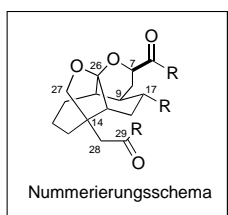
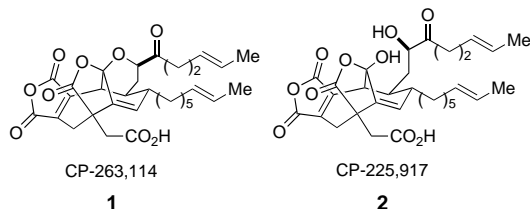


Die Synthese von CP-225,917 und CP-263,114

Jeremy T. Starr und Erick M. Carreira*

Die Synthese von Verbindungen mit komplexen Strukturen stellt die bekannten Synthesemethoden auf eine schwere Probe. Für die stetige Verbesserung dieser Methoden ist die Flexibilität des modernen Synthesechemikers gefordert. Die Isolierung und Strukturaufklärung neuer Naturstoffe bieten Herausforderungen zur Entwicklung und Untersuchung chemischer Reaktionen. Forschungsvorhaben, die auf die Synthese strukturell komplexer Naturstoffe ausgerichtet sind, können zur Entdeckung neuer Reaktionen sowie zur Entwicklung innovativer Synthesestrategien führen. Vor allem kompliziert aufgebaute Naturstoffe haben die Chemiker stets herausgefordert. Die Beschäftigung mit diesen klassischen Totalsynthesen gewährt einen guten Einblick in die Entwicklung der Organischen Chemie, indem sie wichtige Fortschritte, aber auch offengebliebene Fragen, die weiterer Untersuchungen bedürfen, hervorhebt.^[1]

Die 1997 isolierten Naturstoffe CP-263,114 **1** und CP-225,917 **2** sind hierfür besonders gute Beispiele, denn ihre Synthesen warfen einerseits extrem schwierige Probleme auf



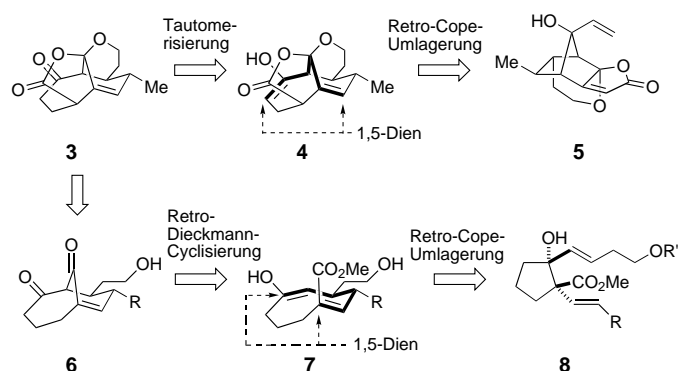
und ließen andererseits Raum für neue Entdeckungen und Neuerungen offen. Diese Pilzmetaboliten wurden bei Pfizer

im Rahmen eines Projekts beschrieben, das auf die Identifizierung neuer, potenter Inhibitoren der Squalen-Synthetase und der Farnesyl-Transferase ausgerichtet war.^[2] Inhibitoren dieser Enzyme haben sich als nützliche Basis für die Entwicklung neuer, wirkungsvoller Cholesterinspiegel senkender Substanzen und Anti-Tumor-Therapeutika erwiesen.^[3] Auf diese interessanten Eigenschaften machte zuvor schon eine andere Klasse von strukturell ungewöhnlichen Verbindungen aufmerksam: Die Saragossasäuren, ebenfalls Squalen-Synthetase-Inhibitoren, sind auf breites Interesse in der pharmazeutischen Industrie gestoßen.^[4]

Das polycyclische Gerüst von CP-263,114 und CP-225,917 ist stereochemisch und strukturell äußerst komplex, was natürlich schwierige Probleme bei der Synthese aufwirft; zu nennen wären z.B. die Anti-Bredt-Brückenkopfdoppelbindung und die ungewöhnlich hohe Dichte labiler funktioneller Gruppen. Es ist nicht verwunderlich, dass diese Strukturen weltweit das Interesse vieler Arbeitsgruppen auf sich gezogen haben, was zu einigen eleganten und kreativen Synthesepänen führte. Die bekanntesten Beiträge stammen von den Arbeitsgruppen von Armstrong,^[5] Clive,^[6] Danishefsky,^[7] Fukuyama,^[8] Leighton,^[9] Nicolaou^[10] und Shair.^[11] Die Bemühungen zweier Teams – Nicolaous und Danishefskys – gipfelten schließlich in erfolgreichen Totalsynthesen. Die unterschiedlichen Strategien dieser Arbeitsgruppen bestätigen die Vielseitigkeit der Organischen Synthese und auch, dass die Naturstoffsynthese eine einmalige Gelegenheit bietet, neue, interessante Reaktionen zu entwickeln, die direkt auf spezifische Syntheseprobleme angewendet werden können (siehe auch Lit. [1]).

