Naturstoffsynthese

DOI: 10.1002/ange.201402255

α- und β-Lipomycin: Totalsynthesen auf der Grundlage sequentieller Stille-Kupplungen und Zuordnung der absoluten Konfiguration aller stereogenen Zentren**

*Max L. Hofferberth und Reinhard Brückner**

Professor Axel Zeeck zum 75. Geburtstag gewidmet

Abstract: *Vor 40 Jahren gelang die Strukturaufklärung von α-Lipomycin und seinem Aglycon β-Lipomycin bis darauf, dass die Konfiguration der stereogenen Zentren in der Seitenkette offenblieb. Wir synthetisierten alle in Frage kommenden β-Lipomycin-Kandidaten, von denen das (12R,13S)-Isomer den spezifischen Drehwert des Naturstoffs aufwies, sowie das (12R,13S)-konfigurierte* D*-Digitoxid, dessen spezifischer Drehwert es als α-Lipomycin auswies. Wir erhärteten diese Strukturzuordnungen, indem wir α- und β-Lipomycin aus Streptomyces isolierten, zu den Diestern* ***33*** *und* ***34*** *abbauten und deren 3D-Strukturen durch unabhängige Synthesen bewiesen.*

Tetramsäuren[1] sind schwach saure Heterocyclen **1** (Abbildung 1; $R_x = H$: $pK_a = 6.4$[2]). 3-Acyltetramsäuren (**2**), die größtenteils als Enole (*Z*)-**2** vorliegen und zu einem kleineren Anteil als deren Stereoisomere (*E*)-**2**,[3,4] sind saurer als Essigsäure (3-R′ = 3-Acetyl, R_x = 5-*s*Bu: $pK_a = 3.35$[5]). Die Datenbank REAXYS charakterisiert mindestens 118 solcher 3-Acyltetramsäuren **2** als Naturstoffe.[6] Davon besitzen 59 eine Enolstruktur (*Z*)-**2a**, enthalten also einen gesättigten Acylsubstituenten. 12 natürlich vorkommende 3-Acyltetramsäuren sind Dienole (*Z*)-**2b** und insofern Vertreter der 3-Enoyltetramsäuren. Daneben kennt man 14 natürlich vorkommende 3-Dienoyltetramsäuren. Sie besitzen Trienol-Strukturen (*Z*)-**2c**. Natürliche 3-Polyenoyltetramsäuren kennt man ebenfalls, und ihre Zahl, gegenwärtig 33,[6] steigt stetig.[7] 3-Polyenoyltetramsäuren sind Vinyloge, Bis(vinyloge) oder Tris(vinyloge) der Trienole (*Z*)-**2c**.

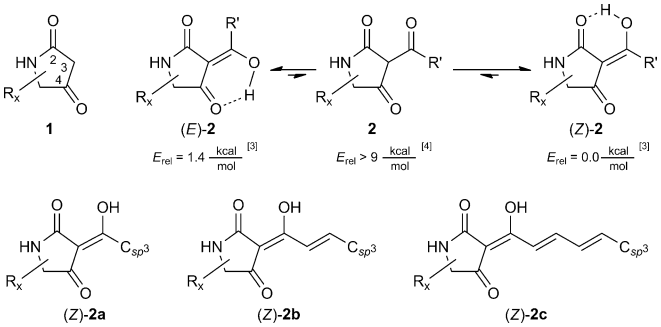


Abbildung 1. Tetramsäuren (**1**), 3-Acyltetramsäuren (**2**; gezeigt ist das bevorzugte Tautomer) und die dazugehörigen Untertypen **2a–c** (gezeigt ist jeweils das dominierende Isomer).

Zu den Tetramsäure-Naturstoffen, denen man in letzter Zeit auf der Basis von Totalsynthesen Konfigurationen zugewiesen hat, zählen Penicillenol A_2,[8] Penicillenol C_1,[9] Epicoccarin A[10] und Virginenon[11] (Abbildung 2). Zu den strukturell komplexesten 3-Acyltetramsäuren, die man aus natürlichen Quellen gewonnen hat, gehören Aflastatin A,[12] das 28 Stereozentren außerhalb des Heterocyclus enthält, und Aurantosid A,[13] das ein *N*-Glycosid eines Trisaccharids ist.[14]

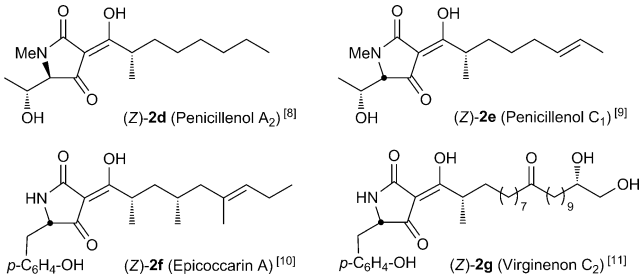


Abbildung 2. Natürlich auftretende Tetramsäuren, deren Konfigurationsermittlung durch kürzlich abgeschlossene Totalsynthesen erfolgte.

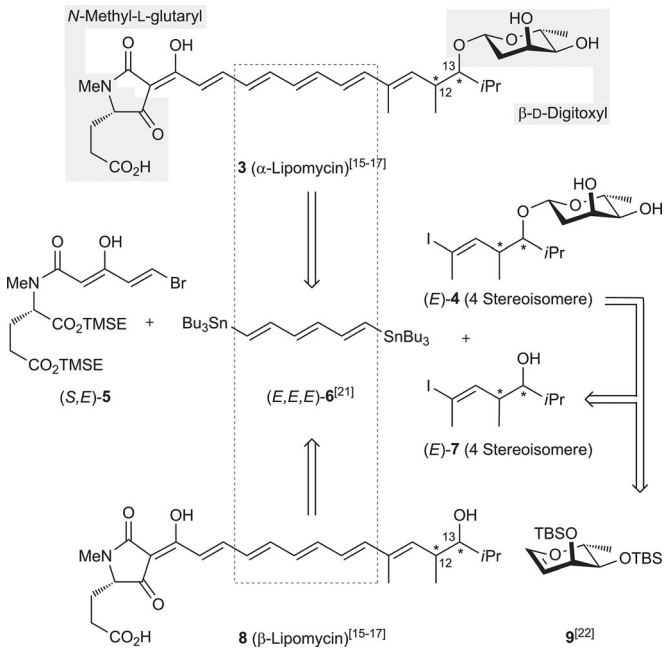
Die natürliche 3-Polyenoyltetramsäure α-Lipomycin (**3**) und ihr Aglycon β-Lipomycin (**8**) wurden von Zeeck et al. vor 40 Jahren aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert (Schema 1).[15] Weder **3** noch **8** waren kristallin. Demzufolge gründete sich die Strukturaufklärung dieser Verbindungen auf Massenspektrometrie, IR-, UV/VIS- und ^{1}H-NMR-Spektroskopie (100 MHz) sowie chemische Abbaustudien.[15–17] Hierbei wurden alle Strukturmerkmale erkannt – bis auf die Konfiguration der Stereozentren in der Polyenoyl-

[*] Dr. M. L. Hofferberth, Prof. Dr. R. Brückner
Institut für Organische Chemie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
E-Mail: reinhard.brueckner@organik.chemie.uni-freiburg.de
Homepage: http://www.brueckner.uni-freiburg.de

[**] Wir danken Prof. Dr. Andreas Bechthold und Dipl.-Biol. E. Welle (beide Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg) für eine authentische Probe von α-Lipomycin und für ihre Hilfestellung beim Anzüchten und Extrahieren von *Streptomyces aureofaciens* (Tü 117) zur Gewinnung von α- und β-Lipomycin. Für die finanzielle Förderung danken wir dem Internationalen Graduiertenkolleg 1038 der DFG.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter http://dx.doi.org/10.1002/ange.201402255 zu finden.

 © 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



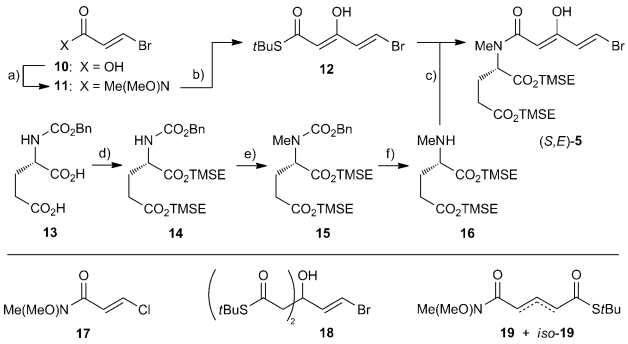
Schema 1. Die stereochemisch unvollständig charakterisierten[15–17] Polyenoyltetramsäuren α-Lipomycin (**3**) und β-Lipomycin (**8**). Zurückführung der isomeren Kandidaten auf die Synthesebausteine (*S*,*E*)-**5** (neuartig), (*E*,*E*,*E*)-**6**,[21] (*E*)-**4** oder (*E*)-**7** und den Disilylether **9**[22] von D-Digitoxal. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TMSE = 2-(Trimethylsilyl)ethyl.

Seitenkette. 2006 wurde der Gen-Cluster, der die Biosynthese der Lipomycine codiert, charakterisiert.[18] Die Aminosäuresequenz der Ketoreduktase, die dieser Gen-Cluster codiert und die die Seitenketten-Stereozentren festlegt, wurde kürzlich mit den Aminosäuresequenzen von 78 Ketoreduktasen aus 38 anderen Gen-Clustern von Polyketidsynthasen verglichen; das ermöglichte, die Konfigurationen an den meisten dazugehörigen Stereozentren der jeweiligen Genprodukte vorherzusagen – sowohl im Allgemeinen als auch für β-Lipomycin (**8**) im Besonderen.[19,20]

Wir ermittelten nun die Konfiguration der stereogenen Zentren von α-Lipomycin (**3**) und β-Lipomycin (**8**) durch Totalsynthese vollständig. Retrosynthetisch zerlegten wir hierzu die Strukturen der prinzipiell vorstellbaren Kandidaten – also von vier Diastereomeren pro Zielmolekül – in jeweils drei Synthesebausteine (Schema 1). Das Distannan (*E*,*E*,*E*)-**6** sollte dabei den all-*E*-konfigurierten Trien-Kern von **3** und **8** durch stufenweise Kupplungen der beiden C(sp^2)-Sn-Termini zugänglich machen; dieses Distannan hatten wir vor einiger Zeit eingeführt und einer ähnlichen Biskupplungs-Strategie zugeführt.[21] Eine derartige Kupplung sollte „links" mit dem Bromalken-Synthesebaustein (*S*,*E*)-**5** und „rechts" mit jeweils einem der vier Iodalken-Diastereomere (*E*)-**7** bzw. mit einem ihrer Glycoside (*E*)-**4** erfolgen. Zwar waren die Letzteren unbekannt, doch versprachen sie, aus der Addition der genannten Iodalkene (*E*)-**7** an den Bis(*tert*-butyldimethylsilylether) **9**[22] von D-Digitoxal hervorzugehen.

Auch die Iodalkene (*E*)-**7** von Schema 1 waren in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Synthesen des Benzyl- und des *tert*-Butyldimethylsilylethers des racemischen *syn*-Alkohols [(^{4,5}*ul*,*E*)-**7**] stellten aber relevante Präzedenzfälle dar.[23] Außerdem existierte eine enantioselektive Synthese desselben ungeschützten Homopropargylalkohols, den wir als Vorläufer des Iodalken-Isomers (4*R*,5*R*,*E*)-**7** verwendeten.[24] Wie Schema 3 zeigen wird, stellten wir diesen Alkohol jedoch auf andere Weise her. Das Bromalken (*S*,*E*)-**5** von Schema 1 enthält ein enolisiertes β-Ketoamid und eine Esterfunktion. Diese Strukturelemente sollten uns gestatten, das 3-Acyltetramsäure-Motiv durch eine intramolekulare Acylierung zu gewinnen, die als Lacey-Dieckmann-Kondensation bekannt ist.[25] Der Synthesebaustein (*S*,*E*)-**5** besitzt die umgekehrte Polarität wie alle zuvor genutzten Substrate von Kreuzkupplungs-/Lacey-Dieckmann-Cyclokondensations-Synthesen von Tetramsäuren.[26] Weil (*S*,*E*)-**5** reagierte wie wir planten, werden bereits etablierte Tetramsäure-Zugänge nützlich ergänzt.

Unser erstes Ziel war die Synthese des β-Ketothioesters **12** (Schema 2). Isomerenreine *trans*-Bromacrylsäure (**10**) wurde hierfür als Chlorid oder Anyhdrid aktiviert. Überraschenderweise reagierte jede dieser Verbindungen mit lithiiertem *t*BuSAc weiter als bis zum angestrebten Mono(thioester) **12**, indem auch etwas Bis(thioester) **18** entstand. Um diese Überreaktion auszuschließen, wandelten wir die *trans*-Bromacrylsäure (**10**) in ihr Weinreb-Amid[27] **11** um; uns war allerdings kein Beispiel einer Acylierung eines Thioesterenolats durch ein Weinreb-Amid bekannt. Nach Einwirkung von DCC, katalytischem DMAP und Me(MeO)NH·HCl[28] erhielten wir bis zu 65 % Weinreb-Amid **11**, jedoch als Gemisch mit dem analogen Chlorid (**17**; 3 %). Die Bromacrylsäure **10**, Propylphosphonsäureanhydrid (T3P), *N*-Methylmorpholin[29] und Me(MeO)NH ergaben das Weinreb-Amid **11** selektiv (86 % Ausbeute). Mit lithiiertem *t*BuSAc zur Reaktion gebracht erhielten wir außer dem gewünschten Acylierungsprodukt **12** (40 % Ausbeute) ein 68:32-Gemisch (19 % Ausbeute) der 1,4-Additions-/β-Eliminierungs-Produkte **19** und *iso*-**19**. Erfreulicherweise konnten wir die ge-



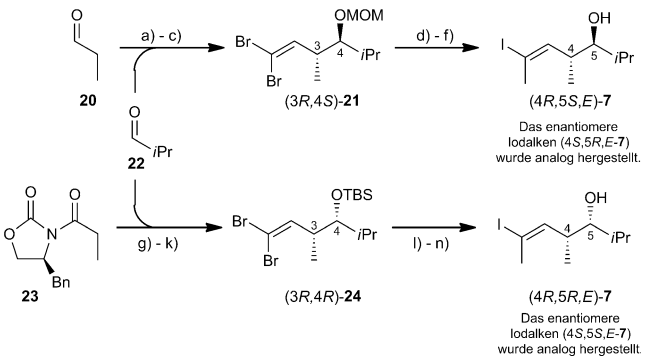
Schema 2. Herstellung des Synthesebausteins (*S*,*E*)-**5** über eine Aminolyse des β-Ketothioesters **12**: a) T3P, Me(MeO)NH, NMP, Raumtemp., 25 min; 86 %. b) Lösung von *n*BuLi (in Hexan) und HN[Si(Me$_3$)]$_2$ in THF; Zugabe von *t*BuSAc, THF, −78 °C, 1 h; MgBr$_2$·OEt$_2$, 1 h; Zugabe von **11** (1.0 Äquiv), 2 h; 83 %. c) β-Ketothioester **12**, AgO$_2$CCF$_3$ (1.1 Äquiv), MS 4 Å, THF, 0 °C, 1 h; 83 % über die 2 Stufen. d) Me$_3$Si(CH$_2$)$_2$OH, DMAP, CH$_2$Cl$_2$/DMF (10:1), 0 °C, tropfenweise Zugabe von DCC in CH$_2$Cl$_2$, →RT, 15 h; 82 %. e) MeI, Ag$_2$O, DMF, RT, 18 h; 93 %. f) Pd (10 % auf C), H$_2$ (ca. 1.3 bar), EtOAc, 30 min; das Reaktionsprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, MS = Molekularsieb, T3P = Propylphosphonsäureanhydrid, TMSE = 2-(Trimethylsilyl)ethyl.

 © 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

wünschte Acylierung dadurch begünstigen, dass wir das Lithio-*t*BuSAc mit 2.2 Äquiv. $MgBr_2{\cdot}OEt_2$ ummetallierten, bevor wir das Weinreb-Amid **11** zusetzten. Der β-Ketothioester **12** entstand bei solchem Vorgehen laut ^{1}H-NMR-Analyse (300 MHz) nebenproduktfrei. Er wurde per Flash-Chromatographie über wenig Kieselgel[30] gereinigt und in 83 % Ausbeute isoliert.

Als nächstes stellten wir den zuvor nicht beschriebenen Bis[(trimethylsilyl)ethyl]ester **16** von L-*N*-Methylglutaminsäure her (Schema 2). Sein Design sollte sicherstellen, dass der daraus hervorgehende Molekülteil auf dem Niveau der Polyenoyltetramsäure mit Bu_4NF entschützbar sein würde.[31] Wir veresterten *N*-(Benzyloxycarbonyl)glutaminsäure (**13**) mit (Trimethylsilyl)ethanol und DCC[32] (→82 % **14**). Eine anschließende Umsetzung mit MeI und Ag_2O[33] in DMF [wie von Olsen allgemein[34] und von de Meijere et al.[35] spezifisch für einen Diester von L-*N*-(Benzyloxycarbonyl)asparaginsäure beschrieben] ergab den *N*-methylierten Diester **15** in 93 % Ausbeute und mit 97–98 % *ee*. Eine Hydrogenolyse entfernte die Benzyloxycarbonylgruppe binnen 30 min. Sich selbst überlassen lactamisierte der resultierende Aminodiester **16** bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Tagen.[36] Um das zu vermeiden, führten wir die Verbindung **16** unmittelbar nach der Isolierung der Aminolyse des β-Ketothioesters **12** zu. Wir nutzten dabei AgO_2CCF_3 als Promotor, wie es für verwandte Reaktanden beschrieben wurde.[37] Auf diese Weise erhielten wir das β-Ketoamid (*S*,*E*)-**5** in 83 % Gesamtausbeute über die 2 Stufen.

Die vier stereoisomeren Iodalkene (*E*)-**7** erhielten wir im Anschluss an bereits bekannte diastereo- und enantioselektive Aldoladditionen an Isobutyraldehyd (Schema 3). Durch L- oder D-Prolin katalysierte gekreuzte Aldoladditionen von Propionaldehyd an Isobutyraldehyd ergaben die entsprechenden *anti*-Aldole mit (2*R*,3*S*)- bzw. (2*S*,3*R*)-Konfiguration (Stufe a),[38] wenn auch in niedrigeren Ausbeuten als den publizierten. Aldoladditionen der Borenolate von Evans' Propionyloxazolidinon **23** oder dessen Enantiomer an Isobutyraldehyd machten die erwarteten *syn*-konfigurierten Hydroxyimide mit (2*R*,3*R*)- bzw. (2*S*,3*S*)-Konfiguration zugänglich (Stufe g).[39] Ohne die OH-Gruppen zu schützen,[40] führten wir mit dem Wittig-Reagens, das aus CBr_4 und PPh_3 entsteht, eine C_1-Verlängerung der *anti*-Aldole durch. Das erbrachte die entsprechenden *gem*-Dibromalkene (Stufe b).[41] Diese wurden MOM-geschützt, was die *anti*-konfigurierten Ether (3*R*,4*S*)-**21** bzw. (3*S*,4*R*)-**21** ergab. Evans' *syn*-Aldole wurden über literaturbekannte Stufen (h–j:[39] Bildung des Weinreb-Amids; *tert*-Butyldimethylsilylierung der OH-Gruppe; DIBAH-Reduktion) und mit der in der *anti*-Reihe bewährten *gem*-Dibrommethylidenierung (Stufe k)[41] weiterverarbeitet. Das führte zu den *syn*-konfigurierten Ethern (3*R*,4*R*)-**24** bzw. (3*S*,4*S*)-**24**. Jedes Dibromalken wurde einem Br→Li-Austausch unterworfen, der eine Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung initiierte.[42] Das jeweils gebildete Lithioalkin wurde in situ *C*-methyliert.[43] Jeweils nach Hydrozirkonierung, Iodolyse und Abspaltung der jeweiligen Schutzgruppe gelangten wir problemlos zu den *anti*-konfigurierten Iodalkenen (4*R*,5*S*,*E*)- und (4*S*,5*R*,*E*)-**7** (über die Stufen d–f) bzw. deren *syn*-Diastereomeren (4*R*,5*R*,*E*)- und (4*S*,5*S*,*E*)-**7** (über die Stufen l–n).

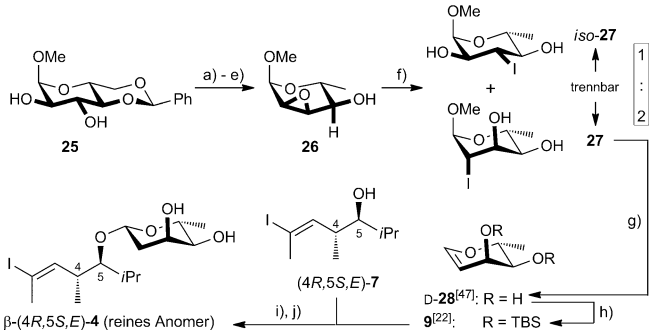


Schema 3. Herstellung der vier Stereoisomere des Iodalkens (*E*)-**7** als reine Enantiomere: a) Aldehyd **20**, L-Prolin, DMF, 4 °C; Zugabe des Aldehyds **22** in DMF während 30 h; 4 °C, 15 h; 41 %. b) CBr_4, PPh_3, CH_2Cl_2, 0 °C, 10 min; Zugabe des Produkts von Stufe (a), −78 °C, 1 h; 73 %, 99 % *ee* (GC). c) CH_3OCH_2Cl, iPr_2NEt, CH_2Cl_2, 50 °C in geschlossenem Gefäß, 4 h; 84 %. d) *n*BuLi (in Hexan), THF, −78 °C, 1 h; MeI, →RT, 1 h; 87 %. e) [Cp_2ZrHCl], THF, −10 °C; →40 °C, 45 min; Zugabe einer Lösung von I_2 in THF, 0 °C, 5 min; 75 %. f) $HCl_{konz.}$, MeOH, 60 °C, 30 min; 87 %. g) Bu_2BOTf, NEt_3, CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min; −78 °C; Aldehyd **22**, 1 h; →0 °C; Zugabe von H_2O_2 (30 % in H_2O), MeOH, Phosphatpuffer (pH 7), 1.5 h; 91 % (Lit.:[39] 99 %), d.r. > 95:5 (^{1}H-NMR, 400 MHz, $CDCl_3$). h) Me(MeO)NH·HCl, $AlMe_3$, CH_2Cl_2, −15 °C→RT, 3 h; 88 % (Lit.:[39] 88 %). i) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2, RT, 20 min; 97 % (Lit.:[39] 99 %). j) $(iBu)_2AlH$, THF, −78 °C, 1.5 h; das Reaktionsprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. k) PPh_3, CBr_4, CH_2Cl_2, 0 °C, 30 min; 80 % über die 2 Stufen. l) Wie (d), aber 90 %. m) [cp_2ZrHCl], MS 4 Å, THF, −10 °C→RT, 1.5 h; I_2, 0 °C, 5 min; 79 %. n) $BF_3{\cdot}OEt_2$, CH_2Cl_2, 0 °C→RT, 2 h; 95 %. MOM = Methoxymethyl, MS = Molekularsieb, TBSOTf = tBuMe$_2$SiO$_3$SCF$_3$.

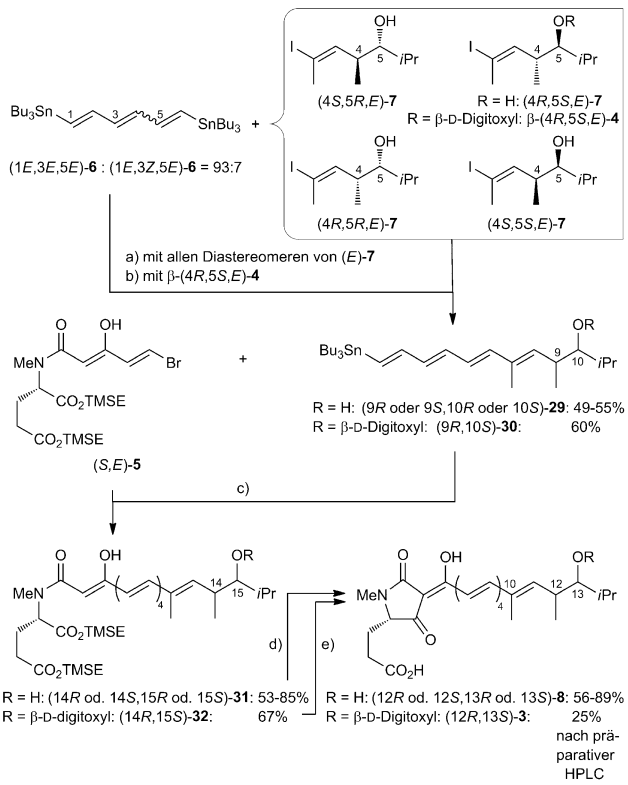
Zu einem späteren Zeitpunkt unserer Synthese stellte sich heraus, dass natürlich konfiguriertes α-Lipomycin (**3**) als Syntheseziel höchstwahrscheinlich erfordern würde, darin ein β-Digitoxid des *anti*-konfigurierten Iodalken-Enantiomers (4*R*,5*S*,*E*)-**7** zu inkorporieren. Dementsprechend synthetisierten wir solch ein Digitoxid β-(4*R*,5*S*,*E*)-**4** aus dem Digitoxyl-Donor D-**28** (Schema 4). Ein 9-stufiger Zugang zu D-**28** war in der Literatur beschrieben.[22] Wir stellten D-**28** jedoch auf andere Weise her, nämlich durch Silylieren des zugrundeliegenden Diols **9**, für das eine 7-Stufen-Synthese bekannt war. Zuerst wurde das käufliche Methyl-α-D-glucosid **25** tosyliert (Stufe a).[44] Eine Epoxid-Bildung durch Zugabe von Base (Stufe b)[45] und eine Defunktionalisierung von C-6 schlossen sich an (Stufen c–e).[46] Das erhaltene Epoxid **26** und Lithiumiodid gingen mit einer 2:1-Regioselektivität (Lit.:[47] 4:1) zugunsten des Fürst-Plattner-Produkts **27** ein Ringöffnung ein (Stufe f). **27** wurde flash-chromatographisch vom mengenmäßig geringeren Regioisomer *iso*-**27** abgetrennt.[30] Obwohl das Ringöffnungsprodukt **27** ein Iodhydrin ist, reagierte es mit BuLi nicht zum Epoxid **26** zurück, sondern unterzog sich einem I→Li-Austausch. Ihm folgte sofort eine β-Eliminierung von LiOMe, womit D-Digitoxal (D-**28**; Stufe g[47]) fertiggestellt war. Abschließend wurde zum Glycal **9** bis(*tert*-butyldimethylsilyliert) (Stufe h, 63 % Ausbeute).[48]

Es war bekannt, dass das Glycal **9** und 1 Mol-% $PPh_3{\cdot}HBr$ bei Raumtemperatur in 88 % Aubeute die β-selektive (97:3) Digitoxylierung eines sterisch anspruchsvollen sekundären Alkohol zuwegebrachten.[22] Eine analog eingeleitete Digi-

 © 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Schema 4. Herstellung von D-Digitoxal (D-**28**) nach Literaturvorschriften,[44–47] dessen Silylierung (→**9**) analog zu Lit. [51] und eine β-selektive Digitoxylierung des Iodalkens (4*R*,5*S*)-**7** [→→(4*R*,5*S*,*E*)-**4**]: a) *p*TsCl, Pyridin, 55 °C, 4 d; 95 % (Lit.:[44] 78 %). b) NaOMe, CH_2Cl_2/MeOH (6:1), 0 °C, 2 d; RT, 1 d; 86 % (Lit.:[45] 85 %). c) NBS, AIBN, Benzol, Rückfluss, 15 min; erneut AIBN, Rückfluss, 15 min; 84 % [Lit. [46] publizierte für eine ähnliche Prozedur mit $(PhCO_2)_2$ statt AIBN und für 30 min Reaktionszeit keine Ausbeute]. d) NaOMe, MeOH, RT, 20 min; 92 % (77 % über die 2 Stufen; Lit.[46] „über Nacht": 80 % über die 2 Stufen). e) $NaBH_4$, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, H_2O/EtOH (3:1), Rückfluss, 50 min; Zugabe von weiterem $NaBH_4$ in H_2O, Rückfluss, 40 min; 84 % (Lit.:[46] 95 %). f) $LiI \cdot (H_2O)_{1.5-3.0}$, HOAc, $CHCl_3$, Raumtemp., 2 h; 40 °C, 1.5 h; 61 % (Lit.:[47] 52 %). g) *n*BuLi (in Hexan), THF, −15 °C, 30 min; 40 °C, 1 h; 80 % Rohprodukt (Lit.[47] mit MeLi statt *n*BuLi: 67 %). h) TBSOTf, Imidazol, DMAP, DMF, 55 °C, 2 h; 63 %. i) $PPh_3 \cdot HBr$, 50 °C, 3 d; 80 % (4*R*,5*S*,*E*)-**4**. j) $Bu_4N^+F^-$, THF, RT, 5 h; 73 %. – AIBN = Azobis(isobutyronitril), DMAP = 4-(*N*,*N*-Dimethylamino)pyridin, NBS = *N*-Bromsuccinimid, pTs = *para*-Toluolsulfonyl.



Schema 5. Fünf sequentielle Stille-Biskupplungen des Bis(stannans) (*E*,*E*,*E*)-**6**,[21] der sich jeweils eine Kombination aus Lacey-Dieckmann-Kondensation[25] (**31**→**8**; **32**→**3**) und Desilylierung anschließt: a) **6**, $Bu_4N^+Ph_2PO_2^-$, $AsPh_3$, CuI, $[Pd(dba)_2]$, MS 4 Å, NMP, RT, 0.25–2 h; 49-55 %.[+] b) Wie (a), aber mit β-(4*R*,5*S*,*E*)-**4**, NMP/THF (10:1), 30 min; 60 %. c) (*S*,*E*)-**5**, $AsPh_3$, $[Pd(dba)_2]$, NMP, 1.25–3 h; 53–85 %.[++] d) *N*,*N*,*N*′,*N*′-Tetramethylguanidin, THF, RT, 2–3 h; Zugabe von $Bu_4N^+F^-$, 40–50 °C, 1–3 h; 56–89 %. e) *N*,*N*,*N*′,*N*′-Tetramethylguanidin, THF, RT, 30 min; Zugabe von $Bu_4N^+F^-$, 50 °C, 1 h; Gemisch aus 49 % (12*R*,13*S*)-**3** und 24 % (12*R*,13*S*)-**8**; nach präparativer HPLC 25 % (12*R*,13*S*)-**3**. BHT = Di-*tert*-butyl-*para*-hydroxytoluol, dba = Dibenzylidenaceton, MS = Molekularsieb, NMP = *N*-Methylpyrrolidon. [+] Zur Herstellung des Isomers (9*S*,10*S*)-**29** ersetzten wir $Bu_4N^+Ph_2PO_2^-$ und das MS 4 Å durch BHT (2 Mol-%). [++] Zur Herstellung der Isomere (14*S*,15*S*)- und (14*R*,15*S*)-**31** verwendeten wir $Bu_4N^+Ph_2PO_2^-$ (1.5 Äquiv).

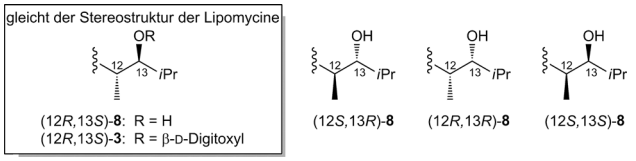
toxylierung unseres sekundären Alkohols („Iodalkens") (4*R*,5*S*,*E*)-**7** vollzog sich viel langsamer. Um dieses Substrat vollständig umzusetzen, mussten wir mehr Katalysator (11 Mol-% $PPh_3 \cdot HBr$), eine höhere Reaktionstemperatur (50 °C) und eine längere Reaktionszeit (3 d) in Anspruch nehmen. Erfreulicherweise bildete sich dabei ein einziges Digitoxid (80 % Ausbeute). Sein anomeres Kohlenstoffatom war β-konfiguriert. Das ging ^{1}H-NMR-spektrokopisch (400.1 MHz, $CDCl_3$) aus den Größen der Kupplungskonstanten zwischen allen Paaren vicinaler Protonen im Tetrahydropyranring hervor.[49] Durch Entschützen mit $Bu_4N^+F^-$ erhielten wir den zuckerhaltigen Synthesebaustein (4*R*,5*S*,*E*)-**4** in 73 % Ausbeute.

Nach Erhalt der sechs Synthesebausteine, die die retrosynthetische Analyse von Schema 1 voraussetzte, um die vier Diastereomere von β-Lipomycin (**8**) – darunter das natürliche – aufzubauen, verknüpften wir sie durch Stille-Kupplungen (Schema 5). Die höchsten Gesamtausbeuten resultierten, wenn wir als erstes gleich welches Iodalken-Stereoisomer **7** mit dem Distannan (*E*,*E*,*E*)-**6**[21] kuppelten (Stufe a; 49–55 % Ausbeute). Als zweites wurden dann jedes der erhaltenen Monostannane **29** und das bromvinylierte β-Ketoamid (*S*,*E*)-**5** durch Stille-Kupplung verknüpft (Stufe c; 53–85 % Ausbeute). Die gebildeten Pentaene **31** enthielten bereits alle C-Atome von β-Lipomycin (**8**).[50] Jedes dieser Pentaene **31** unterzog sich nach Zugabe von Tetramethylguanidin einer Lacey-Dieckmann-Cyclisierung;[25] danach hinzugefügtes $Bu_4N^+F^-$ spaltete die verbliebene TMSE-Gruppe ab (1-Topf-Prozedur; Stufe d, 56–89 % Ausbeute). Das brachte uns in den Besitz des erwünschten Satzes aller vier Diastereomere mit der Konstitution von β-Lipomycin (**8**). Keines ihrer ^{1}H- oder ^{13}C-NMR-Spektren in $CDCl_3$ ließ eine nennenswerte Menge eines Fremd-Isomers erkennen. Die NMR-Spektren des Diastereomers (12*R*,13S)-**8** waren sogar vollkommen isomerenfrei. In jedem **8**-Diastereomer waren die disubstituierten C=C-Doppelbindungen *E*-konfiguriert. Das zeigten die dazugehörigen $^3J_{CH=CH}$-Werte. Im Diastereomer (12*R*,13S)-**8** war auch die trisubstituierte C=C-Doppelbindung *E*-konfiguriert. Ein NOE zwischen 12-H und 10-CH_3 bewies das.

Lösungen von (12*R*,13*S*)-, (12*S*,13*R*)-, (12*R*,13*R*)- und 12*S*,13*S*)-**8** in Methanol waren ausnahmslos linksdrehend. Der spezifische Drehwert von (12*R*,13*S*)-**8** ($[\alpha]_D^{20} = -180$) ähnelte dem publizierten Wert von natürlichem β-Lipomycin (**8**; −176)[15] sehr, während die spezifischen Drehwerte der drei anderen Diastereomere (−45, −136 bzw. −120) substantiell davon abwichen (Tabelle 1). Sofern diese Zahlen nicht durch

 © 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

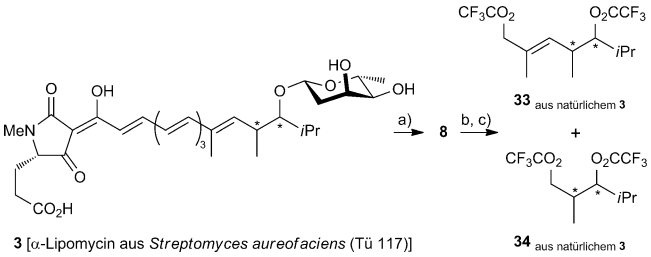
Tabelle 1: Spezifische Drehwerte von synthetischem β-Lipomycin [(12*R*,13*S*)-**8**], seinen Diastereomeren (12*S*,13*R*)-, (12*R*,13*R*)- und (12*S*,13*S*)-**8**, natürlichem β-Lipomycin (**8**),[15] synthetischem α-Lipomycin [(12*R*,13*S*)-**3**] und natürlichem α-Lipomycin (**3**).[15]



Tetramsäure	$[\alpha]_D^{20}$ in MeOH	Natürliche Lipomycine: $[\alpha]_D^{20}$ in MeOH[15]
(12*R*,13*S*)-**8**	−180 (*c* = 0.080)	−176 (*c* = 0.09)
(12*S*,13*R*)-**8**	−45 (*c* = 0.031)	
(12*R*,13*R*)-**8**	−136 (*c* = 0.035)	
(12*S*,13*S*)-**8**	−120 (*c* = 0.045)	
(12*R*,13*S*)-**3**	−237 (*c* = 0.10)	−229 (*c* = 0.10)

optisch aktive Verunreinigungen verfälscht wurden, galt die Schlussfolgerung, dass die Seitenkette von β-Lipomycin (**8**) (12*R*,13*S*)-konfiguriert ist. Dieses Resultat erhärteten wir dadurch, dass wir die Synthese des identisch konfigurierten Diastereomers (12*R*,13*S*)-**3** von α-Lipomycin abschlossen (Schema 5). Dieses Molekül wurde unter Verwendung des digitoxylierten Iodalken-Synthesebausteins β-(4*R*,5*S*,*E*)-**4** durch dieselben Transformationen fertiggestellt, die zuvor zum Aglycon (12*R*,13*S*)-**8** (β-Lipomycin) geführt hatten: 1) Stille-Kupplung mit dem Distannan (*E*,*E*,*E*)-**6**[21] (Stufe b; 60 % Ausbeute); 2) Stille-Kupplung des erhaltenen Monostannans (9*R*,10*S*)-**30** mit dem bromvinylierten β-Ketoamid (*S*,*E*)-**5** (Stufe c; 67 % Ausbeute); 3) Lacey-Dieckmann-Cyclisierung[25]/Abspaltung der TMSE-Gruppe (Stufe e). Zunächst erbrachte diese Vorgehensweise ein 67:33-Gemisch aus α-Lipomycin [(12*R*,13*S*)-**3**] und durch unerwünschte Deglycosylierung entstandenem β-Lipomycin [(12*R*,13*S*)-**8**]. Deren Trennung durch präparative HPLC hinterließ synthetisches α-Lipomycin [(12*R*,13*S*)-**3**] in 25 % Ausbeute. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) dieser Verbindung zeigte außergewöhnlich breite Signale. Stark verbreiterte ^{1}H- und intensitätsschwache ^{13}C-NMR-Resonanzen, die wir beim synthetischen α-Lipomycin [(12*R*,13*S*)-**3**] gleichfalls feststellten, treten in Acyltetramsäuren bekanntermaßen auf.[3,51] Beide Phänomene wurden als Folge davon erklärt, dass diese Verbindungen dazu tendieren, verunreinigende Mg^{2+}-, Ca^{2+}- und/oder Fe^{2+}-Ionen aus Kieselgel „aufzusammeln".[51] Vor diesem Hintergrund betrachteten wir die NMR-Spektren unserer Verbindung (12*R*,13*S*)-**3** als normal und ergriffen keine Gegenmaßnahmen (vgl. Lit. [3]). Synthetisches α-Lipomycin [(12*R*,13*S*)-**3**] zeigte in methanolischer Lösung einen spezifischen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -237$ (Tabelle 1). Das unterschied sich um nur 3.5 % vom spezifischen Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -229$ des natürlichen α-Lipomycin (**3**).[15]

So wahrscheinlich erscheinen mochte, dass sowohl die Konfigurationszuweisung der Seitenketten-Stereozentren als auch die Totalsynthese einerseits von α- (**3**) und andererseits von β-Lipomycin (**8**) gelungen war, blieben Zweifel. Letzten Endes fußte unsere Argumentation nämlich nur auf $[\alpha]_D^{20}$-Werten. Insbesondere verhinderte das Nichtvorliegen von Hochfeld-NMR-Daten der Naturstoffe[15–17] ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Vergleiche als Identitätsbeweise. In dieser Lage strebten wir einen unabhängigen Beleg für die Seitenketten-Konfigurationen in den Lipomycinen an. Wir wollten daher natürliches Lipomycin so abbauen, dass die Seitenketten-Stereozentren nicht angegriffen und ihre Konfigurationen durch GC-Vergleiche mit synthetischen Reinsubstanzen erkennbar würden (Schema 6). Mit dieser Zielsetzung isolierten wir aus



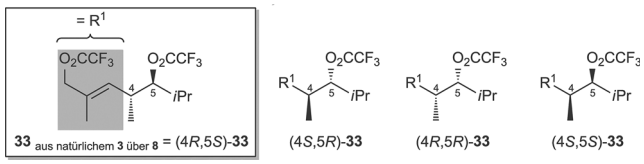
Schema 6. Chemischer Abbau von α-Lipomycin (**3**) über β-Lipomycin (**8**); es wurden keine Ausbeuten bestimmt. a) Wässr. HCl (10 %)/H_2O/MeCN (4:32:64, v:v:v), 5 h; präparative HPLC [XBridge, MeOH/H_2O (45:55, v:v) + NH_3 (10 mM), 16 mL min^{-1}, $\lambda_{UV/Vis} = 300$ nm, $t_{r,8} = 8.0$ min]. b) $NaIO_4$ (13.2 Äquiv), $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (30 Mol-%), EtOH/H_2O (1:1, v:v), RT, 1.5 h; $NaBH_4$ (120 Äquiv), 1 h. c) $(CF_3CO)_2NMe$ (50 Äquiv), Et_2O, RT, 2 h. Das erhaltene **33**/**34**-Gemisch (ca. 1:1) wurde gaschromatographisch analysiert (Tabelle 2).

Streptomyces aureofaciens Tü 177 zunächst natürliches α-Lipomycin (**3**). Wir extrahierten hierfür 4.4 L einer entsprechenden Kulturflüssigkeit mit einem ebenso großen Volumen Essigester, verdampften das Lösungsmittel, reinigten den Rückstand per HPLC und lösten, was wir daraufhin isolierten [α-Lipomycin (**3**)], in Acetonitril/Wasser (2:1). Wir fügten HCl hinzu, um zu β-Lipomycin (**8**) zu deglycosylieren. Danach sättigten wir die Lösung durch Zugabe von festem NaCl, extrahierten mit *t*BuOMe und reinigten per HPLC zu einem Gemisch aus 7.8 mg β-Lipomycin (**8**) und 0.9 mg mutmaßlich eines (*Z*)-Isomers auf. Das 400-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) dieser Probe natürlichen β-Lipomycins (**8**) ähnelte den ^{1}H-NMR-Spektren von (12*R*,13*S*)-**8** und ebenso von (12*S*,13*R*)-**8** (also den *ul*-Isomeren) in jeder Weise, aber unterschied sich von den Spektren von (12*R*,13*R*)-**8** ebenso wie von (12*S*,13*S*)-**8** (also den *lk*-Isomeren) in zweierlei Hinsicht: 1) Die drei CH-CH_3-Gruppen verursachten in natürlichem **8** und in *ul*-**8** 2 Dubletts, aber 3 Dubletts in *ul*-**8**; 2) die CMe=C*H*-Resonanz von natürlichem **8** und von *ul*-**8** trat bei $\delta = 5.60$ ppm auf, während sie in *lk*-**8** bei $\delta = 5.48$ ppm beobachtet wurde. Diese Übereinstimmungen bzw. Unterschiede beweisen eindeutig – und in Einklang mit unseren früheren Schlussfolgerungen –, dass die Seitenkette von α- (**3**) und β-Lipomycin (**8**) *anti*-konfiguriert ist.

Wir spalteten in dem oben erwähnten 7.8:0.9-Gemisch aus β-Lipomycin (**8**) und mutmaßlich einem (*Z*)-Isomer unter Lemieux-Johnson-Bedingungen die (meisten) C=C-Doppelbindungen. Wir reduzierten die erwarteten Carbonylverbindungen mit $NaBH_4$. Das ergab ein Gemisch, worin wir per GC/MS ein C=C-haltiges 1,5-Diol und ein C=C-freies 1,3-Diol identifizierten. Dieses Gemisch wurde mit Bis(trifluoracet)imid[52] zu den Bis(trifluoracetaten) **33** bzw. **34** verestert (Tabelle 2). Für GC-Vergleiche stellten wir je einen Satz aller

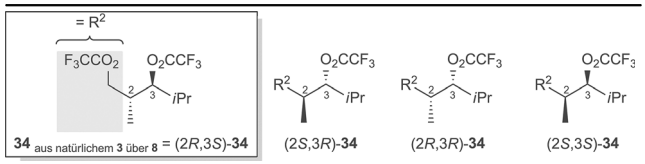
 © 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Tabelle 2: Nachweis der 3D-Struktur der Seitenketten von α-Lipomycin (**3**) und β-Lipomycin (**8**) mithilfe von GC-Vergleichen ihrer bis(trifluoracetylierten) Abbauprodukte $\mathbf{33}_{\text{aus 3 über 8}}$ und $\mathbf{34}_{\text{aus 3 über 8}}$ mit zwei vollständigen Sätzen synthetischer Vergleichsverbindungen.



33 aus natürlichem **3** über **8** = (4*R*,5*S*)-**33**

Abbauprodukt von Lipomycin	GC-Retentionszeit[a] des Abbauprodukts	Synthetisches Vergleichs-Bis(trifluoracetat)	GC-Retentionszeit[a]
$\mathbf{33}_{\text{aus 3 über 8}}$	45.5 min	(4*R*,5*S*)-**33**	45.7 min
		(4*S*,5*R*)-**33**	43.4 min
		(4*R*,5*R*)-**33**	60.1 min
		(4*S*,5*S*)-**33**	59.7 min



34 aus natürlichem **3** über **8** = (2*R*,3*S*)-**34**

Abbauprodukt von Lipomycin	GC-Retentionszeit[b] des Abbauprodukts	Synthetisches Vergleichs-Bis(trifluoracetat)	GC-Retentionszeit[b]
$\mathbf{34}_{\text{aus 3 über 8}}$	38.9 min	(2*R*,3*S*)-**34**	38.9 min
		(2*S*,3*R*)-**34**	38.0 min
		(2*R*,3*R*)-**34**	37.1 min
		(2*S*,3*S*)-**34**	36.1 min

[a] GC-Bedingungen: Astec Chiraldex G-TA, Säulenlänge 30 m, Säulendurchmesser 0.25 mm, Schichtdicke 0.12 µm, $T_{\text{Injektor}} = 200\,°C$, $T_{\text{Säule}} = 85\,°C$ (isokratisch), Flammenionisationsdetektor. [b] GC-Bedingungen: FS-Cyclodex beta-I/P, Säulenlänge 50 m, Säulendurchmesser 0.32 mm [die Schichtdicke ist auf der Website des Herstellers (http://www.cs-chromatographie.de) nicht angegeben und blieb uns demzufolge unbekannt], $T_{\text{Injektor}} = 250\,°C$, $T_{\text{Säule}} = 80\,°C$ (isokratisch), Flammenionisationsdetektor.

Stereoisomere dieser beiden Bis(trifluoracetate) her.[55] GC-Analysen der Bis(trifluoracetate) aus abgebautem Lipomycin zusammen mit je einem der vier einschlägigen synthetischen Vergleichs-Bis(trifluoracetate) an enantiomerenreinen Phasen ermöglichte anhand paarweise identischer Retentionszeiten (Tabelle 2), das Bis(trifluoracetat) $\mathbf{33}_{\text{aus 3 über 8}}$ als (4*R*,5*S*)-**33** und das Bis(trifluoracetat) $\mathbf{34}_{\text{aus 3 über 8}}$ als (2*R*,3*S*)-**34** zu identifizieren. Die erste Identität bewies ebenso wie die zweite, dass die Seitenketten-Stereozentren in α- (**3**) und in β-Lipomycin (**8**) 12*R*- und 13*S*-konfiguriert sind. Dasselbe hatten unsere Totalsynthesen impliziert.

Unsere Synthese von β-Lipomycin [(12*R*,13*S*)-**8**] erforderte 16 Stufen, umfasst 9 Stufen in der längsten linearen Sequenz und ergab 6% Ausbeute. Eine nachfolgende Publikation beschreibt eine unabhängige und andere Synthese ebenfalls von β-Lipomycin.[20] Sie wurde im Anschluss an eine umfassende Analyse von Polyketidsynthase-Genomen vorgenommen,[19] die eine korrekte Vorhersage der Konfigurationen an C-12 und C-13 ermöglicht hatte. Hätte man gegenüber „Konfigurationszuordnungen auf der Grundlage von Synthese und/oder Genomanalyse“ Vorbehalte geltend machen können, ist der obige „(doppelte) Konfigurationsbeweis nach chemischem Abbau“ hieb- und stichfest.

Altamycin[54] und Oleficin[55] sind 3-Polyenoyltetramsäuren mit den Konstitutionen des nächstniedrigeren bzw. nächsthöheren Vinylogen von α-Lipomycin (**3**). Diese Ähnlichkeit legt die Frage nahe, ob darin die Seitenketten-Stereozentren ebenso wie in α-Lipomycin (**3**) konfiguriert sind, d.h., ob Altamycin Bisnor-α-lipomycin gleicht und Oleficin Bishomo-α-lipomycin. Der funktionierende Abbau von α-Lipomycin (**3**) zu den Bis(trifluoracetaten) **33** und **34** und unser Pool stereochemisch einheitlicher synthetischer **33**- und **34**-Isomere[53] machen Vervollständigungen der 3D-Strukturen von Altamycin und Oleficin leicht vorstellbar. Die retrosynthetischen Schnitte, gemäß denen unsere Totalsynthese von α-Lipomycin (**3**) erfolgte, deuten überdies an, wie man ganz ähnlich auch Altamycin, Oleficin und andere 3-Polyenoyltetramsäuren synthetisieren können sollte.

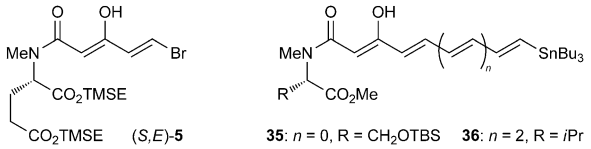
Eingegangen am 17. Februar 2014
Online veröffentlicht am 4. Juni 2014

Stichwörter: Konfigurationszuordnung · Kreuzkupplungen · Naturstoffe · Polyene · Tetramsäuren

[1] Übersichten: a) H.-G. Henning, A. Gelbin, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *57*, 139–185; b) B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981–2001; c) E. L. Ghisalberti in *Studies in Natural Product Chemistry*, *Vol. 28* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Dordrecht, **2003**, S. 109–163; d) R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203–4221; e) Y.-C. Jeong, M. Anwar, Z. Bikadi, E. Hazai, M. G. Moloney, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1008–1015.
[2] L. Jurd, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1227–1232.
[3] Y.-C. Jeong, M. G. Moloney, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1342–1354.
[4] V. V. Gromak, V. G. Avakyan, O. F. Lakhvich, *J. Appl. Spectrosc.* **2000**, *67*, 205–215.
[5] C. E. Stickings, *Biochem. J.* **1959**, *72*, 332–340.
[6] 29. Januar 2013: Gegenstand der Recherche waren Tautomere **1** (125 Treffer) und deren Enol (90 Treffer); insgesamt ergaben sich 177 unterschiedliche Treffer.
[7] Zum Beispiel: a) F. Vinale, G. Flematti, K. Sivasithamparam, M. Lorito, R. Marra, B. W. Skelton, E. L. Ghisalberti, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2032–2035; b) J. C. Carlson, S. Li, D. A. Burr, D. H. Sherman, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2076–2079; c) S. Cao, J. A. V. Blodgett, J. Clardy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4652–4654; d) M. Isaka, P. Chinthanom, S. Supothina, P. Tobwor, N. L. Hywel-Jones, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 2057–2060; e) Z. Yu, S. Vodanovic-Jankovic, N. Ledeboer, S.-X. Huang, S. R. Rajski, M. Kron, B. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2034–2037; f) R. Kumar, R. Subramani, K.-D. Feussner, W. Aalbersberg, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 200–208; g) M. E. Rateb, Z. Yu, Y. Yan, D. Yang, T. Huang, S. Vodanovic-Jankovic, M. A. Kron, B. Shen, *J. Antibiot.* **2014**, *67*, 127–132.
[8] T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391–4401.
[9] K. Kempf, A. Raja, F. Sasse, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2455–2461.
[10] Y. Ujihara, K. Nakayama, T. Sengoku, M. Takahashi, H. Yoda, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5142–5145.
[11] A. Yajima, C. Ida, K. Taniguchi, S. Murata, R. Katsuta, T. Nukada, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2497–2501.
[12] H. Ikeda, N. Matsumori, M. Ono, A. Suzuki, A. Isogai, H. Nagasawa, S. Sakuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 438–444.

