

VIth European Conference on Solid State Chemistry

First Circular,
Second Announcement
and Call for Papers

September 17 - 20, 1997

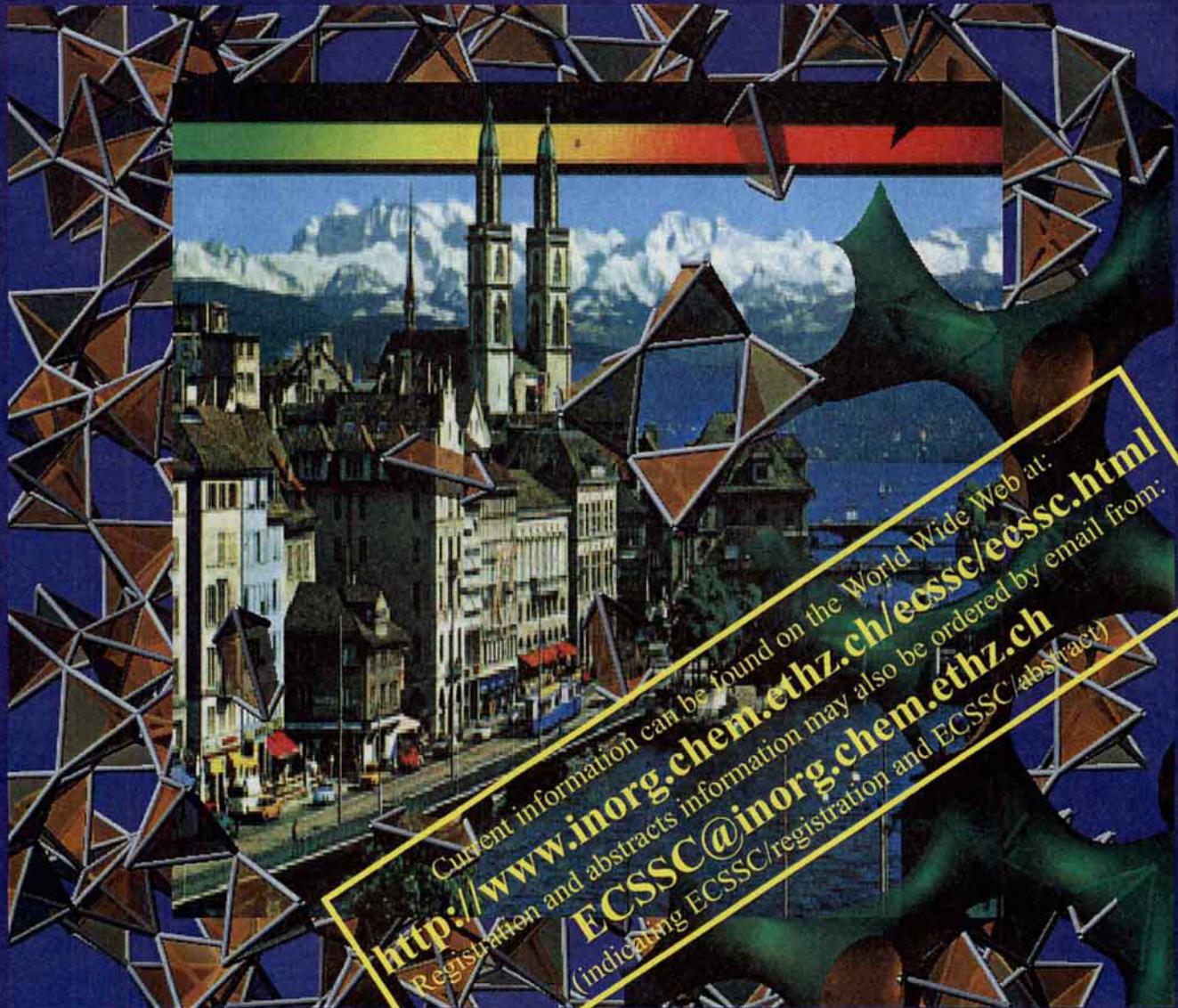


Switzerland



New Swiss
Chemical
Society

Information from:
Mrs. E. Fahrnbühl
ECSSC '97
Laboratory of Inorganic Chemistry
Universitätstr. 6
CH 8092 Zürich
phone: (41-1)-632-9101
fax: (41-1)-632-1149



Epothilone: vielversprechende Naturstoffe mit Taxol-ähnlicher Aktivität

Ludger Wessjohann*

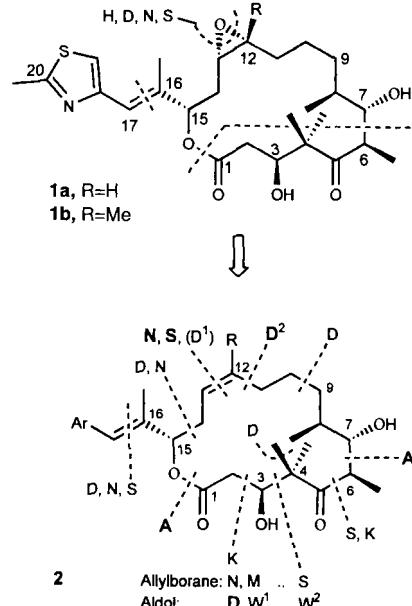
Eine neue Gruppe makrocyclischer Naturstoffe, die Epothilone **1**, verspricht schnellere und bessere Ergebnisse bei der Erforschung der Stabilisierung von Mikrotubulin. Dies könnte zu einem Krebstherapeutikum mit antimitotischer Wirkung führen, das effektiver als Taxol ist. Die Epothilone wurden erstmals von den Gruppen Höfle und Reichenbach in der Gesellschaft für biotechnologische Forschung (GBF), in Braunschweig aus Myxobakterien der Gattung *Sorangium* isoliert und in der Struktur aufgeklärt.^[1, 2] Da diese Bakterien in größeren Mengen kultiviert werden können, lassen sich in einem Ansatz etliche Gramm an Epothilonen erhalten. Die relative Konfiguration der sieben Stereozentren von Epothilon B **1b** wurde nach Kristallisation durch Röntgenstrukturanalyse, die absolute durch chemischen Abbau von C13–C16 zu (*S*)-Äpfelsäure ermittelt.

Schon früh wurde eine spezifische antimykotische und cytotoxische Aktivität (2 ng mL⁻¹) nachgewiesen.^[1] Den entscheidenden Anstoß für ein breites Interesse brachten die Ergebnisse von Bollag et al., die erstmals die Mikrotubuli-stabilisierende Wirkung der Epothilone erkannten.^[3] Diese Eigenschaft haben – abgesehen von den Epothilonen – lediglich zwei andere Naturstoffe, Discodermolid und Paclitaxel, welches als „Taxol“ oder „Taxotere“ erhältlich ist. Diese Handelspräparate sind das wohl wichtigste Ergebnis der Entwicklung auf dem Antitumorsektor des vergangenen Jahrzehnts.^[4] Nach über 20 Jahren und über 140 000 (!) getesteten synthetischen Substanzen und Naturstoffextrakten^[3, 5] wurde erstmals wieder eine Aktivität ähnlich der des Taxols festgestellt – wieder bei einem Naturstoff; Epothilon B ist in einigen Assays doppelt so aktiv wie Epothilon A.^[1a, d] Die Epothilone können Taxol sogar von der Bindungsstelle verdrängen und wirken schneller als dieses. Noch bedeutender ist ihre um das 1000–5000fache höhere Aktivität gegen mehrfach resistente Zelllinien.^[1d, 3, 5–7] Auch ihre Wirkungsweise ist ähnlich der des Taxols. Allerdings sind die Bindungsstellen vermutlich nicht gleich, sondern überlappen sich nur. Die deutlich andere Raumstruktur der Epothilone konnte trotz ihrer gewissen Flexibilität nicht mit der von Taxol zur Deckung gebracht werden. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Epothilone gegenüber Taxol ist ihre deutlich bessere Löslichkeit. Ein wesentliches Risiko der Taxoltherapie bilden Applikationsprobleme, denn die nötige

gen Lösungsvermittler können zu starken, zum Teil lebensbedrohenden Nebenwirkungen führen.

