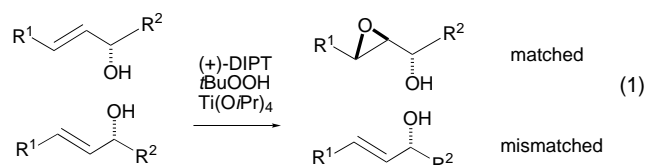


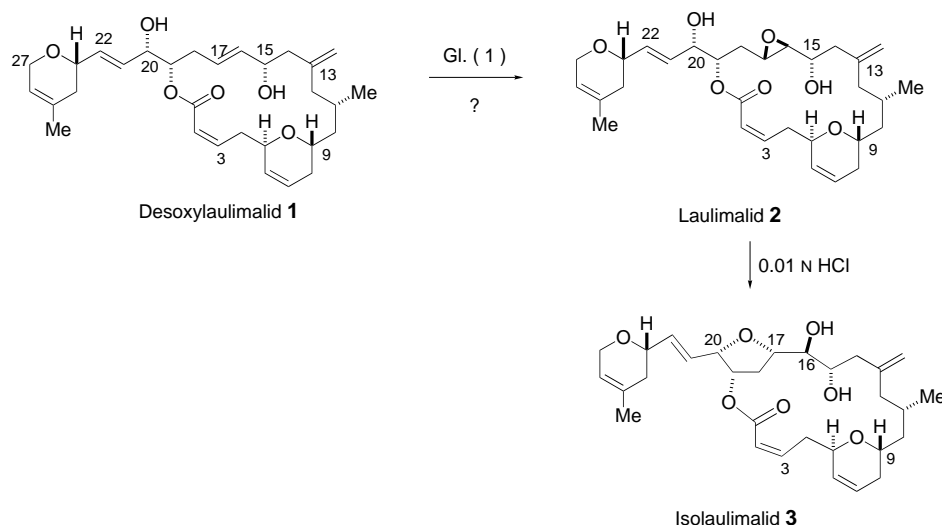
Intramolekulare kinetische Sharpless-Racematspaltung: Totalsynthese von Laulimalid**

Johann Mulzer* und Elisabeth Öhler*

Die asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless (SAE) ist eine erprobte Methode zur Racematspaltung chiraler sekundärer Allylalkohole: Die passende („matched“) Kombination von Substrat und Reagens führt rasch zum optisch aktiven Epoxyalkohol, während die nicht passende („mismatched“) Kombination viel langsamer reagiert (Schema 1, [Gl. (1)]).^[1]



Im Zuge unserer Totalsynthese des Antitumormittels Laulimalid **2** sollte diese sonst intermolekulare Selektion in eine intramolekulare umgewandelt werden. Als letzter Schritt in der Synthese war die Epoxidierung von Desoxylaulimalid **1** geplant, bei welcher der C15-C17-Bereich einer matched-SAE-Anordnung und der C20-C22-Bereich einer mismatched-Anordnung im Sinne von Gleichung (1) entspricht. Das



Schema 1. Die SAE-Route zum Laulimalid **2**.

[*] Prof. Dr. J. Mulzer, Dr. E. Öhler
Institut für Organische Chemie der Universität Wien
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-52189
E-mail: johann.mulzer@univie.ac.at

[**] Wir danken dem Fonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung (FWF, Projekt P13941-CHE) für finanzielle Unterstützung, Ing. Sabine Schneider für HPLC-Trennungen und Prof. Hermann Kalchauer und Dr. Hanspeter Kählig für NMR-Messungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

heißt, dass die Umwandlung von **1** in **2** mit den ungeschützten Allylalkoholen gelingen müsste. Diese Strategie wäre angesichts der bekannten^[2] Neigung von **2**, schon unter schwach sauren (und vermutlich auch basischen) Bedingungen zum Isolaulimalid **3** zu cyclisieren, höchst vorteilhaft, ist doch kaum eine Schutzgruppe an der C20-Hydroxygruppe denkbar, die sich in Gegenwart des 16,17-Epoxids problemlos abspalten ließe.

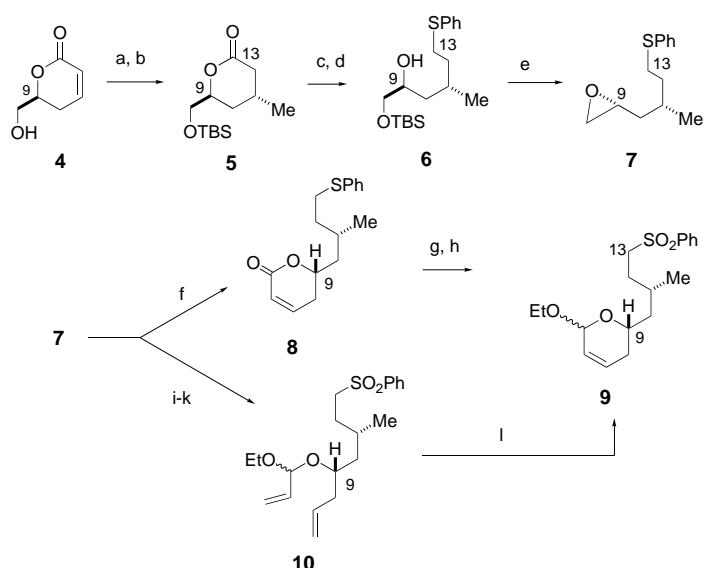
Das Interesse an einer Totalsynthese von **2** wurde durch den überwältigenden Erfolg von Paclitaxel^[3] als neuem Mittel gegen bislang unheilbare Tumoren ausgelöst. Da jedoch Paclitaxel in seiner klinischen Anwendung nicht unproblematisch ist, wird seit einiger Zeit intensiv nach möglichen Nachfolgern gesucht, die auf demselben Wirkprinzip der Mikrotubuli-Stabilisierung beruhen, aber höhere Bioverfügbarkeit und höhere Aktivität gegenüber mehrfach resistenten Tumorzellen aufweisen; mögliche Kandidaten sind Epothilone B und seine Derivate,^[4] Discodermolide^[5] und Eleutherobin.^[6] Auch **2**, ein Metabolit verschiedener Meeresschwämme,^[2, 7] zeigt Mikrotubuli-Stabilisierung in eukaryotischen Zellen und ist gegenüber mehrfach resistenten Zelllinien hochwirksam.^[8] Bislang gibt es erst eine Totalsynthese von **2**,^[9] während Teilfragmente in größerer Zahl bereits hergestellt worden sind.^[10]

Unser Syntheseplan beruhte auf der Still-Gennari-Makrocyclisierung^[11] des Phosphonataldehyds **29**, von der wir uns eine hohe *Z*-Selektivität beim Aufbau der 2,3-Doppelbindung versprochen. Die *E*-16,17-Doppelbindung wollten wir aus den

Fragmenten **16** und **27** durch Julia-Kocienski-Olefinierung aufbauen.^[12, 13] Die C20- und C15-Hydroxygruppe sollten jeweils als MOM-Ether geschützt werden. Für die C3- und C19-Hydroxygruppe wollten wir zur MOM-Gruppe und untereinander orthogonale Schutzgruppen (TBS bzw. PMB) verwenden. Außerdem sollten die beiden Schlüsselfragmente **16** und **27** aus preiswerten Naturstoffen wie D-Mannit, *S*-Äpfelsäure und D-Glucose hergestellt werden.

Die Synthese von **16** begann mit dem bekannten α,β -ungesättigten Lacton **4** (Schema 2), das in vier Stufen aus Tri-*O*-acetyl-D-glucal zugänglich ist.^[14] Nach dem

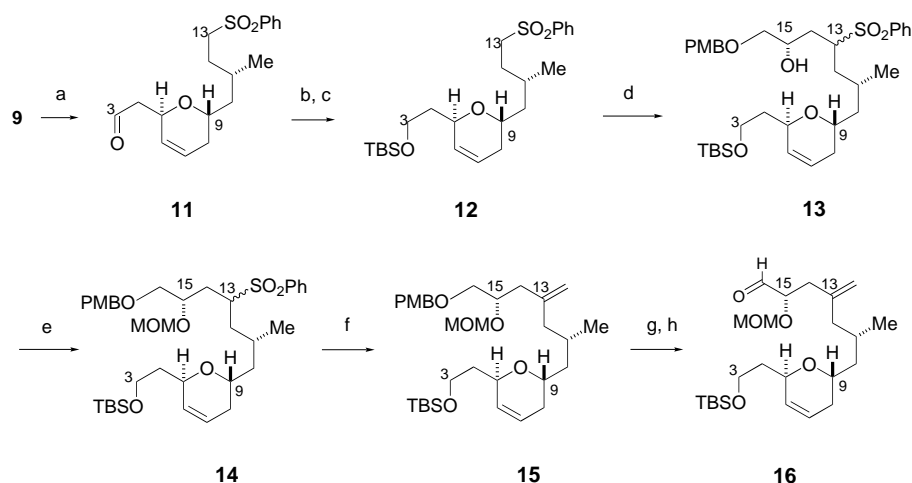
Schützen mit TBS wurde Dimethylcuprat addiert, wobei stereoselektiv das 9,11-*trans*-disubstituierte Lacton **5** entstand.^[15] Zur Bildung von **7** war die Konfigurationsumkehr am C9 erforderlich. Nach der Reduktion von **5** zum 1,5-Diol und der selektiven Umwandlung der primären Hydroxygruppe in eine Phenylsulfidgruppe entstand **6**.^[16] Mesylierung der C9-Hydroxyfunktion, Entfernung der TBS-Gruppe und Ringschluss mit Natronlauge lieferte **7**. Der Aufbau des Dihydropyranderivates **9** gelang durch Ringschluss-Metathese (RCM)^[17] des Diolefins **10**.^[18] Eine etwas höhere Ausbeute erhielten wir aus der Ghosez-Lactonisierung^[19] von **7**, die **9**



Schema 2. Synthese von **9**: a) TBSCl, Imidazol, DMAP, 5 °C bis 22 °C, 16 h, 89%; b) Me_2CuLi (2 Äquiv.), Et_2O , 0 °C, 1 h, 84%; c) LiBH_4 (2.4 Äquiv.), THF, 0 °C bis 22 °C, 17 h, 98%; d) $n\text{Bu}_3\text{P}$ (2 Äquiv.), $(\text{PhS})_2$ (1.5 Äquiv.), 0 °C bis RT, 17 h, 83%; e) 1. MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , –10 °C bis 22 °C, 1 h; 2. TBAF, THF, 0 °C, 1 h, dann 15 % wässr. NaOH , 0 °C, 1 h, 89%; f) 1. $\text{PhSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{OMe})_3$ (3 Äquiv.), $n\text{BuLi}$, THF, –78 °C, 30 min, dann $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 Äquiv.) und **7**, –78 °C, 1.5 h; 2. TFA/ CH_2Cl_2 (9:1), 22 °C, 3 h; 3. DBU (3.4 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 30 min, 88%; g) MMPP, EtOH, 10 °C, 1.5 h, 89%; h) 1. DIBAL, (1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , –78 °C; 2. EtOH, PPTS, 22 °C, 16 h, 93%; i) MMPP, EtOH, 22 °C, 2 h, 96%; j) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ (4 Äquiv.), CuI (0.1 Äquiv.), THF, –40 °C, 30 min, 96%; k) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{OEt})_2$ (20 Äquiv.), PPTS, Toluol, 35 bis 40 °C, 80 mbar, 86%; l) 1. $[(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}]_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (5 mol %), CH_2Cl_2 , 40 °C; 2. EtOH, PPTS, 22 °C, 16 h, 90%. (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Ms = Methansulfonyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TFA = Trifluoressigsäure, DBU = 1,8-Diazabicyclo(5,4,0)undec-7-en, MMPP = Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, PPTS = Pyridin-*p*-tolylsulfonat.)