 © 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

[13] S. Matsunaga, N. Fusetani, Y. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9690 – 9692.
[14] Bicyclische Tetramsäuren sind ein weiterer Gegenstand aktuellen Interesses: a) C. A. Holloway, C. J. Matthews, Y.-C. Jeong, M. G. Moloney, C. F. Roberts, M. Yaqoob, *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 229 – 235; b) Y.-C. Jeong, M. Anwar, T. M. Nguyen, B. S. W. Tan, C. L. L. Chai, M. G. Moloney, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6663 – 6669; c) M. Anwar, M. G. Moloney, *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *80*, 645 – 649.
[15] B. Kunze, K. Schabacher, H. Zähner, A. Zeeck, *Arch. Mikrobiol.* **1972**, *86*, 147 – 174.
[16] K. Schabacher, A. Zeeck, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2691 – 2694.
[17] A. Zeeck, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 2079 – 2088.
[18] A. Bihlmaier, E. Welle, C. Hofmann, K. Welzel, A. Vente, E. Breitling, M. Müller, S. Glaser, A. Bechthold, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 2113 – 2121.
[19] A. Kitsche, M. Kalesse, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 851 – 861.
[20] Diese Einsicht stand am Beginn einer unabhängigen zweiten Totalsynthese von β-Lipomycin (**8**); O. Hartmann, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2014**, DOI: 10.1002/ange.201402259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, DOI: 10.1002/anie.201402259).
[21] a) R. Brückner, K. Siegel, A. Sorg in *Strategies und Tactics in Organic Synthesis*, *Vol. 5* (Hrsg.: M. Harmata), Elsevier, Amsterdam, **2004**, S. 437 – 473; b) A. Sorg, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4623 – 4626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4523 – 4526; c) A. Sorg, K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1610 – 1624; d) J. Burghart, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 150 – 165.
[22] Bis(*tert*-butyldimethylsilyl)-geschütztes D-Digitoxal (**9**) als Glycosylierungsmittel: a) F. E. McDonald, K. Subba Reddy, Y. Diaz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304 – 4309; b) F. E. McDonald, K. Subba Reddy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3653 – 3655; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3765 – 3767.
[23] M. J. C. Buckle, I. Fleming, S. Gil, K. L. C. Pang, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 749 – 769.
[24] S. C. Archibald, D. J. Barden, J. F. Y. Bazin, I. Fleming, C. F. Foster, A. K. Mandal, A. K. Mandal, D. Parker, K. Takaki, A. C. Ware, A. R. B. Williams, A. B. Zwicky, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1051 – 1064.
[25] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850 – 854.
[26] Frühere Substrate von Kreuzkupplungs-/Lacey-Dieckmann-Cyclokondensations-Routen[25] zu Tetramsäuren waren die stannylierten (β-Ketoamid)ester **35** (D. J. Dixon, S. V. Ley, T. Gracza, P. Szolcsanyi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 839 – 841) und **36** (D. A. Longbottom, A. J. Morrison, D. J. Dixon, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2786 – 2790; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2910 – 2914; D. A. Longbottom, A. J. Morrison, D. J. Dixon, S. V. Ley, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6955 – 6966). Anders als unsere (β-Ketoamid)ester **5** fungierten **35** und **36** bei ihren Kreuzkupplungen als Nucleophile.



[27] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815 – 3818.
[28] Methode: R. H. Munday, R. M. Denton, J. C. Anderson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8033 – 8038.
[29] Prozedur: http://www.euticals.com/attachments/082_t3p.pdf.
[30] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 – 2925.
[31] P. Sieber, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2711 – 2716.
[32] Methode: A. J. Pearson, M. V. Chelliah, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3087 – 3098.
[33] Ag_2O wurde hergestellt, wie bei D. E. Janssen, C. V. Wilson, *Org. Synth.* **1956**, *36*, 46 – 47 beschrieben.
[34] R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1912 – 1915.
[35] V. N. Belov, M. Brands, S. Raddatz, J. Krüger, S. Nikolskaya, V. Sokolov, A. de Meijere, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7579 – 7589.
[36] Details: Hintergrundinformationen.
[37] S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145 – 1174.
[38] a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798 – 6799; b) P. M. Pihko, A. Erkkliä, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7607 – 7609; c) A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3949 – 3952.
[39] D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, C. E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840 – 10852.
[40] Dibrommethylidenierung ungeschützter β-Hydroxyaldehyde mit CBr_4/PPh_3: a) M. J. Robins, S. F. Wnuk, X. Yang, C.-S. Yuan, R. T. Borchardt, J. Balzarini, E. De Clerq, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3857 – 3864; b) N. F. Langille, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3203 – 3206.
[41] Methode: F. Ramirez, N. B. Desai, N. McKelvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745 – 1747.
[42] Methode: G. Köbrich, H. Trapp, K. Flory, W. Drischel, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 689 – 697.
[43] Derartige Sequenzen aus Dibrommethylidenierung/Br,Li-Austausch/Umlagerung, denen sich oft eine C-Alkylierung anschließt, wurden von E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769 – 3972 eingeführt.
[44] V. P. Miller, D.-y. Yang, T. M. Weigel, O. Han, H.-w. Liu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4175 – 4188.
[45] P.-E. Sum, L. Weiler, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 327 – 334.
[46] H. Paulsen, V. Sinnwell, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 879 – 889.
[47] J. Thiem, P. Ossowski, J. Schwentner, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 955 – 969.
[48] Prozedur: J. Ma, Y. Zhao, S. Ng, J. Zhang, J. Zeng, A. Than, P. Chen, X.-W. Liu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4533 – 4540.
[49] Details: Hintergrundinformationen.
[50] Wir bestimmten weder die C=C-Doppelbindungskonfigurationen noch quantifizierten wir die stereochemische Einheitlichkeit der Monostannane **29** oder der Pentaene **31**. Das lag an störenden Signalüberlagerungen (**29**, **31**) und dem Auftreten kleiner Satelliten-Signale, die auf $^{1}H,^{117}Sn$-, $^{1}H,^{119}Sn$-, $^{13}C,^{117}Sn$- und $^{13}C,^{119}Sn$-Kopplungen beruhten. Jedes Isomer von **31** war im übrigen ein Gemisch aus Keto- und Enol-Tautomeren sowohl der beiden (*Z*)- als auch der beiden (*E*)-konfigurierten Amidrotamere. Im Gegensatz dazu stellte die Verbindung **8** ein 9:1-Gemisch aus dem (*Z*)- und dem (*E*)-konfigurierten Enol dar.
[51] B. Barnickel, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6716 – 6719.
[52] M. Donike, *J. Chromatogr. A* **1973**, *78*, 273 – 279.
[53] Synthesen: Hintergrundinformationen.
[54] Y. D. Shenin, *Antibiot. Med. Biotekhnol.* **1986**, 835 [*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 66971].
[55] a) G. Horváth, J. Gyimesi, Z. Méhesfalvi-Vajna, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3643 – 3648; b) Strukturberichtigung: J. Gyimesi, Z. Méhesfalvi-Vajna, G. Horváth, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 626 – 627.

 © 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim