

Die Diazonamide: immer für Überraschungen gut**

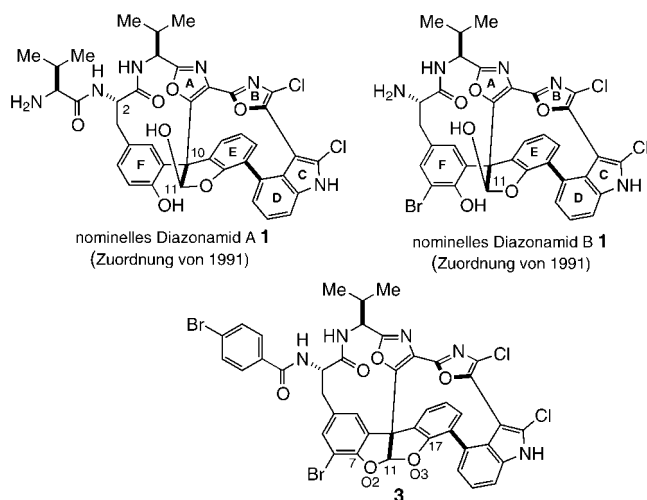
Tobias Ritter und Erick M. Carreira*

Röntgenstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie haben in den letzten Jahren die Totalsynthese zur Bestimmung der Strukturen von Naturstoffen weitgehend abgelöst. Die Rolle der Synthese beschränkt sich bei der Strukturaufklärung nunmehr größtenteils auf die Bestätigung der absoluten oder relativen Konfiguration, vor allem dann, wenn keine Kristallstrukturanalyse vorliegt. Daher ist es erstaunlich, dass die chemische Synthese heutzutage bei einer neuen Klasse biologisch bedeutender Naturstoffe noch zu beträchtlichen strukturellen Korrekturen führen kann. Die einzigartigen Strukturen sowie die beeindruckende Aktivität gegenüber menschlichen Krebszelllinien von Diazonamid A und B (Schema 1) weckten das Interesse vieler Forschungsgruppen schon kurz nach ihrer Isolierung 1991. Die Tatsache, dass die Strukturen mit modernsten spektroskopischen Methoden aufgeklärt wurden und sogar eine Röntgenstrukturanalyse eines einfachen Derivates von Diazonamid B (**3**) durchgeführt wurde, ließ jeden Zweifel an deren Richtigkeit ver-

blasen und gab den Synthetikern „grünes Licht“, wobei das Hauptaugenmerk auf die Ausarbeitung praktischer Synthesestrategien zu legen war. Mehrere Arbeitsgruppen haben die Herausforderung angenommen und innovative Synthesewege zu wichtigen Schlüsselintermediaten entwickelt.^[1]

Kürzlich haben Harran und Mitarbeiter am South Western Medical Center in Dallas die erfolgreiche Synthese von **1** beschrieben.^[2] Diese großartige präparative Leistung ist nicht nur wegen ihrer Innovation und der Kürze der gewählten Route erwähnenswert, sondern auch wegen einer wichtigen Entdeckung: Die Struktur der Diazonamide wurde ursprünglich falsch zugeordnet! Wir wollen in diesem Beitrag die Synthesearbeit von Harran und seinen Mitarbeitern und die anschließende akribische Detektivarbeit, die zur richtigen Zuordnung geführt hat, zusammenfassen.^[3] Obwohl sich die zugeordneten Strukturen im Nachhinein als falsch herausstellten, möchten wir zusätzlich Studien und Strategien von anderen Gruppen analysieren, denn aus ihnen kann viel gelernt werden. Diese Arbeiten stammen von Magnus et al.,^[4] Nicolaou et al.,^[5] Vedejs et al.,^[6] Wipf et al.^[7] sowie Wood et al.^[8]

Die Geschichte der Diazonamide beginnt mit ihrer Isolierung aus der koloniebildenden Seescheide *Diazona chinensis*. Diazonamid A zeigt in vitro starke Aktivität gegen humane HCT-116-Dickdarmkarzinom- und marine B-16-Melanomzelllinien ($IC_{50} < 15 \text{ ng mL}^{-1}$).^[9] Die Derivatisierung von Diazonamid B als das *p*-Brombenzamid **3** ermöglichte, wie bereits erwähnt, eine Röntgenstrukturanalyse. Es wurde angenommen, dass die Diphenylacetal-Einheit in **3** durch Wasserabspaltung während der Derivatisierung entsteht. Wegen einer geringen Kopplung des Protons an C11 mit einem mit D₂O austauschbaren Proton wurde für Diazonamid B ein C11-Halbacetal vorgeschlagen. Die Ähnlichkeit der ¹H-NMR-, ¹³C-NMR-, UV- und IR-Spektren ließen auf das gleiche polycyclische Gerüst in Diazonamid A schließen. Einfügen einer Valin-Einheit an der C2-Aminogruppe bringt das gemessene hochaufgelöste Massenspektrum in Einklang mit der vorgeschlagenen Struktur, wobei eine Umwandlung des Halbacetals in das Acetal und die damit verbundene Wasserabspaltung während der Messung angenommen wurde. Angesichts der Vielzahl an spektroskopischen Daten wurde die Zuordnung der Struktur der Diazonamide als vollendet angesehen. Die Knappheit an natürlichem Material, welches für weitere pharmakologische Studien benötigt wird, sowie das einzigartige Molekülgerüst, dessen Aufbau neuartige, innovative Syntheseschritte erfordert, machen die



