

Festphasensynthese von Makrocyclen mit der Strategie der Abspaltung unter Cyclisierung: Anwendung der Stille-Kupplung bei der Synthese von (S)-Zearalenon**

K. C. Nicolaou,* Nicolas Winssinger, Joaquin Pastor und Fiona Murphy

In den letzten Jahren sind die kombinatorische Chemie und die Festphasensynthese zu bedeutenden Werkzeugen der Arzneimittelforschung geworden.^[1] Die Festphasensynthese ist zum Aufbau kombinatorischer Bibliotheken besonders nützlich, da sie die Möglichkeit bietet, sowohl die leistungsfähigen und eleganten codierten „Pool-and-split“-Verfahren^[2] als auch übliche Reinigungsverfahren anzuwenden. Angesichts der Bedeutung von Naturstoffen in Chemie, Biologie und Medizin riefen wir ein Programm zur Entwicklung von Festphasentechnologien ins Leben, die für die Totalsynthese solcher Verbindungen und von gezielt aufgebauten Bibliotheken ihrer Analoga geeignet sind.^[3] Wir berichten hier über ein neues Festphasensynthese-Verfahren zum Aufbau von Makrocyclen durch einen neuartigen Mechanismus der Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung,^[4] der die Stille-Kupplung^[5] anwendet, und seine Anwendung in der Totalsynthese von (S)-Zearalenon,^[6, 7] einem biologisch wirksamen Naturstoff.^[8] Gegenwärtig wird bei den meisten Festphasenmethoden das Substrat über ein Heteroatom wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, das Teil einer passend gestalteten Schutzgruppe ist, an den polymeren Träger gebunden.^[9] Die Abspaltung vom Polymer wird durch Entschützen des Heteroatoms erreicht, das allerdings als ein rudimentärer Überrest in jeder Bibliothekskomponente zurückbleibt (Abb. 1 A).

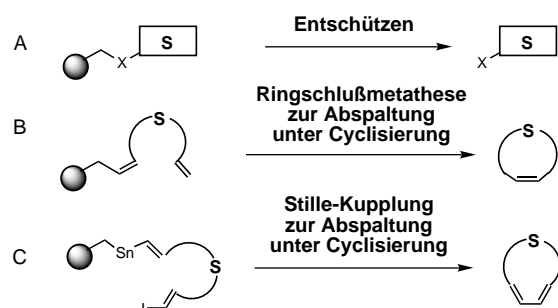
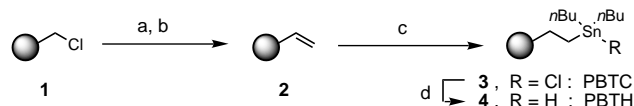


Abb. 1. Abspaltung des Substrats **S** vom polymeren Träger (als grauer Kreis dargestellt).

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, N. Winssinger, Dr. J. Pastor, Dr. F. Murphy
Department of Chemistry und
Skaggs Institute for Chemical Biology
Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 619-784-2469
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Hilfe bei den NMR- bzw. bei den massenspektrometrischen Analysen. Diese Arbeit wurde vom Skaggs Institute for Chemical Biology, den National Institutes of Health (USA), vom spanischen Ministerium für Erziehung und Wissenschaft (Stipendium für J.P.) sowie von den Firmen Merck, DuPont-Merck und Schering Plough gefördert.

Vor kurzem haben wir die Ringschlußmetathese für eine Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung angewendet, um eine Epothilon-Bibliothek aufzubauen (Abb. 1 B).^[10] Abbildung 1 C zeigt die Anwendung der Stille-Kupplung bei der Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung. Für diese Strategie sind polymeregebundene Zinnreagentien erforderlich. Deshalb stellten wir die Harze **3** (Polystyrol-di-*n*-butylzinnchlorid, PBTC) und **4** (Polystyrol-di-*n*-butylzinnhydrid, PBTH) her,^[11] wie in Schema 1 gezeigt ist.

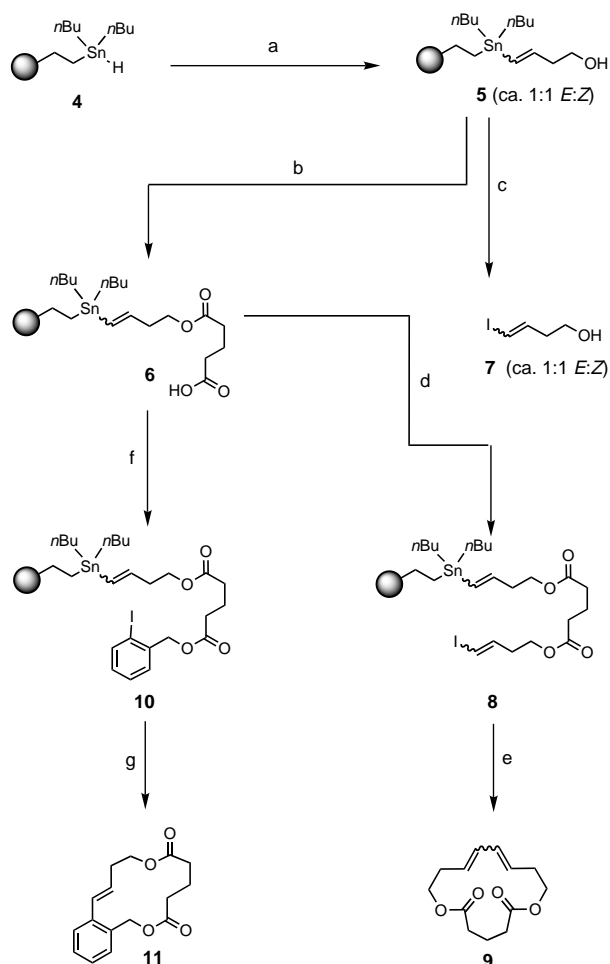


Schema 1. Synthese von polymeregebundenem PBTC **3** und PBTH **4**. a) K_2CO_3 (10.0 Äquiv.), DMSO, 145 °C, 15 h; b) $CH_2=PPh_3$ (2.0 Äquiv.), THF, 23 °C, 8 h; c) nBu_2SnCl_2 (2.0 Äquiv.), nBu_2SnH_2 (2.0 Äquiv.), AIBN (0.05 Äquiv.), $h\nu$, Toluol, 0 °C, 4 h, 90 % (bezogen auf **1**); d) $LiBH_4$ (4.0 Äquiv.), THF, 23 °C, 4 h. – AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril.

Die Oxidation von Merrifield-Harz^[12] **1** (Schema 1) mit K_2CO_3 in Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 145 °C und die anschließende Olefinierung des so erhaltenen Aldehyds lieferte das Polystyrolvinylharz **2**, das mit nBu_2SnHCl ,^[13] welches in situ aus äquimolaren Mengen nBu_2SnH_2 und nBu_2SnCl_2 hergestellt wurde, in Gegenwart von AIBN (Toluol, 0 °C) in 90 % Gesamtausbeute zu PBTC **3** reagierte.^[14] Die Reduktion von **3** mit $LiBH_4$ lieferte das polymeregebundene Zinnhydrid PBTH **4**.

Die Verwendung von PBTH **4** in der Festphasensynthese und die Bestätigung unserer Strategie ist in Schema 2 gezeigt. Das Zinnhydrid **4** addierte an die acetylenische Bindung von 3-Butinol (AIBN, 100 °C) und ergab ein Diastereomerenmisch von **5** ($E:Z \approx 1:1$).^[15] aus dem durch Addition von I_2 das Vinylidiod **7** ($E:Z \approx 1:1$) gebildet wurde.^[16] Die Kupplung von **5** mit Glutarsäureanhydrid in Gegenwart von 4-DMAP in Et_3N führte zu **6**, an das durch DCC-vermittelte Kupplung das Vinylidiod **7** unter Bildung des Konjugats **8** oder 2-Iodobenzylalkohol unter Bildung des Konjugats **10** gebunden wurde. Zum Schluß wurde mit $[Pd(PPh_3)_4]$ als Katalysator die Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung induziert. Diese führte zu den makrocyclischen Verbindungen **9** (56 % aus **8**) und **11** (51 % aus **10**, bezogen auf die Beladung mit dem (*E*)-Isomer). Bemerkenswert war das Fehlen des (*Z*)-Isomers von **11** bei der Abspaltung und gleichzeitigen Cyclisierung von **10** sowie die Isolierung eines Dimers (7 %), was das Vorhandensein einer (*Z*)- und einer (*E*)-Doppelbindung in **11** widerspiegelt.

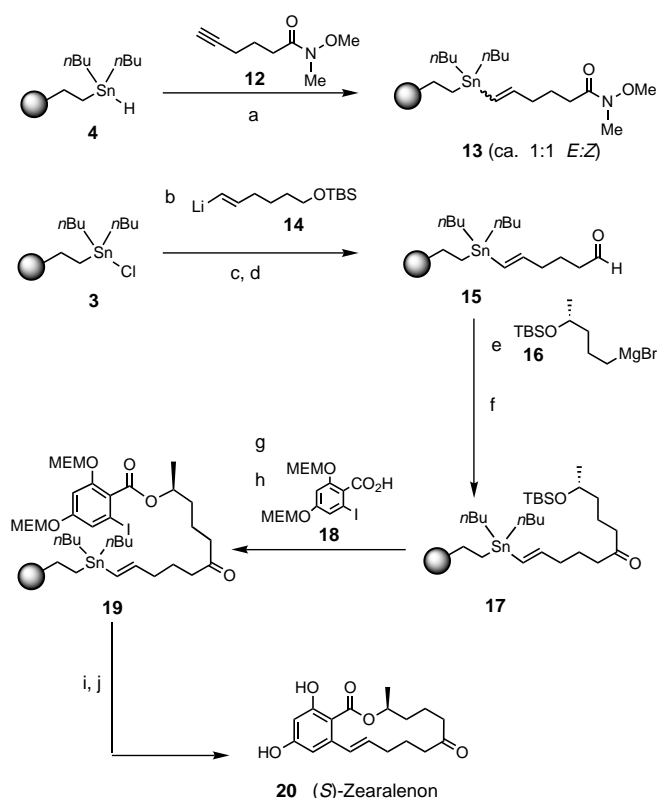
Die Verwendung der polymeregebundenen Zinnreagentien **3** und **4** und die Anwendbarkeit der Methode in der Naturstoffsynthese ist in Schema 3 am Beispiel der Totalsynthese von (S)-Zearalenon **20** dargestellt. Die hierfür gewählte Strategie (Abb. 2) wurde 1991 von Stille und Hegedus in Lösung angewendet.^[6] Die Addition von PBTH **4** an das acetylenische Weinreb-Amid **12** lieferte ein stöchiometrisches Gemisch der (*Z*)- und (*E*)-Vinylzinn-Konjugate **13**. Die Substitution des Chlorids in PBTC **3** durch das Lithiumreagens **14**^[17] führte dagegen nach Schutzgruppenabspaltung und Oxidation ausschließlich zum (*E*)-Vinylzinn-Polymer **15**. Die



Scheme 2. Festphasensynthese der makrocyclischen Modellverbindungen **9** und **11** durch Abspaltung und gleichzeitige Cyclisierung unter Verwendung der Stille-Kupplung. a) 3-Butinol (4.0 Äquiv.), AIBN (0.05 Äquiv.), Toluol, 100 °C, 8 h, 94 % (bezogen auf **3**); b) Glutarsäureanhydrid (4.0 Äquiv.), 4-DMAP (0.1 Äquiv.), Et₃N (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 23 °C, 15 h, 96 %; c) I₂ (1.1 Äquiv.), THF, 23 °C, 2 h, quant.; d) **7** (4.0 Äquiv.), DCC (4.0 Äquiv.), 4-DMAP (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 23 °C, 18 h, 93 %; e) [Pd(PPh₃)₄] (0.10 Äquiv.), Toluol, 100 °C, 48 h, 56 % (als *E,E*:*Z,Z*)-(E,Z)-Gemisch, 1:1:2); f) 2-Iodbenzylalkohol (4.0 Äquiv.), DCC (4.0 Äquiv.), 4-DMAP (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 23 °C, 15 h, 95 %; g) [Pd(PPh₃)₄] (0.10 Äquiv.), Toluol, 100 °C, 51 % (bezogen auf die Beladung mit *E*-Isomer). – DCC = *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Addition des Grignard-Reagens **16**^[17] an das Weinreb-Amid **13** oder an den Aldehyd **15** und anschließende Corey-Kim-Oxidation lieferte **17**, das desilyliert und mit der Carbonsäure **18**^[17] gekuppelt wurde, um die gewünschte Vorstufe **19** zu erhalten. Wie erwartet lief die Abspaltung und gleichzeitige Cyclisierung von **19** unter Zusatz von [Pd(PPh₃)₄] als Katalysator glatt ab, und man erhielt nach Schutzgruppenabspaltung^[6] unter sauren Bedingungen (*S*)-Zearalenon **20**. Analog zur vorherigen Umsetzung (**10** → **11**) fand keine Cyclisierung und Abspaltung des (*Z*)-Isomers von Zearalenon statt. Ausgewählte physikalische Eigenschaften einiger der hier synthetisierten Verbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Die beschriebene Festphasentechnik weitet durch Hinzufügen der Stille-Kupplung zum Repertoire der anwendbaren



Scheme 3. Totalsynthese von (*S*)-Zearalenon **20** an fester Phase durch Abspaltung und gleichzeitige Cyclisierung unter Verwendung der Stille-Kupplung. a) **12** (4.0 Äquiv.), AIBN (0.05 Äquiv.), Toluol, 100 °C, 4 h, 90 % (bezogen auf **4**); b) **14** (3.0 Äquiv.), THF, –78 → 23 °C, 4 h, 87 %; c) TBAF (10.0 Äquiv.), THF, 23 °C, 5 h, 94 %; d) NCS (4.0 Äquiv.), Me₂S (5.0 Äquiv.), 0 °C, 15 min, Zugabe des Harzes, 0 °C, 1 h, Et₃N (6.0 Äquiv.) 0 → 23 °C, 0.5 h; e) **16** (2.0 Äquiv.), THF, 0 → 23 °C, 4 h, 92 % (über 2 Stufen); f) NCS (4.0 Äquiv.), Me₂S (5.0 Äquiv.), 0 °C, 15 min, Zugabe des Harzes, –40 °C, 1.5 h, Et₃N (6.0 Äquiv.), –40 → 23 °C, 0.5 h, 97 %; g) TBAF (10.0 Äquiv.), THF, 23 °C, 13 h; h) **18** (3.0 Äquiv.), PPh₃ (3.0 Äquiv.), DIAD (4.0 Äquiv.), 0 → 23 °C, 6 h, 76 % (über 2 Stufen); i) [Pd(PPh₃)₄] (0.10 Äquiv.), Toluol, 100 °C, 48 h, 54 %; j) 5proz. HCl/THF (1/2), 23 °C, 5 d, 80 %. – TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; NCS = *N*-Chlor-succinimid; DIAD = Diisopropylazodicarboxylat; MEM = (2-Methoxyethoxy)methyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

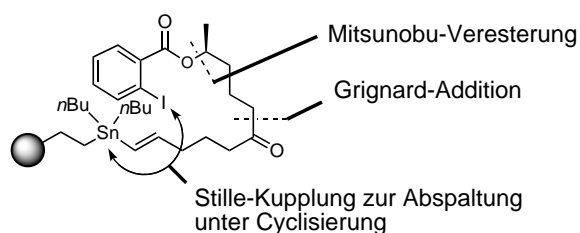


Abb. 2. Retrosyntheschema für die Festphasensynthese von (*S*)-Zearalenon **20**, das die Strategie der Abspaltung und gleichzeitigen Cyclisierung unter Verwendung der Stille-Kupplung beinhaltet.

Reaktionen die Nützlichkeit der Strategie der Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung auf die Synthese von komplexen Makrocyclen einschließlich der von Naturstoffen aus. Diese effiziente Methode sollte den Aufbau von Bibliotheken solcher Verbindungen für biologische Screenings und andere Anwendungen vereinfachen.

Eingegangen am 14. April 1998 [Z11732]

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Eigenschaften von **4**, **7**, **9**, **11**, **13** und **20**.

4: Die IR-spektroskopische Analyse des Harzes ergab ein intensives Signal für die Sn-H-Streckschwingung bei $\bar{\nu}$ = 1802 cm⁻¹

7: R_f = 0.28 (Kieselgel, Essigester/Hexan 1/3); FT-IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3332, 2942, 2878, 1606, 1422, 1216, 1045, 944 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.54 (dt, J = 14.5, 7.0 Hz, 1 H, CH=CHI, (*E*)-Isomer), 6.37 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H, CH=CHI, (*Z*)-Isomer), 6.28 (dt, J = 7.5, 7.0 Hz, 1 H, CH=CHI, (*Z*)-Isomer), 6.17 (dt, J = 14.5, 7.0 Hz, 1 H, CH=CHI, (*E*)-Isomer), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, CH₂O, (*Z*)-Isomer), 3.68 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, CH₂O, (*E*)-Isomer), 2.44 (dtd, J = 7.0, 6.5, 1.0 Hz, 2 H, CH₂CH=CHI, (*Z*)-Isomer), 2.33 (dtd, J = 7.0, 6.5, 1.0 Hz, 2 H, CH₂CH=CHI, (*E*)-Isomer); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 142.7, 137.6, 84.8, 77.3, 60.9, 60.8, 39.1, 38.1

9: Verbindung **9** wurde als 1:1:2-Gemisch von (*E,E*):(Z,Z):(E,Z)-Isomeren erhalten. (*E,E*)-**9**: R_f = 0.51 (Kieselgel, Essigester/Hexan 1/3); FT-IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2991, 2961, 2931, 1736, 1412, 1378, 1210, 1159, 1092, 1022, 1000, 863, 802 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.94–5.86 (m, 2 H, CH=CH–CH=CH), 5.41–5.29 (m, 2 H, CH=CH–CH=CH), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 4 H, CH₂O), 2.37 (t, J = 6.0 Hz, 4 H, CH₂COO), 2.25 (dt, J = 6.0, 5.5 Hz, 4 H, CH₂CH=CH), 1.75 (quint., J = 6.0 Hz, 2 H, CH₂CH₂COO); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.0, 133.5, 128.0, 60.8, 33.9, 31.3, 18.8; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für C₁₃H₁₈O₄ [*M*+H]⁺: 239.1283 (239.1279). (*Z,Z*)-**9**: R_f = 0.42 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1/3); FT-IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2918, 1732, 1697, 1650, 1556, 1536, 1519, 1452, 1241, 1150 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.45–6.39 (m, 2 H, CH=CH–CH=CH), 5.46–5.40 (m, 2 H, CH=CH–CH=CH), 4.22 (m, 2 H, CH₂O), 4.09 (m, 2 H, CH₂O), 2.39–2.31 (m, 8 H, CH₂CH=CH, CH₂COO), 1.84 (quint., J = 6.5 Hz, 2 H, CH₂CH₂COO); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.9, 127.8, 126.6, 62.2, 32.0, 31.6, 27.7, 22.6, 14.1; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für C₁₃H₁₈O₄ [*M*+Na]⁺: 261.1103 (261.1110). (*E,Z*)-**9**: R_f = 0.40 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1/3); FT-IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2955, 1732, 1454, 1382, 1248, 1150, 1063 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (ddd, J = 15.0, 10.5, 2.5 Hz, 1 H, CH=CH–CH=CH), 6.11 (dd, J = 10.5, 10.5 Hz, 1 H, CH=CH–CH=CH), 5.62 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1 H, CH=CH–CH=CH), 5.34 (dt, J = 10.5, 7.5 Hz, 1 H, CH=CH–CH=CH), 4.20–4.17 (m, 4 H, CH₂O), 2.47–2.43 (m, 2 H, CH₂CH=CH), 2.42–2.37 (m, 2 H, CH₂CH=CH), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, CH₂COO), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, CH₂COO), 1.93–1.87 (m, 2 H, CH₂CH₂COO); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.6, 172.5, 131.7, 130.6, 128.8, 126.0, 62.6, 62.5, 33.5, 33.3, 32.7, 27.5, 20.5, 14.1; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für C₁₃H₁₈O₄ [*M*+Na]⁺: 261.1103 (261.1109)

11: R_f = 0.30 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1/3); FT-IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2947, 1731, 1242, 1146, 964, 752 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 7.33 (ddd, J = 8.0, 8.0, 2.5 Hz, 1 H, ArH), 7.27–7.21 (m, 2 H, ArH), 6.64 (d, J = 15.5 Hz, 1 H, ArCH=CHCH₂), 6.05 (dt, J = 15.5, 7.0 Hz, 1 H, ArCH=CHCH₂), 5.13 (s, 2 H, PhCH₂O), 4.22 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 2.53 (dt, J = 7.0, 5.0 Hz, 2 H, CH=CHCH₂), 2.44 (dd, J = 6.5, 6.0 Hz, 2 H, CH₂COO), 2.37 (dd, J = 6.5, 6.0 Hz, 2 H, CH₂COO), 2.03–1.96 (m, 2 H, COCH₂CH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.2, 172.6, 138.6, 132.2, 130.7, 130.1, 129.3, 129.1, 127.2, 127.1, 65.7, 62.9, 32.9, 32.4, 31.4, 20.0; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für C₁₆H₁₈O₄ [*M*+Na]⁺: 297.1103 (297.1109)

13: Die Iodonolyse von Harz **13** führte zu einem nicht trennbaren (*E*):(*Z*)-Gemisch (1:1) des entsprechenden Vinylidids. R_f = 0.22 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1/3); FT-IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2934, 1666, 1416, 1385, 1178, 996 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.45 (dt, J = 14.5, 7.0 Hz, 1 H, CH=CHI, (*E*)-Isomer), 6.21 (m, 1 H, CH=CHI, (*Z*)-Isomer), 6.16 (dt, J = 7.5, 7.0 Hz, 1 H, CH=CHI, (*Z*)-Isomer), 6.00 (dt, J = 14.5, 1.5 Hz, 1 H, CH=CHI, (*E*)-Isomer), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.16 (s, 3 H, NCH₃), 3.15 (s, 3 H, NCH₃), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, CH₂CON), 2.40 (m, 2 H, CH₂CON), 2.18 (dt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2 H, CH₂CH=CHI, (*Z*)-Isomer), 2.03 (dtd, J = 7.0, 7.0, 1.5 Hz, 2 H, CH₂CH=CHI, (*E*)-Isomer), 1.76 (quint., J = 7.0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 1.72 (quint., J = 7.0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 145.7, 140.6, 83.1, 75.2, 61.2, 35.4, 34.2, 23.0, 22.8; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für C₈H₁₄INO₂ [*M*+H]⁺: 284.0148 (284.0158)

(*S*)-Zearalenon **20**: R_f = 0.45 (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1/1); [α]_D²⁵ = –124.2 (*c* = 0.5, MeOH), Lit. [7a]: [α]_D²⁵ = –134 (*c* = 1.0, MeOH); FT-IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3421, 2938, 1700, 1648, 1611, 1577, 1452, 1355, 1314, 1260, 1201, 1170, 1124, 1018, 970 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.10 (s, 1 H, ArOH), 7.00 (dd, J = 15.5, 1.5 Hz, 1 H, CH=CHAr), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, ArH), 6.35 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, ArH), 5.67 (ddd, J = 15.5, 10.5, 3.5 Hz, 1 H, CH=CHAr), 4.98 (m, 1 H, CHOCOAr), 2.86 (ddd, J = 18.5, 12.0, 1.0 Hz, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 2.21–2.10 (m, 4 H), 1.80–1.70 (m, 2 H), 1.67–1.61 (m, 2 H), 1.49 (m, 1 H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, C(CH₃)OCOAr); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 211.8, 171.3, 165.4, 160.6, 144.0, 133.2, 132.4, 108.4, 102.4, 73.4, 42.9, 36.7, 34.7, 31.0, 22.3, 21.0, 20.9, 20.8; HR-MS (FAB): ber. (gef.) für C₁₈H₂₂O₅ [*M*+H]⁺: 319.1545 (319.1555). Das synthetisierte Zearalenon **20** war identisch (¹H- und ¹³C-NMR, DC) mit einer authentischen Probe, die von Aldrich bezogen wurde.

Stichwörter: Cyclisierungen • Festphasensynthesen • Stille-Kupplung • Naturstoffe • Synthesemethoden

- [1] Übersichtsartikel: a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–617; c) M. A. Gallop, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. Foder, E. M. Gorden, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1281; d) E. M. Gorden, R. M. Barret, W. J. Dower, S. P. Foder, M. A. Gallop, *ibid.* **1994**, *37*, 1385–1405; e) W. H. Moos, G. D. Green, M. R. Pavia, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1993**, *28*, 315–324.
- [2] Allgemeine Literatur: a) J. J. Baldwin, I. Henderson in *Synthesis of Encoded Small Molecule Combinatorial Libraries* (Hrsg.: J. P. Delvin), Marcel Dekker, New York, **1997**; b) A. W. Czarnick, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 60–66; c) X. Y. Xiao, C. Zhao, H. Potash, M. P. Nova, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 799–801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 780–782.
- [3] Literatur zur Synthese nicht-oligomerer Naturstoffe an fester Phase: a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarbia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268–272; b) S. Chen, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8724–8725.
- [4] Frühere Beispiele für Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung: a) X. Beebe, N. E. Schore, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10061–10062; b) S. H. Dewitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. R. Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6909–6913. Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung und C-C-Bindungsbildung: c) J. H. van Maarseveen, J. A. J. den Hartog, V. Engelen, E. Finner, G. Visser, C. G. Kruse, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8249–8252; d) A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *ibid.* **1997**, *38*, 7143–7146, Lit. [3a]; e) M. R. Gowravaram, M. A. Gallop, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6973–6976.
- [5] a) J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771–1780; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524; c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *Org. React. (N.Y.)* **1995**, *50*, 1–676.
- [6] K. Kalivretanos, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883–2894.
- [7] Für Beispiele siehe die folgenden Literaturstellen und dort zitierte Literatur: a) M. T. Shipchandler, *Heterocycles* **1975**, *3*, 471–476; b) D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, N. L. Weber, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2443–2454; c) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614–5616; d) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *ibid.* **1975**, *97*, 3515–3516; e) T. Takahashi, K. Kasuga, M. Takahashi, J. Tsuji, *ibid.* **1979**, *101*, 5072–5073.
- [8] S. Omura, *Macrolide Antibiotics*, Academic Press, New York, **1984**.
- [9] B. J. Backes, J. A. Ellman, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 86–93.
- [10] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarbia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, R. M. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097–2103.
- [11] Neumann et al. berichteten über die Herstellung der polymergebundenen Organozinn-Reagentien **3** und **4** an einem makroporösen Harz,

aber diesen Autoren gelang es nicht, sie an einem zu 2% vernetzten Harz herzustellen: a) M. Peterseim, W. P. Neumann, *React. Polym.* **1993**, *20*, 189–205; b) U. Gerigk, M. Gerlach, W. P. Neumann, R. Vieler, V. Weintritt, *Synthesis* **1990**, 448–452. Für einige Anwendungen von polymergebundenen Organozinn-Reagentien siehe: H. Kuhn, W. P. Neumann, *Synlett* **1994**, 123–124; M. Gerlach, F. Jordens, H. Kuhn, W. P. Neumann, M. Peterseim, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5971–5972.

- [12] J. M. Frechet, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492–496. Im dort beschriebenen Verfahren wurde NaHCO_3 anstelle von K_2CO_3 eingesetzt.
- [13] W. P. Neumann, J. Pedain, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2461–2465.
- [14] Die Ausbeute wurde anhand der Massenzunahme des Polymers berechnet. Alle nachfolgenden Ausbeuten beziehen sich auf die

Menge an Verbindung, die nach der Abspaltung vom Harz durch Iodonolyse isoliert wurde.

- [15] Die Isomerenverhältnisse der polymergebundenen Vinylzinn-Verbindungen wurden anhand der Isomerenverhältnisse der Vinyliodide extrapoliert, die bei der Iodonolyse erhalten wurden.
- [16] Die Herstellung des spektroskopisch homogenen Vinyliodids **7** wurde im 1–10-mmol-Maßstab durchgeführt: a) durch Titrieren des Vinylzinnharzes **5** mit einer Lösung von Iod in THF bis leicht über den Endpunkt (ca. 1.1 Äquiv.) und b) Verdünnen mit Et_2O und Waschen mit gesättigter wäßriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung.
- [17] Die spektroskopischen Daten der Verbindungen **14**, **16** und **18** stimmten mit den früher veröffentlichten^[6] überein.