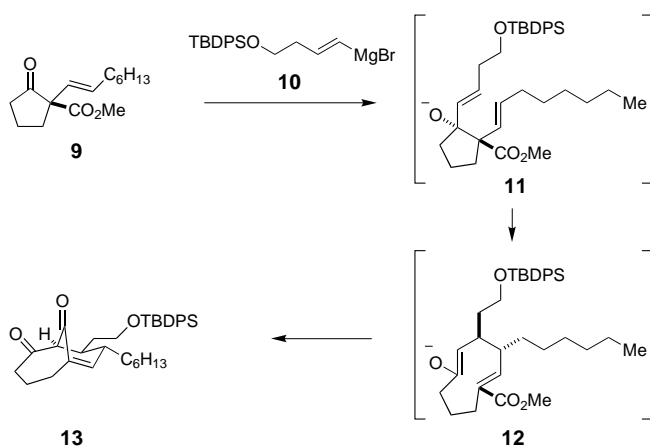
Shair et al. sowie Leighton et al. haben unabhängig voneinander innovative Strategien auf dem Weg zu dieser Naturstoffklasse beschrieben. Ihre Konzepte basieren auf zwei verschiedenen Oxy-Cope-Umlagerungen (Schema 1). In Leightons Retrosynthese (oben) wird das δ -Enon **3** aus einem 1,5-Dien **4** erhalten, das durch Oxy-Cope-Umlagerung aus **5** entsteht. Bei Shair dagegen wird das Brückenkopfketal retrosynthetisch in das entsprechende Keton überführt, wobei die resultierende 1,3-Dicarbonyleinheit als Schlüsselement für den Dieckmann-Retrosyntheseschritt (**6** \rightarrow **7**). Das so erhaltene δ -Enon (in Schema 1 als das Tautomer **7** dargestellt) legt sofort eine Oxy-Cope-Umlagerung ausgehend von **8** nahe. Die erfolgreiche Anwendung dieser Umlagerungen innerhalb von Dominosequenzen ist Kennzeichen der besonderen Effizienzen dieser beiden Strategien.

[*] Prof. Dr. E. M. Carreira, J. T. Starr
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16
8092 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-13-28
E-mail: carreira@org.chem.ethz.ch



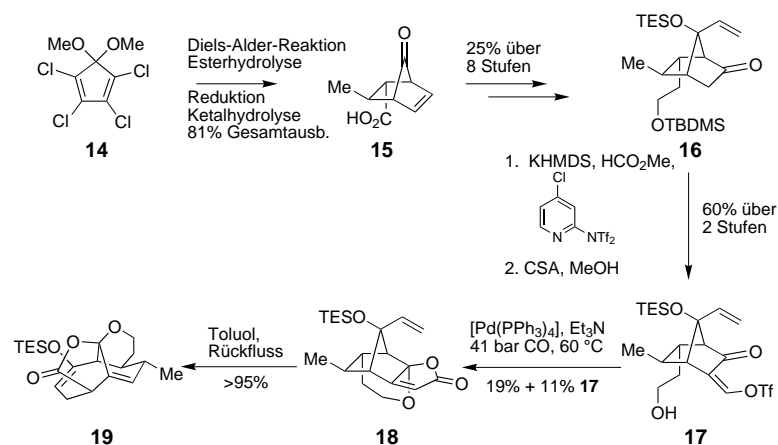
Schema 1. Leightons (oben) und Shairs Retrosynthese-strategie (unten) für den Aufbau des bicyclischen CP-Gerüsts.

Die Synthese von Shair et al. begann mit einer nucleophilen Addition von **10** an das Cyclopentanon **9**, die zur Bildung von **11** führte (Schema 2). Dieses 1,5-Dien ist als Substrat für eine



Schema 2. Eintopfsynthese (bestehend aus Oxy-Cope-Umlagerung und Dieckmann-Cyclisierung) der bicyclischen CP-Modellverbindung **13** in 64 % Gesamtausbeute nach Shair et al. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

anionische Oxy-Cope-Umlagerung ideal funktionalisiert, um das Enolat **12** zu liefern. Das gewünschte bicyclische CP-Gerüst **13** resultierte aus einer Dieckmann-Cyclisierung

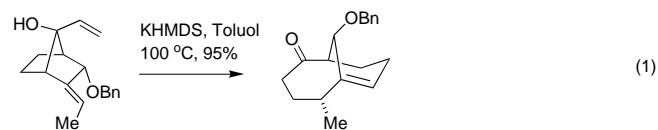


Schema 3. Synthese der tetracyclischen Modellverbindung **19** nach Leighton et al. TES = Triethylsilyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, KHMDS = Kalium-Bis(trimethylsilyl)amid, CSA = Camphersulfonsäure, Tf = Trifluormethansulfonyl.

dieses Enolats. Bei der Umsetzung von **9** mit **10** konnte **13** in beeindruckenden 64 % Ausbeute direkt aus der Reaktionsmischung isoliert werden.

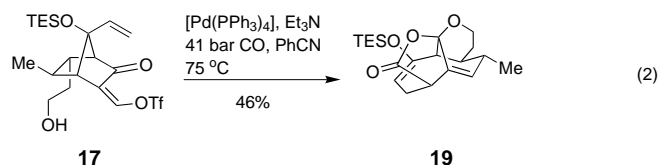
Leightons Synthese ging von dem Ketoester **15** aus, der nach einer bereits beschriebenen Synthesesequenz aus dem Dien **14** hergestellt wurde (Schema 3).^[12] In acht Schritten wurde **15** in das Keton **16** überführt, das als Vorstufe für das Substrat der Oxy-Cope-Umlagerung diente.

