

Totalsynthese des marinen Diterpenoids Blumiolid C

Cotinica Hamel, Evgeny V. Prusov, Jürg Gertsch, W. Bernd Schweizer und Karl-Heinz Altmann*

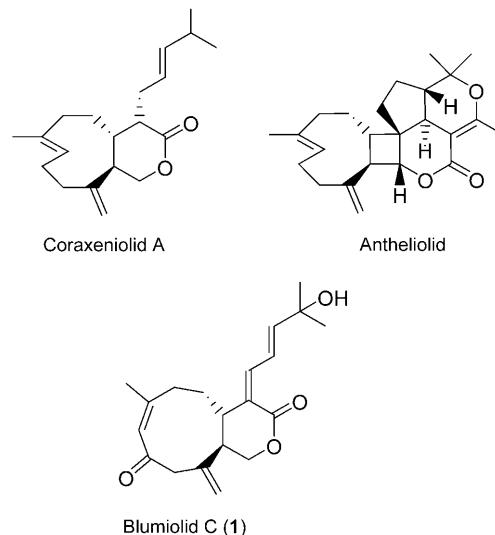
Naturstoffe marinen Ursprungs haben in den letzten Jahren als Leitstrukturen in der Arzneimittelforschung zunehmend an Bedeutung gewonnen, und viele solcher Verbindungen sowie von ihnen abgeleitete Analoga befinden sich mittlerweile in der klinischen Prüfung am Menschen.^[1] Dennoch ist die strukturelle Diversität mariner Naturstoffe, die mit Strukturmerkmalen einhergeht, wie sie für Substanzen aus terrestrischen Organismen nur selten oder gar nicht gefunden werden, bisher kaum für die Arzneimittelforschung nutzbar gemacht worden.^[1] Eines der Hauptprobleme ist dabei die oft nur beschränkte Verfügbarkeit der Substanzen; in vielen Fällen ist deshalb die Entwicklung einer effizienten Totalsynthese eines biologisch aktiven marinen Naturstoffs eine wesentliche Voraussetzung für die umfassende Abklärung seines medizinischen Potenzials.

Diterpenoide aus Weichkorallen des Genus *Xenia* zeigen eine breite Palette an biologischen Wirkungen, z. B. antiproliferative,^[2] angiogeneschemmende^[3] oder antibakterielle.^[4] Das gemeinsame Strukturmerkmal dieser Verbindungen ist ein neungliedriger Carbocyclus, der im Allgemeinen mit einem Dihydropyran-, einem δ -Lacton- oder einem Cyclobutanring anelliert ist. Daraus ergeben sich drei Hauptklassen von *Xenia*-Diterpenoiden, die als Xenicine (oder Xenicane), Xenolide und Xeniphyllane bezeichnet werden.^[5] Trotz der interessanten biologischen Aktivität vieler *Xenia*-Diterpenoide gibt es erst eine überraschend kleine Zahl präparativer Arbeiten zu diesen Naturstoffen, weshalb auch ihr Potenzial als Leitstrukturen in der Arzneimittelforschung bisher nur wenig erforscht ist. Unseres Wissens sind bis heute erst zwei Totalsynthesen von *Xenia*-Diterpenoiden beschrieben worden, nämlich für Coraxeniolid A^[6] und Antheliolid^[7] (siehe auch Lit. [8]). Unser Ziel ist es daher, verschiedene *Xenia*-Diterpenoide durch Totalsynthese herzustellen, um es so zu ermöglichen, das biologische Potenzial dieser Naturstoffe genauer zu untersuchen. Darüber hinaus sollen diese Arbeiten eine Grundlage für die Synthese von Analoga und damit verbundene Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR-Studien) schaffen.

[*] Dr. C. Hamel,^[+] Dr. E. V. Prusov, Dr. J. Gertsch, Prof. Dr. K.-H. Altmann
ETH Zürich, Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, HCI H405
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-6331369
E-Mail: karl-heinz.altmann@pharma.ethz.ch
Homepage: http://www.pharma.ethz.ch/institute_groups/institute_groups/pharmaceutical_biology/

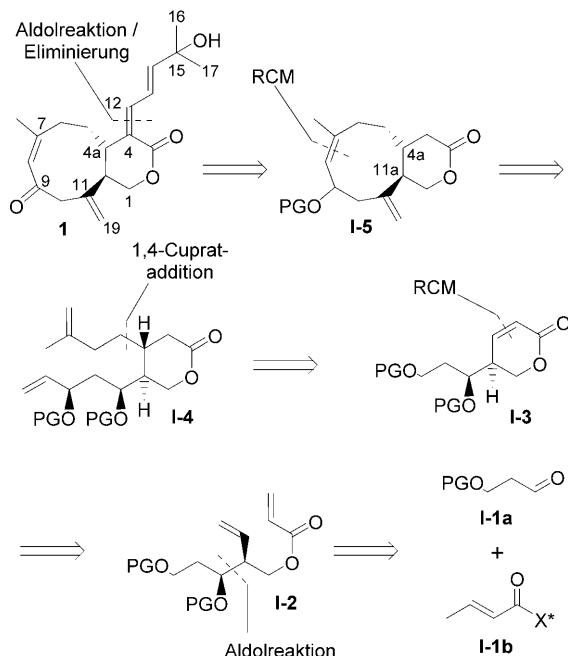
Dr. W. B. Schweizer
ETH Zürich, Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Laboratorium für Organische Chemie

[+] Current address: AC Immune SA, CH-1015 Lausanne (Schweiz)
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804004> zu finden.



Hier berichten wir nun über die erste Totalsynthese des *Xenia*-Diterpenoids Blumiolid C (**1**), das 2005 von El-Gamal et al. aus der Weichkoralle *Xenia blumi* isoliert wurde und das eine erhebliche antiproliferative Wirkung aufzuweisen scheint (ED₅₀-Werte von 1.5 und 0.6 μ M auf der humanen Kolonkrebszelllinie HT-29 bzw. der leukämischen murinen Zelllinie P-388).^[9] Strukturell unterscheidet sich **1** von der Mehrzahl anderer *Xenia*-Diterpenoide durch das Auftreten einer Z- (anstatt E-)konfigurierten Doppelbindung im neungliedrigen Ring.

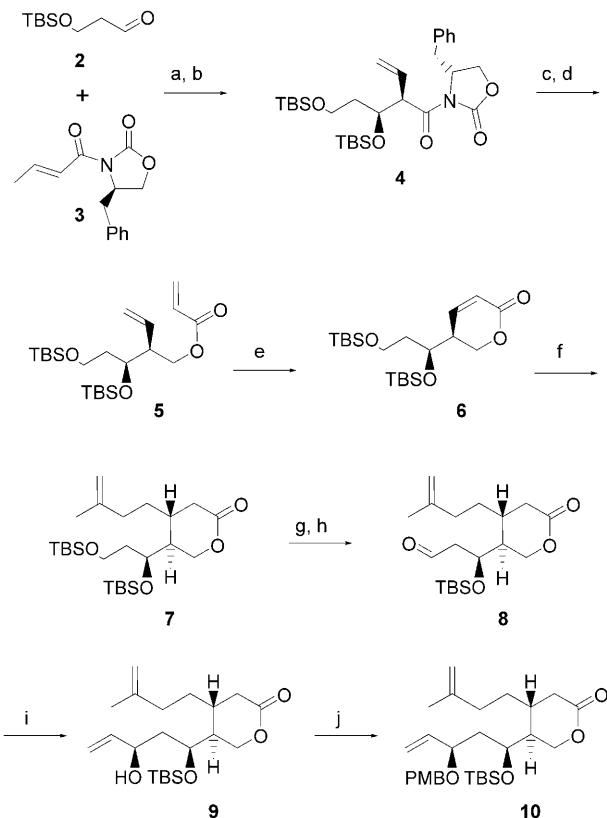
Wie in Schema 1 dargelegt, führte die Retrosynthese von **1** zunächst zum bicyclischen Synthon **I-5** und einem ungesättigten Aldehyd, die durch eine Sequenz aus Aldoladdition und Eliminierung an der C4-Position von **I-5** miteinander verknüpft werden sollten (wobei allerdings das stereochemische Resultat dieses Prozesses nur schwer abschätzbar war). Die exocyclische Doppelbindung in der Vorstufe **I-5** sollte durch eine Olefinierung des entsprechenden Ketons eingeführt werden; dieses sollte als Produkt einer Ringschlussmetathese (RCM^[10]) mit dem Dien **I-4**, dem eigentlichen Schlüsselschritt unserer Synthese von Blumiolid C (**1**), erhalten werden. Dies wäre ein völlig neuer Zugang zur Klasse der *Xenia*-Diterpenoide. Gleichzeitig ist aber festzuhalten, dass die erfolgreiche Umsetzung dieser Strategie angesichts fehlender Literaturarbeiten zum direkten Aufbau von *trans*-verknüpften Bicyclo[7.4.0]-Ringsystemen durch die RCM-vermittelte Bildung eines neungliedrigen Rings keineswegs als gesichert betrachtet werden konnte.^[11,12] Die Einführung des Stereozentrums an C4a im Dien **I-4** sollte durch eine substratkontrollierte 1,4-Addition eines Cuprats an das α,β -ungesättigte δ -Lacton **I-3** erfolgen, das über eine weitere Ringschlussmetathese ausgehend vom Dien **I-2** zugänglich sein sollte. Das Stereozentrum an C11a sollte durch eine



Schema 1. Retrosynthese von Blumiolid C (1). PG = Schutzgruppe oder H. Schutzgruppen können unabhängig voneinander variieren.

diastereoselektive Aldolreaktion erhalten werden, was schließlich zum O-geschützten 3-Hydroxypropanal **I-1a** und einem geeigneten chiralen Crotonylderivat **I-1b** als Ausgangsverbindungen führte.

Der eigentliche Ausgangspunkt der Synthese war die diastereoselektive Aldolreaktion des TBSO-substituierten Propanals **2** (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl) mit dem 3-[*(E*)-Crotonyl]pyrrolidin-2-on **3**, die das gewünschte Aldolprodukt in ausgezeichneter Ausbeute lieferte (95%; Schema 2).^[13] Nach Schützen der sekundären Hydroxygruppe als TBS-Ether (Bildung von **4**) wurde das chirale Auxiliar reduktiv mit LiBH₄ abgespalten, und die dabei gebildete primäre Alkoholfunktion wurde anschließend mit Acryloylchlorid acyliert. Der so erhaltene Ester **5** konnte durch 18-stündiges Erhitzen mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (Grubbs II) in CH₂Cl₂^[14] in das α,β -ungesättigte Lacton **6** überführt werden, das als Substrat für die stereoselektive Addition des C5–C7-Fragments fungieren sollte. Die nachfolgende substratkontrollierte 1,4-Addition des aus CuI und CH₂=C(CH₃)CH₂CH₂MgI hergestellten gemischten Cuprats an das Lacton **6** in Ether bei –78 °C^[15] verlief mit hervorragender Diastereoselektivität und lieferte das erforderliche *trans*-Produkt **7** als das einzige isolierbare Isomer in 90% Ausbeute. Das anschließende Entschützen der primären Alkoholfunktion mit CSA in einem Gemisch aus MeOH und CH₂Cl₂ ergab den freien Alkohol, der durch Swern-Oxidation in den Aldehyd **8** überführt wurde (84% Ausbeute, bezogen auf **7**). Unerwartet führten anschließende Versuche der Addition von Vinyl-Grignard-Reagentien an diesen Aldehyd nur zu schlechten Ausbeuten sowie erheblichen Mengen an Nebenprodukten. Dieses Problem konnte jedoch durch die Verwendung von *in situ* generiertem Divinylzink^[16] überwunden werden. So wurde der gewünschte Allylalkohol **9**



Schema 2. a) Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, –78 °C → RT, 1.5 h, 95%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 93%; c) LiBH₄, MeOH (1 Äquiv.), Et₂O, 0 °C → RT, 1.5 h, 77%; d) CH₂=CHC(O)Cl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 75%; e) Grubbs II, CH₂Cl₂, Rückfluss, 16 h, 92%; f) CH₂=C(CH₃)CH₂CH₂MgI, CuI, Et₂O, –78 °C, 90%; g) CSA, MeOH/CH₂Cl₂ (1:1), 0 °C, 30 min, 90%; h) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, –78 °C, 93%; i) CH₂=CHMgCl, ZnCl₂, THF, –30 °C, 18 h, 62%, d.r. 5:1; j) PMBOC(=NH)Cl₃, Cyclohexan, PPTS (3 Mol-%), 0 °C → RT, 20 h, 68%. CSA = (+)-Camphersulfonsäure, DMAP = 4-Dimethylamino-pyridin, OTf = Trifluormethansulfonat, PMB = *para*-Methoxybenzyl, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

schließlich in befriedigender Ausbeute als 5:1-Gemisch von Isomeren erhalten. (Die Bildung eines Isomerengemisches in diesem Reaktionsschritt bleibt im weiteren Syntheseverlauf folgenlos, da die C9-Position im Naturstoff, die dem neu gebildeten chiralen Zentrum im Alkohol **9** entspricht, Teil einer Ketofunktion ist.) Die Reaktion von **9** mit *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat lieferte das doppelt geschützte Diol **10**.

Nun konnte der eigentliche Schlüsselschritt unserer Synthese in Angriff genommen werden, nämlich die Ringschlussmetathese zur Bildung des neungliedrigen Rings des Oxabicyclo[7.4.0]tridecen-Grundkörpers von Blumiolid C (**1**). Da es noch keine Literaturbeispiele für den RCM-Aufbau neungliedriger Carbocyclen in Bicyclo[7.4.0]-Systemen gab, wurden zunächst verschiedene Bedingungen für diese Transformation untersucht, was dann die Grundlage für eine abschließende Optimierung bilden sollte. Diese Experimente zeigten klar auf, dass die C9-Hydroxygruppe (Zähleweise wie in **1**) während der Ringschlussmetathese geschützt sein musste, da mit dem ungeschützten Dien **9** die Bildung des gewünschten Produkts unter sämtlichen untersuchten Be-

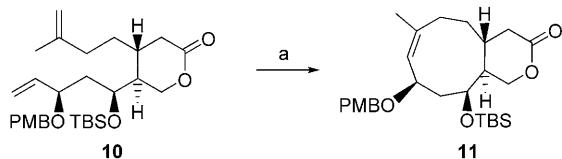
dingungen ausblieb. Die besten Resultate wurden mit dem geschützten Dien **10** unter Verwendung von 50 Mol-% des Hoveyda-Grubbs-Katalysators der zweiten Generation^[17] (Hoveyda-Grubbs II) erhalten. Die Ergebnisse der abschließenden Optimierung bei dieser Katalysatorbeladung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die RCM des Dien **10** (Schema 3).

T [°C]	t	Lösungsmittel	Additiv	Ausb. [%] ^[a]
60	2 d	Toluol	BQ ^[b]	0 ^[d]
90	3 d	Toluol	BQ ^[b]	66
90	3 d	Toluol	–	66
160 ^[c]	1.5 h	Toluol	–	60
190 ^[c]	1 h	1,2-Cl ₂ C ₆ H ₄	–	28 ^[d]
100 ^[c]	30 min	1,2-Cl ₂ C ₆ H ₄	–	0 ^[d]

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] BQ = *p*-Benzochinon. [c] Mikrowellenbestrahlung. [d] Zurückgewinnung von wechselnden Mengen an Ausgangsmaterial.

Wie dieser Tabelle zu entnehmen ist, wurden die besten Resultate erhalten, wenn das Dien **10** über längere Zeit mit dem Katalysator in Toluol erhitzt wurde. Unter diesen Bedingungen konnte das Dien in 66% Ausbeute in das isomerenreine Oxabicyclo[7.4.0]tridecen-Derivat **11** überführt werden (Schema 3, Tabelle 1). Nachdem nun auch der

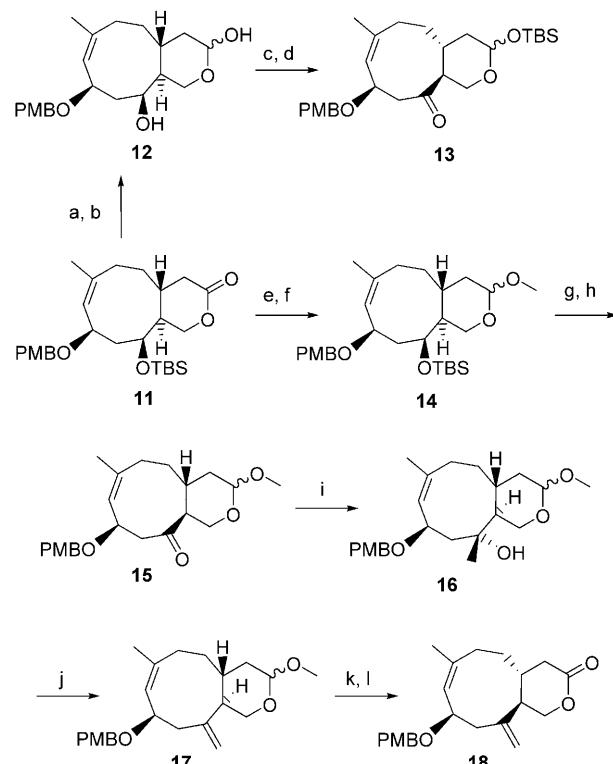


Schema 3. a) [10] = 1.5 mm, Hoveyda-Grubbs II, 50 Mol-%. Übrige Bedingungen siehe Tabelle 1.

Zugang zum bicyclischen Oxokohlenstoffskelett von **1** hergestellt war, bestand die nächste Herausforderung in der Einführung der Methylidengruppe an C11. Der erste Versuch zu deren Aufbau bestand in der direkten Methylenierung des C11-Ketons, das durch Entfernen der TBS-Schutzgruppe und anschließende Oxidation der sekundären Alkoholfunktion aus **11** erhalten worden war. Allerdings wurde das gewünschte Olefin mit keiner der untersuchten Olefinierungsmethoden (Verwendung von Wittig-, Tebbe-,^[18] Nystedt-^[19] oder Huang-Reagentien^[20]) auch nur in Spuren erhalten. Mit ähnlichen Schwierigkeiten waren Leumann und Mitarbeiter bei ihrer Synthese von Coraxeniolid A konfrontiert;^[6a] im Fall von Coraxeniolid A erwies sich eine Tebbe-Methylenierung der C11-Ketofunktion jedoch dann als möglich, wenn der sechsgliedrige Ring anstatt in der Lactonform als Methyl- oder Silylacetals vorlag. In unserem Fall schlug die versuchte Methylenierung des entsprechenden TBS-Acetals **13** (Schema 4), entweder unter Tebbe- oder unter Petasis-Bedingungen,^[21] jedoch ebenfalls fehl.

Bei der Untersuchung indirekter Methylenierungsmethoden zeigte sich jedoch, dass **13** mithilfe einer Sequenz aus

Addition und Eliminierung durchaus in das gewünschte Olefin überführbar war, und in nachfolgenden Experimenten erwies sich das Methylacetal **15** (Schema 4) als ein noch besser geeignetes Substrat für diese Transformation. So lie-

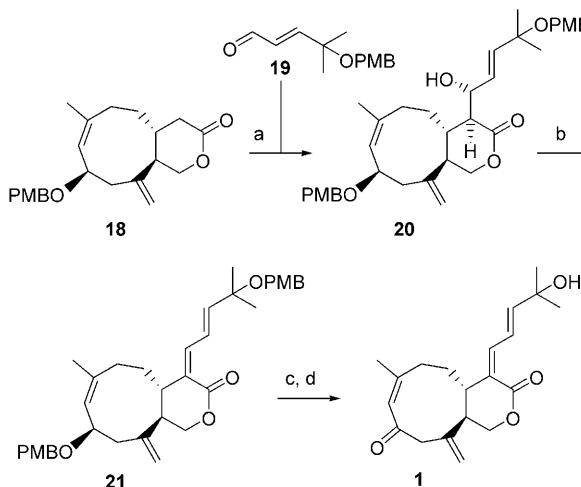


Schema 4. a) TBAF, THF, 0 °C → RT, 85%; b) DIBAL-H, THF, -78 °C, 96%; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, -78 °C, 85%; d) DMP, RT, 88%; e) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; f) MeOH, PPTS (5 Mol-%), RT, 1 h, 73% (2 Stufen, d.r. 1:1); g) TBAF (2 Äquiv.), THF, RT, 16 h, 90%; h) TPAP, NMO, 4-Å-MS, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 80%; i) MeMgBr, Et₂O, -30 °C, 30 min, 75%; j) Martins Sulfuran, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 30 min, 86%; k) 48% wässr HF, MeCN/THF (5:1), RT, 2.5 h; l) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 4-Å-MS, RT, 30 min, 73% (2 Stufen). DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMP = Dess-Martin-Periodinan, MS = Molekularsieb, NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat.

ferte die Addition von MeMgBr an **15** in einer sauberen Reaktion diastereoselektiv den tertiären Alkohol **16** in 75% Ausbeute.^[22] Die Reaktion von **16** mit Martins Sulfuran^[23] führte zur regioselektiven Bildung der exocyclischen Doppelbindung und somit zum gewünschten Olefin **17**, das in hervorragender Ausbeute erhalten wurde (86%). Die anschließende (Rück-)Überführung der Acetal- in eine Estergruppierung verlief problemlos und lieferte das bicyclische Lacton **18** (das dem Synthon **I-5** in Schema 1 entspricht) als ein zentrales Zwischenprodukt in 73% Ausbeute über zwei Stufen ausgehend von **17** (Acetalhydrolyse und Oxidation des entstandenen Lactols).

Den Abschluss der Totalsynthese bildete die stereoselektive Einführung der $\alpha,\beta,\delta,\gamma$ -ungesättigten Seitenkette an der C4-Position. Für den stereoselektiven Aufbau einer C4-C12-Doppelbindung in Xenioliden gibt es keine Literaturbeispiele, da die Seitenkette in Coraxeniolid A über eine C-C-

Einfachbindung mit dem bicyclischen Grundgerüst verbunden ist. Wie in Schema 5 dargestellt, bestand die erste Stufe der Verknüpfung der Seitenkette mit dem Zwischenprodukt **18** in einer Aldolreaktion mit dem Aldehyd **19**,^[24] die hoch-



Schema 5. a) LDA (3 Äquiv.), THF, -78°C , dann **19**, 2 h, 50%; b) DCC, CuCl_2 , RT, 16 h, 90%; c) DDQ, CH_2Cl_2 /Phosphatpuffer 20:1, RT, 68%; d) DMP, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 85%. DCC = *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

selektiv verlief, das entsprechende Aldolprodukt aber nur in mäßiger Ausbeute lieferte (50%).^[25] Nach Optimierung des nachfolgenden Eliminierungsschritts gelang die *syn*-spezifische Dehydratisierung im Aldolprodukt **20** unter Verwendung von DCC in Gegenwart von CuCl_2 ^[26] in ausgezeichneter Ausbeute. Das Entschützen des erhaltenen Dien **21** mit DDQ und die anschließende Oxidation der freien sekundären OH-Gruppe mit DMP lieferten schließlich den Naturstoff Blumiolid C (**1**) in 58% Ausbeute (bezogen auf **21**).

Die spektroskopischen Daten für synthetisches (+)-**1** (^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum, HR-MS, IR-Spektrum sowie optische Drehung) stimmen gut mit den Literaturdaten für natürliches (+)-Blumiolid C überein.^[27] Den endgültigen Strukturnachweis lieferte eine Röntgenstrukturanalyse von **1**, die sowohl die *Z,E*-Konfiguration der ungesättigten Seitenkette wie auch die *trans*-Verknüpfung des sechs- und des neungliedrigen Rings bestätigt (Abbildung 1).^[28]

Erste Daten zur antiproliferativen In-vitro-Aktivität von (+)-**1** bei den menschlichen Krebszelllinien HCT-116 und A549 belegen, dass die Verbindung das Wachstum menschlicher Krebszellen im mikromolaren Bereich hemmt (HCT-116-Zellen: $\text{IC}_{50} = 13.8 \mu\text{M}$; A549-Zellen: 33% Wachstums- hemmung bei $10 \mu\text{M}$), wobei allerdings die Aktivität etwas niedriger zu sein scheint als aufgrund früherer Literaturdaten erwartet wurde.^[9] In weiteren Untersuchungen wird sich zeigen müssen, ob diese Abweichungen möglicherweise (zumindest zum Teil) auf abweichende experimentelle Bedingungen zurückzuführen sind, z. B. auf die Verwendung anderer Zelllinien als den in der Literatur untersuchten. Zukünftige Arbeiten werden auch aufdecken, ob andere *Xenia*-Di-

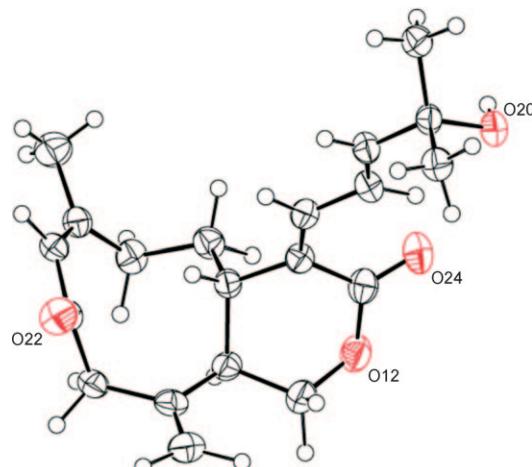


Abbildung 1. Molekülstruktur von synthetischem Blumiolid C (**1**) im Kristall. Ellipsoide umfassen 50% der Elektronendichte.

terpenoide oder synthetische Analoga von **1** vielleicht eine höhere antiproliferative Aktivität aufweisen als Blumiolid C.

Wir haben die erste Totalsynthese des *Xenia*-Diterpenoids Blumiolid C (**1**) entwickelt. Die Synthese umfasst 27 Stufen (mit 24 Stufen für die längste lineare Sequenz) und liefert den Naturstoff in einer Gesamtausbeute von 1%. Eine zentrale Rolle in unserem Ansatz spielt der zuvor nicht beschriebene Aufbau des neungliedrigen Rings eines Oxabicyclo[7.4.0]-Ringsystems durch Ringschlussmetathese eines δ -Lacton-Diens. Weitere Schlüsselemente in der Synthese von **1** sind eine hochselektive Evans-Aldolreaktion, die diastereoselektive Addition eines gemischten Cuprats an ein α,β -ungesättigtes δ -Lacton sowie eine stereospezifische Dehydratation mit DCC/CuCl₂ zur Einführung der Seitenkette an C4. Die chemischen Verfahren, die wir im Laufe unserer Arbeiten zur Totalsynthese von **1** entwickelt haben, bilden eine Grundlage für die zukünftige Synthese anderer natürlicher *Xenia*-Diterpenoide wie auch für die Herstellung synthetischer Analoga von **1** für SAR-Studien und zur Identifizierung möglicher Zielproteine.

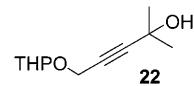
Eingegangen am 13. August 2008

Online veröffentlicht am 27. November 2008

Stichwörter: Metathese · Mittlere Ringe · Naturstoffe · Terpenoide · Totalsynthesen

- [1] a) *Anticancer Agents from Natural Products* (Hrsg.: G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman), CRC, Boca Raton, FL, 2005; b) T. L. Simmons, E. Andrianasolo, K. McPhail, P. Flatt, W. H. Gerwick, *Mol. Cancer Ther.* 2005, 4, 333–342; c) G. Schwartsmann, A. Brondani da Rocha, J. Mattei, R. M. Lopes, *Expert Opin. Invest. Drugs* 2003, 12, 1367–1383.
- [2] J.-R. Rho, M.-S. Oh, K. H. Jang, K. W. Cho, J. Shin, *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 540–543.
- [3] H.-J. Kwon, J. H. Kim, H. J. Jung, Y.-G. Kwon, M.-Y. Kim, J.-R. Rho, J. Shin, *J. Microbiol. Biotechnol.* 2001, 11, 656–662.
- [4] A. Bishara, A. Rudi, I. Goldberg, Y. Benayahu, Y. Kashman, *Tetrahedron* 2006, 62, 12092–12097.
- [5] Y. Kashman, A. Rudi, *Phytochem. Rev.* 2004, 3, 309–323.

- [6] a) D. Renneberg, H. Pfander, C. J. Leumann, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9069–9079; b) O. Larionov, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2954–2955.
- [7] C. S. Mushti, J.-H. Kim, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14050–14052.
- [8] Xenia-Diterpenoide aus der Klasse der Xeniaphyllane haben den gleichen Grundkörper wie die aus Pflanzen stammenden Caryophyllane. Bezuglich der kürzlich publizierten, ersten enantioselektiven Synthese von β -Caryophellen siehe Lit. [6b].
- [9] A. A. H. El-Gamal, C.-Y. Chiang, S.-H. Huang, S.-K. Wang, C.-Y. Duh, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1336–1340.
- [10] Übersichtsarbeiten zur Ringschlussmetathese: a) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117–7140; b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18–29.
- [11] Der RCM-vermittelte Aufbau von monocyclischen Oxanonensystemen wurde beschrieben. Dies schließt auch Strukturen ein, die trisubstituierte *Z*-Doppelbindungen enthalten. Siehe z. B.: a) M. T. Crimmins, J. M. Ellis, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1649–1660; b) M. T. Crimmins, P. J. McDougall, J. M. Ellis, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4079–4082.
- [12] Beispiele für den RCM-vermittelten Aufbau zehngliedriger Carbocyclen: a) M. Nevalainen, A. M. P. Koskinen, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4184–4186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4060–4062; b) L. Caggiano, D. Castoldi, R. Beumer, P. Bayón, J. Telser, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7913–7919; c) I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gómez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14042–14043.
- [13] Ein ähnliches Beispiel wird beschrieben in: P. Phukan, M. Bauer, M. E. Maier, *Synthesis* **2003**, 1324–1328.
- [14] I. Izzo, D. G. Pasquale, D. M. Carmela, M. Squitieri, F. De Riccardis, *Heterocycles* **2003**, 60, 2057–2063.
- [15] H. Yoda, S. Naito, K. Takabe, N. Tanaka, K. Hosoya, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7623–7626.
- [16] R. L. Soucy, D. Kozhinov, V. Behar, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1947–1952.
- [17] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168–8179.
- [18] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611–3613.
- [19] a) L. A. Paquette, R. E. Hartung, J. E. Hofferberth, I. Vilotjevic, J. Yang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2454–2460; b) C. Aissa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15512–15520.
- [20] T.-H. Yan, C.-C. Tsai, C.-T. Chien, C.-C. Cho, P.-C. Huang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4961–4963.
- [21] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6392–6394.
- [22] In Kontrollexperimenten wurden die beiden reinen Anomere des Ketons **15** einzeln mit MeMgBr umgesetzt. Für jedes Anomer wurde dabei jeweils nur ein einziges Diastereomer als Produkt erhalten; die relative und absolute Konfiguration dieser Additionsprodukte an den C3- und C11-Positionen wurde jedoch nicht bestimmt.
- [23] R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5003–5010.
- [24] **19** wurde in einer vierstufigen Sequenz ausgehend vom bekannten Propargylalkohol **22** (THP = Tetrahydropyran; D. Díez Martín, I. S. Marcos, P. Basabe, R. E. Romero, R. F. Moro, W. Lumeras, L. Rodríguez, J. Urones, *Synthesis* **2001**, 1013–1022) hergestellt. Im Einzelnen handelte es sich dabei um das



PMB-Schützen der tertiären Hydroxygruppe von **22**, die Spaltung des THP-Ethers mit *p*-Toluolsulfonsäure, die RED-AL-Reduktion (RED-AL = Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid) zum *E*-Alken und eine abschließende TPAP-Oxidation in einer Gesamtausbeute von 55 %. Einzelheiten der Synthese von **19** sollen an anderer Stelle publiziert werden.

- [25] Die relative Konfiguration des Aldolprodukts **20** wurde aus der Geometrie der Doppelbindung nach der *syn*-Eliminierung abgeleitet. Die absolute Konfiguration an C4 wurde in Analogie zu den Arbeiten von Leumann et al.^[6a] und Corey et al.^[6b] als *S* angenommen.
- [26] a) E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9616–9617; b) H. Sai, T. Ogiku, H. Ohmizu, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10345–10353.
- [27] Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von synthetischem Blumiolid C stimmt mit den entsprechenden Literaturdaten sehr gut überein.^[9] Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von synthetischem **1** weichen 17 von 20 Signale um weniger als 0.1 ppm von den Literaturdaten ab. Für zwei Carbonylsignale liegt die Abweichung bei 0.6 ppm, was durch unterschiedliche Aufnahmebedingungen der Spektren erkläbar ist (siehe Hintergrundinformationen). Ein in unserem Spektrum auftretendes Signal bei 130.3 ppm entspricht offenbar einem Literatursignal bei 133.0 ppm. Wir vermuten, dass es sich hier um einen Schreibfehler in Lit. [9] handeln könnte. **1**: HR-MS: ber. für $[M+\text{Na}]^+$: 353.1723, gef. 353.1728; Lit.: HR-FAB-MS: ber. für $[M]$: 331.1902, gef. 331.1905. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +50.0^\circ$ ($c = 0.4 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +66.0^\circ$ ($c = 0.4 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3).
- [28] CCDC 703479 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich..