

Katalytische enantioselektive konjugierte 1,6-Addition von Grignard-Reagentien an lineare Dioenoate**

Tim den Hartog, Syuzanna R. Harutyunyan, Daniel Font, Adriaan J. Minnaard* und Ben L. Feringa*

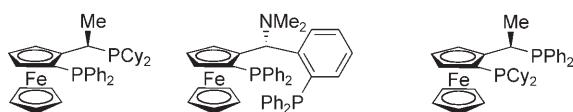
Professor Hans Wynberg zum 85. Geburtstag gewidmet

Eine der zentralen Aufgaben der organischen Synthese ist das Erzielen von Selektivität (Chemo-, Regio- und Stereoselektivität).^[1] Ein Reaktionstyp, für den dies besonders gilt, ist die konjugierte Addition (KA),^[2] und in bisherigen Studien zur asymmetrischen konjugierten Addition (AKA)^[3] ist neben sehr hohen Regioselektivitäten (1,4- oder 1,2-Addition) auch eine ausgezeichnete Kontrolle der Stereoselektivität erreicht worden.

Gegenüber der 1,4-Addition erfordert die konjugierte Addition an größere ungesättigte Michael-Akzeptoren^[4] eine zusätzliche Kontrolle der Regioselektivität. Yamamoto et al. (für Dioenoate) sowie Krause (für Enine) haben gezeigt, dass eine Abstimmung der Elektronendichte am Kupferkatalysator eine regioselektive 1,4-^[5] oder 1,6-Addition^[6-8] ermöglicht. Bei der enantioselektiven konjugierten Addition an größere Dienone und Dioenoate wurden bislang nur geringe Fortschritte erzielt.^[9] 2005 gelang Hayashi et al.^[10] die rhodium-katalysierte asymmetrische Arylierung von β -substituierten Dienonen^[11] mit bis zu 98% ee, und 2006 beschrieben Fillion et al.^[12] die asymmetrische 1,6-Addition von Dialkylzinkreagentien an Meldrum-Säure mit guter Selektivität (bis zu 84% ee). Kürzlich berichteten Jørgensen et al.^[13] über eine organokatalytische AKA mehrerer Nucleophile (β -Ketoester und Glycinimin) an eine Reihe von δ -unsubstituierten Dienonen und Dioenoaten mit bis zu 99% ee. In all diesen Beispielen tragen spezifische strukturelle Merkmale der Substrate zu den ausgezeichneten Regioselektivitäten bei. Eine besondere Herausforderung sind acyclische Dienone oder Dioenoate, die in β - und δ -Position einfach substituiert sind. Für diese Substratkasse wurde noch keine enantioselektive

konjugierte Addition beschrieben. Besonders die Addition von einfachen Alkylgruppen an Dioenoate ist sehr interessant, da die chiralen multifunktionellen Bausteine synthetisch vielseitig verwendbar sind. Hier beschreiben wir die erste kupferkatalysierte AKA von einfachen Alkyl-Grignard-Reagentien an lineare δ -substituierte 2,4-Dienoate.^[14]

Unsere Arbeitsgruppe hat kürzlich eine umfassende Studie über den Mechanismus der 1,4-AKA von Grignard-Reagentien vorgelegt.^[15] Die vorgeschlagenen Mechanismen für die 1,4-AKA und 1,6-KA weisen einige Ähnlichkeiten auf,^[16] sodass wir uns entschlossen haben, unser katalytisches System^[17] auf die 1,6-Addition auszuweiten. Als Modellreaktion wurde zunächst die Addition von EtMgBr an Ethylsorbat (4) gewählt.^[18] Mit dem „inversen“ Josiphos-Liganden (+)-3 (Schema 1; (–)-3 ist gezeigt) wurden die β,γ -ungesätti-



(R,S)-(-)-1, Josiphos (R,S)-(--)-2, Taniaphos (R,S)-(--)-3, inverser Josiphos

Schema 1. Chirale Phosphanferrocenyl-Liganden, die in der AKA von Grignard-Reagentien verwendet wurden. Cy = Cyclohexyl.

tigten 1,6-Additionsprodukte 5 mit sehr hohen Regio- und Enantioselektivitäten bei -78°C erhalten (Tabelle 1, Einträge 4 und 5). Bemerkenswert ist, dass nur Spuren des 1,4-Produkts 7 (< 2%) und keinerlei 1,2-Produkt durch GC-Analyse gefunden wurden, und auch α,β -ungesättigtes 1,6-Produkt 6 wurde nicht beobachtet. Vielmehr wurde nach Abbruch der Reaktion durch Zugabe von Ethanol zum Magnesiumdibromidenolat fast ausschließlich das kinetisch kontrollierte Produkt 5 erhalten.

Die asymmetrische 1,6-Addition hängt sehr empfindlich von der Struktur des Katalysators ab. Mit Josiphos (–)-1 oder Taniaphos (–)-2 wurden bei -78°C weniger als 5% Ausbeute in 64 h erhalten (Tabelle 1, Einträge 2 und 3).^[19] Zum Vergleich ergab eine katalytische Menge Kupfersalz ohne Ligand bei -78°C eine Mischung aus Regioisomeren, wobei Produkt 7 bevorzugt gebildet wurde (Tabelle 1, Eintrag 1).

Da die Addition bei -78°C sehr langsam abläuft, wurde der Einfluss der Temperaturen untersucht. Erhöhen der Temperatur auf -60°C beschleunigte die Reaktion (4 h) bei gleichbleibender Regio- und Stereoselektivität (Tabelle 2, Eintrag 2), höhere Temperaturen führten jedoch zu einem

[*] T. den Hartog, Dr. S. R. Harutyunyan, D. Font, Prof. Dr. A. J. Minnaard, Prof. Dr. B. L. Feringa
Stratingh Institute for Chemistry, University of Groningen
Nijenborgh 4, 9747 AG, Groningen (Niederlande)
Fax: (+31) 50-363-4296
E-Mail: a.j.minnaard@rug.nl
b.l.feringa@rug.nl
Homepage: <http://www.feringa.fmn.s.rug.nl>

[**] Wir danken T. D. Tiemersma-Wegman (GC und HPLC) und A. Kiewiet (MS) für technische Unterstützung (Stratingh Institut, Universität Groningen), der niederländischen Organisation für wissenschaftliche Forschung (NWO-CW) für finanzielle Unterstützung und Solvias (Basel) für eine großzügige Schenkung von Josiphos-Liganden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Erstes Screening des Katalysators für die enantioselektive 1,6-Addition an Ethylsorbat (4).^[a]

Nr.	Ligand	Ausb. [%]	5/7 ^[b]	ee [%] ^[b,c]
1	–	>99	34:66	0
2	(–)-1	≈80	–	–
3	(–)-2	≈35	–	–
4	(+)-3	>99	98:2	95 (R)
5 ^[d]	(–)-3	>99	99:1	95 (S)

[a] Reaktionsbedingungen: 4 wurde zu einer Lösung von EtMgBr (3.0 M in Et₂O, 2.0 Äquiv.), des Liganden (5.25 Mol-%) und CuBr-SMe₂ (5.0 Mol-%) in CH₂Cl₂ gegeben (0.2 M in 4). [b] Die Verhältnisse von 5 und 7 und die ee-Werte wurden durch GC an chiraler Phase bestimmt. [c] Die Absolutkonfiguration wurde durch Umsetzung zu bekannten Verbindungen bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). [d] Die Reaktion wurde bei –70°C in 16 h durchgeführt.

allmählichen Verlust sowohl an Regio- als auch an Stereoselektivität (Tabelle 2, Einträge 3 und 4). Um das Synthesepotenzial unserer Methode zu demonstrieren, wurde die Addition mit nur 2% Katalysator im 0.5-g-Maßstab durchgeführt und ergab 5 in guter Ausbeute mit sehr guter Regio- (99:1) und Enantioselektivität (95 % ee, Tabelle 2, Eintrag 5).

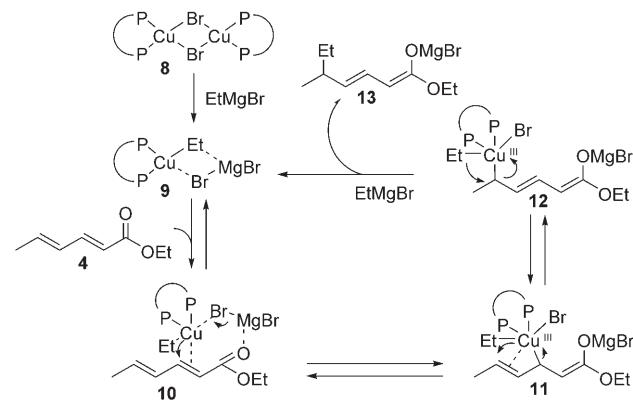
In Schema 2 schlagen wir einen Katalyzyzyklus für unser System vor, der auf den kürzlich ausgeführten mechanistischen Studien zur 1,4-AKA von Grignard Reagentien^[15] und den vorgeschlagenen Mechanismen von Krause und Nakamura zur 1,6-KA^[16] beruht. Der Zyklus beginnt mit der Bildung des reaktiven Komplexes 9 aus der dimeren Form 8 des Katalysators. Der gemischte Komplex 9 bildet vermutlich einen π -Komplex 10 mit dem Substrat 4, worauf sich die Bildung des Cu^{III}- σ -Komplexes 11 anschließt.^[20,21] Das Kupferzentrum in 11 wandert dann über den σ / π -Allylkupfer(III)-Komplex 12 zur δ -Position.^[22] Der Katalyzyzyklus endet mit einer reduktiven Eliminierung zur Bildung des Produkts 13, während der aktive Komplex 9 zurückgebildet wird. Innerhalb dieses Mechanismus kann die bevorzugte Bildung des 1,6-Produkts gegenüber dem 1,4-Produkt damit erklärt werden, dass die Wanderung des Kupferzentrums eine geringere Aktivierungsenergie als die Addition des Alkylrests an die 4-Position hat. Letztere Reaktion würde das konjuguierte System unterbrechen.^[16b]

Nachdem nun die Reaktionsbedingungen optimiert und sehr gute Regio- und Stereoselektivitäten erzielt worden waren, haben wir den Umfang der 1,6-AKA im Hin-

Tabelle 2: Optimierung der enantioselektiven 1,6-Addition von EtMgBr an Ethylsorbat (4).^[a]

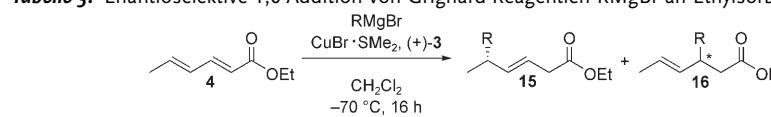
Nr.	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]	5/7 ^[b]	ee [%] ^[b,c]
1	–78	64	>99	98:2	95 (R)
2	–60	4	>99	99:1	95 (R)
3	–55	3	>99	98:2	92 (R)
4	–40	2.5	>99	77:23	67 (R)
5 ^[d]	–70	24	98 (77) ^[e]	99:1	95 (R)

[a] Reaktionsbedingungen: 4 wurde zu einer Lösung von EtMgBr (3.0 M in Et₂O, 2.0 Äquiv.), (+)-3 (5.25 Mol-%) und CuBr-SMe₂ (5.0 Mol-%) in CH₂Cl₂ gegeben (0.2 M in 4). [b] Die Verhältnisse von 5 und 7 und die ee-Werte wurden durch GC an chiraler Phase bestimmt. [c] Die Absolutkonfiguration wurde durch Umsetzung zu bekannten Verbindungen bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). [d] Die Reaktion wurde mit 2.0 Mol-% CuBr-SMe₂, 2.1 Mol-% (+)-3 und 1.5 Äquiv. EtMgBr durchgeführt. [e] Ausbeute des isolierten Produkts.



Schema 2. Vorgeschlagener Katalyzyzyklus für die 1,6-AKA von EtMgBr an Ethylsorbat (4).

Tabelle 3: Enantioselektive 1,6-Addition von Grignard-Reagentien RMgBr an Ethylsorbat (4).^[a]



Nr.	R	Produkt	Ausb. [%]	15/16 ^[b]	ee [%] ^[b,c]
1	Et	5	84	98:2	95 (R)
2	Bu	15 a	85	99:1	97 (–)
3	But-3-enyl	15 b	57	97:3	92 (–)
4	iPr	15 c	54	99:1	72 (–)
5	iBu	15 d	<5 ^[d]	–	–
6	Ph	15 e	<5 ^[d]	–	–

[a] Reaktionsbedingungen: 4 wurde zu einer Lösung von RMgBr (1.5–3.0 M in Et₂O, 2.0 Äquiv.), (+)-3 (5.25 Mol-%) und CuBr-SMe₂ (5.0 Mol-%) in CH₂Cl₂ gegeben (0.2 M in 4). [b] Die Verhältnisse von 15 und 16 und die ee-Werte wurden durch GC an chiraler Phase bestimmt. [c] Die Absolutkonfiguration wurde durch Umsetzung zu bekannten Verbindungen bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). [d] Der Umsatz (Zersetzung) betrug ca. 35%.

Tabelle 4: Enantioselektive 1,6-Addition von Grignard-Reagentien RMgBr an Dienoate **17**.^[a]

Nr.	Substrat	R^2	Produkt	Ausb. [%]	18/20 ^[b]	ee [%] ^[b]
1	17a	Bu	18a	88	99:1	96 (–)
2	17b	Et	18a	80	99:1	93 (+)
3	17c	Et	18c + 19c	82	96:4	79 (–)
4	17d	Et	18d	77	98:2	93 (+)
5	17e	Et	18e	73	98:2	90 (+)
6	17f	Et	18f	82	96:4	73 (–)
7	17g	Et	18g	69	>95:5 ^[c]	90 (–)

[a] Reaktionsbedingungen: **17** wurde zu einer Lösung von RMgBr (3.0 M in Et_2O , 2.0 Äquiv.), (+)-3 (5.25 Mol-%) und $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (5.0 Mol-%) in CH_2Cl_2 gegeben (0.2 M in **17**). [b] Die Verhältnisse von **18** und **20** und die ee-Werte wurden durch GC an chiraler Phase oder HPLC bestimmt. [c] Das Verhältnis **18g/20g** wurde durch NMR-Spektroskopie bestimmt.

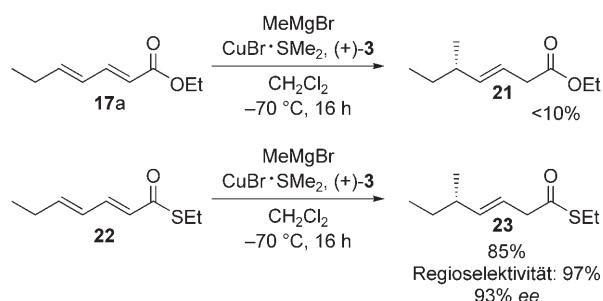
blick auf die Addition unterschiedlicher Grignard-Reagenzien untersucht.^[23] Grignard-Reagentien mit längeren Alkylketten (Tabelle 3, Eintrag 2) und homoallylische Grignard-Reagentien (Tabelle 3, Eintrag 3) ergeben ebenfalls ausgezeichnete Enantio- und Regioselektivitäten. Das sterisch anspruchsvollere Grignard-Reagens *iPrMgBr* erzielte einen Enantiomerenüberschuss von 72 % (Tabelle 3, Eintrag 4). Die Addition von anderen sterisch anspruchsvollen oder aromatischen Grignard-Reagentien ergab nur geringen Umsätze bei -60°C in 16 h (Tabelle 3, Einträge 5 und 6).

Um die Substratbandbreite der 1,6-AKA zu untersuchen, haben wir einige doppelt ungesättigte Ester getestet. Mit linearen aliphatischen Substituenten in der δ -Position wurden ähnlich gute Selektivitäten wie zuvor erreicht (Tabelle 4, Einträge 1 und 2). Sperrige Substituenten in der ϵ -Position verringern sowohl die Regio- als auch Enantioselektivität (Tabelle 4, Eintrag 3), und außerdem wurde neben dem erwarteten β,γ -ungesättigten Produkt **18c** auch das α,β -ungesättigte Produkt **19c** gefunden.^[24] Wenn eine zusätzliche Methylengruppe zwischen den sperrigen Substituenten eingeführt wird, werden wiederum ausgezeichnete Regio- und Stereoselektivität erreicht (Tabelle 4, Eintrag 4). Mit dem phenylsubstituierten Substrat **17e** wurde ebenfalls ein hoher Enantiomerenüberschuss erhalten (Tabelle 4, Eintrag 5), während der TBDPS-geschützte ϵ -Alkohol **17f** (TBDPS: *tert*-Butyldiphenylsilyl) zu einem Verlust an Regio- und Enantioselektivität führte (Tabelle 4, Eintrag 6). Wurde die TBDPS-Gruppe durch eine Benzylgruppe ersetzt, resultierte wiederum eine hohe Regio- und Stereokontrolle (Tabelle 4, Eintrag 7).

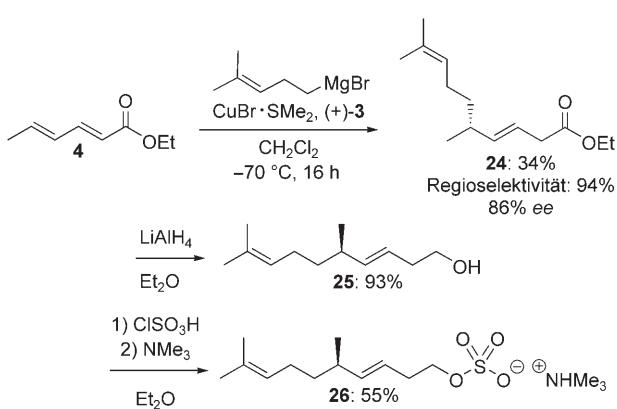
Da chirale methylsubstituierte Alkylketten häufig in Naturstoffen vorkommen,^[25] ist die AKA mit MeMgBr besonders interessant.^[17d, 26] In unserer Arbeitsgruppe haben wir

α,β -ungesättigte Thioester verwendet, um die geringe Reaktivität von Estern gegenüber MeMgBr zu umgehen.^[27] Wie erwartet, ergab der Ester **17a** sehr geringe Ausbeuten (Schema 3), während der Thioester **22** das entsprechende Produkt **23** in hoher Ausbeute und ausgezeichneter Regio- und Enantioselektivität lieferte.

Um das Potenzial unserer neuen Methode zu verdeutlichen, beschreiben wir hier eine kurze Totalsynthese des sulfatierten Alkens **26**, das aus dem Echinus *Temnopleurus hardwickii* isoliert wurde.^[28] Die Synthese enthält eine asymmetrische 1,6-Addition eines funktionalisierten Grignard-Reagens an Ethylsorbat im 0.5-g-Maßstab (Schema 4) und verläuft mit hoher Enantioselektivität. Reduktion des Esters mit LiAlH_4 und Sulfatierung des Alkohols ergab **26** in guter Ausbeute und Stereoselektivität (drei Stufen, 17 % Ausbeute, 86 % ee).



Scheme 3. Enantioselektive 1,6-Addition von MeMgBr an den doppelt ungesättigten Ester **17a** und den Thioester **22**.



Scheme 4. Kurze Totalsynthese des sulfatierten Alkens **26** isoliert aus dem Echinus *Temnopleurus hardwickii*.

Zusammenfassend haben wir eine hoch enantioselektive 1,6-AKA (mit bis zu 97% ee) an $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester entwickelt, die wertvolle, multifunktionelle Produkte ergibt. Dies ist darüber hinaus das erste Beispiel einer 1,6-AKA, bei der die Regioselektivität hauptsächlich durch das Katalysatorschutzsystem festgelegt wird.

Eingegangen am 13. August 2007
Online veröffentlicht am 28. November 2007

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Enantioselektivität · Grignard-Reagentien · Konjugierte Additionen · Kupfer

- [1] a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorenson, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [2] P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**.
- [3] Aktuelle Übersichten: a) K. Tomioka, Y. Nagaoka, *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 3* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, S. 1105–1120; b) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353; c) B. L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L. A. Arnold, *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 224–258; d) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236; e) K. Yamasaki, T. Hayashi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829–2844; f) F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179–188; g) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle, *Synthesis* **2007**, 1279–1300.
- [4] Übersicht: N. Krause, S. Thorand, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 1–11.
- [5] Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 119–126.
- [6] Erstes Beispiel von 1,6-Selektivität: F. Näf, P. Degen, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 82–85.
- [7] Enine: N. Krause, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2173–2180.
- [8] Auch andere Metalle wurden kürzlich verwendet, um 1,6-Additionsprodukte zu erhalten. Fe: a) K. Fukuhara, H. Urabe, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 603–606; Rh: b) G. de la Hérran, C. Murcia, A. G. Csáký, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5629–5632; Ir: c) T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5288–5290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5164–5166.
- [9] Stereoselektive Addition an Enine: T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Inoue, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 305–307.
- [10] T. Hayashi, S. Yamamoto, N. Tokunaga, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4296–4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4224–4227.
- [11] Bei β -unsubstituierten Dienonen sinkt die Regioselektivität auf 70%.
- [12] E. Fillion, A. Wilsily, E.-T. Liao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2957–2959.
- [13] L. Bernardi, J. López-Cantarero, B. Niess, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772–5778.
- [14] Die kupferkatalysierte 1,6-AKA an 2,4-Dienone ergab eine Mischung von 1,2- und 1,6-Additionsprodukten. Dieser Befund ist Gegenstand laufender Studien.
- [15] S. R. Harutyunyan, F. López, W. R. Browne, A. Correa, D. Peña, R. Badorrey, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103–9118.
- [16] a) S. Mori, M. Uerdingen, N. Krause, K. Morokuma, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4795–4798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4715–4719; b) N. Yoshikai, T. Yamashita, E. Nakamura, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 322–330.
- [17] a) B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Peña, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5834–5838; b) F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784–12875; c) F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2812–2816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752–2756; d) R. Des Mazery, M. Pullez, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966–9967.
- [18] Es wurden keine weiteren Ester für Vergleichszwecke untersucht.
- [19] Es wurde hauptsächlich Zersetzung des Ausgangsmaterials beobachtet.
- [20] a) S. H. Bertz, S. Cope, M. Murphy, C. A. Ogle, B. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7208–7209; b) H. Hu, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7210–7211.
- [21] Da das Produkt der 1,4-Addition bei -70°C mit hoher Enantioselektivität gebildet wird, wird vermutet, dass der σ -Komplex **11** als Zwischenprodukt im Mechanismus der 1,6-Addition auftritt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Hypothese zu bestätigen.
- [22] Theoretische Studien von Nakamura^[16b] und experimentelle Daten von Krause^[16a] haben die Wanderung des Kupferzentrums als den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt identifiziert. Für die 1,4-AKA von Grignard-Reagentien haben wir jedoch die reduktive Eliminierung (zu **13**) als geschwindigkeitsbestimmend ermittelt.^[15] Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dieses Katalysezyklus aufzuklären.
- [23] Um gute Ausbeuten zu erzielen, sollte frisch hergestelltes Grignard-Reagens verwendet werden.
- [24] In Eintrag 3 von Tabelle 4 ist **19c** in unterschiedlichen Mengen (35–50%) vorhanden.
- [25] Übersichten: a) B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668–7687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506–7525; b) S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascetti, *Synthesis* **2006**, 1057–1076.
- [26] a) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2007**, 489–491; b) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3013–3015.
- [27] W. Yang, D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11004–11009, zit. Lit.
- [28] L. Chen, Y. Fang, X. Luo, H. He, T. Zhu, H. Liu, Q. Gu, W. Zhu, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1787–1789.