Die Behandlung von **16** mit KHMDS und Methylformiat lieferte einen Vinylalkohol, der schrittweise in das entsprechende Triflat überführt wurde, das dann nach Desilylierung **17** ergab. **18** wurde daraus durch eine Pd-katalysierte Carbonylierung erhalten. Die erwartete Cope-Umlagerung von **18** verlief innerhalb von einer Stunde in Toluol unter Rückfluss in sehr guter Ausbeute. Leighton gab an, dass – in Analogie zu einer Modellstudie von Clive – die inhärente Spannung des Lactons **18** zu einer signifikanten Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit führen sollte. [Gl. (1)].



(1)

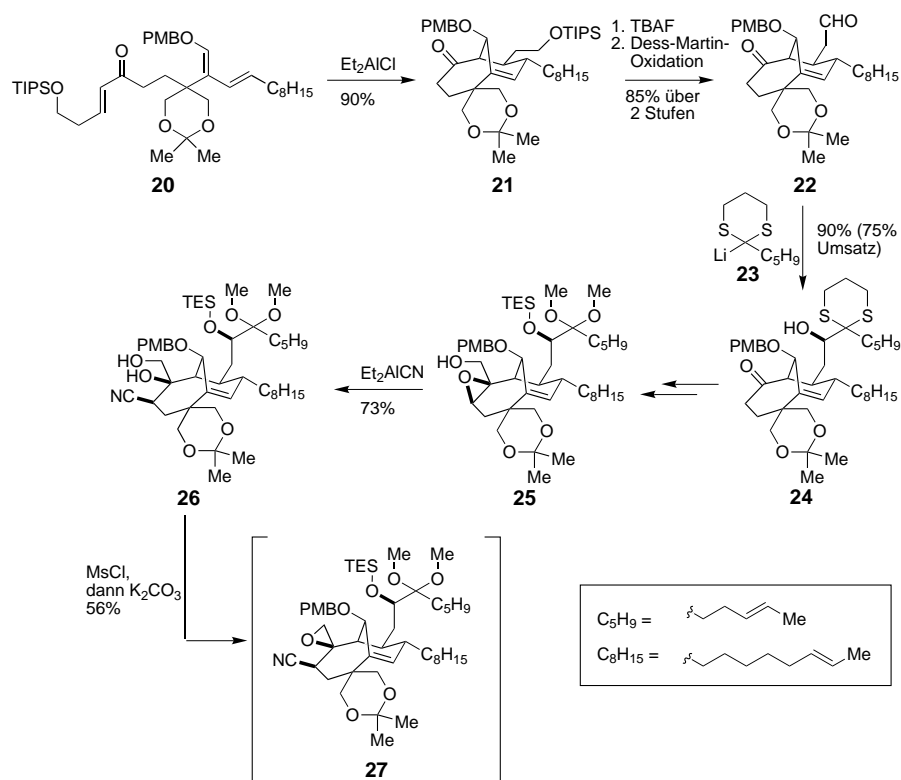
Nachdem die Durchführbarkeit dieser kühnen Strategie demonstriert worden war, untersuchten Leighton und Mitarbeiter mit Erfolg die Überführung des Vinyltriflats **17** zum Umlagerungsprodukt **19** in einer Eintopfreaktion über die Pd-katalysierte Carbonylierung und folgende Cope-Umlagerung [Gl. (2)]. Die Umsetzung von **17** mit CO (41 bar) in



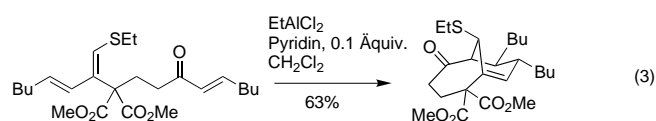
(2)

Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4]$ in Benzonitril (75–110 °C) lieferte **19** direkt in 46 % Ausbeute – eine bemerkenswerte Verbesserung gegenüber der schrittweisen Methode (19 %).

Der Kern von Nicolaous Strategie, die zur erfolgreichen Totalsynthese von CP-225,917 und CP-263,114 führte, war der Aufbau des [4.3.1]-Gerüsts über eine ungewöhnliche Diels-Alder-Reaktion, in der **20** in einer intramolekularen Cycloaddition mit Me_2AlCl als Katalysator (15 %) in beeindruckenden 90 % Ausbeute zu **21** reagierte (Schema 4). Unabhängig davon berichteten Fukuyama et al. über eine ähnliche Cycloaddition an einem Modellsystem [Gl. (3)].^[8] Die geringe Zahl der Schritte und die hohe Ausbeute bei der Cycloaddition ermöglichten es Nicolaou und Mitarbeitern, dieses fortgeschrittene Schlüsselintermediat in Mengen von mehreren Gramm herzustellen. Die noch ausstehenden herausfordernden Schritte, die durch die unge-



Schema 4. Frühes Stadium der Totalsynthese von Nicolaou et al.: intramolekulare Diels-Alder-Reaktion für den Aufbau des bicyclischen Gerüsts und anschließende Bearbeitung der Seitenkette. TIPS = Triisopropylsilyl, PMB = *para*-Methoxybenzyl, Ms = Methansulfonyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



wöhnliche Dichte an funktionellen Gruppen in CP-263,114 und CP-225,917 erforderlich waren, machten diese Mengen an fortgeschrittenen Intermediaten für den Erfolg der Synthese und für spätere Untersuchungen unentbehrlich.

