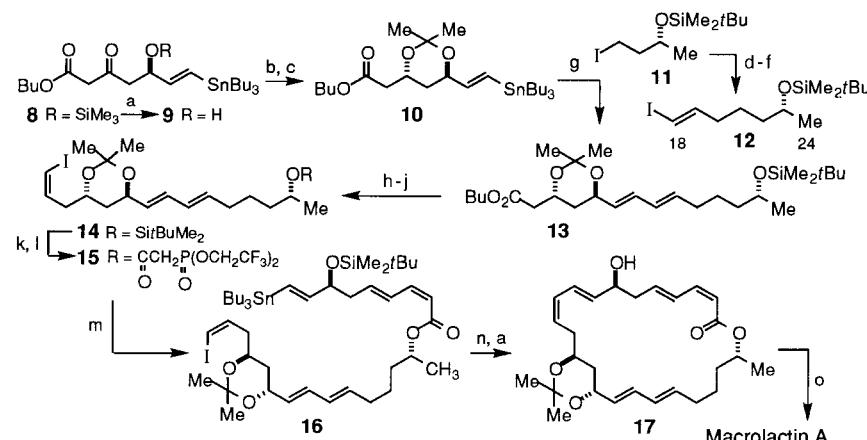
(80% über zwei Schritte), einer Strukturuntereinheit, die die spätere C(3)–C(9)-Einheit von Makrolactin A bildete.^[12]

Nach der Synthese des C(3)–C(9)-Fragments befaßten wir uns mit der weiteren Ausarbeitung des Dienolataddukts **5**. Durch Erhitzen von **5** in *n*BuOH (80 °C) wurde der Oxoester **8** erhalten, der nach Umsetzung mit HF·Py den δ -Hydroxy- β -



Schema 3. a) *n*BuOH, 80 °C, 99%; b) NaBH₄, MeOH, 0 °C; c) MsCl, Et₃N, 23 °C, 71% über zwei Schritte; d) HF·Py, THF, 23 °C; e) *t*BuMe₂SiCl, DMAP, CH₂Cl₂, Et₃N, 90% über zwei Schritte; f) DIBAL-H, THF, -78 °C; g) Swern-Oxidation, 80% über zwei Schritte. – Ms = Methansulfonyl; Py = Pyridin; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; DIBAL-H = Diisobutylaluminumhydrid.

oxoester **9** lieferte (96% über zwei Schritte; Schema 4). Die selektive Reduktion von **9** mit Me₄NBH(OAc)₃ führte zum entsprechenden 1,3-*anti*-Diol in 87% Ausbeute mit einer Diastereoselektivität von 14:1, wie durch ¹H-NMR-spektroskopische Analyse des ungereinigten Diols ermittelt wurde.^[13] Dieses 1,3-*anti*-Diol wurde als Acetonid geschützt (Me₂C(O-Me)₂, PPTS, 23 °C, 89% Ausbeute). Zur Synthese des C(18)–C(24)-Fragments **12** gingen wir vom Iodid **11** aus, das aus kommerziell erhältlichem Ethyl 3-(*R*)-hydroxybutyrat hergestellt wurde.^[14] Durch die Enolisierung von Acetaldehyd-*N,N*-dimethylhydrazone (LiNiPr₂, THF) und die anschließende Alkylierung mit **11** wurde das entsprechende alkylierte Hydrazone in 75% Ausbeute gebildet. Die Ozonolyse dieses Hydrazons lieferte 5-(*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxyhexanal, das ohne Reinigung in einer Takai-Olefinition (CHI₃, CrCl₂,



Schema 4. a) HF·Py, THF, 23 °C, 96% (ausgehend von **5**); b) Me₄NBH(OAc)₃, MeCN, -10 °C, 87%; c) Me₂C(OMe)₂, PPTS, 23 °C, 89%; d) MeC(H)NNMe₂, LDA, THF, 0 °C, 75%; e) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C; f) CHI₃, CrCl₂, THF, 68% über zwei Schritte; g) [Pd₂(dba)₃], CdCl₂, iPr₂NEt, 69%; h) DIBAL-H, -78 °C, THF, 80%; i) Ph₃PCH₂I₂, KHMDS, THF, -78 °C, 78% über zwei Schritte; k) HF·Py, THF, 23 °C, 80%; l) (CF₃CH₂O)₂POCH₂COCl, DMAP, CH₂Cl₂, 90%; m) **7**, KHMDS, [18]Krone-6, THF, 60%; n) [Pd₂(dba)₃], N-Methylpyrrolidinone, 58%; o) Dowex-H⁺, 23 °C, MeOH, 60%. – PPTS = Pyridinium-p-toluolsulfonat; LDA = Lithiumdiisopropylamid; dba = Dibenzylidenacetone; KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazanid.

THF) zum (*E*)-Iodalken **12** umgesetzt wurde (68 % über zwei Schritte).^[15, 16]

Die erste der Pd⁰-Kupplungen, in der das Stannan **10** mit dem Vinyliodid **12** zum Dien **13** verknüpft wird, wurde mit [Pd₂(dba)₃], iPr₂NEt und CdCl₂ durchgeführt (69 % Ausbeute).^[17] Die Homologisierung von **13** zum (*Z*)-Vinyliodid **14** wurde durch Umsetzung des aus **13** erhaltenen Aldehyds mit Ph₃PCH₂I₂ unter Stork-Bedingungen erreicht. Die Verbindung **14** wurde in 78 % Ausbeute als einziges Diastereomer isoliert, wie durch ¹H-NMR-Spektroskopie festgestellt wurde.^[18] Durch Spaltung des Silylethers in **14** erhielt man einen sekundären Alkohol, der mit *O,O*-Bis(2,2,2-trifluorethyl)-phosphonoacetylchlorid unter Bildung von **15** (90 %) acyliert wurde.^[19, 20] Die Kondensation von **15** mit dem Fragment **7** lieferte das Hexaen **16**, ein Intermediat, das das gesamte Kohlenstoffgerüst mit allen Stereozentren der Zielverbindung Makrolactin enthält. Eine intramolekulare Pd⁰-vermittelte Kupplung führte zum makrocyclischen Lacton, das ohne weitere Reinigung mit HF·Py zum Makrolactin-A-Acetonid **17** umgesetzt wurde. Die Hydrolyse dieses Acetonids mit Dowex-Harz lieferte Makrolactin A. Die Daten des Syntheseprodukts waren in jeder Hinsicht in Einklang mit denen, die für die Verbindung natürlichen Ursprungs publiziert wurden.^[21]

Wir haben eine enantioselektive Totalsynthese des seltenen Polyen-Makrolid-Antibioticums Makrolactin A beschrieben. Unsere Synthesestrategie umfaßt die von uns entwickelte Methode der katalytischen, enantioselektiven Dienolat-Addition zur Einführung der Schlüsselstereozentren. Da beide enantiomere Formen des Ti^{IV}-Katalysators zur Verfügung stehen, sind zwei der drei Fragmente von Makrolactin A leicht zugänglich, womit enantioselektive Dienolat-Additionen erstmals in einer Naturstoffsynthese angewendet werden konnten. Die Synthese ist in hohem Maße konvergent, wobei die längste lineare Sequenz 16 Schritte mit einer Durchschnittsausbeute von 86 % pro Schritt umfaßt. Über unseren Syntheseweg können aus nur 15 g kommerziell erhältlichem 3-(*R*)-Hydroxybutyrat 1.1 g Makrolactin A hergestellt werden – eine biologisch aktive Verbindung, die nur schwer aus ihrer natürlichen Quelle zugänglich ist.

