

Samariumdiiodid-vermittelte Reaktionen in der Totalsynthese

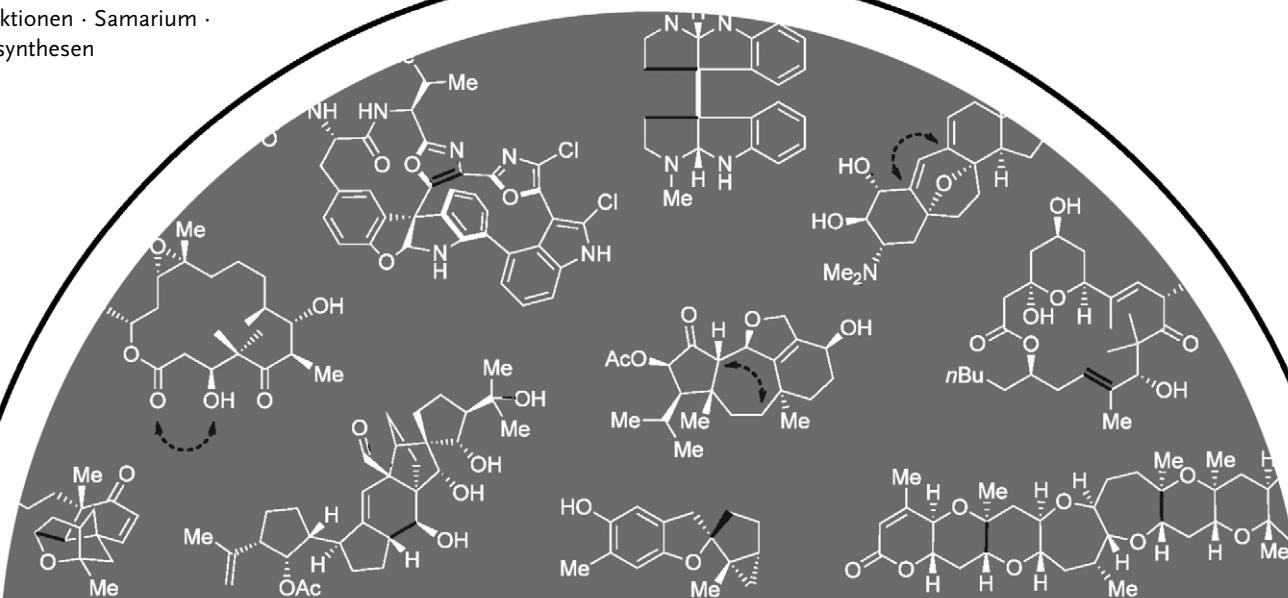
K. C. Nicolaou,* Shelby P. Ellery und Jason S. Chen

Stichwörter:

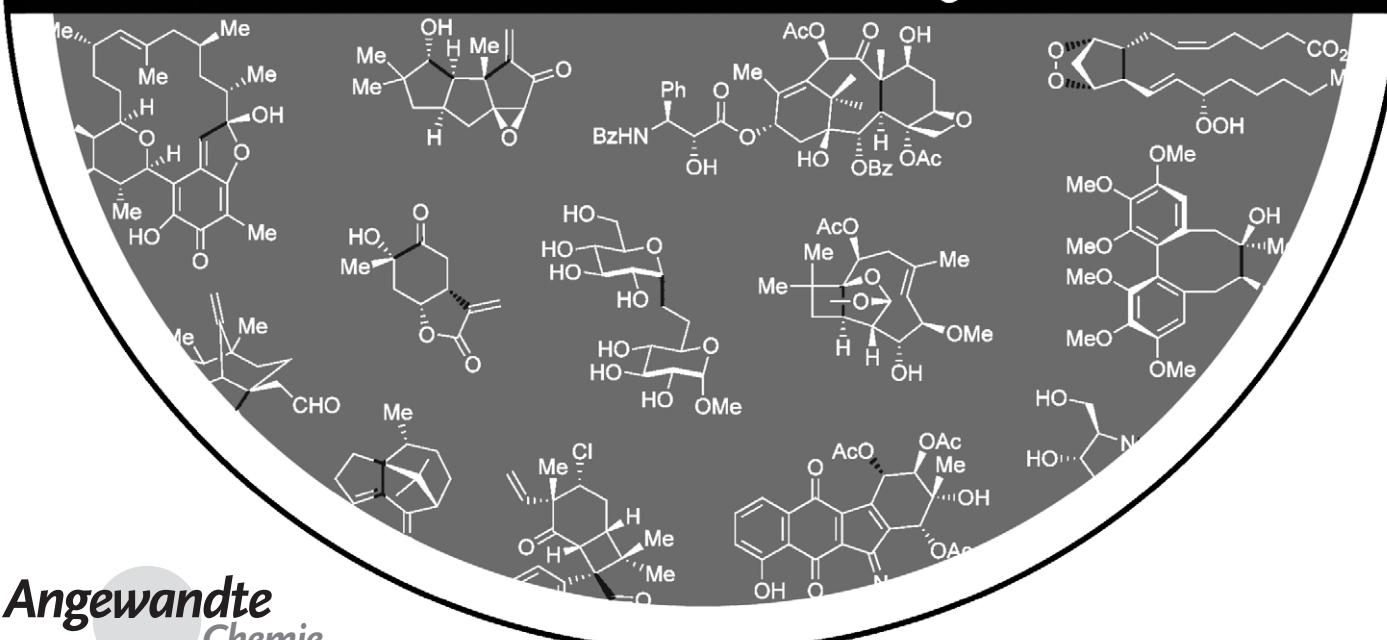
Dominoreaktionen · Naturstoffe ·

Reduktionen · Samarium ·

Totalsynthesen

Professor Henri B. Kagan gewidmet

SmI₂ in der Totalsynthese



Samariumdiiodid (SmI_2) hat nach seiner Einführung vor mehr als drei Jahrzehnten durch Henri Kagan zunehmend Verwendung in der chemischen Synthese gefunden. Dieses Ein-Elektronen-Reduktionsmittel ist besonders nützlich für C-C-Bindungsknüpfungen, wie sie unter anderem auch bei Totalsynthesen erforderlich sind. In diesem Aufsatz werden ausgewählte Anwendungsbeispiele von SmI_2 in der Totalsynthese vorgestellt, wobei neuartige Umwandlungen und mechanistische Überlegungen besonders hervorgehoben werden. Die hier erörterten Beispiele verdeutlichen die Wirksamkeit dieses Reagens beim Aufbau komplizierter Verbindungen und geben Anreize für die Entwicklung von Synthesestrategien für natürliche wie auch synthetische Verbindungen.

1. Einleitung

Die Totalsynthese komplexer Verbindungen bietet gute Möglichkeiten zur Erprobung neuer Reagentien und zur Anwendungen bekannter Reagentien, von denen einige schließlich als sehr wertvoll für die Synthesechemie erkannt werden. Wenn Reagentien eine derartige Bedeutung erreicht haben, beruht dies auf ihrer Reaktivität, ihrer Vielseitigkeit, ihren vorhersagbaren Selektivitäten, ihrer Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und ihrer einfachen Handhabung, wie erfolgreiche Anwendungen in der Synthese einfacher wie auch komplizierter Verbindungen belegen. 1977 verwendeten Kagan et al. Samariumdiiodid (SmI_2) erstmals in der organischen Chemie,^[1] und seitdem wurde das Reagens zur Entwicklung zahlreicher Reaktionen und in Hunderten von Synthesen genutzt.^[2] Das hohe Reduktionspotential von SmI_2 (bis zu -2.05 V in Gegenwart von HMPA)^[3] ermöglicht den Zugang zu einer Vielzahl reaktiver Zwischenstufen. So kann die Reduktion eines Alkylhalogenids **1** entweder zu einer Radikalspezies **2** (über eine Ein-Elektronen-Reduktion) oder zu einer Organosamarium-Zwischenstufe **3** (durch zwei aufeinander folgende Ein-Elektronen-Reduktionen) führen (Schema 1a). Analog kann eine Carbonylgruppe (**4**; Schema 1b) reduktiv unter Bildung eines reaktiven Ketylradikals (**5**) aktiviert werden, das unter geeigneten Bedingungen zum Carbanion **6** weiterreduziert werden kann. Der Zugang zu diesen verschiedenen energiereichen Spezies eröffnet ein breites Reaktivitätsspektrum. Trotz dieser Möglichkeiten ist SmI_2 kein unspezifisches Reduktionsmittel, denn seine starke

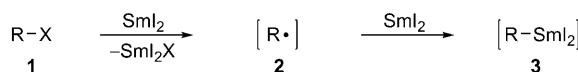
Aus dem Inhalt

1. Einleitung	7277
2. Barbier-Reaktion	7278
3. Radikal-Alken/Alkin-Reaktion	7280
4. Reformatsky- und Aldolareaktionen	7281
5. Carbonyl-Alken/Alkin- und verwandte Reaktionen	7282
6. Pinakolreaktion	7287
7. Fragmentierungen	7288
8. Eliminierungen	7289
9. Kaskadenreaktionen	7290
10. Zusammenfassung und Ausblick	7298

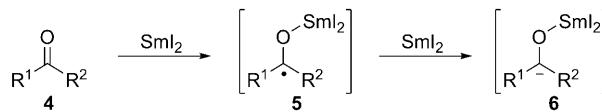
Reaktivität lässt sich durch sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen sehr genau abstimmen. Tatsächlich ist SmI_2 in der organischen Synthese besonders vielseitig, weil es vielfältige radikalische^[4] wie auch ionische Reaktionen selektiv zugänglich macht – manchmal sogar im Verlauf derselben Reaktion.^[5] Dank dieser wirksamen Kombination aus nutzbarer Reaktivität und abstimmbarer Selektivität findet SmI_2 breite Verwendung und ist eines der wichtigsten Ein-Elektronen-Reduktionsmittel in der Synthesechemie.

In diesem Aufsatz sollen die Leistungsfähigkeit und die Vielseitigkeit von SmI_2 anhand ausgewählter Beispiele für seine elegante Verwendung in der Totalsynthese erörtert werden – ein Thema, das in früheren Übersichten nicht vollständig behandelt wurde.^[2] Die hier vorgestellten Beispiele werden nach der Art der SmI_2 -vermittelten Reaktion in folgenden Gruppen zusammengefasst: Barbier-Reaktionen, Radikal-Alken/Alkin-Reaktionen, Reformatsky- und Aldolareaktionen, Carbonyl-Alken/Alkin-Reaktionen, Pinakolreaktionen sowie Fragmentierungen und Eliminierungen (Schema 2). Kaskadenreaktionen^[6] werden separat erörtert.

a) SmI₂-vermittelte Aktivierung von Alkylhalogeniden



b) SmI₂-vermittelte Aktivierung von Carbonylverbindungen



Schema 1. Allgemeine Mechanismen der SmI_2 -vermittelten Aktivierung von a) Alkylhalogeniden und b) Carbonylverbindungen.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, Dr. J. S. Chen

Department of Chemistry
und
The Skaggs Institute for Chemical Biology,
The Scripps Research Institute

10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469

E-Mail: kcn@scripps.edu
und

Department of Chemistry and Biochemistry,
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

Dabei entsprechen die in Schema 2 gezeigten Reaktionsklassen keineswegs allen nutzbaren Reaktionen von SmI_2 – so sind die Desoxygenierung von Epoxiden, die Spaltung von Heterocyclen, β - und 1,2-Eliminierungen sowie die Abspaltung von Schutzgruppen funktioneller N-haltiger Gruppierungen einige von vielen in Schema 2 nicht aufgeführten Reaktionen.

2. Barbier-Reaktion

Die Barbier-Reaktion (Schema 2a) ist die reduktive Addition eines Alkylhalogenids oder, seltener, eines Alkylsulfons an eine Carbonylgruppe.^[7] Sie unterscheidet sich von einer Grignard-Kupplung dadurch, dass das reaktive Halogenid und der Carbonyl-Kupplungspartner im selben Reaktionsgemisch vorliegen. Kagan et al. entdeckten 1977 die intramolekulare SmI_2 -vermittelte Barbier-Reaktion,^[11] und 1986 beschrieben Molander et al. die intramolekulare Variante.^[8] Anders als bei anderen häufig verwendeten Varianten der Barbier-Reaktion mit Metallen wie Magnesium, Lithium oder Zink findet die SmI_2 -vermittelte Reaktion in einem homogenen Reaktionsgemisch statt und verläuft oft mit ausgezeichneter Chemoselektivität. Ursprünglich nahm man an, dass die Reaktion über die Kupplung eines Alkyrradikals mit einem Ketylradikal verläuft,^[9] nach heutiger Ansicht soll an der SmI_2 -vermittelten inter- und intramolekularen Barbier-Reaktion jedoch eine Organosamarium-Zwischenstufe beteiligt sein, die durch zwei aufeinander folgende Ein-Elektronen-Reduktionen gebildet wird (siehe Schema 2a).^[10] Die Barbier-Reaktion gehört zu den am häufigsten verwendeten SmI_2 -vermittelten Reaktionen, und speziell die intra-

molekulare Variante ist zur Bildung fünf- bis achtgliedriger Carbocyclen weit verbreitet.

Matsuda et al. nutzten die intramolekulare SmI_2 -vermittelte Barbier-Reaktion zum Aufbau des präparativ anspruchsvollen Achtrings in ihrer Vinigrol-Modellverbindung **8** (Schema 3).^[11] Dabei wurde die fortgeschrittene Zwischenstufe **7** bei Raumtemperatur mit SmI_2 in Gegenwart von HMPA glatt und mit ausgezeichneter Ausbeute (98 %) zum Cyclisierungsprodukt **8** umgesetzt, ohne dass eine hohe Verdünnung oder langsame Zugabe erforderlich war. Die Verwendung von HMPA zur Steigerung des Reduktionspotentiells von SmI_2 war ausschlaggebend für den Erfolg dieser Umwandlung. Ohne HMPA wurde das gewünschte Produkt **8** in nur 15 % Ausbeute erhalten, während als Hauptprodukt der primäre Alkohol durch direkte Reduktion des Aldehyds **7** gebildet wurde. Die Reaktion verlief zwar bei Raumtemperatur am besten, aber selbst bei -78°C erfolgte ein glatter Ringschluss mit nur etwas niedrigerer Ausbeute. Dieser überraschend einfache Ringschluss zu einem Achtring wurde der Präferenz der Zwischenstufe **7** für die Konformation **9** zugeschrieben, wofür auch eine NMR-spektroskopische Analyse spricht. Die reagierenden funktionellen Gruppen nehmen in dieser Konformation axiale Positionen in der Sesselform eines Cyclohexans ein, um die anderenfalls auftretende, beträchtliche $\text{A}^{1,3}$ -Spannung zu vermeiden, und sind daher in enger Nachbarschaft präorganisiert.

Carroll und Little nutzten in ihrer recht kurzen Synthese des Phorbolsystems **11** zwei SmI_2 -vermittelte Umwandlungen (Schema 4).^[12] Auf ihre erste Verwendung von SmI_2 in dieser Synthese wird später eingegangen (siehe Schema 18), die zweite Anwendung ist in Schema 4 gezeigt. Darin geht das Iodid **10** eine SmI_2 -vermittelte Barbier-Cyclisierung zum



K. C. Nicolaou, geboren in Zypern und ausgebildet in England und den USA, hat derzeit am Department of Chemistry am Scripps Research Institute den Darlene Shiley Chair in Chemistry und das Aline W. and L. S. Skaggs Professorship in Chemical Biology inne. Er ist außerdem Distinguished Professor of Chemistry an der University of California, San Diego. Seine Arbeiten zur chemischen Synthese sind die in zahlreichen Veröffentlichungen und Patenten beschrieben. Gemeinsam mit Erik J. Sorensen, Scott A. Snyder und Tamsyn Montagnon hat er die Bücher „Classics in Total Synthesis I and II“ bzw. „Molecules that Changed the World“ verfasst.

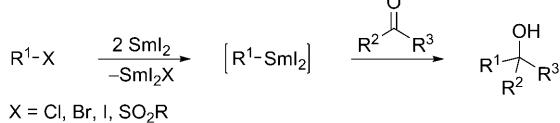


Jason S. Chen wurde 1979 in Taipei (Taiwan) geboren. 2001 erhielt er seinen A.B. und A.M. von der Harvard University, wo er unter der Anleitung von Professor Matthew D. Shair arbeitete. Nach zweijähriger Tätigkeit bei Enanta Pharmaceuticals, wo er Cyclosporin-A-Analoga untersuchte, wechselte er 2003 in die Arbeitsgruppe von Professor K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute. Er war National Defense Science and Engineering Graduate Fellow und promovierte 2008 über die Totalsynthese und biologische Untersuchung von Uncialamycin. Derzeit ist er Research Associate bei Professor Nicolaou.

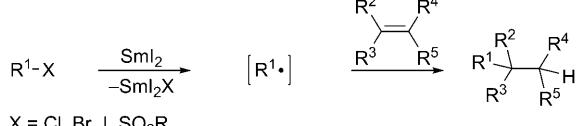


Shelby P. Ellery wurde 1984 in Wausau (USA) geboren. 2006 erhielt sie ihren B.S. in Chemie vom Cedar Crest College, wo sie unter der Anleitung von Professor John Griswold forschte. Sie promoviert derzeit am Scripps Research Institute bei Professor K. C. Nicolaou, wo sie sich mit der Totalsynthese und neuen Synthesemethoden beschäftigt. Sie ist Inhaber eines Novartis Graduate Fellowship in organischer Synthese.

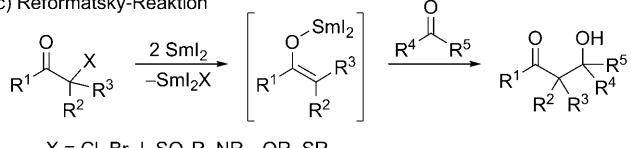
a) Barbier-Reaktion



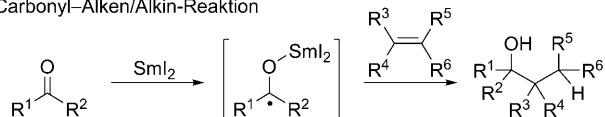
b) Radikal-Alken/Alkin-Reaktion



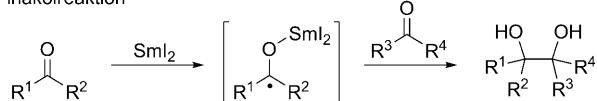
c) Reformatsky-Reaktion



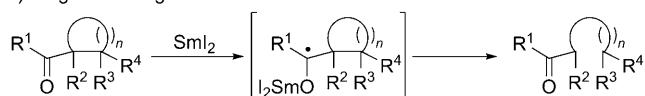
d) Carbonyl-Alken/Alkin-Reaktion



e) Pinakolreaktion



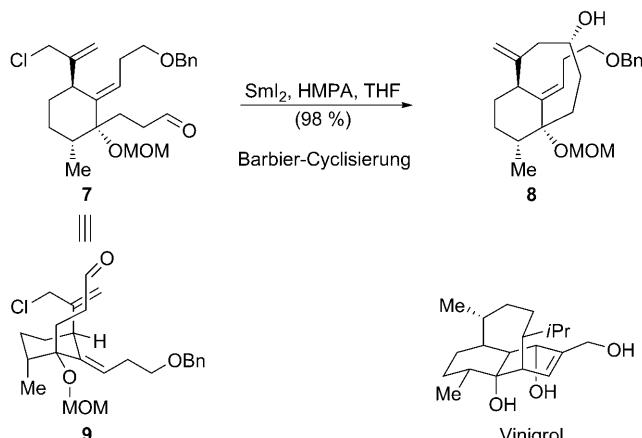
f) Fragmentierung



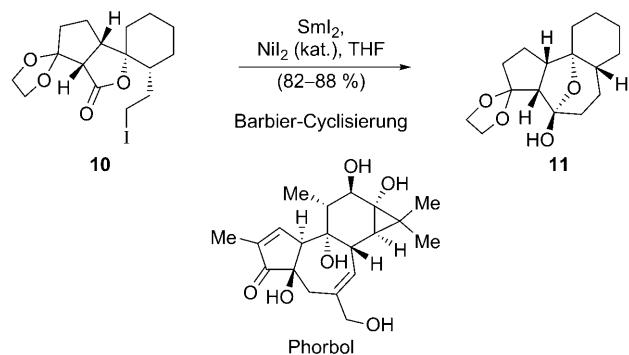
g) Eliminierung



Schema 2. Einige repräsentative Sml₂-vermittelte Umwandlungen.



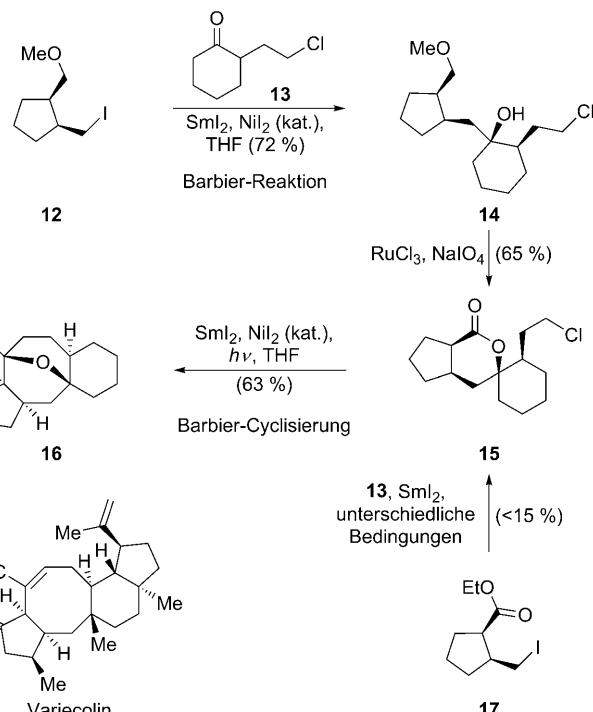
Schema 3. Bildung des Achtrings der Vinigrol-Modellverbindung **8** durch eine Barbier-Cyclisierung (Matsuda et al., 1997).^[11]



Schema 4. Aufbau des Phorbolsystems **11** durch eine Barbier-Cyclisierung (Carroll und Little, 2000).^[12]

Halbketal **11** ein, das anfangs in nur 43–68 % Ausbeute erhalten wurde. In einer zuerst von Kagan et al. beschriebenen Modifizierung der Sml₂-vermittelten Barbier-Reaktion^[13] wurden durch Zugabe katalytischer Mengen NiI₂ aber eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit und eine bessere Effizienz erzielt, sodass die Phorbol-Modellverbindung **11** schließlich in 82–88 % Ausbeute anfiel. NiI₂ und andere Übergangsmetallsalze haben als Katalysatoren für Sml₂-vermittelte Reaktionen zwar breite Anwendung gefunden, allerdings muss in diesen Fällen die Ursache für die Verbesserungen der Reaktionsgeschwindigkeit und -effizienz noch geklärt werden.

Ein anspruchsvolleres Beispiel für eine Sml₂-vermittelte Barbier-Reaktion in der Totalsynthese bietet die Synthese der Variecolin-Modellverbindung **16** durch Molander et al. (Schema 5).^[14] Die Reaktionssequenz enthält inter- wie auch



Schema 5. Synthese der Variecolin-Modellverbindung **16** durch Halogen-selektive Barbier-Reaktionen (Molander et al., 2001).^[14]

intramolekulare Barbier-Reaktionen und nutzt die unterschiedliche Reaktivität von SmI_2 gegenüber Alkyliodiden und Alkylchloriden. Die direkte Barbier-Kupplung des Iodesters **17** mit dem Chlorketon **13** lieferte das gewünschte Kupplungsprodukt **15** unter allen untersuchten Reaktionsbedingungen in <15% Ausbeute. Der Grund für diese niedrige Ausbeute ist vermutlich ein intramolekularer Angriff der aus dem primären Iodid gebildeten Organosamarium-Zwischenstufe auf die Estergruppe von **17**, wobei eine Cyclobutanon-Zwischenstufe entsteht, die über verschiedene Reaktionspfade zerfallen kann. Daher wurde anstelle von **17** das Methoxyiodid **12** eingesetzt, dessen NiI_2 -katalysierte Barbier-Reaktion mit der stöchiometrischen Menge SmI_2 ^[13] in guter Ausbeute (72%) den tertiären Alkohol **14** lieferte. (Das Produkt wurde als 1:1-Diastereomerengemisch isoliert, weil das Keton **13** als Racemat eingesetzt wurde.) Das primäre Chlorid in **13** wurde bei dieser Umsetzung nicht angegriffen und brauchte daher nicht geschützt werden. Der Methylether von **14** wurde anschließend nach der Sharpless-Methode (RuCl_3 , NaIO_4) oxidiert und ergab nach spontaner Lactonierung den Spirocyclus **15** in 65% Ausbeute. Eine photoaktivierte^[15] SmI_2 -vermittelte Barbier-Cyclisierung führte schließlich in 63% Ausbeute zum Achtring in **16**. Dieses Beispiel veranschaulicht einige der vielen Möglichkeiten, durch Anpassung des Substrats und der Reaktionsbedingungen das gewünschte Ergebnis zu erhalten.

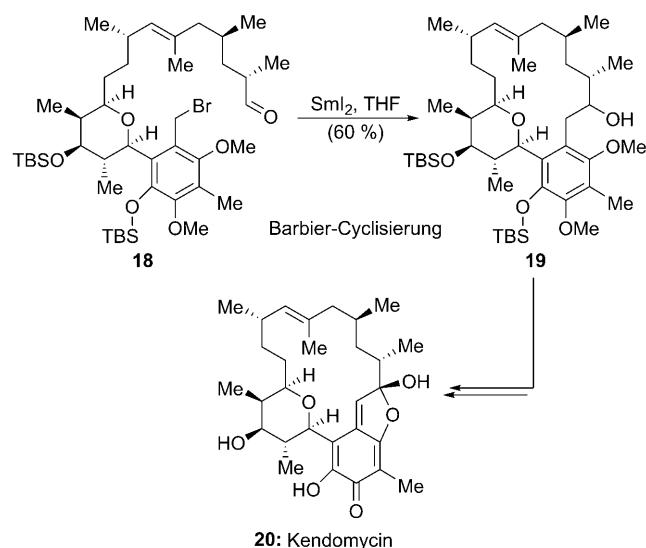
Die SmI_2 -vermittelte Barbier-Cyclisierung wird zwar meistens zum Aufbau kleiner und mittlerer Ringe genutzt, doch Lowe und Panek beschrieben kürzlich eine Totalsynthese von Kendomycin (**20**; Schema 6), in der diese Reaktion erstmals in der Naturstoffsynthese zum Schließen eines Makrocyclus herangezogen wurde.^[16] Die Umsetzung der fortgeschrittenen Zwischenstufe **18** mit einer verdünnten Lösung von frisch hergestelltem SmI_2 bei Raumtemperatur verlief unter glatter Cyclisierung in 60% Ausbeute zum gewünschten Produkt **19**. Dieses wurde zwar als einzelnes Stereoisomer gebildet, aber die Konfiguration des Alkohols war ohne Be-

deutung (und blieb unbestimmt), weil dieser im Verlauf der weiteren Umsetzung zu Kendomycin (**20**) zu einer Carbonylgruppe oxidiert wurde.

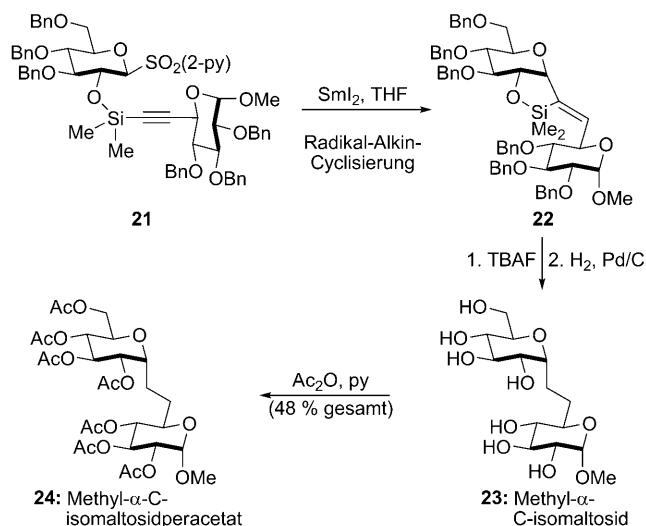
3. Radikal-Alken/Alkin-Reaktion

Bei der SmI_2 -vermittelten Radikal-Alken/Alkin-Reaktion (Schema 2b) entsteht durch die Ein-Elektronen-Reduktion eines Halogenids oder Sulfons zunächst eine radikalische Zwischenstufe, die anschließend unter Addition mit einem Alken oder Alkin reagiert. Das erste Beispiel für diese Umwandlung haben Kagan et al. 1981 im Zusammenhang mit einer Untersuchung über den Wirkmechanismus von SmI_2 beschrieben.^[9] Wie andere radikalische Methoden zur C-C-Verknüpfung^[4] auch, ist die SmI_2 -vermittelte Variante am besten zum Aufbau von Fünfringen geeignet und kann mit aktivierten^[17] oder nicht aktivierten Alkenen und Alkinen durchgeführt werden. Da diese Verwendung von SmI_2 recht ungewöhnlich ist, wird in diesem Abschnitt nur auf ein Beispiel eingegangen; weitere Umsetzungen dieser Art finden sich jedoch als Teil der Kaskadenreaktionen (siehe Abschnitt 9). SmI_2 bietet einige Vorteile gegenüber weiter verbreiteten Reagentien wie $n\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$, darunter die geringere Toxizität und die leichtere Abtrennung von Reagensnebenprodukten, was bei der Synthese bestimmter Feinchemikalien von Nutzen sein kann.

Beau, Skrydstrup et al. berichteten über die Verwendung von SmI_2 als einer Alternative zu den häufiger verwendeten Zinnhydriden beim Aufbau von C-Glycosiden.^[18] Nach einer von Stork et al. entwickelten,^[19] modifizierten Methode wurden die beiden Glycosideinheiten wie in **21** über eine temporäre Siliciumgruppe verknüpft (Schema 7). Im Verlauf dieser Arbeit stellte sich heraus, dass bei Verwendung einer 2-Pyridinylsulfonylgruppe anstelle des gebräuchlicheren Phenylsulfonylrestes keine Zugabe von HMPA erforderlich ist. Vorher hatten hingegen nur geminale Bissulfone mit SmI_2 in



Schema 6. Barbier-Makrocyclisierung bei einer Totalsynthese von Kendomycin (**20**; Lowe und Panek, 2008).^[16]

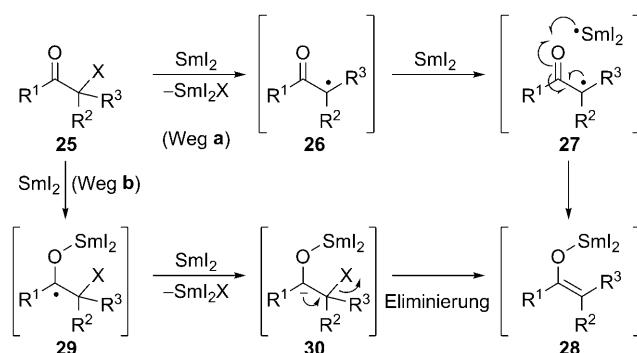


Schema 7. Anwendung einer Radikal-Alkin-Cyclisierung bei der Synthese von Methyl- α -C-Isomaltosid (**23**) und seinem Peracetat (**24**; Beau, Skrydstrup et al., 1994).^[18]

Abwesenheit von HMPA umgesetzt werden können.^[20] Die siliciumverknüpfte Zwischenstufe **21** mit einer 2-Pyridinylsulfonylgruppe reagierte mit SmI_2 ohne HMPA-Zusatz in einer 5-exo-dig-Cyclisierung zum Vinylsilan **22**. Durch Spaltung der temporären Siliciumbrücke (TBAF) und Hydrierung (H_2 , Pd/C) mit gleichzeitiger Hydrogenolyse der Benzylether wurde Methyl- α -C-isomaltosid (**23**) erhalten, das zum Schluss als leichter zu reinigendes peracetyliertes Disaccharid **24** geschützt wurde (Ac_2O , py). Die Gesamtausbeute betrug gute 48% bezogen auf **21**. Dies ist das erste Beispiel für eine stereoselektive Disaccharidsynthese durch radikalische 5-exo-dig-Cyclisierung.

4. Reformatsky- und Aldolreaktionen

Die von Kagan et al. 1977 erstmals nachgewiesene^[1] SmI_2 -vermittelte Reformatsky-Reaktion^[21] verläuft zunächst unter reduktiver Abspaltung eines Heteroatomsubstituenten vicinal zu einer Carbonylgruppe, wobei ein Sm^{III} -Enolat entsteht, das anschließend mit einer Carbonylgruppe eine Aldolreaktion eingeht (Schema 2c). Je nach Art der ursprünglichen funktionellen Gruppe gibt es zwei mögliche Mechanismen für die Bildung des intermediären Sm^{III} -Enolats.^[22] Wenn die Ausgangsverbindung (**25**; Schema 8) in α -Stellung zur Car-

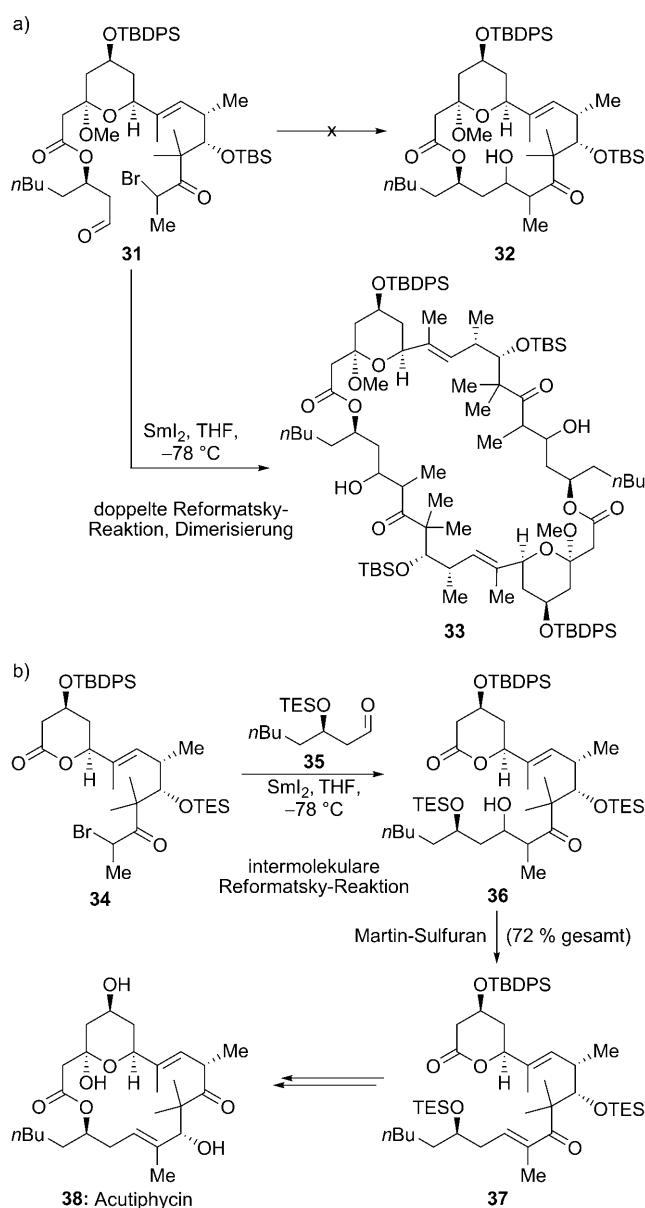


Schema 8. Zwei mögliche Bildungsmechanismen des Sm^{III} -Enolats.

bonyl- oder Carboxygruppe eine funktionelle Gruppe trägt, die sich direkt reduktiv abspalten lässt, beispielsweise ein Halogenid oder ein Sulfon, dann könnte SmI_2 eine Ein-Elektronen-Reduktion unter Bildung des stabilisierten Radikals **26** induzieren (Weg a, Schema 8). Die nachfolgende Reduktion (siehe **27**) liefert dann ein Sm^{III} -Enolat **28** mit einer Sauerstoff-Samarium-Bindung. Ist die vicinale Gruppe dagegen reduktiv stabil, verläuft die Reaktion zunächst unter Bildung eines Ketylradikals **29** (Weg b, Schema 8), das anschließend in einer zweiten Reduktion das Carbanion **30** bildet. Durch spontane Eliminierung der vicinalen Gruppe entsteht schließlich das Sm^{III} -Enolat **28**. Auf die intermolekulare Reaktion wird wegen der vielen möglichen Nebenreaktionen nur selten zurückgegriffen. Dagegen liefert die intramolekulare Variante im Allgemeinen hohe Ausbeuten und Stereoselektivitäten, was vermutlich auf die Chelatbildung des Sm^{III} -Ions mit den beiden reagierenden funktionellen

Gruppen zurückzuführen ist. Auch wenn die SmI_2 -vermittelte Reformatsky-Reaktion nicht so verbreitet ist wie herkömmliche Aldolreaktionen, ist sie ein herausragendes Merkmal mehrerer Totalsynthesen, darunter auch solcher, bei denen die Zink-vermittelte Variante nicht zum gewünschten Produkt führte.

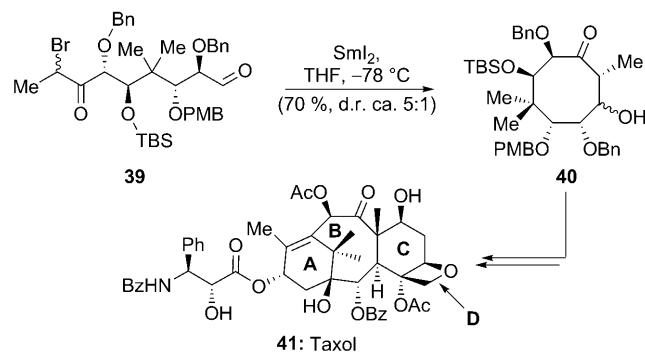
Gemäß Moslins und Jamisons ursprünglicher Strategie zur Synthese von Acutiphycin (**38**; Schema 9b)^[23] sollte der makrocyclische Ring des Moleküls in einer späten Synthese-Phase durch eine intramolekulare Reformatsky-Reaktion geschlossen werden. Bei langsamer Zugabe des α -Bromketons **31** zu einer verdünnten Lösung von SmI_2 wurde jedoch nicht wie erwartet der monomere Makrocyclus **32** erhalten,



Schema 9. a) Eine unerwartete intermolekulare Reformatsky-Reaktion/Dimerisierung und b) eine bei der Totalsynthese von Acutiphycin (**38**) genutzte intermolekulare Reformatsky-Reaktion (Moslin und Jamison, 2006).^[23]

sondern das dimere Produkt **33** (Schema 9a). Obwohl bei intramolekularen Reformatsky-Reaktionen die Bildung mittlerer und großer Carbocyclen gegenüber einer Dimerisierung bevorzugt ist,^[24] überwog in diesem Fall offenbar die Dimerisierung. Dies ist auf verschiedene sterische Wechselwirkungen, besonders an der geminalen Dimethylgruppe, zurückzuführen, die in die gleiche Richtung wirken und die Geschwindigkeit der konkurrierenden Cyclisierung verringern. Die überarbeitete Strategie (Schema 9b) richtete sich auf das Enon **37** als Syntheseziel. Allerdings erwiesen sich herkömmliche Methoden zur Kupplung der Bausteine **34** und **35** (oder ihrer Derivate) als erfolglos. So begünstigte eine basenvermittelte Aldolreaktion die Reaktion am Lactonring von **34**, und Versuche einer Mukaiyama-Aldolreaktion, einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinition oder einer Zink-vermittelten Reformatsky-Reaktion ergaben lediglich nicht umgesetztes Ausgangsmaterial. Angeregt durch die fröhre unerwünschte Dimerisierung (Schema 9a) planten Moslin und Jamison eine intermolekulare SmI₂-vermittelte Reformatsky-Reaktion zur Verknüpfung der Synthesebausteine. Tatsächlich reagierten das α -Bromketon **34** und der Aldehyd **35** in Gegenwart von SmI₂ bei -78°C glatt zum erwarteten Produkt **36**, dessen Dehydratation (Martin-Sulfuran)^[25] das gewünschte Enon **37** in 72% Gesamtausbeute über beide Stufen lieferte. **37** konnte anschließend in synthetisches Acutiphycin (**38**) überführt werden.

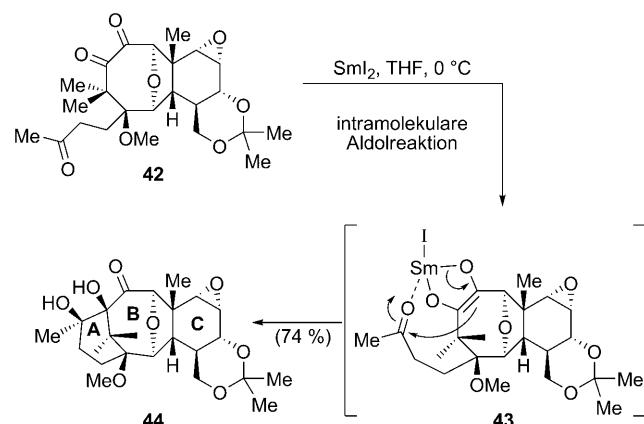
Eine weitere interessante Anwendung der Reformatsky-Reaktion findet sich bei der Totalsynthese von Taxol (**41**; Schema 10) durch Mukaiyama und Mitarbeiter.^[26] Diese



Schema 10. Eine bei der Totalsynthese von Taxol (**41**) zur Bildung des B-Rings **40** verwendete intramolekulare Reformatsky-Reaktion (Mukaiyama et al., 1997).^[26]

synthetisierten zunächst die hoch substituierte B-Ring-Vorstufe **39** als Gemisch der Bromepimere, wobei das Vorliegen als Epimere bedeutungslos für den weiteren Verlauf der Synthese war. Eine intramolekulare SmI₂-vermittelte Reformatsky-Reaktion lieferte anschließend das hoch substituierte Cyclooctan **40** in 70% Ausbeute als ca. 5:1-Gemisch der Epimere an der neu entstandenen sekundären Hydroxygruppe. Die hohe Effizienz dieser Umsetzung ist angesichts des hoch funktionalisierten Produkts und der allgemein schwierigen Synthese von achtgliedrigen Carbocyclen beeindruckend. **40** war ein entscheidender Baustein in Mukaiyamas Totalsynthese von Taxol (**41**).

Auch Arseniyadis et al. nutzten eine SmI₂-vermittelte Aldolreaktion zur Synthese einer Modellverbindung für das ABC-Ringsystem von Taxol (**44**; Schema 11).^[27] Dabei führte



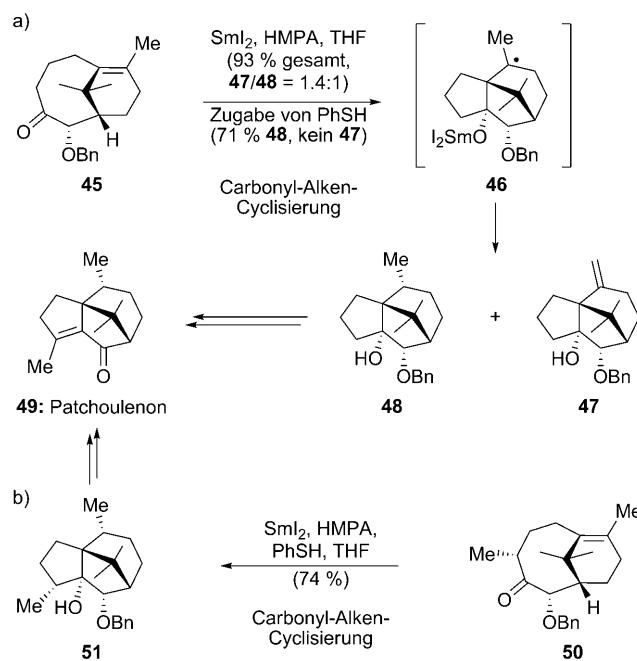
Schema 11. Bildung des A-Rings in der Taxol-ABC-Modellverbindung **44** durch eine Aldolreaktion (Arseniyadis et al., 2005).^[27]

die Umsetzung des α -Diketons **42** mit SmI₂ rasch zum Sm^{III}-Endiolat **43**,^[28] dessen intramolekulare Aldolreaktion das Diol **44** in 74% Ausbeute lieferte. Man nimmt an, dass der stereochemische Verlauf der Reaktion auf die Bildung eines Chelats zwischen dem Methylketon von **43** und dem Samarium-Gegenion zurückzuführen ist.

5. Carbonyl-Alken/Alkin- und verwandte Reaktionen

Die Carbonyl-Alken/Alkin-Reaktion ist die wohl wichtigste SmI₂-vermittelte Reaktion in der Totalsynthese. Dabei wird die Carbonylgruppe zunächst zu einem Ketylradikal reduziert, das anschließend einen ungesättigten Reaktionspartner angreift (Schema 2d). Molander et al. haben die Ketyl-Alken-Kupplung zuerst beschrieben,^[29] und Varianten dieser Reaktion wurden in vielen Laboratorien untersucht. Ebenso wie die Radikal-Alken/Alkin-Reaktion lässt sich auch die Carbonyl-Alken/Alkin-Reaktion mit aktivierten^[30] und nicht aktivierten Alkenen und Alkinen durchführen. Wenn der Alken/Alkin-Reaktionspartner Teil einer α,β -ungesättigten Carbonyleinheit ist, können andere Reaktionswege wirksam sein, beispielsweise die reduktive Enolatbildung aus dem α,β -ungesättigten System mit nachfolgender Aldolkupplung.^[31] Am häufigsten sind intramolekulare Cyclisierungen zu vier- bis achtgliedrigen Ringen, aber inter- und intramolekulare Varianten werden gleichermaßen routinemäßig eingesetzt. Wir werden einige innovative Anwendungen dieser Reaktionsklasse auf die Synthese unterschiedlich komplizierter Zielverbindungen genauer besprechen, da aber eine Auswahl aus zahlreichen Beispielen getroffen werden musste, kann unserer Überblick zwangsläufig nur einen begrenzten Bereich behandeln.

Banwell et al. begannen den Aufbau von Patchoulenon (**49**; Schema 12a)^[32] mit einer anionenbeschleunigten Oxy-



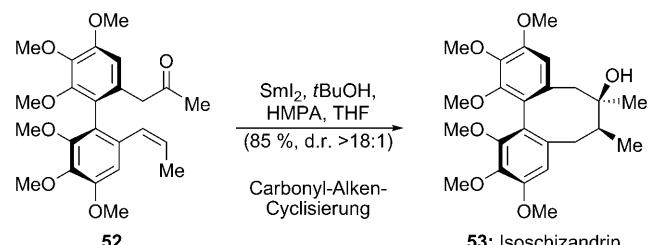
Schema 12. Carbonyl-Alken-Cyclisierungen bei Totalsynthesen von Patchoulenon (**49**) der a) ersten und b) zweiten Generation (Banwell et al., 1998).^[32]

Cope-Umlagerung zum verbrückten Bicyclus **45**. Dieser diente als Substrat für eine säurekatalysierte Prins-Reaktion, die in hoher Ausbeute zum tricyclischen Patchoulenongerüst führte. Da diese Reaktionssequenz zwar recht effizient verlief, zum Abschluss der Synthese aber eine schwierige Hydrierung erforderte, suchte man nach alternativen Synthesestrategien. So untersuchten die Autoren insbesondere eine SmI₂-vermittelte Carbonyl-Alken-Reaktion (eine reduktive Methode) als möglichen Ersatz für die Prins-Reaktion (ein redoxneutraler Vorgang), weil sie hofften, damit die schwierige Hydrierung umgehen zu können. Dieser Syntheseweg verlief zunächst recht enttäuschend: So wurden durch Umsetzung von **45** mit SmI₂ und HMPA die beiden Produkte **47** und **48** mit dem gewünschten tricyclischen Gerüst zwar in 93 % Gesamtausbeute erhalten, aber die Reaktion lieferte ein 1.4:1-Verhältnis des Alkenprodukts **47** (das den kritischen Hydrierungsschritt erfordert) und des gewünschten Reduktionsproduktes **48**. Offenbar hatten die Bildung des Ketylradikals und der nachfolgende Ringschluss zum tertiären Radikal **46** geführt, das unter den Reaktionsbedingungen disproportionierte und daher das Alken **47** und das gewünschte Produkt **48** in ähnlichen Mengen ergab. Unter Berücksichtigung dieser mechanistischen Erklärung wurde PhSH als Wasserstoffradikaldonor zugegeben, und tatsächlich entstand durch diese einfache Modifizierung ausschließlich das reduzierte Produkt **48** in 71 % Ausbeute.

Zwar konnte das Produkt **48** auf diese Weise in Patchoulenon (**49**) überführt werden, allerdings ließen sich die abschließenden Stufen der Syntheseroute mit einer weiteren Verbesserung noch vereinfachen. So wurde die bicyclische Zwischenstufe **50**, die sich von **45** durch das Vorliegen einer zusätzlichen Methylgruppe unterscheidet, auf dieselbe Weise

in einer durch SmI₂ und PhSH vermittelten Carbonyl-Alken-Reaktion mit 74 % Ausbeute zum Produkt **51** umgesetzt (Schema 12b). Die Vollendung dieser Patchoulenon-Synthese der zweiten Generation erforderte nur noch die Spaltung der Benzylether sowie eine Oxidation und Dehydratation.

Die Arbeitsgruppe von Molander nutzte eine 8-*endo-trig*-Carbonyl-Alken-Cyclisierung in der letzten Stufe ihrer Totalsynthese von Isoschizandrin (**53**; Schema 13).^[33] Hierzu

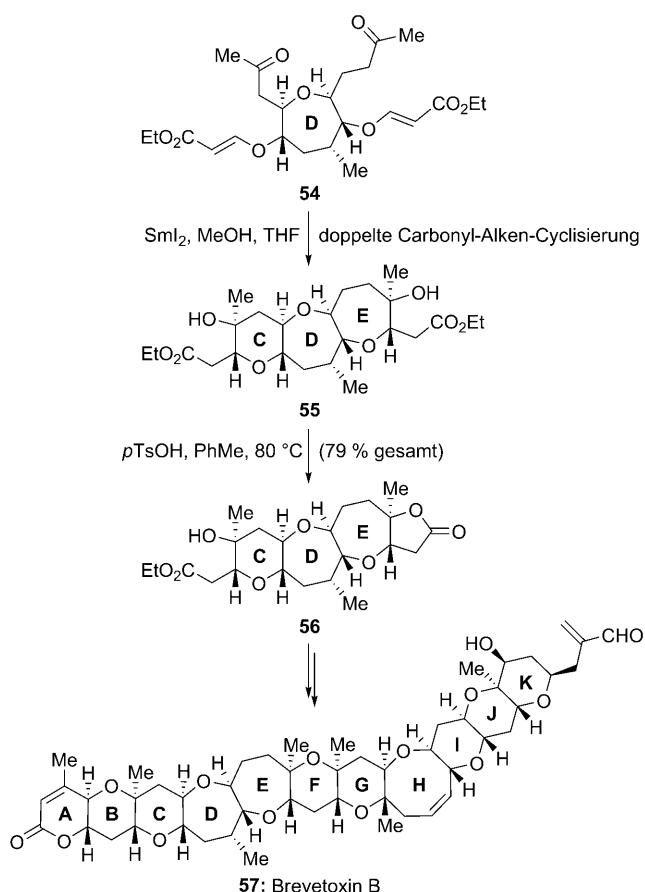


Schema 13. Eine Carbonyl-Alken-Cyclisierung zur Vollendung der Totalsynthese von Isoschizandrin (**53**; Molander et al., 2003).^[33]

wurde die letzte Zwischenstufe, die optisch aktive Biarylverbindung **52**, mit SmI₂ in Gegenwart von tBuOH und HMPA zu **53** umgesetzt, das in 85 % Ausbeute als ein >18:1-Gemisch der Diastereomere erhalten wurde. Man nimmt an, dass die Biaryleinheit den Ringschluss erleichtert, indem sie einerseits den SOMO-LUMO-Energieabstand verringert und andererseits durch Präorganisation von mindestens vier Kohlenstoffatomen in der benötigten Konformation den Entropieaufwand für den Ringschluss senkt. Die bemerkenswerte Stereokontrolle bei dieser Reaktion geht auf drei Faktoren zurück:

1. Dibenzocyclooctadiensysteme nehmen normalerweise die Twist-Boot-Sessel- oder die Twist-Boot-Konformation ein, aber das Vorliegen eines Z-Alkens verhindert die Twist-Boot-ähnliche Konformation in der Vorstufe und bestimmt damit effizient die relative Konfiguration am Me-thinstereozentrum.
2. Der sterische Anspruch der gebundenen HMPA-Liganden zwingt das Sm^{III}-Ion in eine pseudoäquatoriale Position und legt damit die relative Konfiguration am neu gebildeten quartären Zentrum fest.
3. Schließlich erzwingt die vorgegebene absolute Konfiguration des Biarylsystems eine Annäherung des Ketons an das Alken von oben, womit die absolute Konfiguration von **53** festgelegt ist.

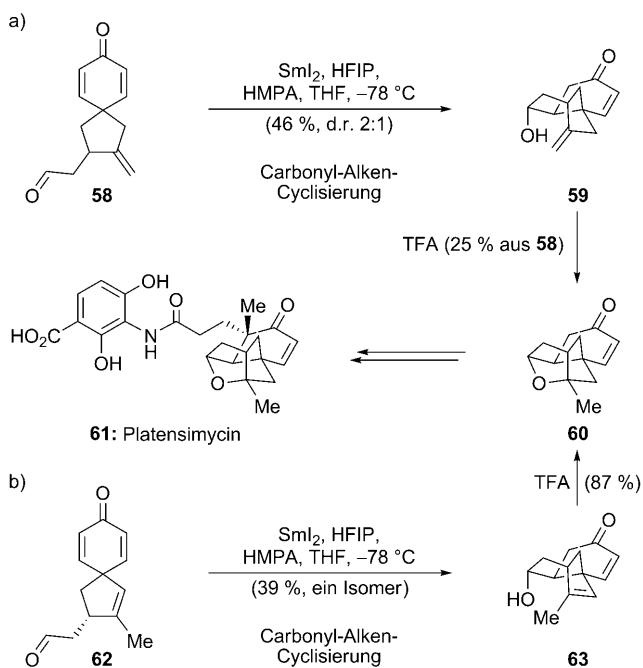
Nakata et al. berichteten 1999 über den effizienten und stereoselektiven Aufbau eines *trans*-kondensierten Poly-tetrahydropyrans, eines häufigen Strukturmotivs mariner Polyether-Naturstoffe, durch SmI₂-vermittelte Cyclisierung zwischen einer Carbonylgruppe und einem α,β -ungesättigten Ester.^[34] Diese nützliche Methode wurde wenig später auf die Synthese *trans*-kondensierter cyclischer Ether anderer Größen ausgedehnt,^[35] und mehrere Arbeitsgruppen verwendeten sie für die Totalsynthese vieler Naturstoffe, darunter die marinen Polyetherverbindungen Gambierol,^[36] Brevetoxin B (**57**; Schema 14)^[37] und Brevinal.^[38] Nakata



Schema 14. Doppelte Carbonyl-Alken-Cyclisierung bei der Totalsynthese von Brevetoxin B (57; Nakata et al., 2004).^[37]

et al. nutzten die SmI_2 -vermittelte Cycloetherbildung bei der Synthese von Brevetoxin B (57) zum Aufbau von vier Ringen;^[37] ein Beispiel hierfür zeigt Schema 14. Durch Umsetzung des D-Rings 54 mit SmI_2 in Gegenwart von MeOH wurden gleichzeitig die sechs- und siebengliedrigen Cycloether gebildet (die Ringe C bzw. E), wodurch die tricyclische Zwischenstufe 55 in hoher Ausbeute und vollständig stereokontrolliert erhalten wurde. Obwohl die Tatsache, dass die funktionellen Gruppen an den Ringen C und E fast identisch sind, eine chemoselektive Folgereaktion hätte erschweren können, verlief die Umsetzung mit $p\text{TsOH}$ unter selektiver Lactonisierung und mit guter Gesamtausbeute (79 % über zwei Stufen) zum Tetracyclus 56. Diese Verbindung war ein wichtiger Synthesebaustein in der Synthese von Brevetoxin B (57) durch Nakata et al.

Die erste Synthese des 2006 von Nicolaou et al. entdeckten (\pm)-Platensimycins [(\pm) -61; Schema 15 a] nutzt die intramolekulare Cyclisierung eines Aldehyds an ein Enon.^[39] Dabei reagierte der spirocyclische Aldehyd 58 mit SmI_2 in Gegenwart von HFIP und HMPA zum tricyclischen Produkt 59, das in 46 % Ausbeute als 2:1-Epimerengemisch an der neu gebildeten Hydroxygruppe erhalten wurde. HFIP wird in SmI_2 -vermittelten Reaktionen normalerweise nicht verwendet, in diesem Fall war es aber notwendig, um eine ausreichende Ausbeute an 59 zu erzielen. Der Grund hierfür wird in der höheren Acidität ($\text{p}K_s = 9.3$) von HFIP im Vergleich zu

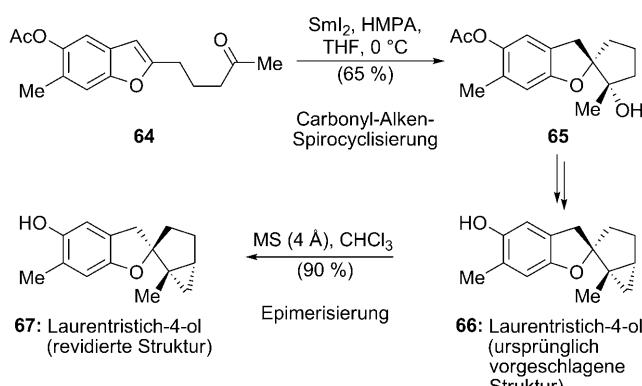


Schema 15. Carbonyl-Alken-Cyclisierungen bei der a) racemischen und b) enantioselektiven Totalsynthese von Platensimycin (61; Nicolaou et al., 2006, 2007).^[39,40]

denjenigen häufiger verwendeter Protonenquellen (z.B. MeOH oder $t\text{BuOH}$) und der daraus resultierenden erhöhten Aktivierung des Dienonsystems in 58 gesehen. Die Umsetzung des Tricyclus 59 mit TFA lieferte unter intramolekularer Veretherung in 25 % Gesamtausbeute bezogen auf 58 das Platensimycingerüst (60), aus dem über eine kurze Reaktionssequenz (\pm)-Platensimycin [(\pm) -61] erhalten wurde.

In einer der beiden von Nicolaou et al. wenig später beschriebenen asymmetrischen Synthesen^[40] lieferte ein ähnlicher SmI_2 -vermittelter Ringschluss des Dienons 62 (Schema 15 b), das sich von 58 nur in der Umstellung einer Alkenylgruppe unterscheidet, interessanterweise das gewünschte Produkt 63 in 39 % Ausbeute als einzelnes Stereoisomer. Wie zuvor führte der TFA-gestützte Ringschluss zu 60 und damit zu Platensimycin (61), das nun aber in optisch aktiver Form erhalten wurde. Diese Änderung der Stereoselektivität, die vermutlich auf geringen Konformationsunterschieden zwischen den Substraten 58 und 62 beruht, deutet auf die potentiell wechselhafte Stereokontrolle bei diesen Reaktionen hin und zeigt, dass gründliche Untersuchungen notwendig sind, um das optimale Substrat und die am besten geeigneten Reaktionsbedingungen herauszufinden.

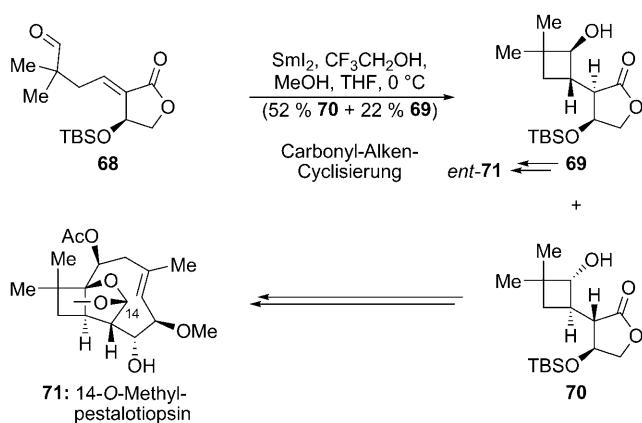
Li et al. entwickelten eine Methode zur stereoselektiven Bildung von 1-Oxaspiro[4.4]nonanen und verwendeten sie bei ihrer Totalsynthese von Laurentristich-4-ol (67; Schema 16).^[41] Dabei ergab die Umsetzung des Benzofurans 64 mit SmI_2 und HMPA den Spirocyclus 65 als einziges Stereoisomer in 65 % Ausbeute. Anschließende Cyclopropanierung und Acetatspaltung lieferten die Verbindung 66 mit der ursprünglich für Laurentristich-4-ol vorgeschlagenen Struktur. Allerdings passte das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Substanz nicht zu den veröffentlichten Daten, und zudem isomerisierte



Schema 16. Carbonyl-Alken-Cyclisierung bei der Totalsynthese und Strukturberichtigung von Laurentristich-4-ol (**67**; Li et al., 2008).^[41]

die in Chloroform gelöste Verbindung langsam. Bei dieser Isomerisierung entstand das Epimer **67**, das sich als identisch mit natürlichem Laurentristich-4-ol erwies. Die Epimerisierung verläuft wahrscheinlich über ein unbeständiges benzylisches Carbokation und lässt sich durch Zugabe eines 4-Å-Molekulsiebes beschleunigen.

Bei ihrer Totalsynthese der beiden Enantiomere von 14-O-Methylpestalotiopsin A (**71**; Schema 17) nutzten Procter et al. eine Carbonyl-Alken-Cyclisierung.^[42] So wurden durch

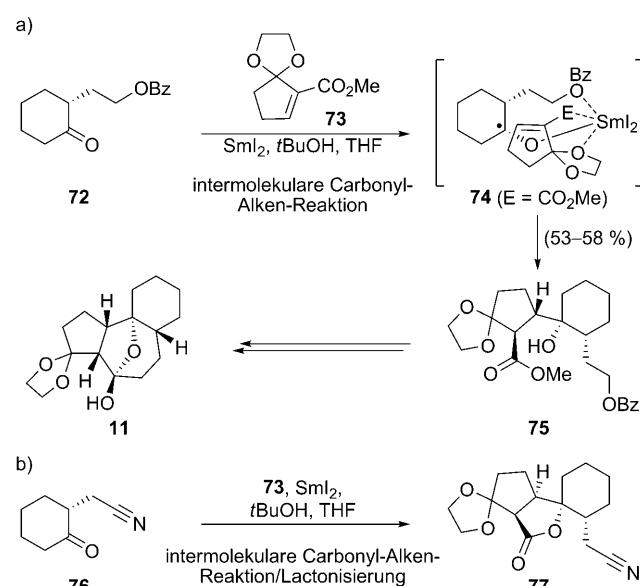


Schema 17. Synthese der beiden Enantiomere von 14-O-Methylpestalotiopsin (**71**) über eine Carbonyl-Alken-Cyclisierung (Procter et al., 2001, 2008).^[42]

SmI_2 -vermittelte Cyclisierung des Aldehyds **68** in einem THF/MeOH/ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ -Gemisch das Cyclobutanderivat **70** und sein Stereoisomer **69** in 52 bzw. 22 % Ausbeute erhalten. Die Verwendung von $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ war entscheidend für den Erfolg dieser Umsetzung, denn ohne dieses Cosolvans betrug die Ausbeute an **70** nur 25 %. Dieser Effekt wurde darauf zurückgeführt, dass $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ das Reduktionspotential von SmI_2 abschwächen kann und wegen seiner höheren Acidität die zu den Produkten gehörenden Enolate rasch abfängt und so die Bildung von Nebenprodukten durch Eliminierung verhindert. Da die absolute Konfiguration von natürlichem Pestalotiopsin A zu Beginn dieser Arbeit noch nicht bekannt

war, sah man in der Bildung der Diastereomere **69** und **70** die Möglichkeit, beide Antipoden der Pestalotiopsinstruktur aus derselben Ausgangsverbindung zugänglich zu machen. Tatsächlich wurde **70** weiter zu 14-O-Methylpestalotiopsin A (**71**) und **69** zu dessen Enantiomer (*ent*-**71**) umgesetzt. Bisher ist es allerdings nicht gelungen, das gemischte Methylacetal an C-14 zu spalten, das nach dem oben erwähnten SmI_2 -vermittelten Ringschluss eingeführt wurde.

Die abschließende Stufe der Synthese des Phorbolsystems **11** durch Carroll und Little wurde bereits in Abschnitt 2 besprochen (siehe Schema 4),^[12] wir kommen nun aber auf eine frühere Stufe dieser Synthese zurück, in der eine intermolekulare Carbonyl-Alken-Addition verwendet wird. Dabei wurden das Cyclohexanon **72** und der α,β -ungesättigte Ester **73** in Gegenwart von SmI_2 zum Hydroxyester **75** verknüpft, der in 53–58 % Ausbeute als einzelnes Stereoisomer erhalten wurde (Schema 18a). Man nimmt an, dass die ausschließliche

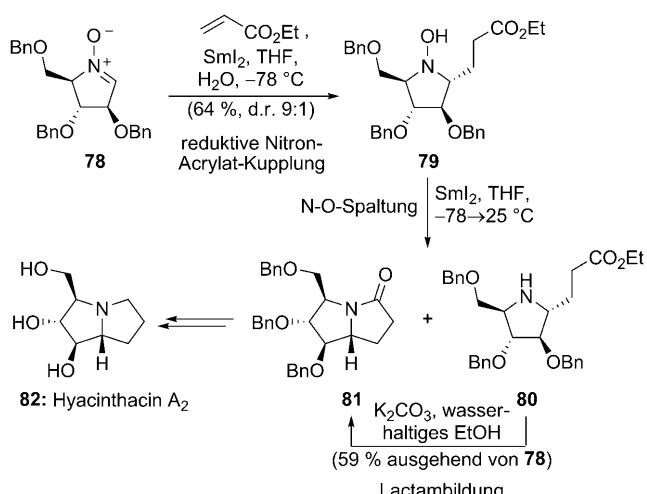


Schema 18. a) Carbonyl-Alken-Verknüpfung bei der Synthese des Phorbolsystems **11** und b) ein stereochemisch anderes Verknüpfungsergebnis (Carroll und Little, 2000).^[12]

Bildung dieser sterisch anspruchsvollen Verbindung darauf beruht, dass das Sm^{III} -Ion, das an das anfangs gebildete Ketylradikal gebunden ist, mit den Sauerstoffatomen des Benzoatesters, des Methylesters und des Ketalrings zur vermuteten Zwischenstufe **74** chelatisiert. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass eine scheinbar unbedeutende Änderung der Seitenkette von einem Benzoat zu einem Nitril wie in **76** (Schema 18b) zur Bildung von **77** mit einer anderen relativen Konfiguration führte. Dies ist vermutlich auf die Präferenz für einen sterisch weniger gehinderten Übergangszustand wegen der fehlenden Chelatbildung zwischen dem Sm^{III} -Ion und der Nitrilgruppe zurückzuführen. Dieses Ergebnis war äußerst erwünscht, weil das Produkt **77** anders als **75** die verlangte relative Konfiguration aufweist, sodass in einem späteren Synthesestadium des Phorbolsystems **11** keine Epimerisierung erforderlich ist. Allerdings entschied

man sich wegen Schwierigkeiten bei der weiteren Umwandlung der Nitrilgruppe schließlich doch für den in Schema 18a gezeigten Reaktionsweg.

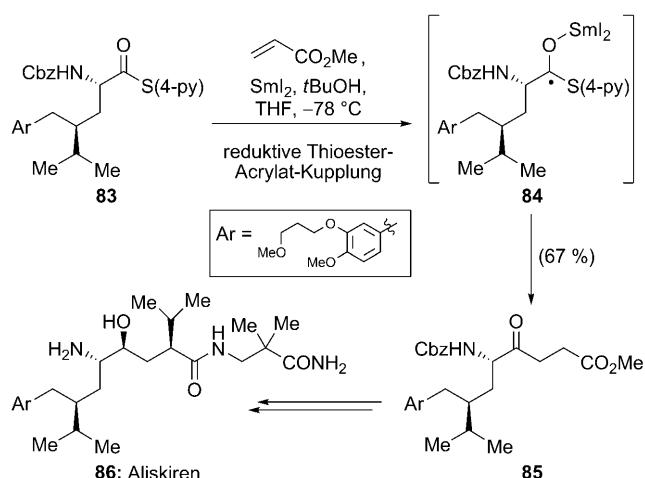
Auch die Anwendung der Carbonyl-Alken-Kupplung auf verwandte funktionelle Gruppen wie Nitrone und Thioester wurde beschrieben. So berichteten Py et al. 2002 über eine Umpolung, bei der Nitron Carbonylgruppen oder α,β -ungesättigte Ester angreifen.^[43] Schema 19 zeigt die Anwendung



Schema 19. Sml₂-vermittelte reduktive Nitron-Acrylat-Kupplung bei der Totalsynthese von Hyacinthacin A₂ (**82**; Py et al., 2005).^[44]

dieser Reaktion auf die Totalsynthese von Hyacinthacin A₂ (**82**).^[44] Durch reduktive, Sml₂-vermittelte Kupplung des cyclischen Nitrons **78** mit Ethylacrylat bei -78°C in Gegenwart von Wasser wurde das *N*-Hydroxypyrrolidin **79** erhalten. Man nimmt an, dass bei dieser Reaktion zunächst das Nitron reduziert wird, wobei entweder ein Radikal oder eine Organosamariumspezies entsteht, die danach eine konjugierte Addition mit Ethylacrylat eingeht. **79** konnte in 64 % Ausbeute als 9:1-Gemisch der Diastereomere isoliert werden. Alternativ führte anschließendes Erwärmen des Reaktionsgemisches unter Zugabe von weiterem SmI₂ zur Spaltung der labilen Stickstoff-Sauerstoff- σ -Bindung, wobei ein Gemisch des reduzierten Produktes **80** und seiner Lactamform **81** erhalten wurde. Die Umsetzung dieses Reaktionsgemisches mit K₂CO₃ in wasserhaltigem Ethanol bewirkte die glatte Cyclisierung des Amins **80** und lieferte so das Lactam **81** in 59 % Gesamtausbeute bezogen auf **78**. Die Reduktion der Lactamgruppe in **81** und die Abspaltung der Benzylschutzgruppen beendeten die Totalsynthese von Hyacinthacin A₂ (**82**).

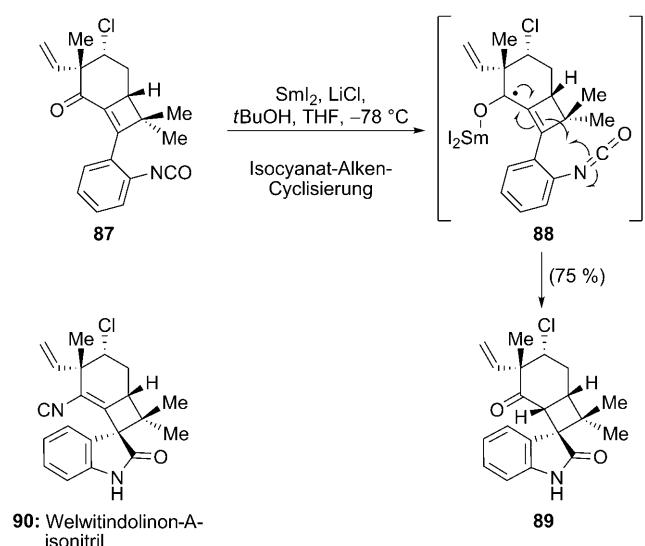
Lindsay und Skrydstrup nutzten bei ihrer Totalsynthese von Aliskiren (**86**; Schema 20) eine neuartige reduktive Thioester-Acrylat-Kupplung als Schlüsselschritt.^[45] So lieferte die Zugabe von SmI₂ zu einem Gemisch des Thioesters **83** mit Methylacrylat und tBuOH langsam binnen sechs Tagen bei -78°C das Kupplungsprodukt **85** in 67 % Ausbeute. Dieser bemerkenswerte Vorgang entspricht der konjugierten Addition eines Acylradikals. Da von α -Aminosäuren abgeleitete Acylradikale aber zu rascher Decarbonylierung neigen (eine Nebenreaktion, die bei dieser Umsetzung nicht auftrat),^[46]



Schema 20. Sml₂-vermittelte reduktive Thioester-Acrylat-Kupplung bei der Totalsynthese von Aliskiren (**86**; Lindsay und Skrydstrup, 2006).^[45]

vermutete man als Intermediat dieser Umwandlung das Ketylradikal **84**, das die konjugierte Addition eingeht und danach unter Eliminierung eines Thiolatanions das Keton **85** bildet. Diese Verbindung wurde schließlich in Aliskiren (**86**) überführt.

Im Zusammenhang mit ihren Arbeiten zur Synthese von Welwitindolinon-A-Isonitril (**90**; Schema 21) beschrieb die Arbeitsgruppe von Wood eine neue SmI₂-vermittelte Cyclisierung zum Aufbau von Oxindolen aus Isocyanaten.^[47] Anders als bei einer ähnlichen, intermolekularen Umwandlung^[48] erforderte die intramolekulare Variante die Zugabe von LiCl. Diese Modifizierung erhöht die Reaktivität von SmI₂ gegen Carbonylverbindungen, was möglicherweise auf die In-situ-Bildung von SmCl₂ (einer wegen ihrer geringen Löslichkeit kaum charakterisierten Verbindung), eine Koordination des Chloridions an SmI₂ und/oder die Aktivierung



Schema 21. Bildung der Modellverbindung **89** von Welwitindolinon-A-Isonitril durch SmI₂-vermittelte Isocyanat-Alken-Kupplung (Wood et al., 2004, 2008).^[47,50]

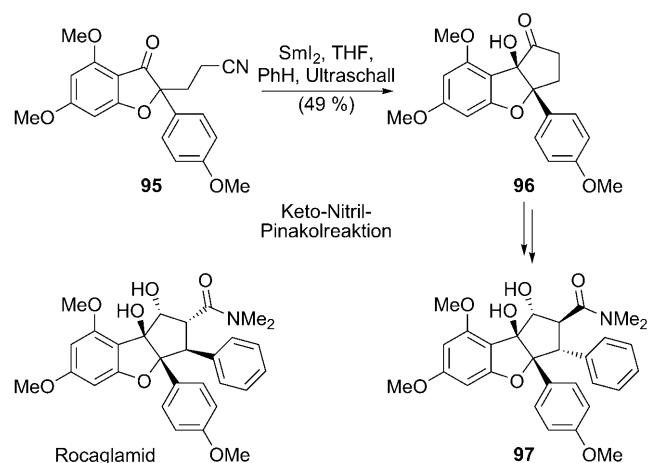
der Carbonylgruppe durch Bildung eines Chelats mit dem Lithiumion zurückzuführen ist.^[49] Auf diese Weise wurde das tricyclische Enon **87** zu 75 % in das Oxindolsystem **89** überführt. Frühere mechanistische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass die Reaktion über die delokalisierte radikalische Gruppierung in **88** verläuft, welche die benachbarte Isocyanatgruppe angreifen kann. Die nachfolgende Reduktion des entstandenen tetracyclischen Radikals führt nach Protonierung zum Oxindol **89**. Das Radikal **88** kann aber auch zuerst in einem zweiten Reduktionsschritt ein Carbanion bilden, das nachfolgend die Isocyanatgruppe angreift. Ungeachtet des unklaren Mechanismus wurden mit dieser Methode viele weiterentwickelte Zwischenstufen der Synthese von Welwitindolinon-A-Isonitril (**90**) aufgebaut. Allerdings wurde diese Methode nicht für den Syntheseweg genutzt, der schließlich zum Naturstoff führte, weil die Ketogruppe in **89** nicht in die entsprechende ungesättigte Isonitrifunktion von **90** überführt werden konnte.^[50]

6. Pinakolreaktion

Bei einer Pinakolreaktion (Schema 2e) entsteht durch reduktive Kupplung zweier Carbonylgruppen ein Diol oder eine verwandte Verbindung.^[51] Die SmI_2 -vermittelte Pinakolreaktion wurde 1983 von Kagan et al. entdeckt,^[52] und 1988 beschrieben Molander und Kenny ihre Anwendung als Ringschlussreaktion.^[53] Den allgemein akzeptierten Mechanismus für diese Reaktion zeigt Schema 22 am Beispiel einer intramolekularen Variante.^[53] Demzufolge wird die Dicarbonylverbindung **91** zunächst zum Ketylradikal **92** reduziert, das danach die andere Carbonylgruppe unter Bildung des Sauerstoffradikals **93** angreift. Durch rasche Reduktion dieser Spezies und Abfangen des entstehenden Alkoxids wird das Pinakolprodukt **94** erhalten. Während die intermolekulare Variante im Allgemeinen kaum stereoselektiv verläuft, bieten intramolekulare Reaktionen generell ein hohes Maß an Stereokontrolle, wobei das *cis*-Diolprodukt wegen der Chelatbildung des anfangs gebildeten Ketylradikals **92** bevorzugt ist (siehe Schema 22).^[53] Wenn außerdem in Nachbarstellung zu einer der beiden Carbonylgruppen eine Alkoxygruppe vorliegt, entsteht das neu gebildete Diol normal-

erweise in *anti*-Stellung zu diesem Alkoxysubstituenten.^[54] Die inter- wie auch die intramolekulare Variante sind nützliche Methoden, mit denen unterschiedlich große Ringe, darunter Makrocyclen, synthetisiert werden können. Mit der SmI_2 -vermittelten Pinakolreaktion lassen sich außer Ketonen und Aldehyden auch ein Keton oder Aldehyd mit einem Oxim,^[55] Nitril^[56] oder Hydrazon^[57] verknüpfen.

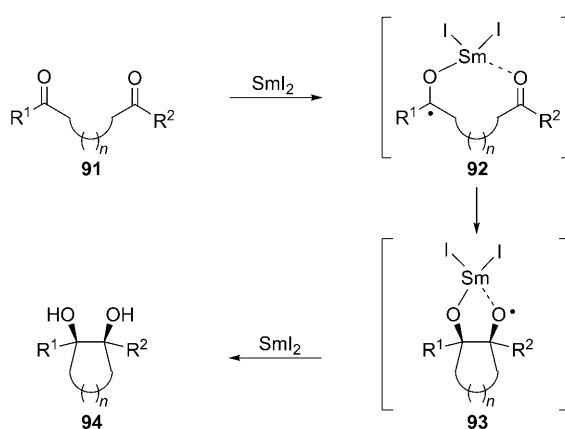
Eines der ersten Beispiele für eine SmI_2 -vermittelte Pinakolreaktion eines Ketons mit einem Nitril entwickelten Kraus und Sy im Verlauf ihrer Totalsynthese des Rocaglamid-Diastereomers **97** (Schema 23).^[58] Dabei lieferte die Umset-



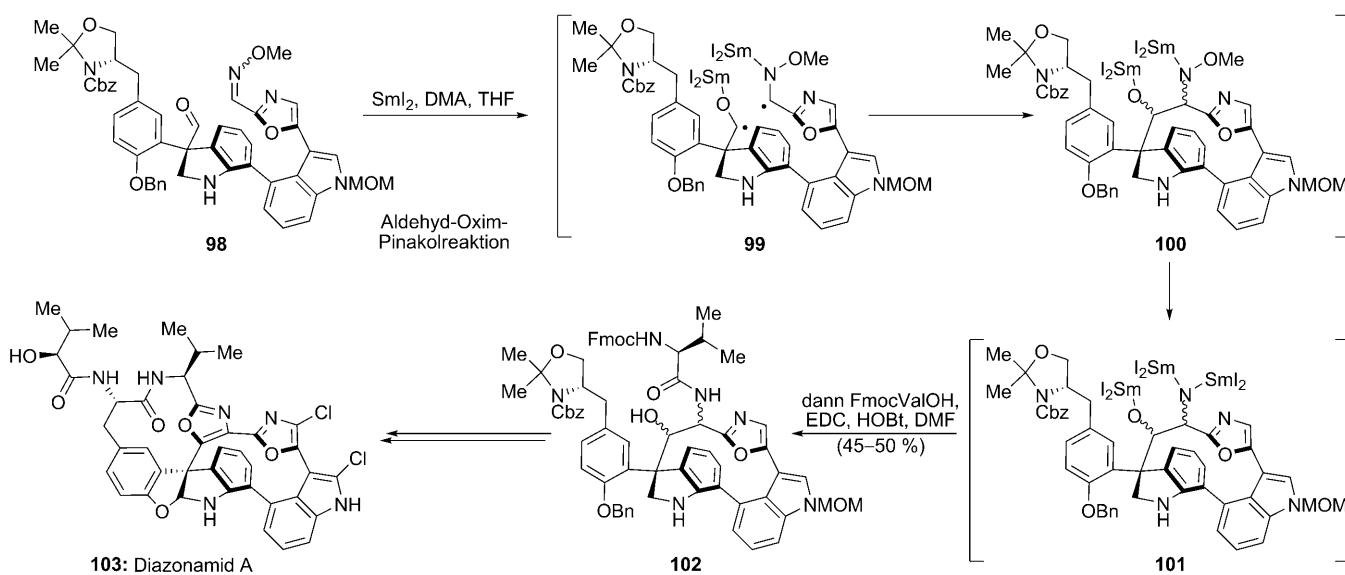
Schema 23. Synthese des Rocaglamid-Diastereomers **97** durch intramolekulare Keto-Nitril-Pinakolreaktion (Kraus und Sy, 1989).^[58]

zung des Ketonitrils **95** mit SmI_2 unter Ultraschallbehandlung das α -Hydroxyketon **96** in 49 % Ausbeute. Interessanterweise blieben Versuche, diese Umwandlung mit anderen Methoden durchzuführen, ohne Erfolg. So wurden weder mit der Methode von Corey und Pyne (Zn und TMSCl)^[59] noch nach der Vorschrift von Hutchinson et al. (Mg und TMSCl)^[60] nachweisbare Mengen des gewünschten Produkts **96** erhalten – beide Verfahren resultierten in einer einfachen Ketonreduktion. Zudem war die Wahl des Lösungsmittels ausschlaggebend für eine erfolgreiche Reaktion. Als optimal erwies sich ein THF/Benzol-Gemisch im Verhältnis 1:10, in dem die Zwischenstufe **96** in 49 % Ausbeute zusammen mit 10 % des durch Ketonreduktion entstandenen sekundären Alkohols erhalten wurde. Ein höherer THF-Anteil begünstigte hingegen die Bildung des sekundären Alkohols. Das α -Hydroxyketon **96** wurde anschließend zu **97**, einem Diastereomer von natürlichem Rocaglamid, umgesetzt.

Nicolaou et al. nutzten bei ihrer zweiten Totalsynthese von Diazoniamid A (**103**; Schema 24) eine neuartige Hetero-Pinakolmakrocyclisierung als Schlüsselschritt.^[61,62] Dies war die erste beschriebene Pinakolreaktion eines Aldehyds mit einem Oxim, die zur Synthese eines mehr als siebengliedrigen Rings verwendet wurde, und die erste SmI_2 -vermittelte Reaktion, bei der die Organosamarium-Zwischenstufe (d.h. **101**) durch eine kompliziertere Verbindung als ein einfaches Acylierungsmittel abgefangen wurde. So wurde die nicht makrocyclische Vorstufe **98** mit SmI_2 in Gegenwart von DMA



Schema 22. Mechanismus der SmI_2 -vermittelten Pinakolreaktion.



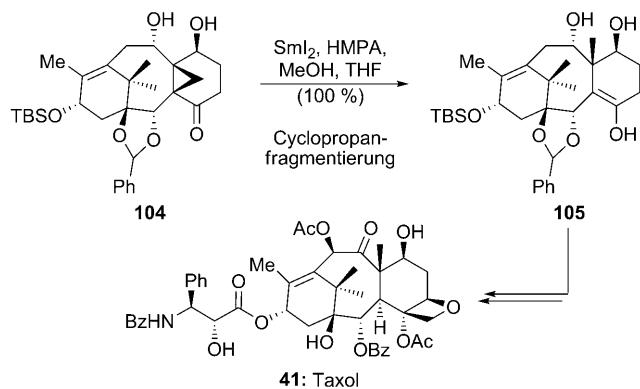
Schema 24. Eine Aldehyd-Oxim-Pinakolmakrocyclisierung bei der zweiten Totalsynthese von Diazonamid A (**103**; Nicolaou et al., 2001, 2003).^[61]

zum makrocyclischen Pinakolprodukt **101** umgesetzt, dessen direkte Kupplung mit Fmoc-geschütztem Valin (EDC, HOBT) das gewünschte Produkt **102** in 45–50 % Gesamtausbeute als Stereoisomerengemisch lieferte. Diese Reaktion verläuft vermutlich über das intermediäre Diradikal **99**, weil die Produkte einer einfachen Reduktion des Aldehyds oder des Oxims Nebenprodukte der Reaktion sind. Die Umsetzung erforderte einen großen Überschuss der beiden Reagenzien SmI_2 (9 Äquiv.) und DMA (36 Äquiv.), bei Verwendung von weniger DMA fand die Reduktion der N-O-Bindung in der Zwischenstufe **100** unter Bildung von **101** nicht ohne Weiteres statt. Das isolierte Produkt **102** wurde anschließend in Diazonamid A (**103**) überführt.

7. Fragmentierungen

Die Fragmentierung von Cyclopropanen und Cyclobutananen (Schema 2f) ist eine nützliche Methode zum Aufbau komplizierter Ringsysteme oder sperriger Substituenten,^[63] und SmI_2 wurde hierfür bei mehreren Gelegenheiten verwendet. Eine andere Klasse von Fragmentierungen, die ebenfalls von SmI_2 vermittelt wird, ist die Spaltung von Heterocyclen mit schwachen Heteroatom-Heteroatom- σ -Bindungen, z. B. den N-O- und N-S-Bindungen in Isoxazolen bzw. Isothiazolen.

Kuwajima et al. verwendeten bei ihrer Totalsynthese von Taxol (**41**) eine SmI_2 -vermittelte Cyclopropanfragmentierung zur Einführung einer Methylgruppe.^[64] So induzierte die Umsetzung der Zwischenstufe **104**, die einen hoch substituierten Cyclopropanring enthält, mit SmI_2 in Gegenwart von HMPA und MeOH eine Cyclopropanfragmentierung, die quantitativ zum Enol **105** führte (Schema 25). Interessanterweise tautomerisierte die Enolgruppe der Verbindung nicht leicht zum entsprechenden Keton, wahrscheinlich weil die Protonierung von der leichter zugänglichen β -Seite des Enols eine hohe Spannung erzeugen würde. Da sich ähnliche Enole

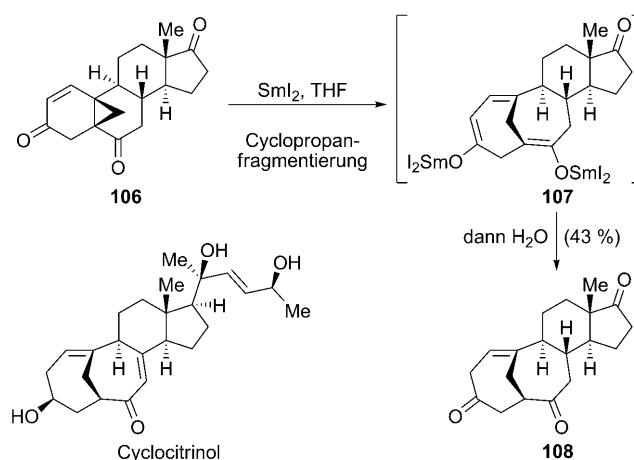


Schema 25. Cyclopropanfragmentierung bei der Totalsynthese von Taxol (**41**; Kuwajima et al., 1998).^[64]

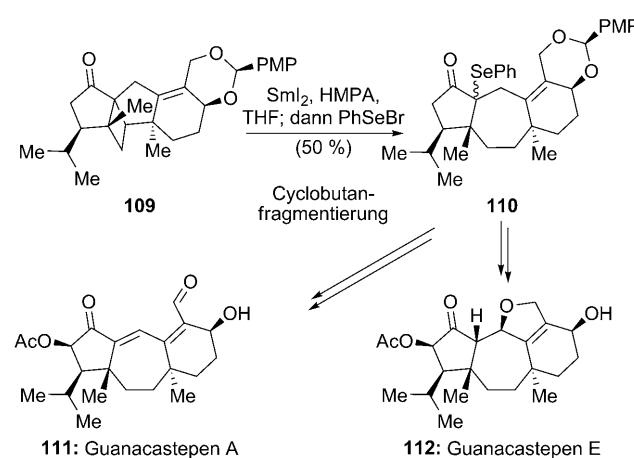
als instabil an Luft erwiesen hatten, musste das Enol durch Silyl- und Benzylidengruppen in **105** stabilisiert werden, um auch die anschließenden Umwandlungen zu **41** durchführen zu können.

Bei ihrer Synthese des Cyclocitrinolgerüstes **108** nutzten Schmalz et al. ebenfalls eine SmI_2 -vermittelte Cyclopropanfragmentierung (Schema 26).^[65] Dabei bewirkte die Umsetzung des cyclopropanierten Steroids **106** mit SmI_2 eine Fragmentierung und die Bildung des verbrückten Ringsystems von **107** mit zwei funktionellen Sm^{III} -Enolateinheiten. Nach der Zugabe von Wasser wurde **108** als einziges Produkt in 43 % Ausbeute isoliert. Bemerkenswerterweise wurde nur ein Produkt in nennenswerter Menge erhalten, obwohl die Bildung mehrerer Reaktionsprodukte möglich ist; der Grund hierfür könnten unterschiedliche Spannungsenergien der Produkte sein.

Shipe und Sorensen nutzten im Zuge ihrer Synthese der Guanacastepene A (**111**) und E (**112**; Schema 27) die SmI_2 -vermittelte Fragmentierung eines gespannten Cyclobutanens zum Aufbau eines Siebenrings.^[66] Das durch intra-



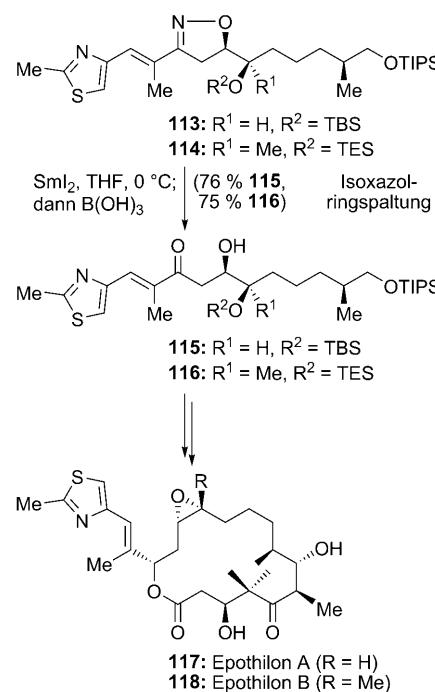
Schema 26. Synthese des Cyclocitritinolgerüstes **108** durch Cyclopropanfragmentierung/Ringerweiterung (Schmalz et al., 2007).^[65]



Schema 27. Eine Cyclobutanfragmentierung/Ringerweiterung bei der Totalsynthese der Guanacastepene A (**111**) und E (**112**) (Shipe und Sorensen, 2002).^[66]

molekulare [2+2]-Photocycloaddition erhaltene Cyclobutansystem **109** wurde mit HMPA-aktiviertem SmI_2 zum Sm^{III} -Enolat umgesetzt, das mit PhSeBr abgefangen wurde und das ringerweiterte Produkt **110** in 50% Ausbeute als Diastereomerengemisch lieferte. Alternativ führte die Reduktion eines Isopropylidenacetals anstelle des Benzylidenacetals mit einer Metall-Lösung (Li/NH_3) nach Auffangen mit PhSeBr in 46% Ausbeute zum entsprechenden Produkt. Die Zwischenstufe **110** wurde anschließend in die beiden Guanacastepene A (**111**) und E (**112**) überführt.

Die Synthese der Epothilone A (**117**) und B (**118**; Schema 28) durch Bode und Carreira enthält eine andere Art der SmI_2 -induzierten Fragmentierung.^[67] Die Synthese derjenigen Epothilonteilstruktur, die die Autoren als die konfigurativ und funktionell anspruchsvollste identifiziert hatten, begann mit der [3+2]-Cycloaddition eines Nitriloxids zum Isoxazolin **113**. Die nachfolgende SmI_2 -induzierte Spaltung der Stickstoff-Sauerstoff-Bindung und eine Borsäure-vermittelte Iminhydrolyse führten in 76% Ausbeute zum β -Hy-



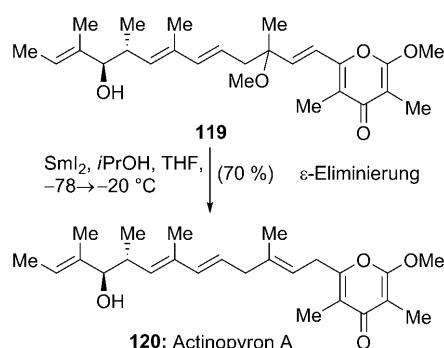
Schema 28. SmI_2 -vermittelte Isoxazolringspaltung bei der Totalsynthese der Epothilone A (**117**) und B (**118**; Bode und Carreira, 2001).^[67]

droxyketon **115**. Diese zweistufige Reaktionssequenz ist eine nützliche Alternative zur Aldolreaktion. Das Hydroxyketon **115** wurde anschließend weiter zu Epothilon A (**117**) umgesetzt. Die Synthese von Epothilon B (**118**) erfolgte analog (**114**→**116**→**118**).

8. Eliminierungen

SmI_2 -vermittelte Eliminierungen werden in der Totalsynthese meist verwendet, um Substituenten in Nachbarstellung zu Carbonylgruppen abzuspalten (Schema 2g); in Wirklichkeit ist jede Reformatsky-Reaktion eine solche Eliminierung, wobei das intermediaire Enolat nicht einfach abgefangen, sondern einem anderen Verwendungszweck zugeführt wird. SmI_2 -induzierte Eliminierungen können aber auch weiter entfernt auftreten, wenn die Carbyneinheit Teil eines konjugierten Systems ist.^[68] Darüber hinaus hat sich SmI_2 als ein Mittel zur selektiven Abspaltung von Schutzgruppen erwiesen.^[69] Diese Art von Eliminierungen gleicht in vielerlei Hinsicht der Heterocyclenfragmentierung, wie das Beispiel der Isoxazolinspaltung bei der Epothilonsynthese durch Bode und Carreira zeigt (siehe Schema 28).

Tatsuta et al. verwendeten SmI_2 für eine reduktive Dekonjugation in der letzten Stufe ihrer Totalsynthese von Actinopyron A (**120**; Schema 29).^[70] Diese Reaktion war ein technisch aufschlussreicher Teil ihres Synthesewegs, da der Naturstoff als relativ instabil beschrieben worden war.^[71] Diese Instabilität führt wahrscheinlich daher, dass die dem Pyronring benachbarte Doppelbindung um nur eine Position zu weit von diesem entfernt ist, um eine Konjugation einzugehen. Tatsuta et al. verwendeten daher ein vollständig kon-



Schema 29. Synthese von Actinopyron A (**120**) durch ε -Eliminierung einer Methoxygruppe (Tatsuta et al., 2006).^[70]

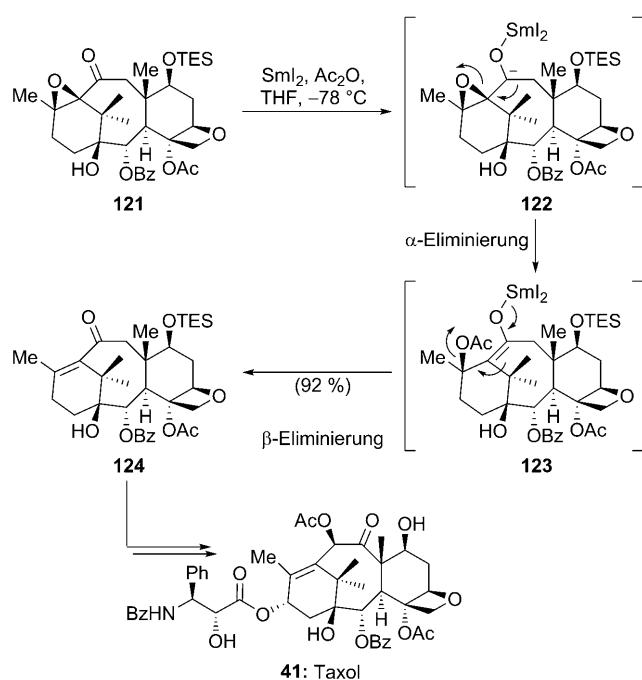
jugiertes System, und erst in der letzten Synthesestufe lieferte die durch SmI_2 in Gegenwart von $i\text{PrOH}$ induzierte ε -Eliminierung einer Methoxygruppe aus **119** Actinopyron A (**120**), das als 88:12-Gemisch von *E*- und *Z*-Isomer erhalten wurde. Die anschließende chromatographische Trennung ergab reines Actinopyron A (**120**) in 70 % Ausbeute. Unseres Wissens ist dies das erste Beispiel für eine SmI_2 -vermittelte ε -Eliminierung, die nicht von einer Ringspannung gesteuert wird (z.B. Epoxidöffnung).

Bei ihrer Totalsynthese von Taxol (**41**) nutzten Danishefsky et al. SmI_2 zur reduktiven Eliminierung eines α,β -Epoxyketons unter Bildung des entsprechenden Enons.^[72] So bewirkte die Umsetzung des Epoxids **121** mit SmI_2 und Ac_2O bei -78°C wahrscheinlich zwei aufeinander folgende Ein-Elektronen-Reaktionen des Ketons, die zum Carbanion **122** führten (Schema 30). Die Fragmentierung des benachbarten Epoxidrings mit anschließender Acetylierung lieferte das β -Acetoxyderivat **123**. Diese instabile Verbindung geht unter den gleichen Bedingungen eine zweite Eliminierung ein, die mit 92 % Ausbeute zum Enon **124** führt. Diese Verbindung wurde weiter zu synthetischem **41** umgesetzt.

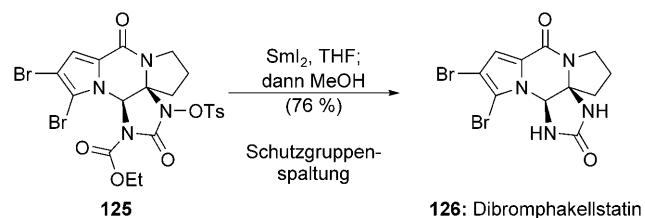
Bei der Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**126**; Schema 31) durch Lindel et al. bewirkte SmI_2 die gleichzeitige Abspaltung der beiden Stickstoff-Schutzgruppen.^[73] Die alkalische Hydrolyse der geschützten Verbindung **125** (NaOEt) ergab nicht das gewünschte Produkt, sondern führte zur Spaltung des cyclischen Harnstoffs und zum Austausch der Tosylamingruppe gegen einen Ethoxidrest. Die Verwendung von 2.5 Äquiv. SmI_2 resultierte dagegen in rascher und glatter (95 % Ausbeute) Abspaltung der Tosylschutzgruppe. Mit 5 Äquiv. SmI_2 gelang auch die langsame Spaltung des Carbamats, wobei **126** in 76 % Gesamtausbeute erhalten wurde. Bei noch höherer SmI_2 -Menge (7.5 Äquiv.) wird das Bromid selektiv an der C-2-Position des Pyrrolrings von Dibromphakellstatin abgespalten.

9. Kaskadenreaktionen

Viele der eindrucksvollsten Beispiele für die Verwendung von SmI_2 in der Totalsynthese sind Umsetzungen, bei denen eine ganze Reaktionssequenz nach Art einer Kaskade vermittelt wird.^[6] Diese eleganten Kaskadenreaktionen können



Schema 30. Epoxideliminierung bei der Totalsynthese von Taxol (**41**; Danishefsky et al., 1995).^[72]

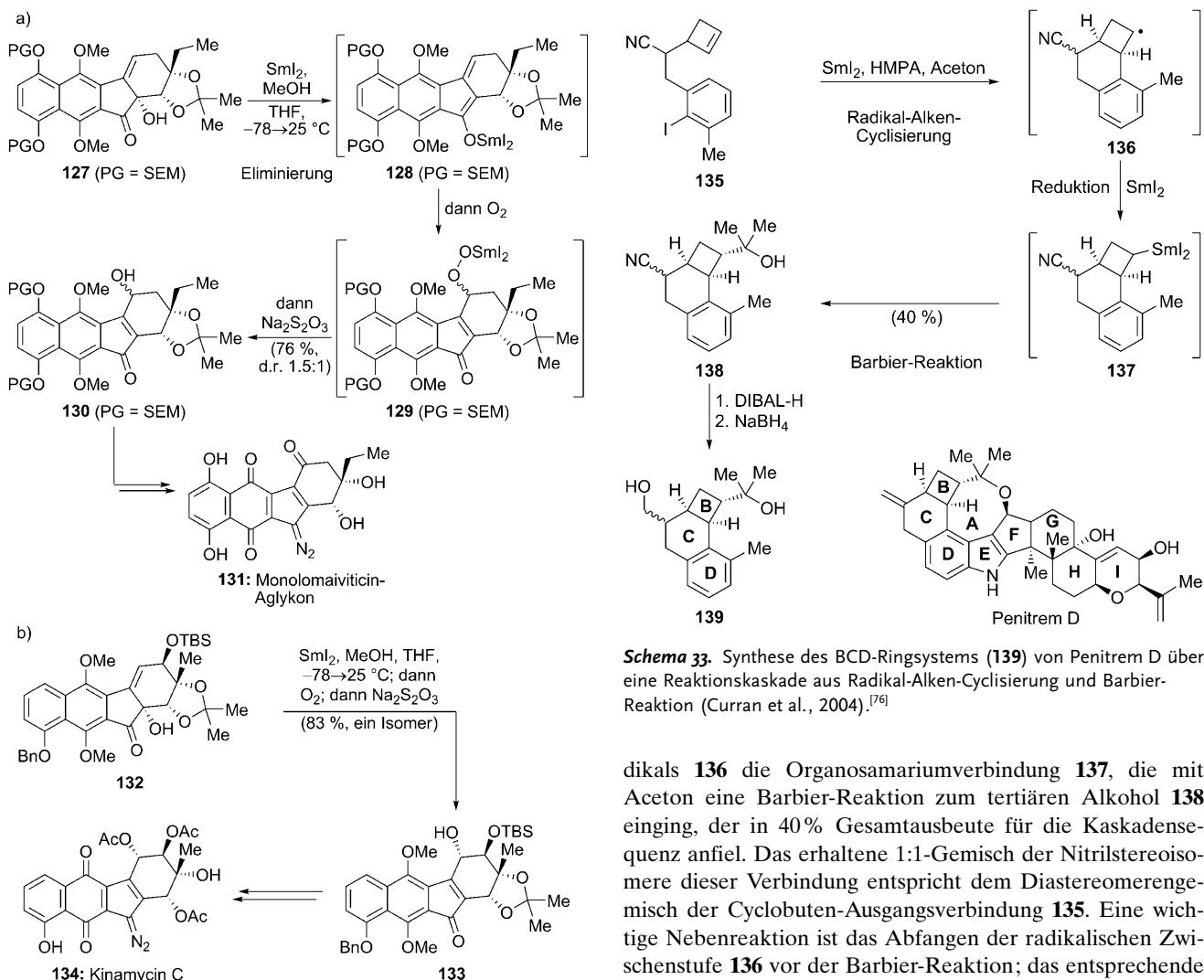


Schema 31. Synthese von Dibromphakellstatin (**126**) durch SmI_2 -vermittelte doppelte Schutzgruppenabspaltung (Lindel et al., 2005).^[73]

durch Ringbildung und/oder Aufbau mehrerer Stereozentren zu beträchtlicher Molekülkomplexität führen. In diesem Abschnitt wird eine Auswahl SmI_2 -vermittelter Kaskadenreaktionen in der Totalsynthese vorgestellt, um die Effizienz und Selektivität dieses Reagens weiter zu verdeutlichen. Mit Sicherheit werden künftig noch eindrucksvollere Anwendungen geplant und durchgeführt werden.

Im Rahmen einer vor kurzem beschriebenen Synthese des Lomaiviticin-Aglykonmonomers (**131**; Schema 32a)^[74] entwickelten Nicolaou et al. eine ungewöhnliche SmI_2 -vermittelte Isomerisierung. Die Umsetzung des α -Hydroxyketons **127** mit SmI_2 in Gegenwart von MeOH führte zum konjugierten Sm^{III} -Enolat **128**, das mit gasförmigem O_2 zur Hydroperoxidspezies **129** reagierte. Durch Abfangen mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ wurde das regioisomere Hydroxyketon **130** in 76 % Ausbeute als 1.5:1-Gemisch der Diastereomere erhalten. Das Hydroxyketon **130** wurde danach in das Lomaiviticin-Aglykonomer **131** überführt.

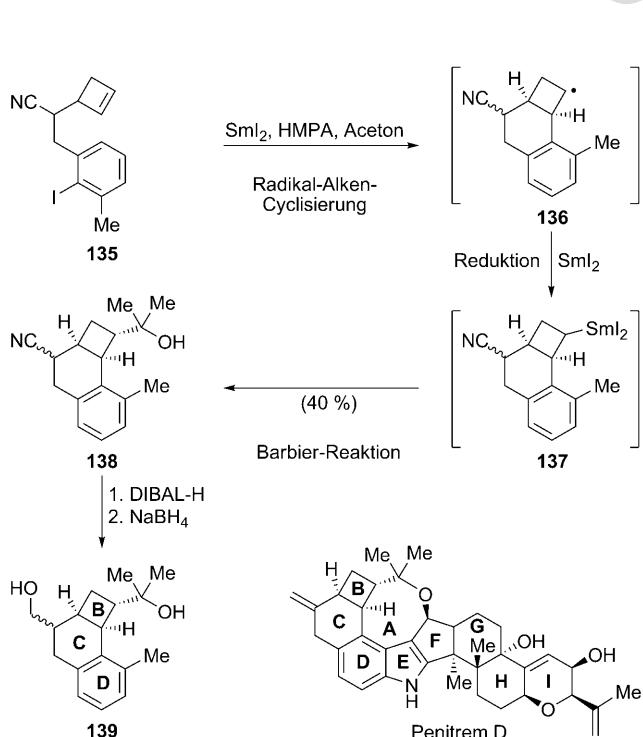
Diese Methode nutzten Nicolaou et al. auch zur Verbesserung ihrer Synthese von Kinamycin C (**134**; Sche-



Schema 32. a) Eine Sml₂-vermittelte Isomerisierung bei der Synthese des Monolomaiviticin-Aglykons (**131**) und b) ihre Anwendung auf die Totalsynthese von Kinamycin C (**134**; Nicolaou et al., 2009).^[74,75]

ma 32b):^[74,75] Die Umsetzung des α -Hydroxyketons **132** führte unter den neuen Reaktionsbedingungen (Sml₂, MeOH; danach O₂; danach Na₂S₂O₃) zum gewünschten isomeren Produkt **133**, das in 83% Ausbeute als einziges Stereoisomer erhalten wurde. Dies ist eine deutliche Verbesserung gegenüber der früheren vierstufigen Synthese, die den benötigten Alkohol **133** in nur 55% Gesamtausbeute aus dem α -Hydroxyketon **132** lieferte.

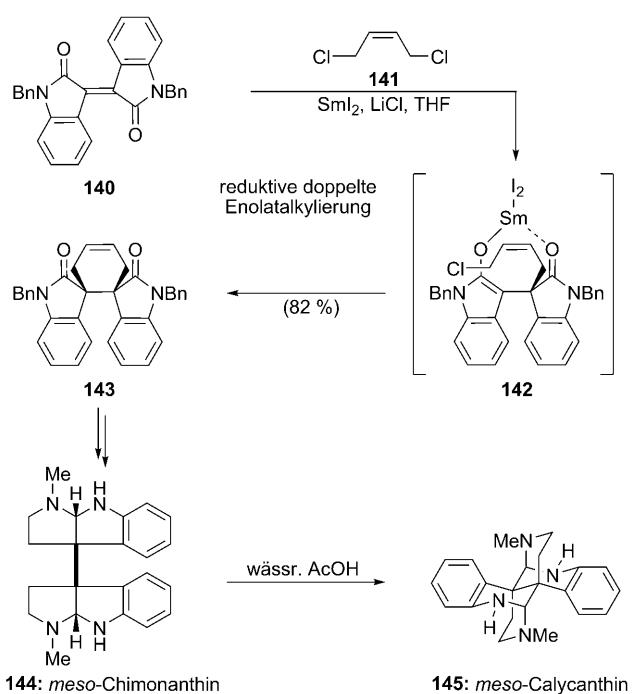
Eine ungewöhnliche radikalisch/ionische Kreuzreaktion^[5] entwickelten Curran et al. im Rahmen ihrer Synthese der Penitrem-D-Modellverbindung **139** (Schema 33).^[76] In dieser Kaskadensequenz wurde aus dem Iodid **135** zunächst ein Arylradikal gebildet, das anschließend durch intramolekularen Angriff auf den Cyclobutenring zum Cyclobutylradikal **136** weiterreagierte. Die Induktion dieser Umwandlung verlief zwar mit *n*Bu₃SnH und mit Sml₂ ähnlich effizient, aber Sml₂ eröffnete einen nachfolgenden vielseitigen Zugang zu ionischen Reaktionen und damit einer Fortsetzung der Kaskade. So lieferte die weitere Reduktion des sekundären Ra-



Schema 33. Synthese des BCD-Ringsystems (**139**) von Penitrem D über eine Reaktionskaskade aus Radikal-Alken-Cyclisierung und Barbier-Reaktion (Curran et al., 2004).^[76]

dikals **136** die Organosamariumverbindung **137**, die mit Aceton eine Barbier-Reaktion zum tertiären Alkohol **138** einging, der in 40% Gesamtausbeute für die Kaskadensequenz anfiel. Das erhaltene 1:1-Gemisch der Nitrilstereoisomere dieser Verbindung entspricht dem Diastereomerengemisch der Cyclobuten-Ausgangsverbindung **135**. Eine wichtige Nebenreaktion ist das Abfangen der radikalischen Zwischenstufe **136** vor der Barbier-Reaktion; das entsprechende Produkt wurde ebenfalls in 40% Ausbeute isoliert. Zwar ist die Ausbeute am gewünschten Produkt **138** nur moderat, jedoch verdeutlicht dieses Beispiel das Potenzial für wirksame Kaskadenreaktionen, die die Fähigkeit von Sml₂ nutzen, sowohl radikalische als auch polare Reaktionen zugänglich zu machen. Die Reduktion des Nitrils **138** (1. DIBAL-H; 2. NaBH₄) ergab den primären Alkohol **139**, dessen Struktur und Konfiguration röntgenkristallographisch als die des BCD-Systems von Penitrem D verifiziert wurden.

Die Totalsynthese von *meso*-Chimonanthin (**144**) und *meso*-Calycanthin (**145**; Schema 34) durch Link und Overman stützte sich auf eine neue Enolatalkylierungskaskade zur Bildung eines spirocyclischen Cyclohexensystems.^[77] Zunächst führte die Reaktion von Isoindigo **140** mit dem Dichlorid **141** in Gegenwart von Sml₂ mit oder ohne HMPA nicht zum gewünschten Cyclohexenderivat **143**, sondern es entstand lediglich das entsprechende Dihydroisoindigo. Die *n*BuLi- oder KHMDs-vermittelte doppelte Alkylierung dieser Verbindung mit dem Dichlorid **141** lieferte das gewünschte Produkt **143** zusammen mit einem isomeren Cyclobutan, das durch S_N2'-Ringschluss entsteht. Bemerkenswert war die Entdeckung, dass in Gegenwart des Additivs LiCl die reduktive doppelte Alkylierung von **140** glatt in nur einer Umsetzung in 82% Ausbeute und nahezu vollständig



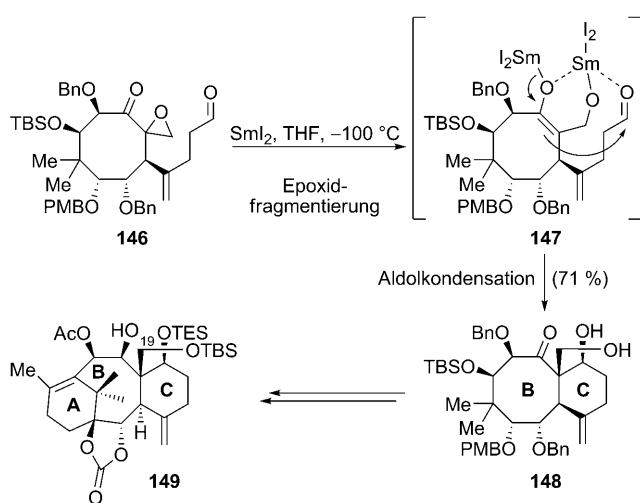
144: *meso*-Chimonanthin

145: *meso*-Calycanthin

Schema 34. Eine reduktive doppelte Enolat-Alkylierung bei der Total-synthese von *meso*-Chimonanthin (**144**) und *meso*-Calycanthin (**145**; Link und Overman, 1996).^[77]

stereokontrolliert (d.r. >20:1) zum Cyclohexen **143** führte. Bei dieser Reaktion wird wahrscheinlich zunächst eine Samariumdienolat-Zwischenstufe gebildet, die zu **142** monoalkyliert wird. Eine intramolekulare Alkylierung liefert anschließend das Produkt **143**, wobei das Samariumion des Sm^{III}-Enolats das Lactamsauerstoffatom chelatisiert und so die Bildung des *meso*-Isomers (siehe **142**) induziert. Die Rolle von LiCl ist nicht genau bekannt, sein starker Einfluss auf den Reaktionsweg lässt sich aber nicht mit einem einfachen Salzeffekt erklären, denn die Zugabe von KCl führt nicht zu den gleichen Ergebnissen. Mögliche Erklärungen für die Rolle von LiCl sind eine Aggregation aufgrund der Zugabe des Halogenidsalzes, eine Änderung der Koordinationssphäre des Samariumzentrums oder eine Transmetallierung von Samarium zu Lithium.^[49] Das Cyclohexen **143** wurde zu *meso*-Chimonanthin (**144**) umgesetzt, das danach mit verdünnter Essigsäure in *meso*-Calycanthin (**145**) überführt wurde.^[78]

Nachdem Mukaiyama et al. SmI₂ bereits zur Bildung des achtgliedrigen B-Rings von Taxol eingesetzt hatten (siehe Schema 10), verwendeten sie das Reagens auch bei ihrer Synthese des 19-Hydroxytaxoids **149** (Schema 35), das die Entwicklung von Analoga mit besserer Wasserlöslichkeit ermöglichen sollte.^[79] Die angestrebte Reaktionssequenz umfasste zunächst die Bildung des Sm^{III}-Enolats **147** durch Fragmentierung des Epoxidrings in **146**, gefolgt von einer intramolekularen Aldolcyclisierung zum Diol **148**. Zwar wurden viele verschiedene Additive untersucht, allerdings wurde das Diol **148** schließlich unter optimalen Bedingungen ohne Zugabe eines Additivs mit SmI₂ bei -100°C in 71% Ausbeute hergestellt. Außerdem wurden zwei Diastereomere isoliert: eine am neu gebildeten quartären Stereozentrum

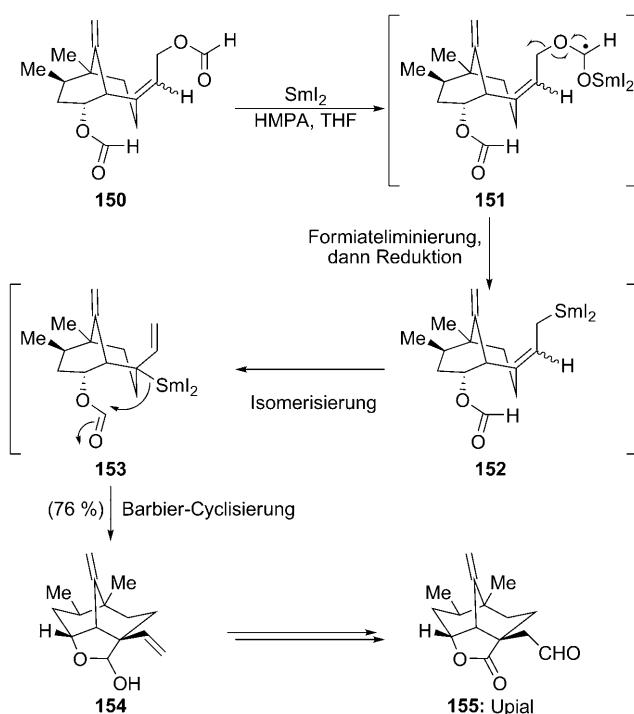


Schema 35. Synthese des C-Rings eines 19-Hydroxytaxoids (**149**) über eine Kaskade aus Epoxidfragmentierung und Aldolcyclisierung (Mukaiyama et al., 2004, 2005).^[79]

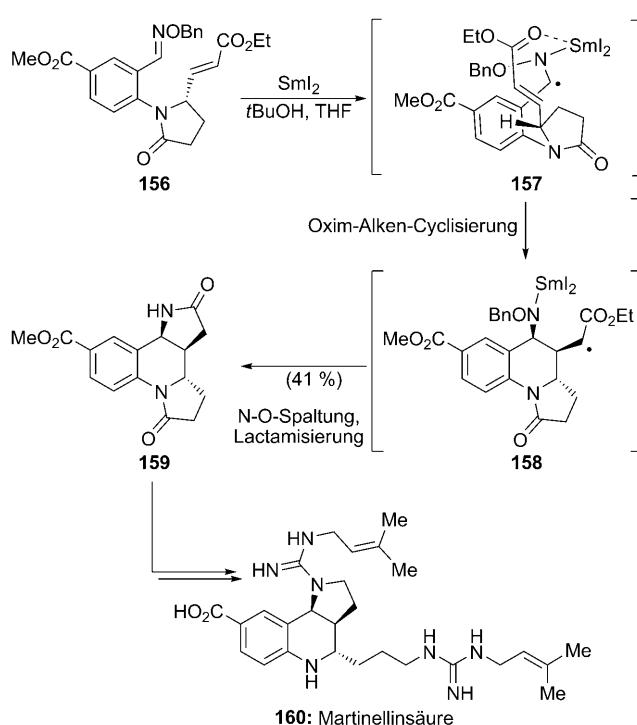
epimere Verbindung (10% Ausbeute) und ein Diastereomer mit entgegengesetzter Konfiguration an den beiden neu gebildeten Stereozentren (15% Ausbeute). Interessanterweise trat das letzte mögliche, am sekundären Alkohol epimere Diastereomer unter keinen der untersuchten Reaktionsbedingungen auf. Bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur sank die Ausbeute an dem gewünschten BC-Ring-Ringsystem **148**, ohne dass der Anteil an stereoisomeren Produkten zunahm. Bei Verwendung von Additiven wie H₂O, MeOH, iPrOH oder HMPA bei -78°C sank die Ausbeute an Diol **148**, während die an epimerem Produkt zunahm. **148** wurde anschließend zum TBS-geschützten 19-Hydroxytaxoid **149** umgesetzt.

Yamada et al. nutzten bei ihrer Totalsynthese von Upial (**155**; Schema 36)^[80] eine Reaktionssequenz aus Eliminierung und Barbier-Cyclisierung zum Aufbau des komplizierten tricyclischen Kerns der Verbindung. Dies war ein Beweis für die Vielseitigkeit und Anpassungsfähigkeit dieser Kaskadensequenz, die ursprünglich für die Synthese spirocyclischer γ-Butyrolactone entwickelt worden war.^[81] So lieferte die Umsetzung des Diformiats **150** mit SmI₂ und HMPA das Halbacetal **154** in guter Ausbeute (76%). Bei dieser Reaktion entsteht vermutlich zunächst selektiv am Allylformiat ein Ketylradikal unter Bildung des Intermediats **151**. Danach liefert die Eliminierung von Formiat ein primäres Allylradi-kal, das mit SmI₂ weiter zur Organosamariumspezies **152** reduziert wird. Diese kann aus geometrischen Gründen keine intramolekulare Barbier-Cyclisierung eingehen und isomertisiert daher zur tertiären Organosamarium-Zwischenstufe **153**, die zum Halbacetal **154** cyclisiert. Für den ionischen Charakter der Cyclisierung sprechen Untersuchungen mit deuterierten Verbindungen, die bei der Entwicklung der ursprünglichen Kaskade durchgeführt wurden. Das Halbacetal **154** wurde über eine kurze Reaktionssequenz in Upial (**155**) überführt.

Bei der Totalsynthese von Martinellinsäure (**160**; Schema 37)^[82] nutzten Naito et al. eine *n*Bu₃SnH- oder SmI₂-vermittelte radikalische Additions-Cyclisierungs-Eliminie-



Schema 36. Eine Kaskade aus Eliminierung und Barbier-Cyclisierung bei der Totalsynthese von Upial (**155**; Yamada et al., 1993).^[80]



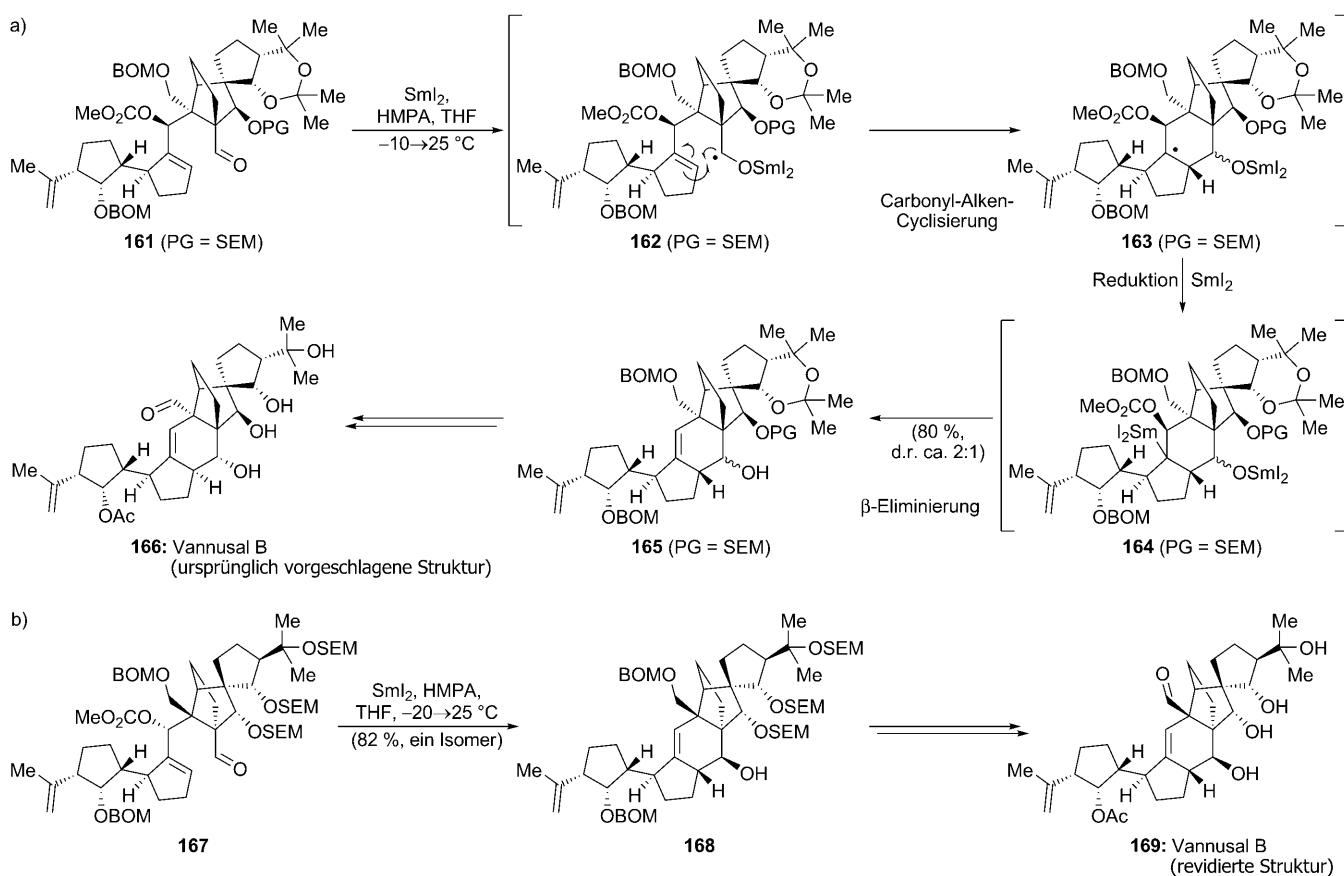
Schema 37. Eine SmI_2 -vermittelte Cyclisierungskaskade bei der Totalsynthese von Martinellinsäure (**160**; Naito et al., 2008).^[82]

rung(RACE)-Reaktion zum Aufbau des Dihydropyrrolochinolingerüstes des Naturstoffs. Nach der von den Autoren zuvor für die RACE-Reaktion von Oximethern mit α,β -un gesättigten Estern entwickelten Methode^[83] erhielten sie

durch Umsetzung der Vorstufe **156** mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und AIBN in siedendem Benzol das gewünschte Produkt **159** in 29% Ausbeute zusammen mit fünf ähnlichen Produkten in 26% Gesamtausbeute. Das gewünschte Produkt konnte zwar durch sorgfältige Chromatographie von den anderen Substanzen abgetrennt werden, allerdings wurde untersucht, ob bei Verwendung von SmI_2 die Ausbeute und Selektivität dieser Kaskadenreaktion verbessert werden konnte. Tatsächlich lieferte die Reaktion von **156** mit SmI_2 in Gegenwart von $t\text{BuOH}$ deutlich bessere Ergebnisse: **159** wurde nun in 41% Ausbeute zusammen mit nur einem weiteren Diastereomer (10% Ausbeute) erhalten. Die signifikant erhöhte Diastereoselektivität der SmI_2 -vermittelten Reaktionsvariante wurde mit der Chelatisierung eines Sm^{III} -Ions durch den Ester und das Stickstoffatom des zunächst gebildeten α -Azaradikals (siehe **157**) erklärt. Dadurch wurde offenbar die gewünschte *cis*-Orientierung der beiden funktionellen Gruppen während der Oxim-Alken-Cyclisierung zu **158** erzwungen, das danach unter reduktiver Spaltung der Stickstoff-Sauerstoff-Bindung und spontaner Lactamisierung zu **159** reagierte. **159** wurde anschließend auf einfacherem Weg in Martinellinsäure (**160**) überführt.

Eine SmI_2 -vermittelte Kaskadenreaktion unter Beteiligung einer Ketyl-Alken-Cyclisierung mit anschließender Carbonateliminierung nutzten Nicolaou et al. zum Aufbau eines entscheidenden Cyclohexenrings bei ihrer Synthese der ursprünglich vermuteten Struktur von Vannusal B (**166**; Schema 38a).^[84] Dieser Ringschluss erfolgte durch Reaktion des Aldehyds **161** mit SmI_2 in Gegenwart von HMPA und lieferte das Produkt **165** in 80% Ausbeute als ein ca. 2:1-Epimerengemisch des sekundären Alkohols. Da diese Reaktionssequenz die unerwünschte Konfiguration an der Anellierungsposition ergab, wurde der sekundäre Alkohol anschließend eliminiert. Daher war das Auftreten eines Gemisches epimerer Produkte ohne Belang für den weiteren Syntheseverlauf. Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft vermutlich über die Bildung eines Ketylradikals zu **162**, aus dem anschließend durch eine Ketyl-Alken-Cyclisierung das tertiäre Radikal **163** gebildet wird. Durch weitere Reduktion entsteht eine intermediäre Organosamariumspezies **164**, aus der die benachbarte Methylcarbonatgruppe unter Bildung des Produkts **165** eliminiert wird. Interessant ist, dass die SEM-Schutzgruppe an der dem Aldehyd benachbarten Hydroxygruppe für die Effizienz dieser Umsetzung von Bedeutung zu sein scheint. Bei Verwendung einer Acetonidschutzgruppe entsteht das gewünschte Produkt in deutlich geringerer Ausbeute, während das Hauptprodukt durch Fragmentierung des Bicyclo[2.2.1]heptansystems und anschließende Carbonateliminierung gebildet wird. Die Korrektur der Konfiguration an der Anellierungsstelle und die Vervollständigung der Synthese lieferten eine Substanz, die zwar die vermutete Struktur von Vannusal B (**166**) aufwies, aber nicht in Einklang mit dem authentischen Naturstoff war.

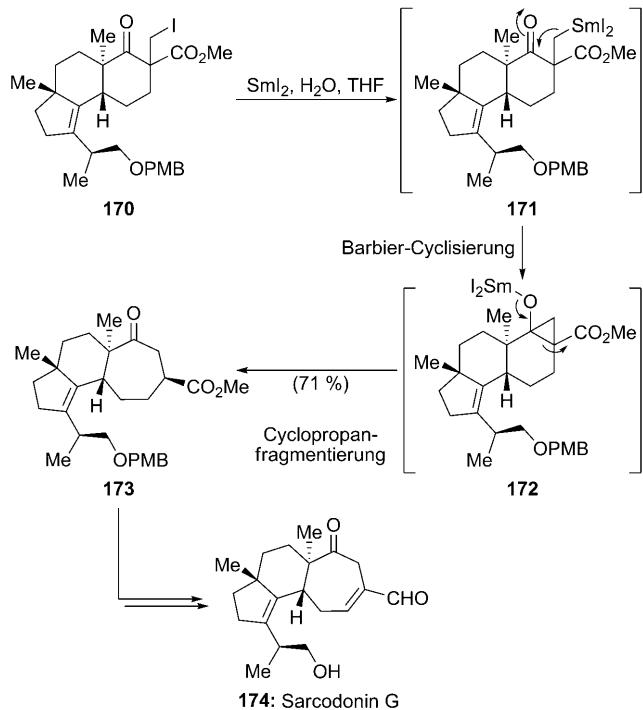
Die wahre Struktur von Vannusal B bestimmten Nicolaou et al. kürzlich durch Totalsynthese.^[85] Bei ihrer Synthese der revidierten Struktur von Vannusal B (**169**; Schema 38b) verlief der SmI_2 -vermittelte Ringschluss des Aldehyds **167** sogar noch effizienter und führte vollständig stereokontrolliert in 82% Ausbeute direkt zum gewünschten Stereoisomer des



Schema 38. SmI_2 -vermittelter Ringschluss bei der Totalsynthese der a) ursprünglich vorgeschlagenen (166) und b) korrigierten Struktur (169) von Vannusal B (Nicolaou et al., 2008, 2009).^[84,85]

Cyclisierungsprodukts **168**. Da keine Inversionen der Stereozentren notwendig waren, konnte die Synthese der revisierten Struktur von Vannusal B (**169**) mit nur wenigen Umwandlungen beendet werden.

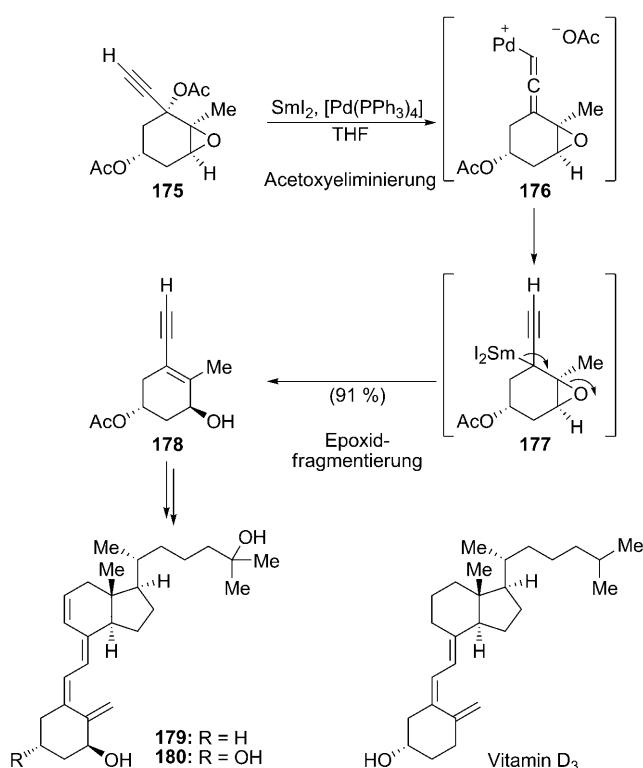
Piers et al. verwendeten SmI_2 , um mit einer Ringerweiterung den Siebenring von Sarcodonin G (**174**; Schema 39) aufzubauen.^[86] Vorherige Untersuchungen hatten darauf schließen lassen, dass die Ringerweiterung sehr wahrscheinlich über eine Barbier-Cyclopropanfragmentierung verläuft.^[87] Zunächst entstand durch Reduktion der Kohlenstoff-Iod-Bindung in **170** ein primäres Radikal, das danach zur Organosamarium-Zwischenstufe **171** reduziert werden konnte. Die anschließende Barbier-Cyclisierung der Organosamariumspezies an das benachbarte Keton lieferte das Cyclopropan **172**. Diese Zwischenstufe könnte auch durch Radikalkupplung zwischen einem am Keton gebildeten Ketylradikal und einem aus dem primären Iodid entstandenen Radikal entstehen.^[88] In jedem Fall lieferte die anschließende Fragmentierung von **172** das Cycloheptanon **173**, das in 71% Ausbeute isoliert wurde. Interessanterweise war ohne Bedeutung, dass die Ausgangsverbindung **170** als Epimerengemisch eingesetzt wurde, denn das Produkt wurde als einzelnes Stereoisomer erhalten. Ausgehend vom Cycloheptanon **173** führte eine einfache Reaktionssequenz zu Sarcodonin G (**174**). Dies war die erste Anwendung der nützlichen Ringexpansionskaskade in der Totalsynthese. Nakada et al. nutz-



Schema 39. SmI_2 -vermittelte Ringerweiterung bei der Totalsynthese von Sarcodonin G (**174**; Piers et al., 2000).^[86]

ten die gleiche Methode später bei ihren Totalsynthesen der Cyathan-Diterpenoide Allocyathin B₂^[89] und Erinacin B.^[90]

Eine von Aurrecochea et al. beschriebene Totalsynthese von zwei 9,11-Dehydrovitamin-D₃-Analoga (**179** und **180**; Schema 40) enthält eine ungewöhnliche Kaskadenreaktion,

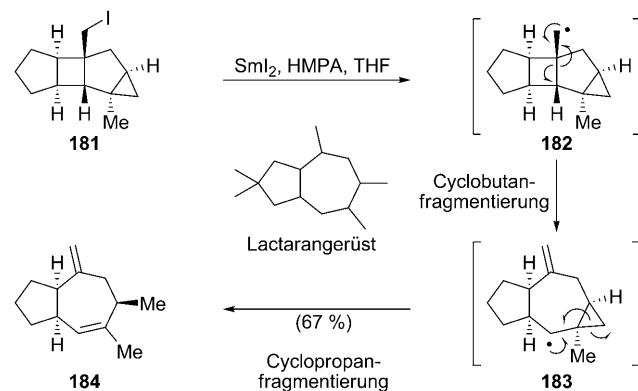


Schema 40. Eine Palladium- und Samarium-vermittelte Reaktionskaskade bei der Synthese der Vitamin-D₃-Analoga **179** und **180** (Aurrecochea et al., 1989).^[91]

die durch eine palladiumkatalysierte und SmI₂-vermittelte Reduktion charakterisiert ist.^[91] Die Reaktion des Diacetats **175** mit SmI₂ in Gegenwart von 2.3 Mol-% [Pd(PPh₃)₄] lieferte **178** in 91 % Gesamtausbeute. Vermutlich entsteht in der ersten Stufe dieser Kaskadenreaktion, einer von Inanaga et al. entwickelten Acetoxyeliminierung,^[92] durch oxidative Addition des Pd⁰-Katalysators an das Propargylacetat **175** die Allenylpalladium-Zwischenstufe **176**. SmI₂ kann anschließend den Pd⁰-Katalysator reduktiv regenerieren und eine Allenylorganosamarium-Zwischenstufe bilden, die wahrscheinlich mit der isomeren Propargylorganosamariumspezies **177** im Gleichgewicht steht. Eine Epoxidöffnung, die möglicherweise durch ein weiteres, als Lewis-Säure wirkendes SmI₂-Molekül vermittelt wird, kann nachfolgend den Allylalkohol **178** liefern. Diese Verbindung war ein nützlicher Baustein für die Synthese der 9,11-Dehydrovitamin-D₃-Analoga **179** und **180**. Ähnliche Eliminierungen oder Fragmentierungen von Organosamariumspezies, die aus Organopalladium-Zwischenstufen erhalten wurden, waren zuvor noch nicht beschrieben worden; in früheren Arbeiten war nur über die Protonierung der erhaltenen Organosamariumspezies berichtet worden.^[92] Diese ungewöhnliche Kaskade ist

ein eindrucksvoller Beleg dafür, dass die Kombination von SmI₂ mit anderen Reagentien zu neuen, nützlichen Reaktionen führen kann.

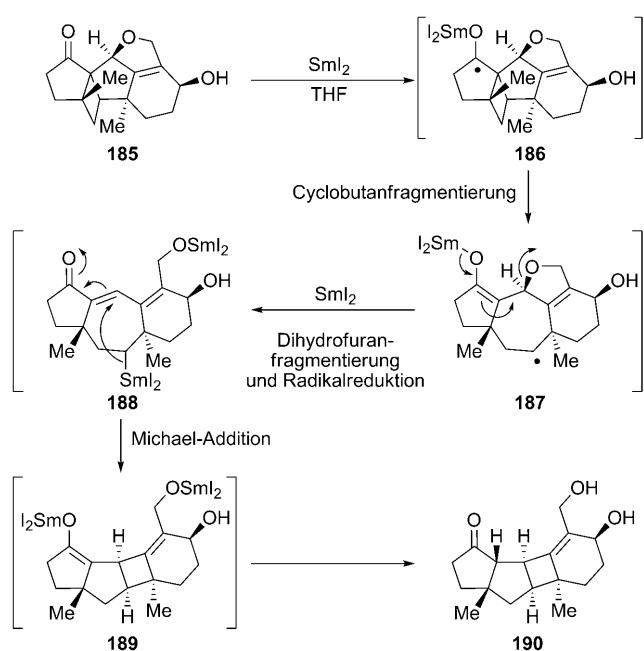
Lange und Corelli entwickelten eine Cyclobutan-Cyclopropan-Fragmentierungssequenz für die Synthese des Grundgerüsts des Sesquiterpens Lactaran **184** (Schema 41),^[93] das in 67 % Ausbeute aus dem tetracyclischen



Schema 41. Synthese des Lactaransystems **184** durch eine Cyclobutan-Cyclopropan-Fragmentierungskaskade (Lange und Corelli, 2007).^[93]

Iodid **181** erhalten wurde. Der postulierte Mechanismus beginnt mit einer Reduktion der Kohlenstoff-Iod-Bindung durch SmI₂ in Gegenwart von HMPA, wobei das primäre Radikal **182** entsteht. Die anschließende Fragmentierung des gespannten Cyclobutansystems von **182** liefert das Cycloheptyradikal **183**, das unter Fragmentierung des anellierten Cyclopropanrings ein primäres Radikal bildet. Durch weitere Reduktion zu einem Organosamariumderivat und Abfangen des Anions wird schließlich das gewünschte Produkt **184** erhalten. Versuche, mit der gleichen Methode ein [6.3.0]Bicyclo[3.1.0]hexadecan (d.h. den analogen Achtring) herzustellen, resultierten lediglich in einer Desiodierung. Allerdings hatten Lange und Gottardo schon vorher eine ähnliche Kaskadenreaktion unter Bildung von [6.3.0]Bicyclo[3.1.0]hexadecanen entdeckt.^[94]

Auf eine bemerkenswerte SmI₂-vermittelte Kaskadensequenz stießen Shipe und Sorensen bei ihren Modelluntersuchungen zur Synthese der Guanacastepene A und E (**111** und **112**; siehe Schema 27).^[66] Dabei lieferte die Umsetzung des Pentacyclus **185** mit SmI₂ unerwartet **190** als einziges isolierbares Produkt (Schema 42). Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft vermutlich über die Bildung des Ketetylradikals **186** und nachfolgende Cyclobutanfragmentierung, die wie gewünscht zum Cycloheptyradikal **187** führt. Durch Spaltung des Dihydrofuranrings in Nachbarschaft zum Sm^{III}-Enolat und Reduktion des Radikals entsteht dann die Diorganosamariumspezies **188**, deren Protonierung zum gewünschten Produkt führen würde. Stattdessen erfolgte jedoch eine unerwartete transannulare konjugierte Addition an die Enongruppe zum Cyclobutanringssystem **189**, dessen Protonierung schließlich das isolierte Produkt **190** lieferte. Diese Abfolge von Ereignissen ließ darauf schließen, dass die Zwischenstufe **188** zu kurzlebig ist, um präparativ nutzbar zu sein. Diese



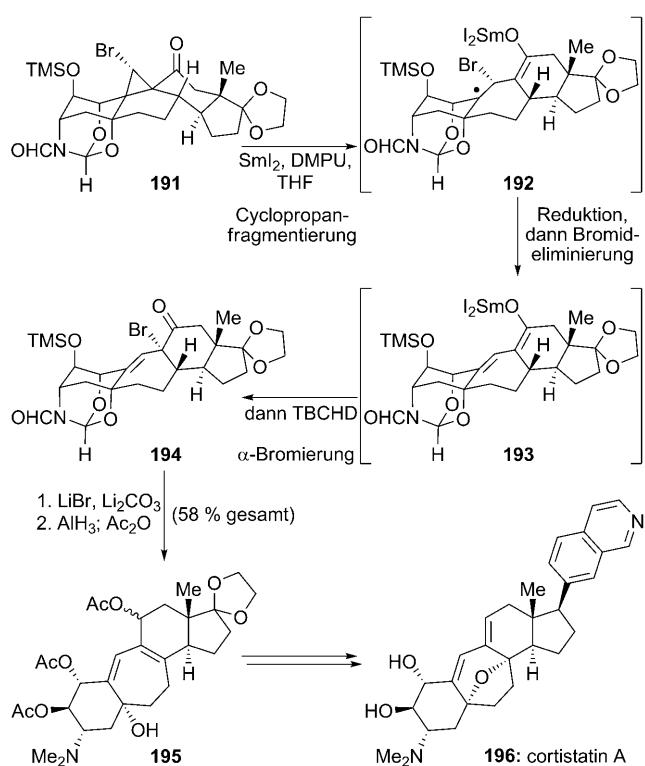
Schema 42. Eine unerwartete Kaskadenreaktion bei der Untersuchung einer Guanacastepen-Modellverbindung (Shipe und Sorensen, 2006).^[66]

Erkenntnis führte jedoch zum Einsatz der Cyclobutanfragmentierung für die Vollendung der Totalsynthese der Guanacastepen A und E (**111** und **112**; siehe Schema 27).

Baran et al. entdeckten bei ihrer Synthese des ungewöhnlichen Steroids Cortistatin A (**196**; Schema 43) eine SmI_2 -vermittelte Fragmentierungs-Eliminierungs-Bromierungs-Kaskade.^[95] Durch Umsetzung des Bromketons **191** mit SmI_2 und dem Additiv DMPU, der wenige Minuten später die Zugabe von TBCHD folgte,^[96] wurde das α -Bromketon **194** erhalten. TBCHD ist zwar kein gängiges Bromierungs-mittel, eine umfangreiche Untersuchung ergab jedoch, dass es bessere Ausbeuten und Diastereoselektivitäten lieferte als herkömmliche Reagenzien wie NBS. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich zunächst unter Bildung eines Ketylradikals, der sich eine Cyclopropanfragmentierung zum tertiären Radikal **192** anschließt. Diese Verbindung kann eine weitere Ein-Elektronen-Reduktion und eine Bromideliminierung zum konjuguierten Enolat **193** eingehen. Alternativ könnte **193** auch durch direkte SmI_2 -vermittelte reduktive Bromidab-spaltung entstehen. Die Bromierung an der α -Position führt schließlich zum gewünschten Produkt **194**.

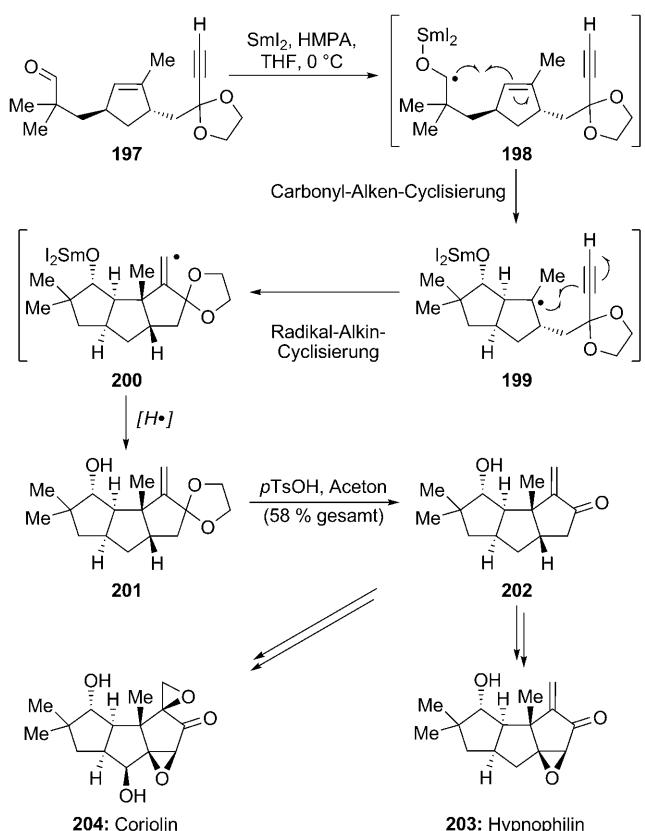
Durch anschließende Eliminierung von Bromid (LiBr , Li_2CO_3), AlH_3 -vermittelte Reduktion und Acetylierung (Ac_2O) wurde die Zwischenstufe **195** in der eindrucksvollen Gesamtausbeute von 58% ausgehend vom Bromketon **191** erhalten. In einer kurzen Reaktionssequenz wurde der Pentacyclus **195** weiter zu Cortistatin A (**196**) umgesetzt.

Curran et al. beendeten eine Totalsynthese von Hypnophilin (**203**) und eine formale Synthese von Coriolin (**204**; Schema 44) mit einer SmI_2 -vermittelten radikalischen Kas-kadenreaktion.^[97] Die Umsetzung einer Modellverbindung verlief mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ besser als mit anderen Reagenzien, darunter auch SmI_2 in Gegenwart von HMPA. Aller-



Schema 43. Eine SmI_2 -vermittelte Kaskade aus Fragmentierung, Eliminierung und Bromierung bei der Totalsynthese von Cortistatin A (**196**; Baran et al., 2008).^[95]

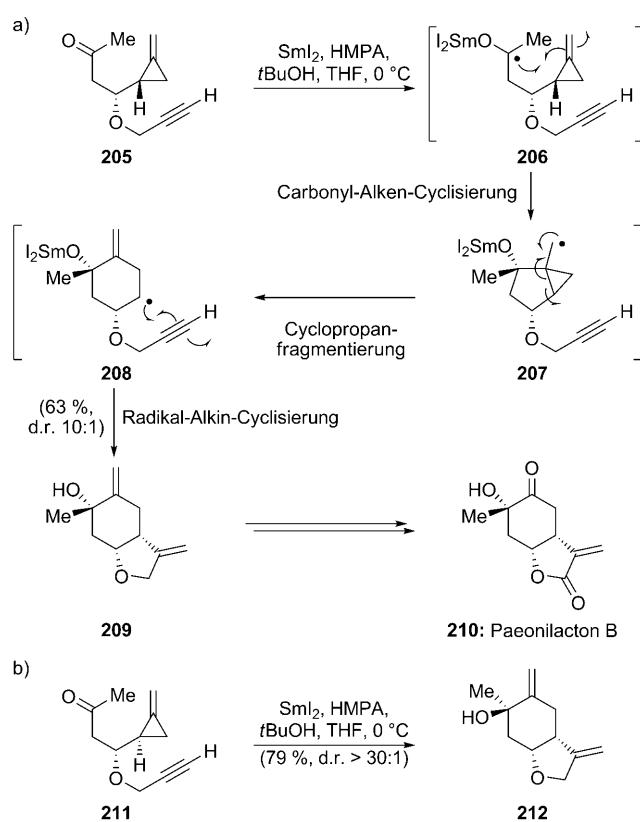
dings war unter diesen Bedingungen eine zusätzliche Umwandlung bei der Herstellung der Vorstufe notwendig, nämlich die Bildung eines gemischten Phenylthio(trimethylsilyl)oxyacetals. Allerdings konnte der Aldehyd **197** nicht in Halbthioacetale oder Halbselenoacetale überführt werden und war daher für die bei der Modellstudie ermittelten Cyclisierungsbedingungen nicht geeignet. Bemerkenswerterweise gelang mit der Reagenskombination SmI_2/HMPA , die für die Modellcyclisierung weniger gut geeignet war, die Cyclisierung des Aldehyds **197** zum gewünschten Produkt **201** mit hoher Ausbeute und Stereoselektivität. Durch saure Ketalspaltung wurde die tricyclische Verbindung **202** in 58% Gesamtausbeute über beide Stufen erhalten. Bei dieser Kaskadenreaktion wird aus dem Aldehyd **197** zunächst das Ketylradikal **198** gebildet. Durch eine Carbonyl-Alken-Cyclisierung entsteht der *cis*-anellierte Ring des tertiären Radikals **199**, das danach eine Radikal-Alkin-Cyclisierung einge-hen kann. Da die Reaktion nur 1.3 Äquivalente SmI_2 benötigte, nimmt man an, dass das gebildete Vinylradikal **200** ein Wasserstoffatom aus dem Lösungsmittel (THF) aufnimmt und nicht weiter reduziert wird. Für diese Annahme spricht auch, dass beim Absfangen mit D_2O kein Deuterium einge-baut wird. HMPA ist ein essenzielles Additiv in dieser Reaktion, denn ohne dieses Cosolvans betrug die Ausbeute an dem gewünschten Produkt nur 11%. Zudem verschlechterte der Austausch von HMPA gegen das sterisch weniger an-spruchsvolle DMPU die Stereokontrolle. Die tricyclische Verbindung **202** wurde anschließend in Hypnophilin (**203**) und Coriolin (**204**) überführt.



Schema 44. Eine SmI₂-vermittelte radikalische Kaskade bei der Total-synthese von Hypnophilin (**203**) und der formalen Synthese von Coriolin (**204**; Curran et al., 1988).^[97]

Im Rahmen der Synthese von Paeonilacton B (**210**; Schema 45a) durch die Arbeitsgruppe von Kilburn entstanden bei einer anderen radikalischen Reaktionskaskade zwei Ringe.^[98] Die Umsetzung des Methylencyclopropylketons **205** mit SmI₂ in Gegenwart von HMPA und tBuOH lieferte den gewünschten kondensierten Bicyclus **209** in 63 % Gesamtausbeute als 10:1-Epimerengemisch des tertiären Alkohols. Der Bildung des Ketylradikals **206** folgte dabei eine 5-exo-trig-Cyclisierung zum primären Radikal **207**, das leicht unter Fragmentierung des Cyclopropanrings zum Cyclohexylradikal **208** reagierte. Durch 5-exo-dig-Cyclisierung und anschließendes reduktives Abfangen des resultierenden Vinylradikals wurde das Produkt **209** erhalten. Auch für diese Umsetzung ist HMPA essenziell – ohne dieses Additiv sinkt die Ausbeute auf 20 % bei einem Produkt-Diastereomerenverhältnis von 1.3:1 zugunsten von **212**. Die Verwendung von DMPU ist ebenfalls ineffizient – zwar ist die Ausbeute akzeptabel (40 %), allerdings überwiegt das nicht gewünschte Produktempimer **212** (d.r. 1.5:1). Der tertiäre Alkohol **209** wurde schließlich in einer kurzen Reaktionsfolge zu Paeonilacton B (**210**) umgesetzt.

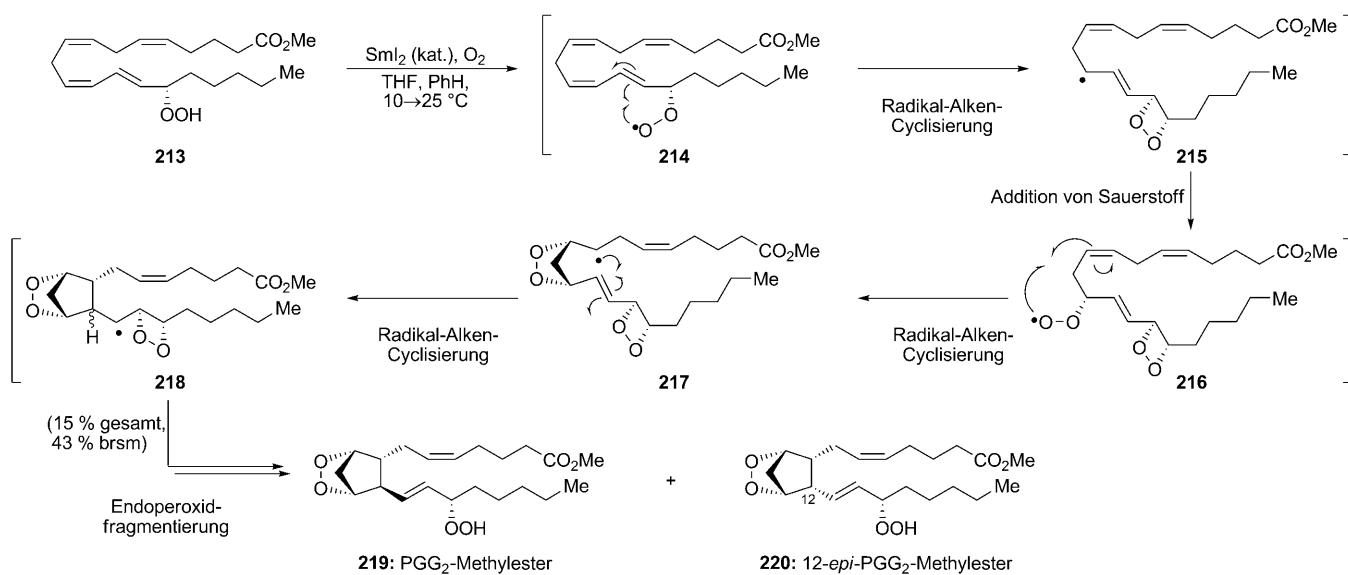
Interessanterweise lieferte die Reaktion des epimeren Methylencyclopropylketons **211** (Schema 45b) unter den gleichen Reaktionsbedingungen das epimere Produkt **212** in 79 % Ausbeute und als >30:1-Gemisch der Diastereomere. Der stereochemische Verlauf der beiden Reaktionen lässt sich mit einem Übergangszustand der Carbonyl-Alken-Cyc-



Schema 45. a) Eine SmI₂-vermittelte Kaskade bei der Synthese von Paeonilacton B (**210**) und b) Klärung des Ursprungs der Stereoinduktion (Kilburn et al., 1998).^[98]

lisierung erklären, in dem die sperrige HMPA-gebundene Alkoxyxamariumspezies eine pseudoäquatoriale Position einnimmt. Die Verwendung des sterisch weniger anspruchsvollen Additivs DMPU anstelle von HMPA verschlechtert die Stereoselektivität der Reaktion. Einige Jahre später beschrieben Kilburn et al. die Anwendung dieser Kaskadenreaktion auf ein Allylethersubstrat, das sie bei ihrer Totalsynthese von 6-*epi*-Paeonilacton A^[99] und zum Aufbau des Sesquiterpenoidkerns von Eudesman nutzten.^[100]

Über eine beeindruckende katalytische, oxidative SmI₂-vermittelte Kaskade berichteten Corey und Wang im Zusammenhang mit ihrer biologisch inspirierten (und möglicherweise biomimetischen) Synthese der Prostaglandin-Endoperoxide PGG₂-Methylester (**219**) und 12-*epi*-PGG₂-Methylester (**220**; Schema 46).^[101] So lieferte die Umsetzung des Hydroperoxids **213** in einer sauerstoffgesättigten THF/Benzol-Lösung mit einer katalytischen Menge SmI₂, das zuvor mit O₂ vermischt worden war, in 15 % Gesamtausbeute (43 % brsm) ein 3:1-Gemisch (**220/219**) der chromatographisch trennbaren Produkte. Während SmI₂ üblicherweise als Ein-Elektronen-Reduktionsmittel bekannt ist und – wie bei allen anderen in diesem Aufsatz erörterten Beispielen – in stöchiometrischer Menge verwendet wird, wirkte es in diesem Fall als Katalysator für eine außerordentlich kontrollierte Addition von O₂ in einer Kaskadensequenz, bei der zwei Ringe entstehen, darunter ein ungewöhnliches Endoperoxid. Das Vormischen von SmI₂ mit O₂ bewirkte die sofortige



Schema 46. Synthese von PGG₂-Methylester (**219**) und 12-*epi*-PGG₂-Methylester (**220**) über eine SmI₂-katalysierte oxidative Kaskade (Corey und Wang, 1994).^[10]

Entfärbung – vermutlich unter Bildung von I₂SmOO⁺SmI₂. Man nimmt an, das diese Verbindung (möglicherweise über intermediär gebildetes I₂SmO[•]) zunächst ein Wasserstoffradikal aus dem Hydroperoxid von **213** abfängt, wobei das Hydroperoxidradikal **214** entsteht. Eine 4-*exo-trig*-Radikal-Alken-Cyclisierung führt danach zum Allylradikal **215**, das mit einem Äquivalent O₂ zum Hydroperoxidradikal **216** reagiert. Durch eine 5-*exo-trig*-Cyclisierung wird das sekundäre Radikal **217** erzeugt, das eine zweite 5-*exo-trig*-Cyclisierung zur Zwischenstufe **218** eingeht. Die Fragmentierung des gespannten viergliedrigen Endoperoxidrings und die H⁺-Abspaltung aus einem weiteren Molekül **213** beendet die Bildung von PGG₂-Methylester (**219**) und 12-*epi*-PGG₂-Methylester (**220**) und ermöglicht die Fortsetzung der Kettenreaktion. In Anbetracht der Komplexität des Moleküls ist die Ausbeute bei dieser Umwandlung besonders beeindruckend.

10. Zusammenfassung und Ausblick

In den drei Jahrzehnten seit den ersten Untersuchungen zur Anwendung von Samariumdiiodid (SmI₂) in der Synthese ist seine Bedeutung in der organischen Synthese beträchtlich gestiegen. Es ist bemerkenswert, dass drei unabhängige Totalsynthesen von Taxol (**41**; siehe die Schemata 10, 25 und 30) SmI₂ für ganz verschiedene Umwandlungen nutzten. Der Zugang zu dieser Vielzahl von Reaktionsarten macht die SmI₂-Chemie so vielseitig und – manchmal – so schwer zu steuern. Wie die Beispiele in diesem Aufsatz belegen, kann die sorgfältige Abstimmung von Substratstruktur und Reaktionsbedingungen (darunter Lösungsmittel, Cosolventien, Additive und Temperatur) aber kontrollierte und äußerst nützliche Umwandlungen ergeben, die mit hoher Effizienz und Stereoselektivität ablaufen. Insbesondere Kaskadensequenzen mit SmI₂ bieten anscheinend unbegrenzte Möglichkeiten, wobei nicht nur der Zugang zu vielfältigen radikali-

schen und ionischen Reaktionen eröffnet wird, sondern auch katalytische und oxidative Wirkungsweisen realisierbar sind. Sicherlich wird man in Zukunft noch viel mehr eindrucksvolle Anwendungen für dieses Reagens entwickeln.

Abkürzungen

AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
Bn	Benzyl
BOM	Benzoyloxymethyl
brsm	bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial
Bz	Benzoyl
Cbz	Benzoyloxycarbonyl
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMA	Dimethylacetamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyl
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMPA	Hexamethylphosphoramide
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
MOM	Methoxymethyl
MS	Molekularsieb
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
PGG ₂	Prostaglandin G ₂
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
py	Pyridin
RACE	radikalische Additions-Cyclisierungs-Eliminierung

SEM	[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl
SOMO	einfach besetztes Molekülorbital
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBCHD	2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexadienon
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	4-Toluolsulfonyl
Val	Valin

Wir danken den National Institutes of Health (USA), der National Science Foundation (USA) und dem Skaggs Institute for Research für die Unterstützung unserer Forschungsprojekte. S.P.E. dankt Novartis für ein Forschungsstipendium.

Eingegangen am 21. April 2009

Online veröffentlicht am 27. August 2009

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] a) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1977**, *1*, 5–7; b) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
- [2] Ausgewählte Übersichten zu SmI₂-vermittelten Reaktionen in der organischen Synthese: a) J. A. Soderquist, *Aldrichimica Acta* **1991**, *24*, 15–23; b) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29–68; c) G. A. Molander, *Org. React.* **1994**, *46*, 211–367; d) T. Imamoto, *Lanthanides in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**, S. 160; e) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338; f) T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 355–358; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 345–347; g) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321–3354; h) R. Nomura, T. Endo, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1605–1610; i) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745–777; j) P. G. Steel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2727–2751; k) S. Agarwal, A. Greiner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2033–2042; l) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; m) M. Berndt, S. Gross, A. Hölemann, H.-U. Reissig, *Synlett* **2004**, 422–438; n) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403; o) D. Y. Jung, Y. H. Kim, *Synlett* **2005**, 3019–3032; p) K. Gopalaiyah, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607–637; q) I. M. Rudkin, L. C. Miller, D. J. Procter, *Organomet. Chem.* **2008**, *34*, 19–45.
- [3] a) M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137–1140; b) R. A. Flowers II, *Synlett* **2008**, 1427–1439.
- [4] Ausgewählte Übersichten zu Radikalreaktionen: a) M. J. Perkins, *Radical Chemistry*, Ellis-Horwood, New York, **1994**, S. 182; b) D. P. Curran, *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 104–110; c) E. G. Rozantsev, D. V. Loshadkin, *Des. Monomers Polym.* **2001**, *4*, 281–300; d) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5714–5731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; e) R. G. Hicks, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1321–1338.
- [5] Ausgewählte Übersichten zu radikalisch/ionischen Kreuzreaktionen: a) N. Bashir, B. Patro, J. A. Murphy, *Advances in Free Radical Chemistry*, JAI Press, Stamford, **1999**, S. 123; b) E. Godineau, K. Schenk, Y. Landais, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6983–6993.
- [6] Ausgewählte Übersichten zu Kaskadenreaktionen in der organischen Synthese: a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 631; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143–2173; f) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**, S. 512; g) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159; h) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
- [7] Ausgewählte Übersichten zur Barbier-Reaktion: a) C. J. Li, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643–5668; b) F. Alonso, M. Yus, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 397–436; c) D. J. Ramón, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225–237; d) V. V. Kouznetsov, L. Y. V. Mendez, *Synthesis* **2008**, 491–506.
- [8] G. A. Molander, J. B. Etter, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1778–1786.
- [9] H. B. Kagan, J.-L. Namy, P. Girard, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 175–180.
- [10] a) J.-L. Namy, J. Collin, C. Bied, H. B. Kagan, *Synlett* **1992**, 733–734; b) G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4112–4120; c) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett* **1992**, 943–961.
- [11] a) M. Kito, T. Sakai, H. Shirahama, M. Miyashita, F. Matsuda, *Synlett* **1997**, 219–220; b) F. Matsuda, M. Kito, T. Sakai, N. Okada, M. Miyashita, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14369–14380.
- [12] G. L. Carroll, R. D. Little, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2873–2876.
- [13] a) J. Collin, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1986**, *10*, 229–232; b) J. Inanaga, Y. Yokoyama, Y. Baba, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5559–5562; c) F. Machrouhi, B. Hamann, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *Synlett* **1996**, 633–634.
- [14] G. A. Molander, M. S. Quirmbach, L. F. Silva, Jr., K. C. Spencer, J. Balsells, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2257–2260.
- [15] a) W. G. Skene, J. C. Scaiano, F. L. Cozens, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7918–7921; b) A. Ogawa, Y. Sumino, T. Nanke, S. Ohya, N. Sonoda, T. Hirao, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2745–2746; c) Y. Sumino, N. Harato, Y. Tomisaka, A. Ogawa, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10499–10508.
- [16] J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3813–3816.
- [17] a) S.-i. Fukuzawa, A. Nakanishi, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 624–625; b) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5763–5764.
- [18] a) D. Mazéas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J.-M. Beau, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1457–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1383–1386; b) T. Skrydstrup, D. Mazéas, M. Elmouchar, G. Doisneau, C. Riche, A. Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1342–1356.
- [19] G. Stork, H. S. Suh, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054–7056.
- [20] B. M. Trost, J. B. Neilsen, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5432–5434.
- [21] Ausgewählte Übersichten zur Reformatsky-Reaktion: a) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571–590; b) R. Ocampo, W. R. Dohler, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325–9374.
- [22] G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135–1138.
- [23] a) R. M. Moslin, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15106–15107; b) R. M. Moslin, T. F. Jamison, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9736–9745.
- [24] a) T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3889–3890; b) J. Inanaga, Y. Yokoyama, Y. Handa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6371–6374.
- [25] R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003–5010.
- [26] a) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, H. Sakoh, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Saitoh, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **1997**, *73*, 95–100; b) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121–161;

- c) I. Shiina, K. Uoto, N. Mori, T. Kosugi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1995**, 181–182; d) I. Shiina, H. Iwadare, H. Sakoh, Y.-i. Tani, M. Hasegawa, K. Saitoh, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 1139–1140; e) K. Yamada, T. Tozawa, K. Saitoh, T. Mukaiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 2113–2115; f) I. Shiina, J. Shibata, Y. Imai, R. Ibuka, H. Fujisawa, I. Hachiya, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1999**, 1145–1146; g) I. Shiina, J. Shibata, R. Ibuka, Y. Imai, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 113–122.
- [27] S. Hamon, N. Birlirakis, L. Toupet, S. Arseniyadis, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4082–4092.
- [28] a) S. Takeuchi, N. Miyoshi, K. Hirata, H. Hayashida, Y. Ohgo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2001–2003; b) N. Miyoshi, S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1993**, 959–962; c) F. Machrouhi, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7183–7186.
- [29] a) G. A. Molander, C. Kenny, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4367–4370; b) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8236–8246.
- [30] S.-i. Fukuzawa, A. Nakanishi, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1669–1676.
- [31] T. K. Hutton, K. Muir, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2345–2347.
- [32] a) M. G. Banwell, M. D. McLeod, *Chem. Commun.* **1998**, 1851–1852; b) M. G. Banwell, D. C. R. Hockless, M. D. McLeod, *New J. Chem.* **2003**, 27, 50–59.
- [33] G. A. Molander, K. M. George, L. G. Monovich, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9533–9540.
- [34] a) N. Hori, H. Matsukura, G. Matsuo, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2811–2814; b) G. Matsuo, N. Hori, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8859–8862.
- [35] N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1099–1101.
- [36] H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14983–14992.
- [37] G. Matsuo, K. Kawamura, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14374–14376.
- [38] a) H. Fuwa, M. Ebine, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9648–9650; b) H. Fuwa, M. Ebine, A. J. Bourdelais, D. G. Baden, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16989–16999; c) M. Ebine, H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2275–2278.
- [39] K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7244–7248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7086–7090.
- [40] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4016–4019; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3942–3945.
- [41] P. Chen, J. Wang, K. Liu, C. Li, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 339–341.
- [42] a) D. Johnston, N. Francon, D. J. Edmonds, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2001–2004; b) D. Johnston, E. Couché, D. J. Edmonds, K. W. Muir, D. J. Procter, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 328–337; c) T. K. Hutton, K. W. Muir, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4811–4814; d) T. M. Baker, D. J. Edmonds, D. Hamilton, C. J. O'Brien, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5713–5715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5631–5633.
- [43] a) G. Masson, S. Py, Y. Vallee, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1850–1853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1772–1775; b) G. Masson, P. Cividino, S. Py, Y. Vallee, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2367–2370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2265–2268; c) D. Riber, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2003**, 5, 229–231.
- [44] S. Desvergne, S. Py, Y. Vallee, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1459–1462.
- [45] a) K. B. Lindsay, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4766–4777; b) J. Karaffa, K. B. Lindsay, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8219–8226.
- [46] a) P. Blakskjær, B. Høj, D. Riber, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4030–4031; b) L. M. Mikkelsen, C. M. Jensen, B. Høj, P. Blakskjær, T. Skrydstrup, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10541–10549; c) C. M. Jensen, K. B. Lindsay, R. H. Taaning, J. Karaffa, A. M. Hansen, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6544–6545; d) C. M. Jensen, K. B. Lindsay, P. Andreasen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7512–7519.
- [47] J. M. Ready, S. E. Reisman, M. Hirata, M. M. Weiss, K. Tamaki, T. V. Ovaska, J. L. Wood, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1290–1292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1270–1272.
- [48] Y. H. Kim, H. S. Park, D. W. Kwon, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4517–4524.
- [49] J. R. Fuchs, M. L. Mitchell, M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8157–8158.
- [50] a) S. E. Reisman, J. M. Ready, A. Hasuoka, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1448–1449; b) S. E. Reisman, J. M. Ready, M. M. Weiss, A. Hasuoka, M. Hirata, K. Tamaki, T. V. Ovaska, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2087–2100.
- [51] Ausgewählte Übersichten zur Pinakol-Reaktion: a) F. T. Ladipo, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 965–980; b) A. Chatterjee, N. N. Joshi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 12137–12158; c) T. Hirao, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 53–76.
- [52] a) J.-L. Namy, J. Souppé, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 765–766; b) J. Souppé, L. Danon, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 227–236.
- [53] G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2132–2134.
- [54] J. L. Chiara, W. Cabri, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1125–1128.
- [55] a) T. Hanamoto, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3555–3556; b) J. L. Chiara, J. Marco-Contelles, N. Khiar, P. Gallego, C. Destabel, M. Bernabé, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6010–6011; c) H. Miyabe, M. Toruda, K. Inoue, K. Tajiri, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4397–4407.
- [56] a) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8236–8246; b) L. H. Zhou, Y. M. Zhang, D. Q. Shi, *Synthesis* **2000**, 91–98.
- [57] a) C. F. Sturino, A. G. Fallis, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7447–7448; b) C. F. Sturino, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6514–6516.
- [58] G. A. Kraus, J. O. Sy, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 77–83.
- [59] E. J. Corey, S. G. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2821–2824.
- [60] T. Ikeda, S. Yue, C. R. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5193–5199.
- [61] a) K. C. Nicolaou, X. Huang, N. Giuseppone, P. B. Rao, M. Bella, M. V. Reddy, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4841–4845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4705–4709; b) K. C. Nicolaou, P. B. Rao, J. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. Huang, D. Y.-K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1795–1800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1753–1758; c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, N. Giuseppone, X. Huang, M. Bella, M. V. Reddy, P. B. Rao, A. E. Koumbis, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10174–10182; d) K. C. Nicolaou, J. Hao, M. V. Reddy, P. B. Rao, G. Rassias, S. A. Snyder, X. Huang, D. Y.-K. Chen, W. E. Brenzovich, N. Giuseppone, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12897–12906.
- [62] Erste Totalsynthese von Diazoniamid A: a) K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3645–3649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3495–3499; b) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12888–12896.
- [63] Ausgewählte Übersichten zu Fragmentierungen in der organischen Chemie: a) T. Wakabayashi, K. Watanabe, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1980**, 38, 853–861; b) J. J. Li, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1–24; c) D. Bradley, G. Williams, K. Blann, J. Caddy, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 565–602; d) D. B. G. Williams, J. Caddy, K. Blann, *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, 35, 307–360.

- [64] a) K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980–12981; b) H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811–3820; c) I. Kuwajima, H. Kusama, *Synlett* **2000**, 1385–1401.
- [65] S. E. Sheikh, A. M. zu Greffen, J. Lex, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2007**, 1881–1884.
- [66] a) W. D. Shipe, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2063–2066; b) W. D. Shipe, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7025–7035.
- [67] a) J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3611–3612; b) J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410–6424.
- [68] A. Otaka, A. Yukimasa, J. Watanabe, Y. Sasaki, S. Oishi, H. Tamamura, N. Fujii, *Chem. Commun.* **2003**, 1834–1835.
- [69] a) C. Exon, T. Gallagher, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4739–4749; b) E. Vedejs, S. Lin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1602–1603; c) J. L. Chiara, C. Destabel, P. Gallego, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 359–360.
- [70] a) S. Hosokawa, K. Yokota, K. Imamura, Y. Suzuki, M. Kawarasaki, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5415–5418; b) S. Hosokawa, K. Yokota, K. Imamura, Y. Suzuki, M. Kawarasaki, K. Tatsuta, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1415–1421.
- [71] a) K. Yano, K. Yokoi, J. Sato, J. Oono, T. Kouda, Y. Ogawa, T. Nakashima, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 32–37; b) K. Yano, K. Yokoi, J. Sato, J. Oono, T. Kouda, Y. Ogawa, T. Nakashima, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 38–43.
- [72] a) J. L. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886–1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723–1726; b) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859.
- [73] a) D. E. N. Jacquot, H. Hoffman, K. Polborn, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3699–3702; b) D. E. N. Jacquot, M. Zöllinger, T. Lindel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2336–2338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 2295–2298; c) M. Zöllinger, P. Mayer, T. Lindel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9431–9439.
- [74] K. C. Nicolaou, A. L. Nold, H. Li, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5974–5977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5860–5863.
- [75] K. C. Nicolaou, H. Li, A. L. Nold, D. Pappo, A. Lenzen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10356–10357.
- [76] A. Rivkin, F. González-López de Turiso, T. Nagashima, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3719–3725.
- [77] J. T. Link, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8166–8167.
- [78] a) J. B. Hendrickson, R. Göschke, R. Rees, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 565–579; b) E. S. Hall, F. McCapra, A. I. Scott, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4131–4141.
- [79] a) J.-i. Matsuo, Y. Ogawa, K. Pudhom, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 124–125; b) Y. Ogawa, K. Kuroda, J.-i. Matsuo, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 677–697.
- [80] a) H. Nagaoka, K. Shibuya, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1501–1504; b) H. Nagaoka, K. Shibuya, Y. Yamada, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 661–688.
- [81] K. Shibuya, H. Nagaoka, Y. Yamada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1545–1546.
- [82] a) A. Shirai, O. Miyata, N. Tohnai, M. Miyata, D. J. Procter, D. Sucunza, T. Naito, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4464–4475; b) O. Miyata, A. Shirai, S. Yoshino, Y. Takeda, M. Sugiura, T. Naito, *Synlett* **2006**, 893–896.
- [83] a) O. Miyata, A. Shirai, S. Yoshino, T. Nakabayashi, Y. Takeda, T. Kiguchi, D. Fukumoto, M. Ueda, T. Naito, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10092–10117; b) H. Rahaman, A. Shirai, O. Miyata, T. Naito, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5789–5792.
- [84] a) K. C. Nicolaou, M. P. Jennings, P. Dagneau, *Chem. Commun.* **2002**, 2480–2481; b) K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3942–3947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874–3879; c) K. C. Nicolaou, H. Zhang, A. Ortiz, P. Dagneau, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8733–8738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8605–8610.
- [85] a) K. C. Nicolaou, H. Zhang, A. Ortiz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5752–5757; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5642–5647; b) K. C. Nicolaou, A. Ortiz, H. Zhang, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5758–5762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5648–5652.
- [86] E. Piers, M. Gilbert, K. L. Cook, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1407–1410.
- [87] a) E. Hasegawa, T. Kitazume, K. Suzuki, E. Tosaka, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4059–4062; b) H. Tsuchida, M. Tamura, E. Hasegawa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2467–2475.
- [88] S. H. Chung, M. S. Cho, J. Y. Choi, D. W. Kwon, Y. H. Kim, *Synlett* **2001**, 1266–1268.
- [89] M. Takano, A. Umino, M. Nakada, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4897–4900.
- [90] a) H. Watanabe, M. Takano, A. Umino, T. Ito, H. Ishikawa, M. Nakada, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 352–362; b) H. Watanabe, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1150–1151.
- [91] W. H. Okamura, J. M. Aurrecochea, R. A. Gibbs, A. W. Norman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4072–4083.
- [92] T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5237–5240.
- [93] G. L. Lange, N. Corelli, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1963–1965.
- [94] G. L. Lange, C. Gottardo, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2183–2187.
- [95] R. A. Shenvi, C. A. Guerrero, J. Shi, C.-C. Li, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7241–7243.
- [96] a) A. Tanaka, T. Oritani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1955–1956; b) A. Saito, K. Saito, A. Tanaka, T. Oritani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3955–3958; c) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. R. Shaterian, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2195–2205; d) N. Gupta, G. L. Kad, V. Singh, J. Singh, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3421–3428.
- [97] T. L. Fevig, R. L. Elliott, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064–5067.
- [98] R. J. Boffey, M. Santagostino, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *Chem. Commun.* **1998**, 1875–1876.
- [99] R. J. Boffey, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 487–496.
- [100] F. C. Watson, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10341–10345.
- [101] E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 539–542.