Einer der ersten beachtlichen Schritte nach der Herstellung des bicyclischen Systems mit nachfolgender Oxidation von **21** zu **22** war die Addition des Lithiodithians **23** an die Formylgruppe von **22**, die in einer Diastereoselektivität von 11:1 zugunsten des gewünschten Addukts **24** verlief. Diese beeindruckend hohe Diastereoselektivität kann man mit ähnlichen Ergebnissen von Danishefsky und Mitarbeitern bei ihrer eleganten Untersuchung zur Epimerisierung von CP-225,917 und CP-263,114 (siehe unten) in Beziehung setzen. Danishefsky et al. beobachteten dabei eine ähnlich starke stereochemische Seitenpräferenz, die durch das umgebende Ringsystem gewährleistet wurde. Dieses unvorhersehbare Ergebnis ist bezeichnend für eine Synthese derart komplexer Verbindungen.

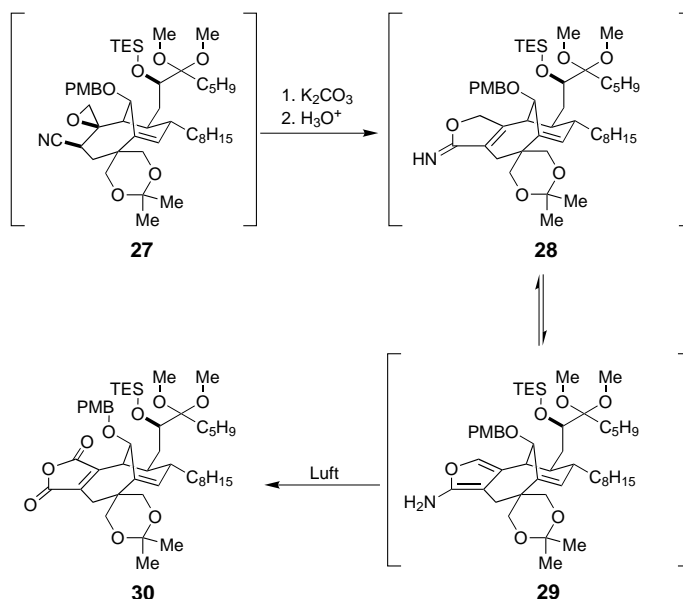
Eine weitere Überraschung bei der Synthese von Nicolaou et al. ergab sich bei der folgenden Einführung der Anhydridfunktion des CP-Gerüsts. Die Behandlung von **25** mit Nagatas Reagens (Et_2AlCN) führte zu **26**, das sich formal von einer unerwarteten *syn*-selektiven Epoxidringöffnung ableitet. Die

exocyclischen, vicinalen Hydroxygruppen von **26** wurden dann in den Epoxidring überführt (\rightarrow **27**). **27** reagierte in einer bemerkenswerten Kaskadenreaktion direkt zum Anhydrid **30**: Die Behandlung mit Base, dann mit Säure unter oxidierender Atmosphäre (Luft) führte zum Anhydrid **30** in 56% Ausbeute (Schema 5).

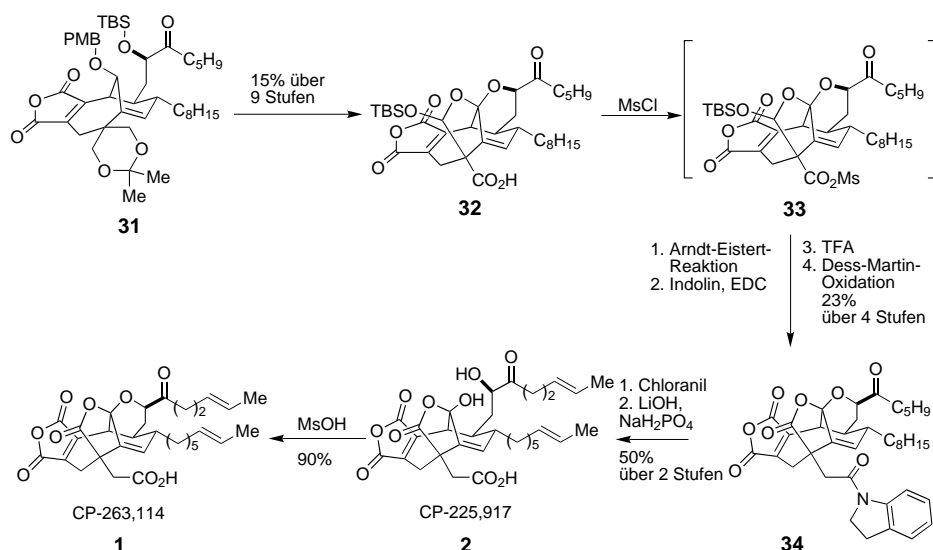
Obwohl die Struktur in diesem Stadium der Synthese bereits in großen Teilen aufgebaut war, waren noch wesentliche präparative Hindernisse zu überwinden. Dazu gehörten die notwendige Homologisierung an C28, die Oxidation an C27 und die Einführung des Brückenkopfketals.

Der Abschluss der Synthese wurde durch die Entwicklung neuer Synthesemethoden und eine ausgefeilte strategische Planung ermöglicht. Wegen vieler unerwünschter Nebenreaktionen, die bei Untersuchungen an dem hoch funktionalisierten bicyclischen Ringsystem aufgetreten waren, mussten die erforderlichen Oxidations- und Ringschlusssequenzen zeitlich genau abgestimmt werden. Durch Schutzgruppenumwandlungen wurde **31** erhalten, und durch gut aufeinander

abgestimmte weitere Reaktionen erhielt man daraus **32** (Schema 6). In diesem Zwischenprodukt ist die Hydroxygruppe an C27 so maskiert, dass durch selektive Oxidation das entsprechende Lactol erhalten werden kann.



Schema 5. Eintopf-Umwandlung des Cyanepoxids **27** in das Anhydrid **30** in 56% Gesamtausbeute nach Nicolaou et al.



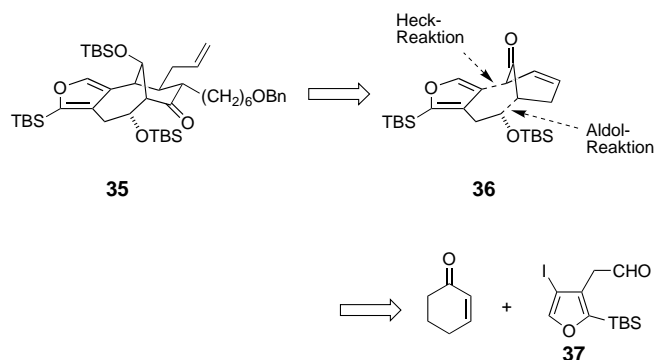
Schema 6. Letzte Schritte der Totalsynthese von Nicolaou et al. EDC = *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid.

Die Homologisierung an C28 stellte sich durch die große sterische Hinderung als äußerst anspruchsvoll heraus: Alle Standardmethoden zur Aktivierung von Carboxygruppen für die Arndt-Eistert-Homologisierung erwiesen sich als erfolglos. Nicolaou und Mitarbeiter entwickelten daraufhin eine neue Strategie zur Aktivierung von sterisch gehinderten Carbonsäuren. Sie gingen davon aus, dass die Carbonsäure **32** in das entsprechende Mesylat **33** überführt werden kann, das seinerseits mit Diazomethan reagieren sollte. Eine Wolff-Umlagerung des als Zwischenprodukt anfallenden Diazoketons lieferte die erwünschte Essigsäureseitenkette, deren Kondensation mit Indolin zum Amid **34** führte. Eine methodische Untersuchung zur Carboxygruppenaktivierung durch die Herstellung der entsprechenden gemischten Anhydride hat die einzigartigen Aspekte dieser Strategie und ihre allgemeine Anwendung zur Herstellung von sterisch gehinderten Acylmesylaten aufgezeigt.^[10d]

Die Carboxyschutzgruppe an C29 in Form eines Amids in den letzten Stadien der Synthese wurde notwendig, um den Ringschluss durch Ketalbildung an C26 zu ermöglichen. Das C29-Indolinamid erwies sich als vorteilhaft gegenüber dem entsprechenden Anilid. Wie sich zeigte, wurde das Acylanilid in einem späteren Schritt oxidiert und ging anschließend eine intramolekulare Cycloaddition mit der Brückenkopfdoppelbindung ein. Obwohl eine oxidative Spaltung des Indolinamids nicht durchgeführt werden konnte, war seine Entfernung unter erstaunlich milden Bedingungen möglich. Schließlich wurde CP-225,917 **2** durch Oxidation des Indolins mit Chloranil und Hydrolyse mit LiOH erhalten. Durch anschließende Behandlung mit Methansulfonsäure wurde CP-225,917 **2** in CP-263,114 **1** überführt.

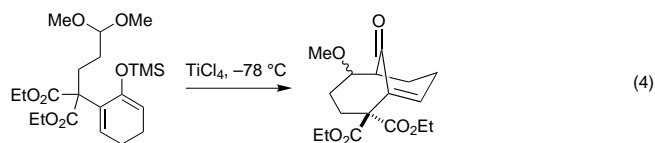
Danishefskys Strategie basiert auf einer retrosynthetischen Analyse, bei der das bicyclische Gerüst in zwei einfache Fragmente zerlegt wird: das Furan **37** und 2-Cyclohexenon (Schema 7). Dieses Vorhaben wurde auf elegante und effiziente Weise ausgeführt, die eine Vielfalt von Analoga mit verschiedenen Seitenketten leicht zugänglich macht.

Die Synthese beginnt mit der Herstellung von **38** in hoher Ausbeute und mit guter Diastereoselektivität (8:1) durch Aldoladdition von 2-Cyclohexenon an **37** (Schema 8). Der erwünschte Bicyclus **36** wurde nach intramolekularer Vinylierung von **38** unter Heck-Bedingungen in 92% Ausbeute isoliert. Diese effiziente und konvergente Strategie führte in nur zwei Stufen zum gewünschten Ringsystem und erlaubte eine direkte Synthese des Naturstoffs. Der Furanring diente dabei als maskierte Form eines Anhydrids, das zu einem späteren Zeitpunkt freigesetzt werden sollte. Die C=C-Bindung in **36** ist zudem ideal lokalisiert für den späteren Aufbau des Cyclohexylrings.

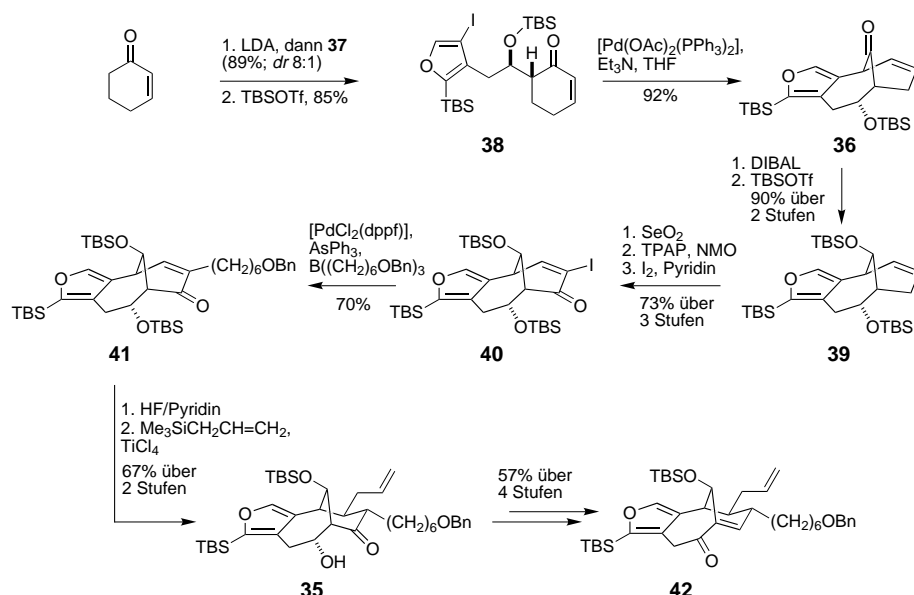


Schema 7. Danishefskys Retrosynthese mit einer Aldol- und einer Heck-Reaktion als wesentlichen C-C-Verknüpfungsschritten beim Aufbau des Bicyclus.

In einer Studie an einem Modellsystem führten Armstrong et al. eine ähnliche Aldolcyclisierung durch, die Zugriff zum [4.3.1]-Bicyclus ermöglichte [Gl. (4)].

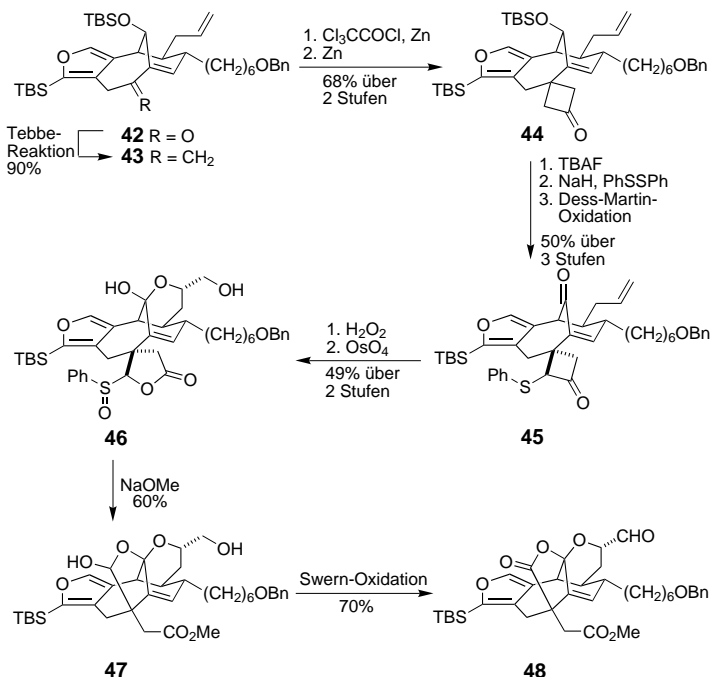


Oxidation von **39** in Allylstellung mit SeO₂, anschließende Oxidation zum α,β -ungesättigtem Keton und Iodierung lieferten das Vinylid **40**, das durch Suzuki-Kupplung mit dem C17-Seitenkettenbaustein zu **41** führte. Obwohl sich eine direkte 1,4-Addition an das Enon **41** als schwierig erwies, war eine Sakurai-Addition mit dem entsprechenden desilylierten Enon in guten Ausbeuten möglich und führte zur benötigten *trans*-Doppelbindung an C17 und C9. Die Brückenkopfdoppelbindung wurde durch selektive Reaktionen an den Hydroxy- und Ketogruppen und anschließende Dehydratation eingeführt.



Schema 8. Frühes Stadium der Totalsynthese von Danishefsky et al.: Aldol- und Heck-Reaktion sowie Einführung der Seitenkettenvorstufe. TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.

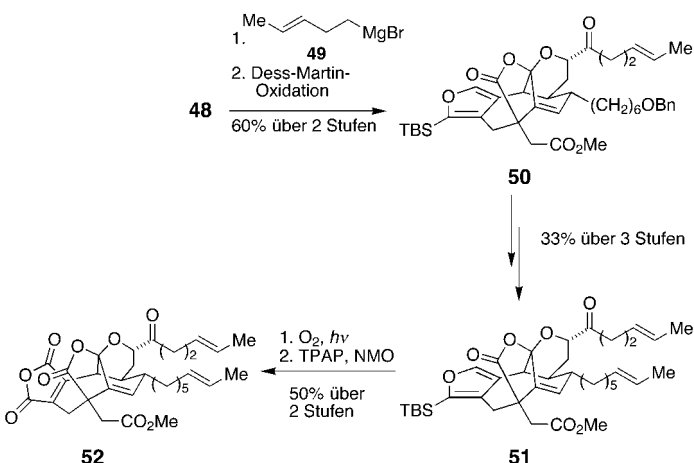
Die Einführung der C14-Carboxygruppen wurde durch eine Cyclobutan-Ringfragmentierung (Schema 9) erreicht. Durch Tebbe-Olefinierung des Ketons **42** entstand in 90% Ausbeute das Alkylidenderivat **43**, das mit Dichlorketen zum entsprechenden Dichlorcyclobutanon reagierte. Die reduktive Entfernung der geminalen Chlorsubstituenten führte zu **44**. Regioselektive Enolisierung und die Reaktion mit Diphenyldisulfid ergaben das substituierte Cyclohexanon. Der Einfluss dieser Substitution auf die Selektivität der bevorstehenden Baeyer-Villiger-Oxidation und die Fragmentierung des Lac-



Schema 9. Bildung des Pyran- und des Lactonrings bei der Danishefsky-Route.

tions wurden ausgiebig von Danishefskys Arbeitsgruppe untersucht. Die Umsetzung des Cyclobutanons verläuft optimal, wenn das Sulfoxid verwendet wird. Nach der chemo-selektiven Dihydroxylierung der Doppelbindung in der C9-Seitenkette war die sekundäre Hydroxygruppe Auslöser einer Umlagerungskaskade, die auf effiziente Weise zur Bildung zweier Ringe des CP-Gerüsts führte. Die Oxidation des Lactols **47** zum Lacton lieferte das für den Erfolg der Synthese wichtige Intermediat **48**.

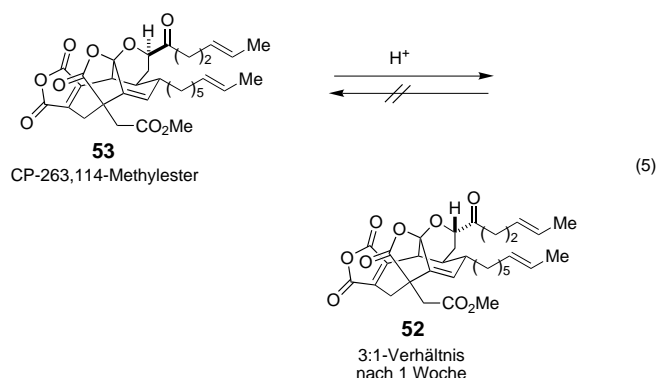
Der Aldehyd **48** ermöglichte die Einführung der C7-Seitenkette in zwei Schritten: Addition an die Formylgruppe und Dess-Martin-Oxidation (Schema 10). Schließlich wurde das bis dahin erfolgreich als Furan maskierte Anhydrid durch Oxidation des Heterocyclus freige-



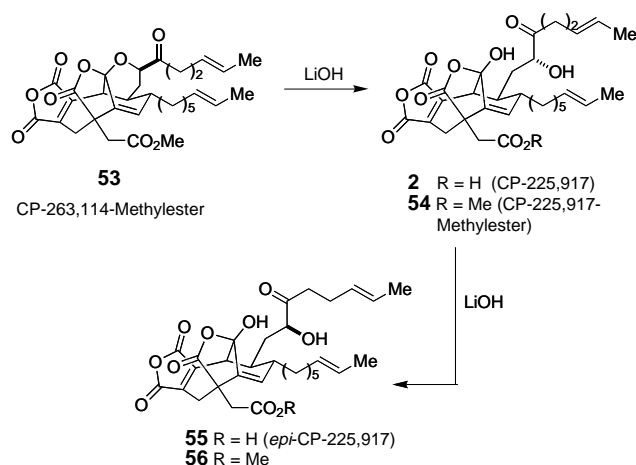
Schema 10. Einführung der C1–C5-Seitenkette in einem späten Synthesestadium und Umwandlung des Furanrings zur Maleinsäureanhydrid-Einheit.

setzt: Die Behandlung des Furans **51** mit Singulett-Sauerstoff und anschließende Oxidation des entstandenen Lactols (Ley-Oxidation) führten zum Methyl ester **52**.