Eingegangen am 17. November 1997 [Z11169]

Stichwörter: Aldolreaktionen · Asymmetrische Synthesen · Naturstoffe · Palladium · Totalsynthesen

- [1] S. Ohmura, H. Tanaka in *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice* (Hrsg.: S. Omura), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 351–404.
- [2] K. C. Nicolaou, W. W. Ogilvie, *Chemtracts: Org. Chem.* **1990**, 3, 327.
- [3] a) S. D. Rychnovsky, R. C. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753; b) S. D. Rychnovsky, U. R. Khire, G. Yang, *ibid.* **1997**, 119, 2058.
- [4] C. S. Poss, S. D. Rychnovsky, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3360.
- [5] Die erste Totalsynthese von Makrolactin A: A. B. Smith, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13095.
- [6] Für einen ausgezeichneten Übersichtsartikel siehe: S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2021.
- [7] a) K. Gustafson, M. Roman, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7519; b) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, C. Pathirana, P. R. Jensen, W. Fenical, *ibid.* **1992**, 114, 671.

- [8] Für einen frühen Bericht über Untersuchungen, in denen die Total-synthese von Makrolactinen angestrebt wurde, siehe: R. J. Boyce, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3501.
- [9] a) R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12360; b) E. M. Carreira, R. A. Singer, *Drug Discovery Today* **1996**, 1, 145.
- [10] a) B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, E. L. Dimock, S. H. Reuter, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2065; b) R. Ostwald, P.-Y. Chavant, H. Stadtmüller, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4143.
- [11] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543.
- [12] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- [13] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- [14] L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, P. A. Renhowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 117, 2657.
- [15] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408.
- [16] Das Iodalken entstand in Form zweier Diastereomere (Verhältnis 8:1), die nur schwer durch Chromatographie an Silicagel zu trennen waren; allerdings konnten die nach Stille-Kupplung erhaltenen diasteromeren Diene leicht getrennt werden.
- [17] a) D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 111, 4497; b) E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *ibid.* **1978**, 100, 2254; c) J. K. Stille, B. L. Groh, *ibid.* **1987**, 109, 813.
- [18] a) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173; b) D. Seyerth, J. K. Heeren, S. Gurdial, S. O. Grim, W. B. Hughes, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 5, 267.
- [19] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.
- [20] Nur der Methylester (CF₂CH₂O)₂POCH₂CO₂Me ist kommerziell erhältlich; die gewünschte Carbonsäure konnte durch eine Verseifung nicht in brauchbaren Ausbeuten erhalten werden. Das erforderliche Essigsäurederivat wurde durch Lithiierung von 2-Iod-*O,O*-bis(2,2,2-trifluorethyl)methylphosphonat mit *t*BuLi und anschließende Umsetzung mit CO₂ hergestellt. Für die Herstellung des Iodphosphonats siehe: W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404.
- [21] Wir danken Prof. W. Fenical (Scripps Institute of Oceanography) für spektroskopische Daten von authentischem Makrolactin A und Prof. G. Pattenden (University of Nottingham) für hilfreiche Diskussionen und die Spektren von fortgeschrittenen Zwischenprodukten seiner Synthese.

Anionenunterstützte Selbstorganisation einer käfigartigen Koordinationsverbindung**

Ramón Vilar, D. Michael P. Mingos,* Andrew J. P. White und David J. Williams

Die Bindung und Erkennung von Anionen erfreuen sich eines zunehmenden Interesses wegen ihrer Bedeutung bei biologischen und chemischen Prozessen.^[1, 2] In vielen enzymatischen Reaktionen sind die Substrate, die von den Enzymen selektiv umgewandelt werden, Anionen.^[1] Dafür sind spezifische Koordinationsstellen erforderlich, und dies gilt auch für Verbindungen, mit denen selektiv anionische Schadstoffe extrahiert werden sollen.^[2a] Üblicherweise werden Kationen verwendet, um die Anordnung anionischer

[*] Prof. D. M. P. Mingos, Dr. R. Vilar, Dr. A. J. P. White, Prof. D. J. Williams
Department of Chemistry, Imperial College
South Kensington, London, SW7 2AY (Großbritannien)
Fax: (+44) 171-594-5804
E-mail: d.mingos@ic.ac.uk

[**] Wir danken dem Engineering and Physical Sciences Research Council für die finanzielle Unterstützung und BP für die Ausstattung von D.M.P.M.s Lehrstuhl.