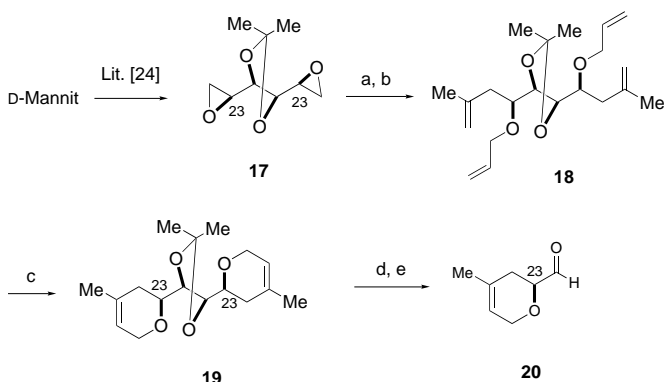
über das Lacton **8** lieferte. Die C3-C4-Einheit wurde stereoselektiv mit Vinyl-*tert*-butyldimethylsilylether^[20] eingeführt (Schema 3). Zuerst entstand **11**, das nach Reduktion und Silylierung das C3-C13-Fragment **12** lieferte. Deprotonierung und Addition von *S-p*-Methoxybenzyl-glycidyl-ether^[21] ergab **13** als 1:1-Gemisch der C13-epimeren Sulfone. Nach Bildung des MOM-Ethers **14** wurde die C13-*exo*-Methylengruppe durch Julia-Methylierung^[22] eingeführt. Das so erhaltene Intermediat **15** wurde in zwei Stufen zu **16** transformiert.

27 wurde durch *E*-selektive Olefinierung von **20** mit dem Phosphonat **23** und durch eine *syn*-selektive Reduktion der C20-Carbonylgruppe hergestellt (Schema 5). Die Synthese von **20** aus *R*-Glycidol via RCM wurde unabhängig voneinander von Ghosh^[10c] und uns^[10g] beschrieben. In



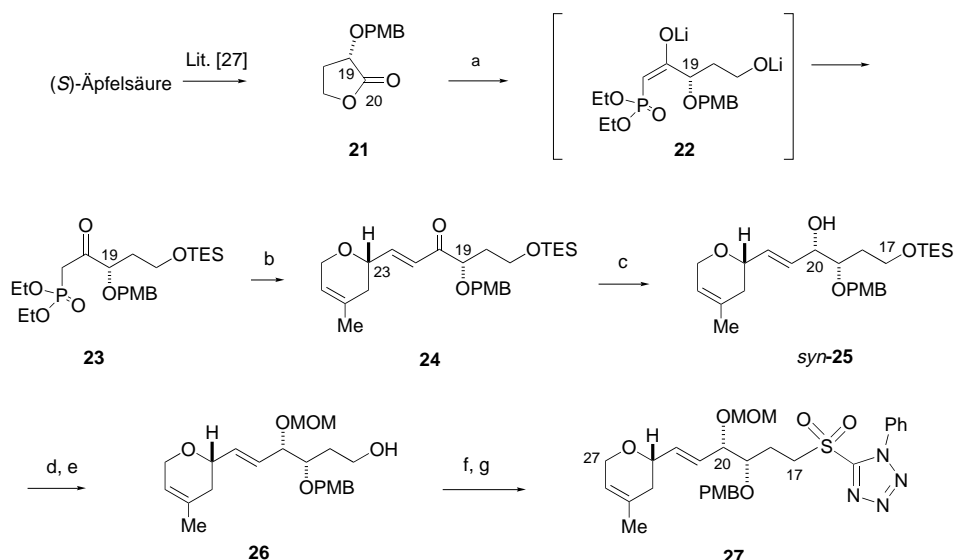
Schema 3. Synthese von **16**: a) 1. $\text{CH}_2=\text{CHOTBS}$, (2 Äquiv.), Montmorillonit-K10 Ton, CH_2Cl_2 , 0 – 5 °C, 45 min; 2. Montmorillonit-K10 Ton, feuchtes CH_2Cl_2 , 22 °C, 1.5 h; b) NaBH_4 (1.2 Äquiv.), MeOH , 0 °C, 20 min, 86% über zwei Stufen; c) TBSCl, Imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C bis 22 °C, 16 h, 98%; d) **12** (1.25 Äquiv.), $n\text{BuLi}$, THF, –78 °C, 25 min, dann $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, dann *S*-OPMB-Glycidol, –78 °C, 2.5 h, 86%; e) MOMCl (10 Äquiv.), EtNiPr_2 (20 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C bis RT, 24 h, 94%; f) $n\text{BuLi}$, THF/HMPA (10:1), –78 °C, 30 min, dann ICH_2MgCl (5 Äquiv.), –78 °C bis –25 °C, 4 h, 75%; g) DDQ (1.5 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH}$ 7-Puffer (20:1), RT, 2.5 h, 81%; h) $(\text{COCl})_2$ (1.5 Äquiv.), DMSO (2.6 Äquiv.), CH_2Cl_2 , –78 °C, 3 min, dann den Alkohol zugeben, –78 °C, 30 min, EtNiPr_2 (5.2 Äquiv.), –78 °C bis 22 °C, 45 min, 93%. (MOM = Methoxymethyl, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid.)

einem neuen Ansatz^[25] (Schema 4) verwendeten wir eine bidirektionale^[23] RCM mit dem Tetraolefin **18**, das aus dem leicht zugänglichen^[24] Bisepoxid **17** in zwei Stufen hergestellt wurde. Bemerkenswerterweise entstanden keine Überkreuzprodukte über den Acetonidring hinweg, der somit als Barriere bei der RCM-Reaktion wirkt.^[26]



Schema 4. Synthese von **20**:^[24] a) $\text{CH}_2=\text{CMeMgBr}$ (4 Äquiv.), CuI (0.4 Äquiv.), THF, –40 °C, 2 h, 92%; b) 1. KOrBu (3.5 Äquiv.), THF, 45 °C, 1.5 h, 2. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ (4 Äquiv.), 22 °C, 17 h, 89%; c) $[(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}]_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (3 Mol-%), CH_2Cl_2 , 22 °C, 5 h, 83%; d) TFA/ CH_2Cl_2 (4:1), 0 °C, 3.5 h, 93%; e) HIO_4 (1.5 Äquiv.), Et_2O , 0 °C bis 22 °C, 2 h, 95%.

Die Synthese des β -Oxophosphonates **23** (Schema 5) begann mit dem bekannten Butyrolacton **21**,^[27] das aus der natürlich vorkommenden *S*-Äpfelsäure hergestellt wurde. Umsetzung von **21** mit dem Lithiumsalz von Diethylmethanphosphonat und nachfolgende Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid^[28] lieferte das Enolat **22**, das zu **23** silyliert wurde. Olefinierung^[29] mit **20** führte stereoselektiv zu **24**, dessen Luche-Reduktion^[30] bei –95 °C ein 7.8:1-C20-Ge-



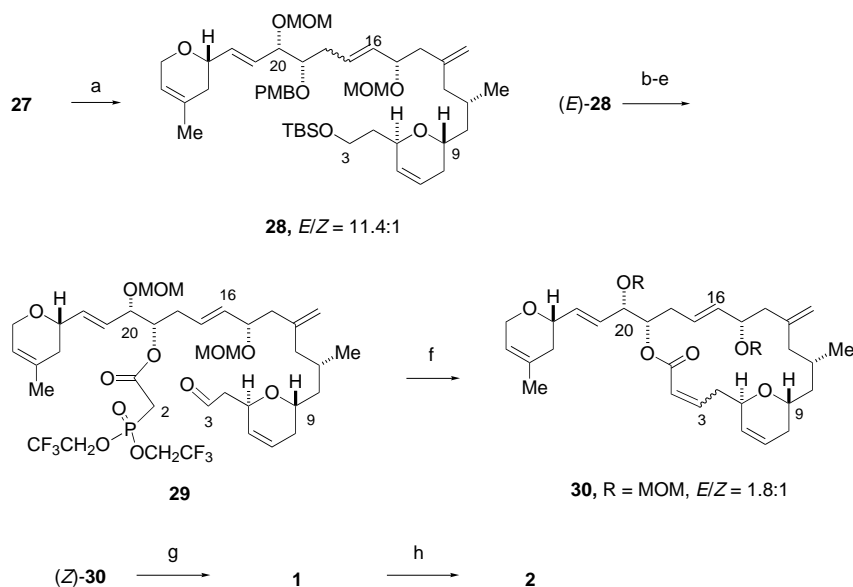
Scheme 5. Synthese von **27**: a) MeP(O)(OEt)_2 (1.0 Äquiv.), $n\text{BuLi}$ (1.0 Äquiv.), THF, -78°C , 15 min, dann **21** zugeben, -78°C , 30 min, dann LDA zugeben (1.0 Äquiv.), -78°C , 30 min, dann TESC1 (2.0 Äquiv.) zugeben, -78°C auf 22°C , 16 h, 83%; b) LiCl (2.5 Äquiv.), Et_3N (2.5 Äquiv.), THF, 0°C , 10 min, dann **20** zugeben, 0°C , 2 h, 86%; c) 1. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.5 Äquiv.), NaBH_4 (1.2 Äquiv.), MeOH, -95°C , 75 min; 2. HPLC-Trennung (*syn*-**25**: 85%, *anti*-**25**: 11%); d) MOMCl (5 Äquiv.), EtNiPr_2 (10 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C auf 22°C , 24 h; e) TBAF, THF, 22°C , 15 min, 93% über zwei Stufen; f) PPh_3 (1.5 Äquiv.), 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (1.5 Äquiv.), DEAD (1.8 Äquiv.), THF, 0°C , 30 min, 90%; g) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 30% H_2O_2 , 0°C bis 22°C , 74%. (LDA = Lithiumdiisopropylamid, TES = Triethylsilyl, DEAD = Diethylazodicarboxylat.)

misch der *syn*- und *anti*-Alkohole **25** ergab. Nach HPLC-Trennung wurde das *anti*-Epimer durch Parikh-Doering-Oxidation in **24** überführt.^[31] *syn*-**25** wurde in den Alkohol

Diisopropyltetrat (DIPT) ergab **2**.^[39] Die HPLC-Analyse lieferte keinerlei Hinweise auf andere Produkte, unser Synthesekonzept ließ sich also realisieren. Zugegebenermaßen

26 umgewandelt und dann unter Mitsunobu-Bedingungen^[32] mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol umgesetzt. Oxidation des Thioethers^[33] lieferte das kristalline Sulfon **27**.^[34]

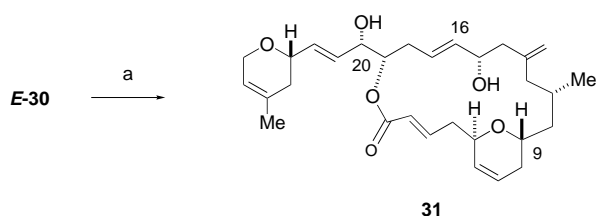
27 und **16** wurden über eine Eintopf-Julia-Kocienski-Olefinierung^[12] zum Olefin **28** verknüpft, das als 11.4:1-*E,Z*-Mischung anfiel (Schemata 6, 7). *E*-**28** wurde chromatographisch abgetrennt und nach der Deblockierung der C19-Hydroxygruppe mit Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetylchlorid^[35] acyliert. 3-O-Desilylierung und Dess-Martin-Oxidation^[36] lieferten **29**, das unter Still-Bedingungen (KHMS, [18]Krone-6, THF, 50 min, -78°C)^[11] zu einer 1.8:1-*E,Z*-Mischung^[9a] der Makrolide **30** cyclisierte. *E*- und *Z*-**30** wurden chromatographisch getrennt und mit Dimethylborbromid^[37] zu den bislang unbekannten Desoxyaulimaliden **1** und **31** deblockiert. SAE von **1**^[38] mit (+)-



Scheme 6. Vervollständigung der Synthese von **1** und **2**: a) KHDMS, DME, -60°C , 25 min, dann **16** zufügen (1.15 Äquiv.), -60°C bis 22°C , 4 h (57% (*E*)-**28** + 5% *Z*-Isomer); b) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$ (10:1), 22°C , 50 min, 87%; c) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P(O)COCl}$ (3.5 Äquiv.), DMAP (3.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 10 min, dann Pyridin, -78°C bis 22°C , 45 min, 81%; d) $\text{AcOH-H}_2\text{O-THF}$ (3:1:1), 3.5 h, 22°C , 89%; e) Dess-Martin-Periodinan (2.5 Äquiv.), feuchtes CH_2Cl_2 , 22°C , 30 min, 96%; f) **29**, 10^{-3}M in THF, [18]Krone-6 (6 Äquiv.), -78°C , dann KHDMS (0.95 Äquiv.) zugeben, -78°C , 50 min, 80%; g) 1. Me_2BBr (6 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 25 min; 2. wässr. $\text{NaHCO}_3/\text{THF}$ (1:2), 80%; h) (+)-DIPT (1.2 Äquiv.), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1.0 Äquiv.), $t\text{BuOOH}$ (1.34 Äquiv.), Molekularsieb 4 Å, -20°C , 2 h: 70% **2** und 30% **1** (zurückgewonnen). (KHDMS = Kalium-bis(trimethylsilyl)amid, DME = 1,2-Dimethoxyethan, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.)

kann die beobachtete Regioselektivität auch auf einen Substrateffekt zurückgehen. Ein eindeutiger Beweis der kinetischen Racematspaltung kann erst durch Umsetzung von **1** mit (–)-DIPT geliefert werden, da **1** nur in geringen Mengen zur Verfügung steht, konnte dieser Versuch noch nicht durchgeführt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir eine Totalsynthese von **2** (längste lineare Sequenz 24 Stufen) und zwei Desoxyderivaten (**1** und **31**) entwickelt haben, die konvergent und mit Ausnahme der Still-Gennari-Cyclisierung stereokontrolliert verläuft. Gegenwärtig versuchen wir diesen Schritt durch neue (*Z*)-spezifische CC-verknüpfende Ringschluss-Reaktionen zu ersetzen (eine Alternative dazu findet man in Lit. [9b]). Dessen ungeachtet, erlaubt der modulare Charakter unserer Synthese die Herstellung einer Vielzahl geeigneter Derivate.

Eingegangen am 11. Juni 2001 [Z17267]



Schema 7. Synthese von **31**: a) 1. Me_2BBr (6 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 25 min; 2. wässr. $\text{NaHCO}_3/\text{THF}$ (1:2), 84 %.

- [1] B. E. Rossiter in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, *Chiral Catalysis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, S. 193–246; M. G. Finn, K. B. Sharpless in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, *Chiral Catalysis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, S. 247–308.
- [2] D. G. Corley, R. Herb, R. E. Moore, P. J. Scheuer, V. J. Paul, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3644–3646.
- [3] Aufsatz: K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15–44.
- [4] Aufsatz: K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2120–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2014–2045; J. Mulzer, *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 205–238.
- [5] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912–4915. Die ursprünglich veröffentlichte Struktur von Discodermolid wurde korrigiert: S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1346.
- [6] T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8744–8745.
- [7] a) Lit. [2]; b) E. Quiñoa, Y. Kakou, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3642–3644; c) C. W. Jefford, G. Bernardinelli, J.-I. Tanaka, T. Higa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 159–162.
- [8] S. L. Mooberry, G. Tien, A. H. Hernandez, A. Plubrukarn, B. S. Davidson, *Cancer Res.* **1999**, 59, 653–660.
- [9] a) A. K. Ghosh, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11027–11028; b) modifizierte Synthese A. K. Ghosh, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3399–3401; c) Kürzlich berichteten Paterson et al. über eine Synthese von **2** (T. Paterson, C. De Savi, M. Tudge, *Org. Lett.* **2001**, im Druck). Diese Arbeit wurde einen Monat nach unserer Arbeit eingereicht.
- [10] a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2427–2430; b) A. K. Ghosh, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2319–2322; c) A. K. Ghosh, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4705–4708; d) A. Shimizu, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6011–6014; e) A. Shimizu, S. Nishiyama, *Synlett* **1998**, 1209–1210; f) J. Mulzer, M. Hanbauer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 33–36; g) E. K. Dorling, E. Öhler, J. Mulzer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6323–6326; h) E. K. Dorling, E. Öhler, A. Mantoulidis, J. Mulzer, *Synlett* **2001**, 1105–1108; i) G. T. Nadolski, B. S. Davidson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 797–800; j) B. T. Messenger, B. S. Davidson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 801–804; k) I. Paterson, C. De Savi, M. Tudge, *Org. Lett.* **2001**, 3, 213–216.
- [11] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405–4408.
- [12] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26–28.
- [13] Diese Strategie war eine von mehreren Optionen, die von uns bislang verfolgt wurden.^[10f–h] Eine ähnliche Strategie wurde unabhängig und zeitgleich von Ghosh benutzt.^[9a]
- [14] E. J. Corey, S. G. Pyne, W.-g. Su, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4883–4886; B. D. Roth, W. H. Roark, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1255–1258; siehe auch F. W. Lichtenthaler, S. Rönninger, P. Jarglis, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1153–1161.
- [15] vgl. S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3619–3622.
- [16] I. Nakagawa, K. Abi, T. Hata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1315–1318.
- [17] Aktuelle Aufsätze über RCM: A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043; R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413–4450.
- [18] vgl. M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9084–9085 und Lit. [10b,f,i].
- [19] J. C. Carretero, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2059–2062.
- [20] K. Toshima, N. Miyamoto, G. Matsuo, M. Nakata, S. Matsumura, *Chem. Commun.* **1996**, 1379–1380 und Lit. [10f].
- [21] A. B. Smith III, L. Zhuang, C. S. Brook, A. M. Boldi, M. D. McBriar, W. H. Moser, N. Murase, K. Nakayama, P. R. Verhoest, Q. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8667–8670; K. C. Nicolaou, Y. Li, B. Weyershausen, H.-x. Wei, *Chem. Commun.* **2000**, 307–308.
- [22] C. De Lima, M. Julia, J.-N. Verpeaux, *Synlett* **1992**, 133–134. Eine kürzlich erschienene Anwendung in der Synthese von Spongistatin: A. B. Smith III, V. A. Dougherty, Q. Lin, L. Zhuang, M. D. McBriar, A. M. Boldi, W. H. Moser, N. Murase, K. Nakayama, M. Sobukawa, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 197–201; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 191–195; A. B. Smith III, Q. Lin, V. A. Dougherty, L. Zhuang, M. D. McBriar, Y. K. Kerns, C. S. Brook, N. Murase, K. Nakayama, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 202–205; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 196–199. Wir danken Prof. A. B. Smith III für die Übersendung einer ausgezeichneten Vorschrift.
- [23] C. S. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 9. Review: S. R. Magnusson, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2167–2213.
- [24] Y. Le Merrer, A. Duréault, C. Greck, D. Micas-Languin, C. Gravier, J.-C. Depeyaz, *Heterocycles* **1987**, 25, 541–548.
- [25] A. Ahmed, E. Öhler, J. Mulzer, *Synthesis* **2001**, im Druck.
- [26] Die problemlose Bildung von mittleren Ringen durch RCM ist bekannt. Aufsatz: M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2153–2157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073–2077.
- [27] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7456–7467; siehe auch D. B. Collum, J. H. McDonald, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2118–2120.
- [28] Verwandte Methodik: K. Ditrach, R. W. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6325–6328.
- [29] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183–2186.
- [30] J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226–2227.
- [31] J. R. Parikh, W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505–5507.
- [32] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [33] H. S. Schultz, H. B. Freyermuth, S. R. Buc, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140–1142.
- [34] Längere Reaktionszeiten führten zu partieller Epoxidierung der Doppelbindungen.
- [35] Diese Verbindung wurde aus kommerziell erhältlichem Methylester durch enzymatische Hydrolyse (PLE, Fluka 46058) und nachfolgender Umsetzung mit Oxalylchlorid erhalten. Wir danken Mag. M. Hanbauer für die Überlassung der Phosphonoessigsäure.
- [36] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277–7287.
- [37] Y. Guindon, C. Yoakim, H. E. Morton, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3912–3920.
- [38] Vgl. Lit. [9c].
- [39] Die ^1H -NMR- (600 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (150 MHz) des synthetisierten Materials stimmen vollständig mit den beschriebenen Spektren^[7c] des Naturstoffes überein.