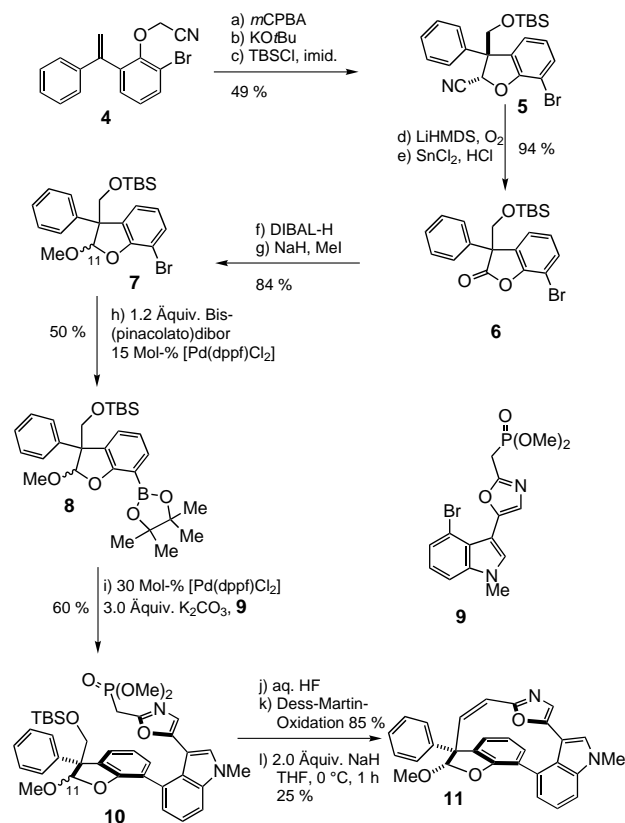
Schema 1. Ursprüngliche Zuordnung der Strukturen der Diazonamide A und B sowie röntgenkristallographisch ermittelte Struktur des *p*-Brombenzamid-Derivates **3**.

[*] Prof. Dr. E. M. Carreira, T. Ritter
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Hönggerberg HCI, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-1328
E-mail: carreira@org.chem.ethz.ch

[**] T.R. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium.

Diazonamide zu idealen Synthesezielen. Neben dem halogenierten, heterocyclischen und atropisomerenreinen Gerüst stellt zweifelsohne der maskierte Triarylacetaldehyd an C10 die größte Herausforderung dar.

Der Aufbau des quartären Zentrums C10 und des heterocyclischen Gerüsts in atropisomerenreiner Form wurde in einer frühen Modellstudie von Nicolaou et al. untersucht (Schema 2). Die Epoxidierung des Diarylalkens **4** mit



Schema 2. Horner-Wadsworth-Emmons-Cyclisierungs-Strategie (Nicolaou et al.).

*m*CPBA und anschließende regioselektive 5-*exo-tet*-Öffnung^[10] des Epoxidrings durch das mit *KOt*Bu generierte Nitrilcarbanion führten zum entsprechenden Cyanalkohol, der dann mit der TBS-Gruppe geschützt wurde (\rightarrow 5). Nach Oxidation zum Benzofuranon **6**, Reduktion des Lactons und Methylierung des entstandenen Lactols zum Methylacetal erhielt man **7** als Diastereomerengemisch. Wie sich später herausstellte (siehe unten), sollte die Konfiguration des Lactols von großer Bedeutung für die folgende Makrocyclisierung sein.

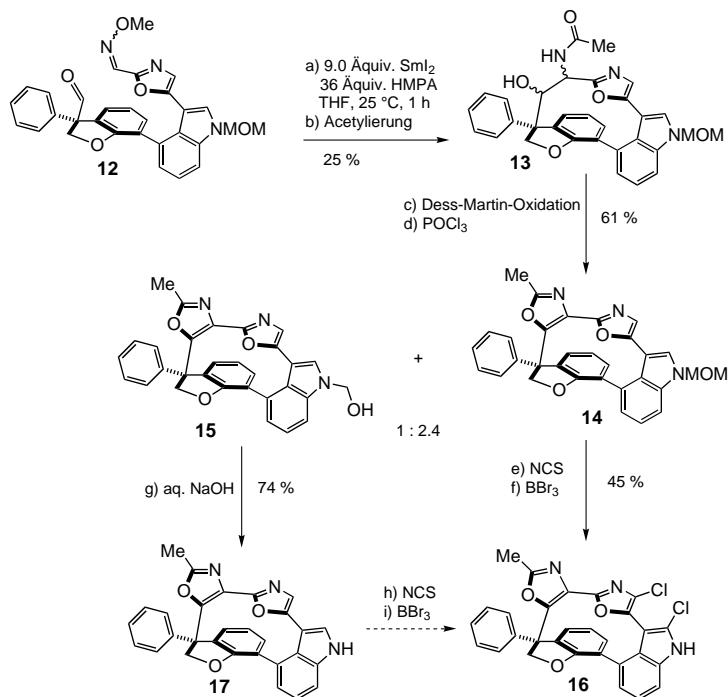
Die Überführung des Arylbromids **7** in den cyclischen Boronsäureester **8** nach der Methode von Ishiyama et al.^[11] und Suzuki-Kupplung mit dem Phosphonat **9** führten zu **10** in 30% Gesamtausbeute (bezogen auf **7**) als Gemisch von vier Isomeren (C11-Epimere und Atropisomere). Nach Entschützen und Oxidation der Hydroxygruppe in **10** wurde der entsprechende Aldehyd erhalten, der durch Horner-Wadsworth-Emmons-Cyclisierung bei 0°C in 25% Ausbeute in den gewünschten Makrocyclus **11**

als einziges Atropisomer und C11-Epimer überführt wurde. Erwähnenswert ist, dass nur eines der beiden Aldehyd-Diastereomere am Ringschluss teilnimmt. Dies erinnert an die klassische Erythronolid-Synthese,^[12] bei der ebenfalls stereochemische Faktoren über Erfolg und Misserfolg der Makrocyclisierung entschieden.

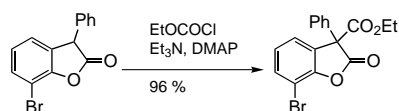
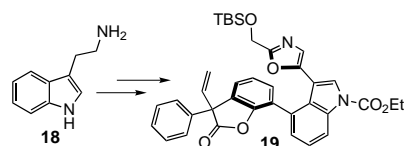
In einer späteren Arbeit nutzten Nicolaou et al. eine Strategie, die auf eine intramolekulare Pinakolreaktion eines Aldehyds und eines Oxims als Ringschlussmethode zurückgreift (Schema 3). Um ähnliche stereochemische Probleme (bedingt durch das C11-Stereozentrum) wie in der vorherigen Synthese zu vermeiden, wurde das Dihydrobenzofuran **12** hergestellt. Die Umsetzung des Aldehyds/Oxims mit *SmI*₂ in HMPA/THF führte zu einem Aminoalkohol, der nach N-Acetylierung in 25% Gesamtausbeute **13** ergab. Oxidation und Oxazolbildung führten dann zu **14** und **15** im Verhältnis 2.4:1. Die Chlorierung von **14** und anschließende Entschützung des Indol-Stickstoffatoms lieferte **16** in 45% Ausbeute. Die Umwandlung von **15** in **17** (74%) erlaubte die Herstellung von weiteren Mengen **16**.

Die Route von Wipf et al. basiert auf einer in puncto Ringschluss vergleichbaren Retrosynthese, aber auf einer andersartigen, gleichwohl innovativen Route zu den Cyclisierungsvorstufen (Schema 4). Nachdem eine Synthese für das Benzophenon **19** ausgearbeitet worden war, nutzten Wipf et al. eine clevere Chang-Umlagerung,^[13] um das Aminoketon **21** herzustellen, das später in das gewünschte Oxazol umgewandelt werden sollte. Die Deprotonierung von **20** bei –78°C mit LDA lieferte das Aminoketon **21** in sehr guter Ausbeute (78%) durch Umlagerung des intermediär entstandenen Carbanions. Die drei nächsten Stufen führten in guter Gesamtausbeute zum Bisoxazol **22**.

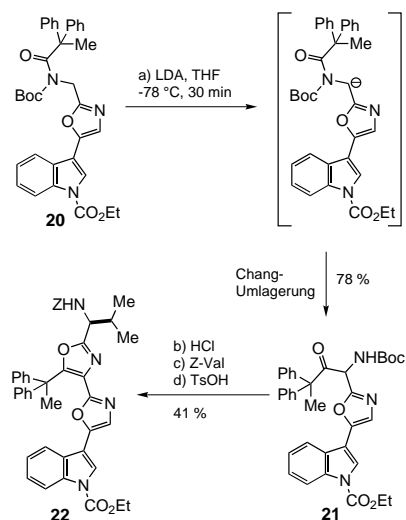
Der Syntheseplan von Vedejs et al. sah den Ringschluss an der gleichen Stelle vor, jedoch über eine Dieckmann-ähnliche



Schema 3. Pinakol-Cyclisierungs-Strategie (Nicolaou et al.).



(1)



Schema 4. Modifizierte Chang-Umlagerung (Wipf et al.).

Cyclisierung (Schema 5). Die Synthese begann mit der Oxidation von **23** und anschließenden Alkoxy-carbonylierung von **24** mit Chlorameisensäuremethylester (57 % Ausbeute) nach der Methode von Black et al.^[14] Eine ähnliche Vorgehensweise findet man übrigens bei einer einfachen Modellstudie von Moody et al. [Gl. (1)].^[15]

Die chemoselektive Reduktion des Lactons **25**, Mesylierung und anschließende Behandlung mit Methansulfonsäure führten zum gewünschten Dibenzoacetal **27** in 77 % Ausbeute. Die benötigte Arylboronsäure **29** wurde in 72 % Gesamtausbeute aus **27** hergestellt durch Methylesterverse-

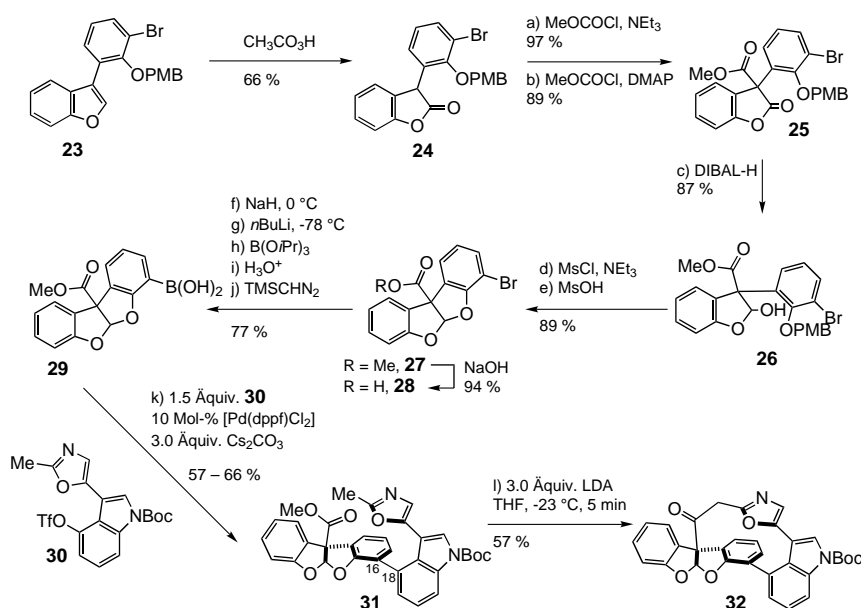
fung, Halogen-Lithium-Austausch und Behandlung mit Triisopropylborat, Hydrolyse des Boronsäureesters und Wiedereinführung des Methylesters. Die folgende, durch [Pd(dppf)Cl₂] katalysierte Suzuki-Kupplung von **29** mit dem Aryltriflat **30** wurde durch die Verwendung von Cs₂CO₃ als Base merklich beschleunigt und gewährleistete Ausbeuten von 57 bis 66 %. NMR-Studien belegen die gegenseitige Umwandlung der Atropisomere bei Raumtemperatur; die Barriere für die Rotation um die C16-C18-Biaryl-Achse wurde zu $\Delta G^\ddagger = 15.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ bestimmt. Dieses Resultat ist insofern erwähnenswert, als die Atropisomere **10** (Schema 2) bei Raumtemperatur stabil sind. Die Behandlung von **31** mit LDA führt zu einer Dieckmann-ähnlichen Reaktion, die den Makrocyclus **32** in 57 % Ausbeute und als einziges Atropisomer liefert. Mittels Röntgenstrukturanalyse wurde die Konfiguration dieses Schlüsselintermediates bestätigt.

In den oben erwähnten Arbeiten von Nicolaou und Vedejs beruht die Einführung des quartären C10-Zentrums auf Enolatchemie. Dagegen beschrieben Wood et al. eine clevere und elegante Modellstudie, bei der dieses Zentrum durch intramolekulare Cyclopropanierung eines Benzofurans mit anschließender Anionen-induzierter Ringfragmentierung generiert wird (Schema 6). Zu diesem Zweck wurde der Diazoessigester **33** mittels einer Rhodium(II)-katalysierten Cyclopropanierung in exzellenter Ausbeute (89 %) in den Pentacyclus **34** überführt. Die Behandlung von **34** mit LiOH löste die Ringöffnungs-Umlagerungs-Sequenz aus, deren Endprodukt der Orthoester **36** mit einem C10 der Diazonamide entsprechenden quartären Zentrum war. Die Verwendung einer Übergangsmetall-katalysierten Cyclopropanierung erlaubt die Synthese der Schlüsselvorstufen in enantio-

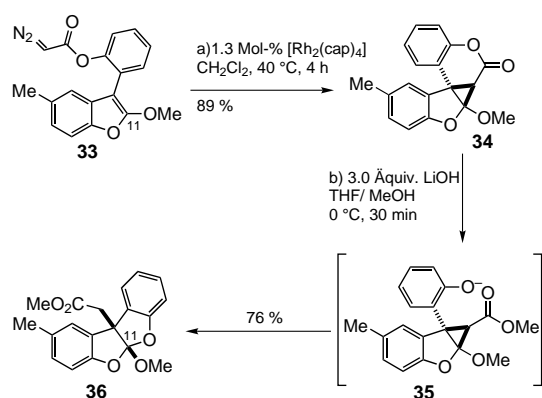
merenangereicherter Form. In der Tat haben erste Versuche gezeigt, dass mithilfe des Doyle-Katalysators^[16] das Cyclopropan **34** mit 45 % *ee* erhalten werden kann.

Eine mutige, innovative Syntheseplanung wurde von Magnus et al. vorgeschlagen; sie weicht beträchtlich von den Makrocyclisierungsstrategien ab, die auf carbanionischen Intermediaten beruhen. Als Schlüsselreaktion dient eine Photo-Fries-Umlagerung des Makrolactons **39**, das in nur acht linearen Schritten ausgehend vom Indol **37** hergestellt werden kann (Schema 7). Nach Debenzylierung von **38** (98 %) wurde **39** mittels Keck-Variante^[17] der Steglich-Veresterung^[18] in 66 % Ausbeute und als 1.5:1-Gemisch zweier Atropisomere erhalten. Die Photo-Fries-Umlagerung lieferte **40** als 2:1-Gemisch von Atropisomeren in 76 % Ausbeute.

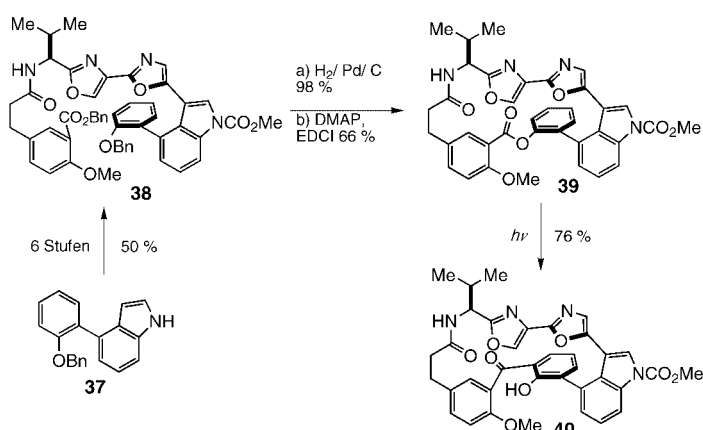
Kommen wir nun aber zur Synthese von Harran et al.: Hier wurde das Problem zur Bildung des Makrocyclus in Angriff genommen, indem das Augenmerk auf das Triaryl-



Schema 5. Imino-Dieckmann-Cyclisierung (Vedejs et al.).



Schema 6. Cyclopropanierungs-Ringöffnungs-Strategie (Wood et al.).



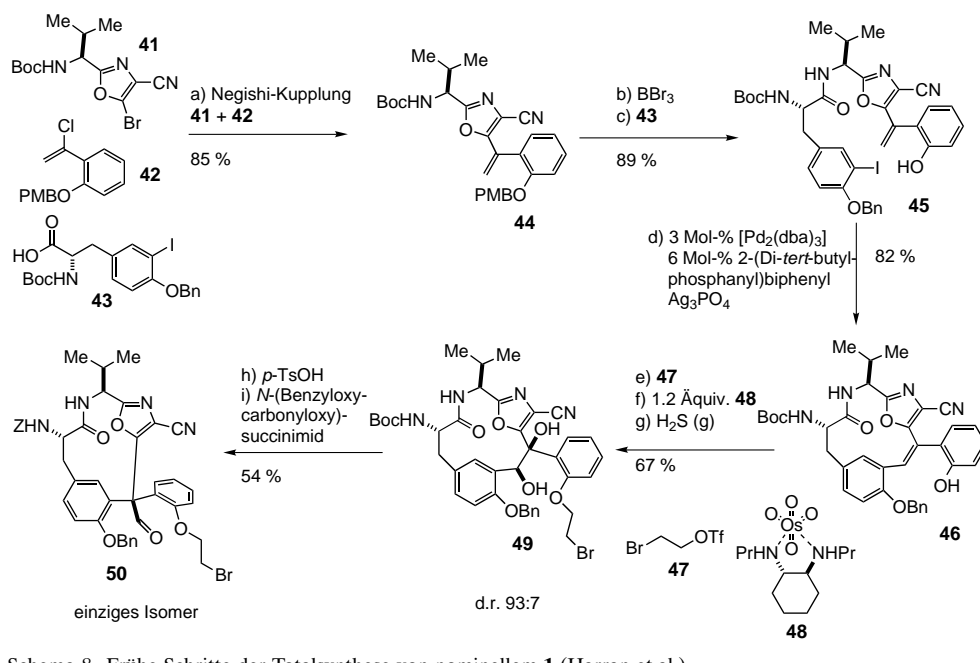
Schema 7. Photo-Fries-Umlagerungs-Strategie (Magnus et al.).

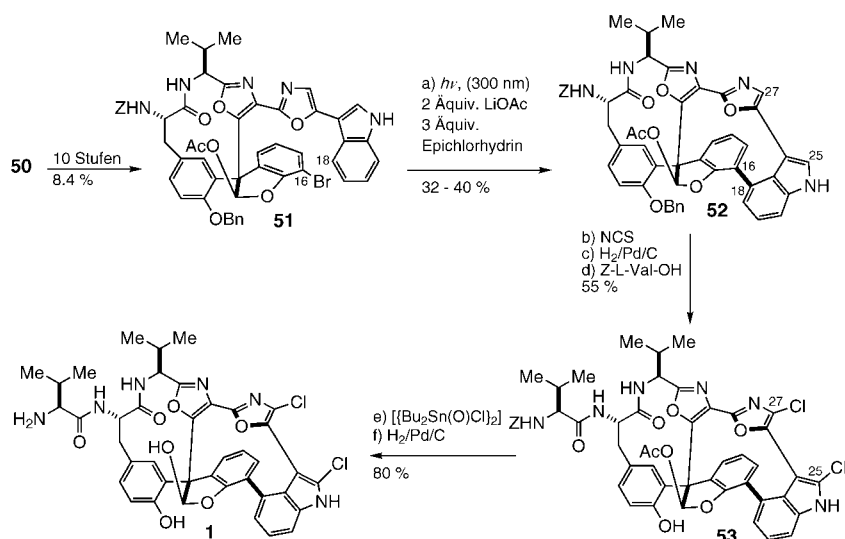
acetaldehydzentrum gelegt wurde. Die Einführung des Kernmakrocyclus in der eleganten und einfallsreichen Strategie wurde in hoch konvergenter Weise durch die Verknüpfung der Ringe **E** und **F** (Schema 1) ausgehend von fortgeschrittenen, hoch funktionalisierten Fragmenten gewährleistet. Die Wahl dieser Bindungsbildung erwies sich als ausschlaggebend für die erfolgreiche Entwicklung einer Synthese von nominellem Diazonamid **A** **1**.

Das Bromoxazol **41** und das Vinylchlorid **42** wurden durch eine Negishi-Reaktion^[19] in 85% Ausbeute gekuppelt (Schema 8). Nach Entfernung der *N*-Boc- und *O*-PMB-Schutzgruppen wurde **44** mit dem Iodpeptid-Derivat **43** durch Peptidkupplung zum Iodolefin **45** verknüpft. Als Ringschlussreaktion lieferte eine Heck-Kupplung von **45** die makrocyclische Grundstruktur in bemerkenswerten 85% Ausbeute. Wichtig bei dieser Cyclisierungsreaktion ist, dass mit 2-(Di-*tert*-butylphosphanyl)biphenyl ein robuster

Pd-Komplex gebildet wird und so die Reaktion mit geringer Katalysatormenge ausgeführt werden kann – mit allen anderen ausprobierten Phosphan-Liganden fand keine Reaktion statt. Als Arbeitshypothese zur Entwicklung dieses erfolgreichen Ringschlusses diente ein mechanistisches Modell, bei dem die Makrocyclisierung ausgehend von **45** durch ein präorganisiertes Palladium(II)-phenoxid erleichtert wird. Nach Derivatisierung des Phenols **46** als Bromethylether wurde dieser mit dem Dihydroxylierungsreagens **48** (hergestellt aus OsO₄ und (1*S*,2*S*)-*N,N'*-Bis(3,3-dimethylbutyl)cyclohexan-1,2-diamin^[20]) umgesetzt, wodurch das Glycol **49** in 67% Gesamtausbeute erhalten wurde. Der Gebrauch dieses Osmiumreagens ist notwendig, um die intrinsische entgegengesetzte Seitenselektivität des Substrates zu überkompensieren und so die richtige Konfiguration zu gewährleisten (d.r. 93:7). Die Pinakol-Umlagerung des Diols **49** unter sauren Bedingungen ergab den Triarylacetaldehyd **50** als einziges Stereoisomer in exzellenter Ausbeute nach Amincarbamylierung (54%).

Die Umwandlung des Nitrils in das gewünschte, substituierte Oxazol sowie die weiteren notwendigen Funktionalisierungen des Grundgerüsts gelangen effizient in zehn Schritten und 8.4% Ausbeute (\rightarrow **51**, Schema 9). Das Arylbromid **51** diente dann als Vorstufe für die zweite Makrocyclisierung, die mit einer cleveren Anwendung einer von Witkop entwickelten photochemischen Methode^[21] ausgeführt wurde. Die Reaktion verläuft möglicherweise über einen intramolekularen photoinduzierten Elektronentransfer vom Indol-Chromophor zum benachbarten Bromaren und anschließende Radikalrekombination, durch die die C16-C18-Bindung geknüpft wird. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass diese Makrocyclisierung, die in 32–40% Ausbeute gelingt, **52** als einziges Stereoisomer ergibt; die Asymmetrie des Diazonamid-Polycyclus folgt also aus der Stereokontrolle bei den frühen Syntheseschritten. Die folgende Chlorierung von **52** mit *N*-Chlorsuccinimid an C27 und C25 verlief glatt. Eine Stannoxan-katalysierte Desacylierung und eine Hydrie-

Schema 8. Frühe Schritte der Totalsynthese von nominellem **1** (Harran et al.).



Schema 9. Späte Schritte der Totalsynthese von nominellem **1** (Harran et al.).

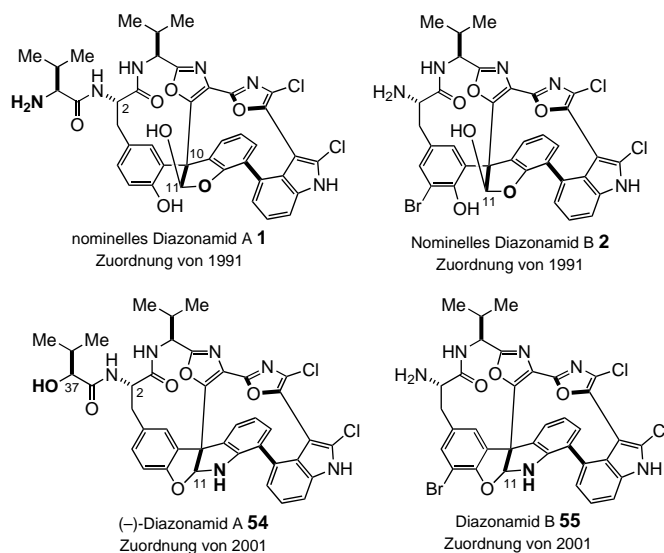
rung (80 %) schlossen die erste Synthese des nominellen Diazonamids A **1** ab.

Überraschenderweise stellte sich das synthetisierte Produkt als nicht identisch mit dem natürlichen heraus, wie anhand des ^1H -NMR-Spektrums sowie der chemischen Instabilität leicht festzustellen war. So liegt das synthetische Material als 4:1-Gemisch der C11-Lactol-Epimere vor, was beim Naturstoff nicht der Fall ist. Des Weiteren zersetzt sich die synthetische Verbindung so schnell, dass eine weitere detaillierte Charakterisierung nicht möglich war – ganz anders als bei Diazonamid A. Harran et al. folgerten, dass für die richtige Struktur von Diazonamid A die beobachtete exakte Masse von 765.1998 amu mit einem ähnlichen polycyclischen Grundgerüst in Einklang gebracht werden muss. Eine erneute, genaue Analyse der ursprünglichen Charakterisierungsdaten stellte sich als essentiell heraus, da nach saurer Hydrolyse von Diazonamid A nicht wie erwartet Valin entstand.^[22] Daher drängte sich der Verdacht auf, dass die C2-Seitenkette falsch zugeordnet worden war. Detaillierte NMR-spektroskopische Untersuchungen legten dann nahe, dass die C2-Seitenkette eine Hydroxygruppe anstatt der ursprünglich angenommenen Aminogruppe enthalten könnte. Dieser $\text{NH}_2\text{-OH}$ -Austausch erfordert jedoch eine weitere Änderung, um der damit verbundenen Massenzunahme um ein Dalton Rechenschaft zu tragen.

In logischer Schlussfolgerung kam man zur Erkenntnis, dass die beobachtete exakte Masse von 743.0340 amu von natürlichem Diazonamid B **55** eher mit der Summenformel $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Br}$ ($M^+ + \text{H} = 743.0576$) übereinstimmt als mit der Masse des ursprünglich angenommenen nominellen Diazonamids B **2** ($M^+ + \text{H} - \text{H}_2\text{O} = 744.0416$) mit der Summenformel $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_6\text{Cl}_2\text{Br}$. Dies kann mit den kristallographischen Daten unter der Annahme in Einklang gebracht werden, dass ein protoniertes Stickstoffatom in Diazonamid B fälschlicherweise als ein Sauerstoffatom angenommen wurde. Eine präzise Analyse der röntgenkristallographischen Daten enthüllte, dass die beobachtete C7-O2-Bindungslänge mit 1.371 Å nicht von gewöhnlichen C(Aryl)-O-Bindungslängen abweicht, die C17-O3-Bindung (1.433 Å) jedoch die

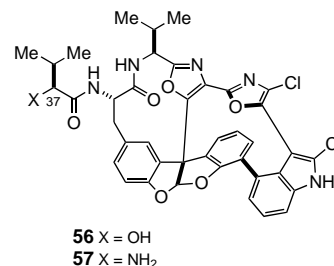
Maximallänge für diesen Bindungstyp (1.409 Å) überschreiten würde. Des Weiteren legt die hohe thermische Bewegung von O3 ein Element mit weniger Elektronen und größerem kovalentem Radius nahe. Basierend auf einer ^1H - ^{15}N -NMR-Korrelation (HSQC) von Diazonamid A schlussfolgerten Harran et al., dass die Strukturen der Diazonamide eine Diarylaminalfunktion an C11 aufweisen. Die Strukturen **54** und **55** stimmen also besser mit den vorhandenen Daten überein. Selbstverständlich muss die absolute Konfiguration der α -Hydroxyseitenkette an C2 noch bestimmt werden, was aber durch organische Synthese problemlos gewährleistet werden kann.

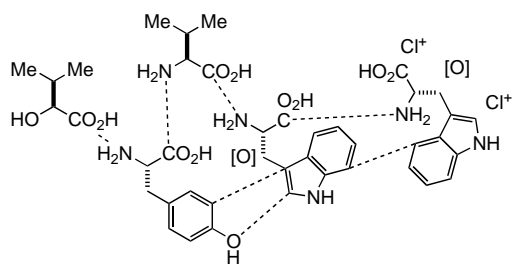
Da die von Harran et al. mit (*S*)-Hydroxyisovaleriansäure hergestellte Modellverbindung **56** und Diazonamid A **54** in einer



In-vitro-Toxizitätsstudie innerhalb experimenteller Fehlergrenzen gleich wirksam sind, schlugen die Autoren vor, dass der Naturstoff an C37 *S*-konfiguriert ist. Bei dieser Studie, bei der die Inhibierung des In-vitro-Wachstums von OVCAR-3-Zellen (Eierstock-Adenocarcinom) untersucht wurde, war der Alkohol **56** ca. 16-mal aktiver als sein C37 Epimer und mehr als 50-mal aktiver als das entsprechende Amin **57**.

Nach der Analyse der richtigen Struktur von Diazonamid A spekulierten Harran et al. über dessen Biosynthese. Es erscheint nunmehr plausibel, dass der Diazonamid-Polycyclus aus vier natürlichen Aminosäuren aufgebaut wird (Schema 10). Demnach baut sich das Gerüst aus einer oxidierten Dityryptophan-Einheit auf, die oxidativ mit einem Tyrosinrest gekuppelt wird.





Schema 10. Von Harran et al. vorgeschlagene Biosynthese. [O] = Oxidation.

Die wissenschaftlichen Errungenschaften der hier vorgestellten Arbeiten aus verschiedenen Laboratorien beruhen im Wesentlichen auf neuen Entdeckungen und Beiträgen im Bereich der Synthesemethoden. Vor allem kann man mit Bewunderung eingestehen: Die Geschichte der Diazonamide ruft uns in Erinnerung, dass moderne Naturstoffsynthese immer für Überraschungen gut ist, nicht nur für versteckte Schätze, die durch sie entdeckt werden, sondern auch für ihren Einfluss auf biologische Fragestellungen. Die Organiker werden durch die korrigierten Strukturen als neue Synthesenziele erneut herausgefordert werden. Die hier beschriebenen modular aufgebauten Synthesen sollten so flexibel sein, dass sie auch einen Zugang zum wirklichen Naturstoff bieten. Jedoch weiss jeder, der bereits an einer Synthesearbeit dieses Ausmaßes beteiligt war, dass schon die kleinste Änderung eines fortgeschrittenen Intermediates für den Erfolg oder Misserfolg der Syntheseroute entscheidend sein kann. Der $\text{NH}_2\text{-OH}$ -Austausch in der korrigierten Diazonamid-Struktur kann sicherlich nicht als trivial bezeichnet werden. Man kann sich aber auf jeden Fall auf weitere Synthesestudien und den Abschluss der Totalsynthese freuen.

Abkürzungen

cap	Caprolactamat
mCPBA	m-Chlorperbenzoesäure
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
HMPA	Hexamethylphosphoramid
imid.	Imidazol
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
MS	Molekularsieb
NCS	N-Chlorsuccinimid
PMB	p-Methoxybenzyl
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
TBSCl	tert-Butyldimethylsilylchlorid
TMS	Trimethylsilyl
TsOH	p-Toluolsulfonsäure
Z	Benzyloxycarbonyl

- [1] a) M. C. Bagley, C. J. Moody, A. G. Pepper, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6901–6904; b) M. C. Bagley, S. L. Hind, C. J. Moody, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6897–6900; c) F. Lach, C. J. Moody, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6893–6896; d) A. Boto, M. Ling, G. Meek, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8167–8170; A. Radspieler, J. Liebscher, *Synthesis* **2000**, 745–750; H. C. Hang, E. Drotleff, G. I. Elliot, T. A. Ritsema, J. P. Konopelski, *Synthesis* **1999**, 398–400; J. P. Konopelski, J. M. Hottenroth, H. M. Oltra, E. A. Veliz, Z. C. Yang, *Synlett* **1996**, 609–611.
- [2] a) J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4901–4904; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4765–4770; b) J. Li, X. Chen, A. W. G. Burgett, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2754–2757; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2682–2685; c) X. Chen, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 967–970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 937–940; d) S. Jeong, X. Chen, P. G. Harran, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8640–8641.
- [3] J. Li, A. W. G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4906–4909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4770–4773.
- [4] a) P. Magnus, C. Lescop, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7193–7196; b) J. D. Kreisberg, P. Magnus, E. G. McIver, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 627–629; c) P. Magnus, E. G. McIver, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 835–838; d) F. Chan, P. Magnus, E. G. McIver, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 831–834; e) P. Magnus, J. D. Kreisberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 451–454.
- [5] a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3615–3620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3473–3478; b) K. C. Nicolaou, X. Huang, N. Giuseppone, P. Bheema Rao, M. Bella, M. V. Reddy, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4841–4845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4705–4709.
- [6] a) E. Vedejs, M. A. Zajac, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2451–2454; b) E. Vedejs, D. A. Barda, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1033–1035; c) E. Vedejs, J. Wang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1031–1032.
- [7] a) P. Wipf, J. L. Methot, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1261–1264; b) P. Wipf, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2223–2226.
- [8] D. E. Fuerst, B. M. Stoltz, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3521–3523.
- [9] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2303–2304.
- [10] G. Stork, L. D. Cama, D. R. Coulsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5268–5270.
- [11] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508–7510.
- [12] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3213–3215.
- [13] S. D. Lee, T. H. Chan, K. S. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3399–3402.
- [14] T. H. Black, S. M. Arrivo, J. S. Schumm, J. M. Knobloch, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5425–5430.
- [15] C. J. Moody, K. J. Doyle, M. C. Elliott, T. J. Mowlem, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 16, 2413–2419.
- [16] M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911–935.
- [17] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2394–2395.
- [18] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 522–524.
- [19] T. Takahashi, M. Kotori, R. Fisher, Y. Nishihara, K. Nakajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11039–11040.
- [20] S. Hanessian, P. Meffre, M. Girard, S. Beaudoin, J.-Y. Sanceau, Y. Bennani, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1991–1993.
- [21] a) O. Yonemitsu, P. Cerutti, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3941–3945; b) H. G. Theuns, H. B. M. Lenting, C. A. Salemink, H. Tanaka, M. S. Shibata, K. Ito, R. J. J. C. Lousberg, *Heterocycles* **1984**, 22, 2007–2011.
- [22] N. Lindquist, Dissertation, University of California (San Diego, USA), **1989**.