Anhand der Konstitution der Epothilone ist zu vermuten, daß sie biosynthethisch wie ähnlich gebaute Makrolide aus dem Polyketidstoffwechsel stammen. Die Synthese beginnt offenbar mit *N*-Acetylcystein, das im aromatischen Thiazol wiederzufinden ist. Die Verbindungen weichen strukturreichlich auf dreierlei Weise von einfachen Polyketid-Makrocyclen ab: Abgesehen vom Thiazolring stören vor allem der Oxiranring und die C4-Dimethylgruppe das übliche Spiel der Methyl- und Hydroxyverzweigungen („Triaden“).^[8] Im basischen Milieu fördert die Dimethylgruppe eine Retroaldolspaltung an der Ketogruppe.^[9] Die retrosynthetische Analyse führt zu drei Einheiten mit diesen funktionellen Gruppen (Schema 1): einem aromatischen Fragment, einem Aldolfragment in der „Südhälfte“ des Ringes und einem Alkylepoxyd in der „Nordhälfte“. Diesem Muster folgen im wesentlichen die publizierten Synthesen.^[6, 10–16]

Die erste Totalsynthese von Epothilon A **1a** gelang der Arbeitsgruppe Danishefsky vom Sloan Kettering Institute for Cancer Research,^[10a] die kürzlich auch die erste Epothilon-B-



Schema 1. Struktur von Epothilon A **1a** und B **1b** sowie retrosynthetische Analyse; Übersicht über die Verknüpfungsstellen in der Makrolidsynthese von: A: allen Arbeitsgruppen, D: Danishefsky et al., N: Nicolaou et al., S: Schinzer et al. sowie Teillösungen von: H: Höfle et al., K: Kalesse et al., M: Mulzer et al., W: Wessjohann et al.; Hauptfragmente sind fett dargestellt.

[*] Dr. L. A. Wessjohann
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlstraße 23, D-80333 München
Telefax: Int. + 89/5902-483
E-mail: law@org.chemie.uni-muenchen.de

Synthese abschließen konnte.^[6] Nur wenig später präsentierte Nicolaou et al.^[11a, 12] sowie Schinzer et al.^[13a] ihre Zugänge zu Epothilon A. Diese Arbeiten und einige Teilsequenzen der Gruppen Mulzer,^[14] Kalesse^[15] und Wessjohann^[16] werden nachfolgend beschrieben. Um die Diskussion auf die wesentliche Synthese des 16gliedrigen Makrocyclus zu beschränken, sei vorweggenommen, daß die Epoxidierung bei allen Arbeiten im letzten Schritt erfolgt (Schema 1). Allen Synthesen ist gemeinsam, daß der Thiazolrest durch Wittig-Reaktion an C16 einge führt wird.

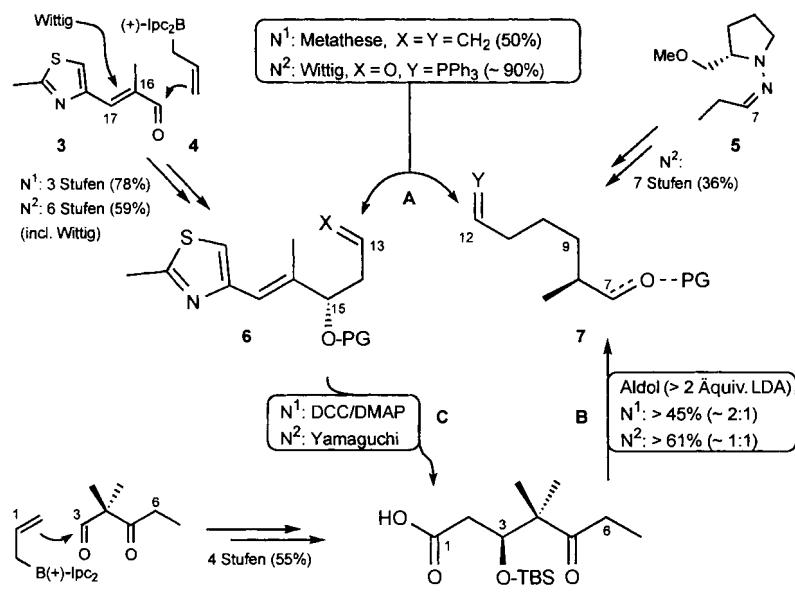
Nicolaou et al. stellen zwei ähnliche, hochkonvergente Synthesen (N^1 und N^2 , Schema 2) vor, durch die die Grundbausteine **6**, **7** und **9** zusammengeführt werden.^[11a, 12] Die beiden Synthesen unterscheiden sich im wesentlichen in der Abfolge und in der Art der Verknüpfung **A**. Schlüsselschritt von N^1 ist die Ringschlußmetathese **A**¹ eines Bisalkens, erhalten aus der Aldolreaktion des Aldehyds **7** ($X = \text{CH}_2$, **B**¹) mit dem Dianion von **9** und anschließender Veresterung mit **6** ($X = \text{CH}_2$, **C**¹). Die Metathese **A**¹ gelingt nach dem Verdünnungsprinzip in erstaunlich guter Ausbeute (50% *Z*- und 35% *E*-Isomer) mit dem Grubbs-Katalysator [$\text{RuCl}_2(\text{CPh})(\text{PCy}_3)_2$], der allerdings zu 15 Mol-% eingesetzt werden muß.^[11a] In einem ähnlichen Ansatz von Schinzer et al. konnte eine nahezu gleiche Vorläuferverbindung sogar zu 94% (*E*:*Z* ca. 1:1) geschlossen werden.^[13a] Wegen der enormen Verbesserungen auf dem Gebiet der Metathese, z. B. der Entwicklung definierter, stabiler Katalysatoren und der hohen Verträglichkeit funktioneller Gruppen, entwickelt sich diese Methode zu einem Standardverfahren der Olefinsynthese.^[17] Trotz dieser Erfolge scheint es aber nicht immer ratsam, der neuesten Mode zu folgen. So konnten Danishefsky et al. mit demselben Katalysator keine Ringschlußmetathese einer vollfunktionalisierten Vorläuferverbindung erreichen, Modellsubstanzen führten zu unterschiedlichen Resultaten.^[10b] Offensichtlich ist der Erfolg der Ringschlußmetathese zumin-

dest bei Epothilonvorstufen stark vom Substitutionsmuster und den verwendeten Schutzgruppen abhängig.

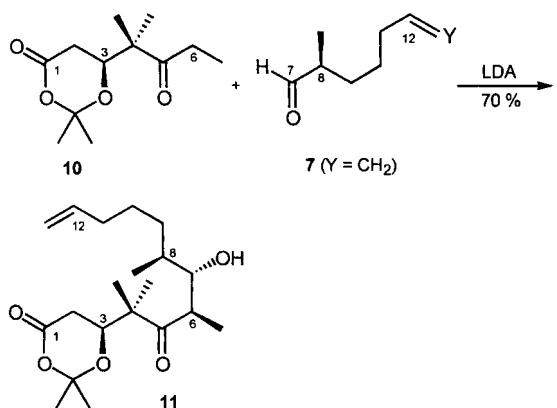
Daher wird bei der späteren zweiten Route Nicolaous (Schema 2: N^2) eine Wittig-Reaktion von **6** ($X = \text{O}$) mit **7** ($Y = \text{PPh}_3$, **A**²) durchgeführt.^[12] Nach einer Aldolreaktion mit **9** (siehe **B**²) wird der Ring durch eine Makrolactonisierung nach der bewährten Yamaguchi-Methode (**C**²) geschlossen. Diese klassischere Variante, die Bausteine zusammenzufügen, ist zwar effektiver als die Metathese, hat aber – zumindest bei der Nicolaou-Route – längere Wege zu den Vorstufen zur Folge. Da die Route der Arbeitsgruppe Schinzer und die bisher publizierten Teillösungen am ehesten Nicolaous Ansatz ähneln, werden sie parallel abgehandelt.

Der Baustein **6** erfordert die stereoselektive Einführung der Hydroxygruppe an C15, was Nicolaou et al. sehr effektiv mit Allylisopinocampheylboran $\text{Ipc}_2\text{B}(\text{allyl})$ **4** erreichen.^[11a] Die selektive Umwandlung des Diens **6** ($X = \text{CH}_2 \rightarrow \text{O}$) erfolgt über Sharpless-Dihydroxylierung, Diolspaltung und Oxidation. Schinzer et al. stellen dagegen zuerst den Aldehyd **6** ($X = \text{O}$, 7 Stufen, 14%) her, den sie nach Wittig zum entsprechenden Alken ($X = \text{CH}_2$) umsetzen.^[13a]

Im Baustein **7** wird die Konfiguration an C8 mit den bewährten Enders- und Evans-Auxiliaren erhalten. Nicolaou et al. alkylieren in der N^2 -Route das SAMP-Hydrazon **5**,^[12] Schinzer et al. methylieren diastereoselektiv und effektiv ein (6-Heptenoyl)-oxazolidinon.^[13b] Von besonderem Interesse ist die Synthese von **9** und **10** und deren Aldolkupplung **B** (Schema 2 und 3). Für die Synthese des C3-Stereozentrums sind zwei Aldolreaktionen oder Carbonyladditionen möglich. Besonders die C3 → C4-Bindung sollte dabei auf basische Reaktionsbedingungen empfindlich reagieren und könnte wie im Epothilon selbst zur Retroreaktion neigen. Hier bieten Mulzer et al.^[14] sowie Nicolaou et al.^[11a] gleiche Lösungen an: die Addition von $\text{Ipc}_2\text{B}(\text{allyl})$ **4** an einen C3-Aldehyd mit anschließendem oxidativem Abbau der Allylgruppe zur Carbonsäure (4 Stufen). Während Nicolaou et al. **8** als Elektrophil einsetzen, nutzen Mulzer et al. einen in exzellenter Ausbeute hergestellten C3-C9-Baustein und haben somit die Aldolreaktion vom Typ **B** (Schema 2) vorgezogen. Schinzer et al.^[13b] gehen invers vor und nutzen $\text{Ipc}_2\text{B}(3,3\text{-dimethylallyl})$, um die Bindung C4 → C3 zu schließen (Schema 1). Allerdings muß die Doppelbindung anschließend nicht nur oxidiert, sondern die Verbindung zusätzlich um fehlende Kohlenstoffatome ergänzt werden, um **10** zu erhalten (Schema 3). Die offensichtliche Möglichkeit, Bausteine des Typs **9** und **10** direkt durch eine Aldolreaktion herzustellen, gelingt Wessjohann et al.^[16] im Eintopfverfahren mit der Chrom-Reformatsky-Methode geeigneter 2-Bromacetyldeivate mit dem Auxiliar von Evans. Anders als bei anderen Verfahren besteht hier nicht die Gefahr einer Retroaldolspaltung. Sowohl die C2 → C3- als auch die C4 → C3-Aldolreaktion verliefen erfolgreich (siehe **W¹** und **W²**, Schema 1). Die Diastereoselektivitäten sind bei Chrom-komplexierten Enolaten α -unsubstituierter Acetyloxazolidinone höher als bei anders komplexierten: *de* mit Cr: 84–99, mit B, Li, Ti: 4–74%.



Schema 2. Schlüsselschritte der Totalsynthesen von **1a** von Nicolaou et al. **N¹:** **B** → **C** → **A**, > 9 + 4 + 3 Stufen, Gesamtausbeute: ≤ 6% **1a**; **N²:** **A** → **B** → **C**, > 17 + 6 + 4 Stufen, Gesamtausbeute: ≤ 2% **1a**; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin, Ipc = Isopinocampheyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid, PG = Schutzgruppe, z. B. TBS = SiMe₂Bu; Yamaguchi-Veresterung: 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt₃, dann DMAP.



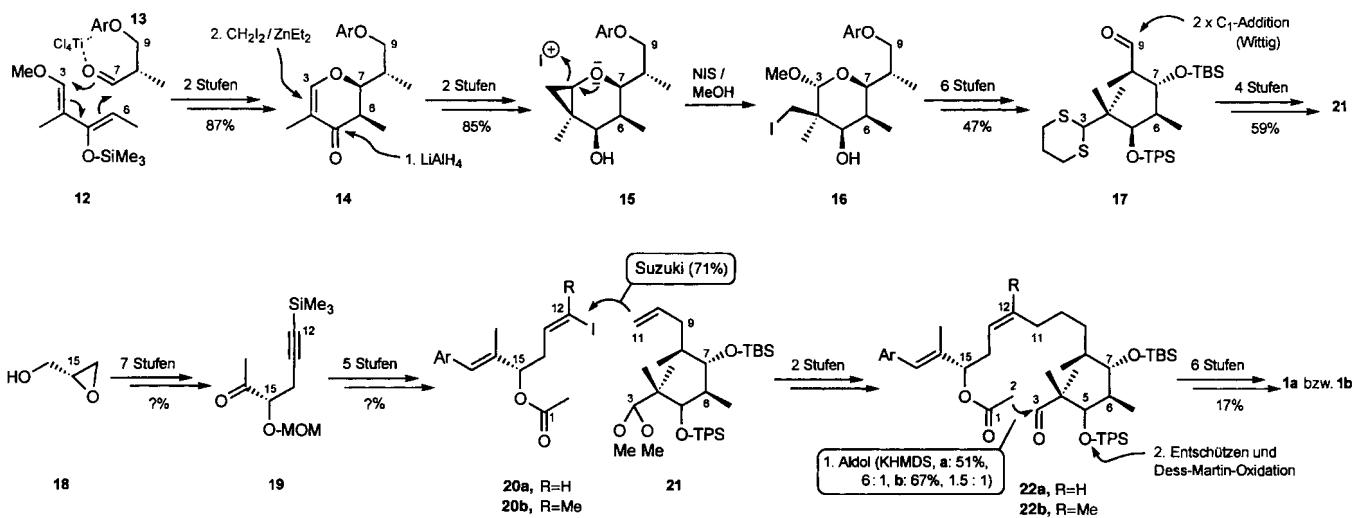
Schema 3. Hochstereoselektive C6-C7-Aldolreaktion (siehe Schema 2, **B**) in der Totalsynthese von Schinzer et al.

Die C6 → C7-Aldolverknüpfung (Schema 2, **B** und Schema 3) soll stereoselektiv nur eines der vier möglichen Isomere liefern. Alle Autoren erhielten mit Z-Lithiumenolaten nur die gewünschten *syn*-Diastereomere, bei der Reaktion von 7 mit dem Dianion von **9** werden die Diastereomere allerdings zu etwa gleichen Teilen gebildet (Schema 2, **B**).^[11a, 12] Mulzer et al. erzielen mit einem achiralen Enolat und einem C7-C9-O-Ar-Baustein (siehe **13** mit Ar = 4-Methoxybenzyl) ein 4:1-Verhältnis, obwohl die Steuerung ausschließlich über C8 erfolgen kann.^[14] Kalesse et al. nutzen den nahezu gleichen C7-C9-O-Ar-Aldehyd **13** (mit Ar = Benzyl),^[15] Schinzer et al. dagegen den Aldehyd 7 (Y = CH₂, Schema 3),^[13a] mit dem beide sogar ausschließlich das gewünschte Diastereomer erhalten. Diese wichtige Verbesserung geht vermutlich auf einen „matched-case“-Einfluß der chiralen Enolate zurück und ist eine wesentliche Stärke von Schinzers Verfahrens.

Die Synthesen von Danishefsky et al. (Schema 4) unterscheiden sich deutlich von den anderen Ansätzen.^[6, 10a, b] Während die Herstellung von **20a** – Stereozentrum C15 stammt aus *R*-Glycidol – auf übliche Weise erfolgt, sind der Ringschluß und die Synthese der zweiten Hauptvorstufe **21** ungewöhnlich. Das Diastereomerenproblem der C6 → C7-Aldolreaktion wird durch eine chelatgesteuerte Cycloaddition von **13** an das Dien

12 umgangen. Dieser Vorteil wird allerdings teuer erkauft: Im Zwischenprodukt **14** ist C9 nur schwierig zu funktionalisieren (siehe auch Lit.^[14, 15]), und an C4 fehlt eine Methylgruppe. Dieses Problem wird elegant, wenn auch nicht unbedingt praktisch, durch eine Simmons-Smith-Cyclopropanierung und eine anschließende oxidative Ringöffnung mit elektrophilem Iod gelöst (siehe **15**). Interessanterweise wird der Dreiring bevorzugt an der inneren Bindung solvolytisch geöffnet.^[10b] Dehalogenierung und umfunktionalisierende Ringöffnung liefern den semi-geschützten Dialdehyd **17**. Die Kettenverlängerung von C9 in **17** auf C11 in **21** gelingt nur durch zweimalige Wittig-Reaktion (mit $\text{MeOCH}=\text{PPh}_3$ und $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$); so werden die Voraussetzungen für eine $\text{C}11 \rightarrow \text{C}12$ -Suzuki-Kupplung geschaffen, die eine Alternative zur beschriebenen (gescheiterten) Metathese ist: Das mit 9-Borabicyclonanon (9-BBN) aktivierte Alken **21** kuppelt palladiumkatalysiert mit dem Z-Vinyliodid **20a** in 71 % Ausbeute. Äußerst bemerkenswert ist die stereoselektive „Makroaldolisierung“ des freigesetzten C3-Aldehyds **22**, die bis zu 70 % *de* des richtigen Diastereomers liefert (51 % Ausbeute). Die Oxidation der bislang als Ether geschützten C5-Hydroxygruppe gelingt nach einigen Schutzgruppentransformationen mit dem Dess-Martin-Reagens. Die abschließende Epoxidierung mit Dimethyldioxiran (45 %) verläuft für einen Makrocyclus erstaunlich diastereoselektiv (20:1 bei -50°C)^[10a] und konnte von Schinzer et al. noch verbessert werden (48 % bei -35°C).^[13a] Mit *m*-Chlorperbenzoësäure verläuft die Epoxidierung zwar weniger selektiv, jedoch wird eine höhere Gesamtausbeute (55 % bei 0°C) an richtigem Isomer erhalten.^[11a]

Die Synthese von Epothilon B **1b**^[6] folgt im wesentlichen obigem Muster. Allerdings liegt eine C12-Methylgruppe vor (Schema 4), die durch Reaktion des ungewöhnlichen Wittig-Reagens $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{I})\text{CH}_3$ mit einem C11-Aldehyd (Ausbeute immerhin 43 %) erhalten wird. Die nachfolgende Suzuki-Kuppung zu **22b** ist mit 77% Ausbeute noch effektiver als bei Epothilon A, ebenso die abschließende Epoxidierung mit Dimethyl-dioxiran (70%), die trotz der *E*-Methylgruppe das richtige Diastereomer mit 14:1 in ausgezeichnetem Überschuß liefert. In dieser Arbeit Danishefskys wird auch erstmals auf In-vitro-Aktivitätsstudien bei Derivaten eingegangen.^[6] Es ist nicht über-



Schema 4. Erste Totalsynthesen von **1a** und **1b** nach Danishefsky et al., >22 + 13 Stufen, Gesamtausbeute: ≤ 2% **1a**, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, MOM = Methoxymethyl, NIS = *N*-Iodsuccinimid, TPS = Triphenylsilyl; Suzuki-Kupplung siehe Text.

raschend, daß die Naturstoffe, besonders Epothilon B, die höchste Aktivität aufweisen. Die nicht-epoxidierten Vorstufen, die Desoxyepothilone **2**, sind nur geringfügig, deren *trans*-Isomere dagegen deutlich weniger aktiv.

Die originellere, erste Epothilonsynthese von Danishefsky et al. ist langwieriger und weniger konvergent als die von Schinzer et al. sowie Nicolaou et al. Alle Synthesen bilden derzeit noch keine Konkurrenz für die Fermentation, bieten aber vielfältige Möglichkeiten zur Derivatisierung und Abwandlung. Entscheidend für die Weiterentwicklung der Epothilone oder ihrer Derivate wird der Verlauf der In-vivo-Studien sein. Sollten diese positiv ausfallen, könnte es wegen der anfänglich diskutierten Vorzüge gelingen, die auf dem Markt eingeführten Taxoide nicht nur vom Rezeptor zu verdrängen. Ungeachtet der unmittelbaren medizinischen Anwendung bieten die Epothilone erstmals die Möglichkeit, den Effekt der Tubulininstabilisierung über umfassende Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu studieren, da Derivate schneller und billiger verfügbar sein werden als beim Taxol. Wie bei diesem bleibt abzuwarten, ob die Optimierungsleistung der Natur überhaupt wesentlich überboten werden kann, denn neue oder auch nur deutlich bessere Substanzen derartiger Wirkung konnten bisher nicht erhalten werden. Ungeachtet dieser Herausforderung für das auf Synthesen basierende Wirkstoffscreening ist die Entdeckung der Epothilone schon jetzt ein überaus bedeutender Fortschritt für die Tumorforschung und Mitoseforschung.

Stichworte: Cytostatica · Epothilone · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] a) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567–1569; b) K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 560–563; c) G. Höfle in *Scientific Annual Report 1991* (Hrsg.: J. H. E. Walsdorff), Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig **1992**; d) G. Höfle in *Wissenschaftlicher Ergebnisbericht*

1995 (Hrsg.: J. H. E. Walsdorff), Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig **1996**, S. 86–89; e) G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF), Braunschweig), DE 4138042, **1993** [*Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 52841r].

- [2] Eine frühere Modeling- und NMR-Studie führte dagegen zu einem falschen Ergebnis: S. Victory, D. G. Vander Velde, R. K. Jalluri, G. L. Grunewald, G. I. Georg, *Biochem. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 893–898.
 [3] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325–2333; R. J. Kowalski, E. ter Haar, R. E. Longley, S. P. Gunasekera, C. M. Lin, B. W. Day, E. Hamel, Beitrag zum *Meeting of the Am. Assoc. Cancer Res.* **1996**.
 [4] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 45; L. Wessjohann, *ibid.* **1994**, *106*, 1011–1013 bzw. **1994**, *33*, 959–961.
 [5] F. Lavelle, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1995**, *4*, 771–775.
 [6] D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775–777; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, Nr. 7.
 [7] D. Schinzer, *Eur. Chem. Chron.* **1996**, *1*, 7–10.
 [8] Der Name „Epothilone“ leitet sich aus den Begriffen *Epoxid*, *Thiazol* und *Keton* ab.
 [9] G. Höfle, persönliche Mitteilung und Vortrag an der LMU München, 19. November 1996 bzw. 2. Dezember 1996.
 [10] a) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2801–2803; b) P. Bertinato, E. J. Sorensen, D. Meng, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8000–8001; c) D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *ibid.* **1996**, *61*, 7998–7999. d) Anmerkung der Redaktion: Eine weitere Epothilon-A-Totalsynthese, deren Schlüsselschritt ebenfalls eine Ringschlüßlmetathese ist, wurde soeben publiziert: D. Meng, D.-S. Su, A. Balog, P. Bertinato, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, Nr. 12.
 [11] a) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170–172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166–168; b) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *ibid.* **1996**, *108*, 2554–2556 bzw. **1996**, *35*, 2399–2401.
 [12] K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 539–540; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 525–527.
 [13] a) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543–544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 523–524; b) D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477–1482.
 [14] J. Mulzer, A. Mantoulidis, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9179–9181.
 [15] E. Claus, A. Pahl, P. G. Jones, H. M. Meyer, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1359–1362.
 [16] T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1363–1366.
 [17] H. G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981–1984; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833–1836.