Ein Vergleich zwischen dem Methyl ester **52** und dem Naturstoff **53** ergab, dass sich beide durch die Konfiguration an C7 unterscheiden. Eine Reihe eleganter Untersuchungen über die Epimerisierung an diesem Stereozentrum führte zu verblüffenden Resultaten; diese ließen die interessante Hypothese aufkommen, dass das synthetische **52** ebenfalls ein Naturstoff sein könnte. Unter sauren Bedingungen lieferte der Methyl ester von CP-263,114, **53**, ein 3:1-Gemisch von **52** und **53** zugunsten der synthetischen 7*S*-Verbindung. Versuche zur Äquilibration von **52** zum natürlichen CP-225,917-Methyl ester **53** waren jedoch nicht erfolgreich und führten entweder zu Zersetzung oder zu seiner Rückgewinnung [Gl. (5)].



Danishefsky und Mitarbeiter untersuchten daraufhin in einer umfassenden Arbeit, ob CP-225,917 **2** und der entsprechende Methylester **54** zu Epimerisierung an C7 neigen. Behandlung von **2** mit LiOH führte zu einem 1:1-Gemisch von **2** und **55** (Schema 11). Ähnliche Versuche wurden mit



Schema 11. Ergebnisse der Untersuchungen zur Epimerisierung an C7 von Danishefsky et al.

dem entsprechenden Methylester **53** durchgeführt und lieferten ein 1.7:1-Gemisch von offenkettigen C7-Epimeren. Anschließend Untersuchungen ergaben, dass das „geschlossene“ **53** und das „geöffnete“ **54** unter basischen, ursprünglich von Forschern bei Pfizer entwickelten Bedingungen ohne Epimerisierung ineinander überführbar sind. Der Methylester **54** epimerisiert dann zu **56** (*S*-Konfiguration an C7). Weitere Untersuchungen ergaben, dass die „synthetische“ 7*S*-Konfiguration weitaus stabiler ist als die „natürliche“ 7*R*-Konfiguration der ursprünglich beschriebenen Verbindungen CP-263,114 und CP-225,917. Wird die synthetische Verbindung **52** zuerst den Epimerisierungsbedingungen (basische Ringöffnung, Epimerisierung, Ringschluss) und dann einer Esterhydrolyse unterzogen, entstehen dabei Spuren von **1**. Es sollte erwähnt werden, dass im Unterschied zur prompten Epimerisierung der natürlichen 7*R*-Epimere (offene und geschlossene Form) die synthetischen 7*S*-Epimere nicht effizient isomerisieren. Danishefsky und Mitarbeiter haben nicht nur die bemerkenswerte Naturstoffchemie dieser Substanzen aufgeklärt, sondern auch die Anwesenheit von C7-Epimeren in den Fermentationskulturen nachgewiesen.

Die beeindruckende Kreativität, der Einfallsreichtum und die Hartnäckigkeit, die den Synthesen von CP-263,114 und CP-225,917 zugrunde liegen, sind kennzeichnend für die außergewöhnlichen Fähigkeiten des modernen Synthesechemikers. Die hier beschriebenen Arbeiten von Armstrong, Clive, Danishefsky, Leighton, Nicolaou und Shair unterstreichen die wichtigen Entdeckungen und Innovationen, die eine zielorientierte Naturstoffsynthese hervorbringen kann.^[13]

- [1] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] a) T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594; b) T. T. Dabrah, H. J. Harwood, Jr., L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J.-C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C. Watts, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1; c) die Synthesen von CP-263,114 und CP-225,917 wurden kürzlich zusammenfassend beschrieben: U. Diederichsen, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, *47*, 1423.
- [3] a) S. A. Biller, K. Neuenschwander, M. M. Ponpipom, C. D. Poulter, *Curr. Pharm. Des.* **1996**, *2*, 1; b) D. M. Leonard, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971.
- [4] Die Totalsynthese mehrerer Mitglieder dieser Naturstoffklasse wurde beschrieben: a) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825; b) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106; c) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, N. Yoshimitsu, F. De Riccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2184; d) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, T. Tsuru, E. W. Yue, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2187; e) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2190; f) Saragossasäure C: D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. Sefkow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12111; g) S. Caron, D. Stoermer, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9126; h) D. Stoermer, S. Caron, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9115; i) H. Sato, S. Nakamura, N. Watanabe, S. Hashimoto, *Synlett* **1997**, 451; j) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuru, Y. Naniwa, F. De Riccardis, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467; k) A. Armstrong, L. H. Jones, P. A. Barsanti, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3337.
- [5] A. Armstrong, T. J. Critchley, A. A. Mortlock, *Synlett* **1998**, 552.
- [6] P. W. M. Sgarbi, D. L. J. Clive, *Chem. Commun.* **1997**, 2157.
- [7] a) D. Meng, Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3197; b) D. Meng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1485; c) O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1880; d) O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1877.
- [8] N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6015.
- [9] M. M. Bio, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 890.
- [10] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, H.-S. Choi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676; c) K. C. Nicolaou, Y. He, K. C. Fong, W. H. Yoon, H.-S. Choi, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 63; d) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 883.
- [11] C. Chen, M. E. Layton, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10784.
- [12] H. W. Thompson, J. K. Wong, R. A. Lalancette, J. A. Boyko, A. M. Robertiello, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2115.
- [13] Anmerkung der Redaktion: Eine asymmetrische Totalsynthese der CP-Verbindungen wurde soeben abgeschlossen: K. C. Nicolaou, J.-K. Jung, W. H. Yoon, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.*, im Druck.