

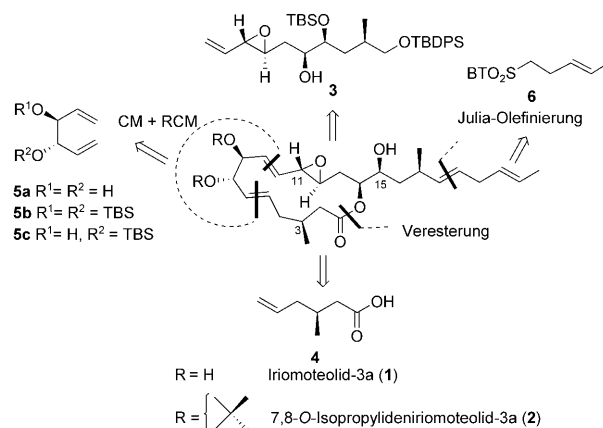
# Synthese und biologische Evaluierung von Iriomoteolid-3a und seinen Analoga\*\*

Riccardo Cribiú, Corinna Jäger und Cristina Nevado\*

*Amphidinium*-Arten haben sich als sehr reichhaltige Quelle für marine Sekundärmetaboliten erwiesen.<sup>[1]</sup> Strukturell einzigartige Polyketide wie die Amphidinolide, Caribenolid-I und die Amphidinolactone sind wegen ihrer zytostatischen Wirkung und als anspruchsvolle Zielmoleküle für Syntheschemiker interessant.<sup>[2]</sup> Kürzlich wurden im *Amphidinium*-Stamm HYA024 die zytotoxischen Produkte Iriomoteolid-1a bis Iriomoteolid-1c<sup>[3]</sup> und ein seltener 15-gliedriger Makrocyclus, Iriomoteolid-3a (**1**),<sup>[4]</sup> gefunden. **1** ist der erste Repräsentant einer Familie 15-gliedriger Makrocyclen mit einem neuartigen Kohlenstoffgerüst mit acht Stereozentren, insgesamt vier davon in Allylpositionen. Auch die bisher ermittelten physiologischen Eigenschaften von **1** und seinem 7,8-*O*-Isopropylidenderivat **2** sind mit einer hohen Zelltoxizität gegen Lymphoma-Zelllinien im niedrigen nanomolaren Bereich sehr verheissungsvoll.<sup>[4]</sup>

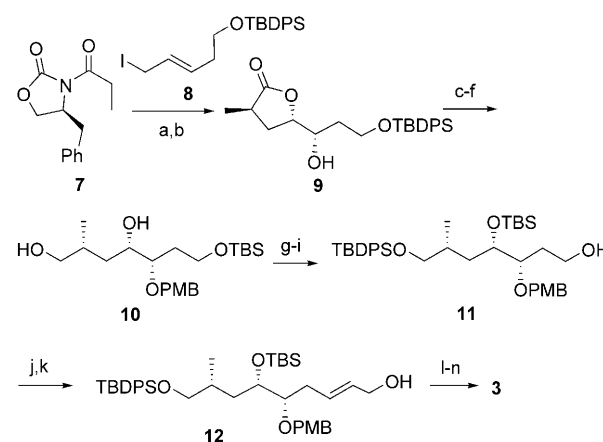
Um die publizierte Struktur zu bestätigen und um zu bestimmen, ob die zellulären Ziele denen größerer Verwandter, wie der Amphidinolide,<sup>[5]</sup> ähneln, werden größere Mengen beider Substanzen benötigt. Unser retrosynthetischer Ansatz enthielt vier Hauptbindungsbrüche, die zu den in Schema 1 gezeigten Schlüsselfragmenten **3–6** führten. Fragment **6** sollte am Ende der Synthese mittels Julia-Kocienski-Olefinierung eingebaut werden, weil bekannt ist, dass diese Methode bei empfindlichen Systemen gute Ergebnisse erzielt, und um die Diversifizierung der Ausgangsverbindung zu erleichtern. Die Fragmente **3** und **4** sollten durch intermolekulare Veresterung zusammengefügt werden. Schlussendlich wurde die Hypothese aufgestellt, dass die  $C_2$ -Symmetrie des Diolvorläufers von Fragment **5** genutzt werden könnte, um die 1,5-Dieneinheit durch Ringschluss mittels Kreuzmetathese (CM) und Ringschlussmetathese (RCM) herzustellen. Wir wussten um die guten Resultate der typischen Grubbs-Carbenkomplexe in den CM- und RCM-Reaktionen und hofften, dass die Bildung eines Rings mittlerer Größe ebenfalls *E,E*-stereoselektiv sein würde (Schema 1).

Die Synthese von Fragment **3** ist in Schema 2 wiedergegeben. Zunächst wurde das Evans-Oxazolidinon **7**<sup>[6]</sup> mit dem



Schema 1. Retrosynthetische Analyse für Iriomoteolid-3a (**1**).

Iodid **8**<sup>[7]</sup> alkyliert; eine symmetrische Dihydroxylierung der Doppelbindung und spontane Lactonisierung unter Abspaltung des chiralen Hilfsstoffs lieferte **9** mit hervorragender



**Schema 2.** a) Na[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], THF, –78 °C, 85%; b) ADmix- $\alpha$ , MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*BuOH/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 83% (94% *de*); c) PMBNHCCl<sub>3</sub>, CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 89%; d) TBAF, THF, 89%; e) TBSCl, Imidazol, DMF, 0 °C, 94%; f) LiBH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 91%; g) TBDPSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 90%; h) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 98%; i) PPTS, EtOH, RT, 82%; j) DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C → RT, dann Ph<sub>3</sub>PCHCO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 91%; k) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, 88%; l) *t*BuOOH, Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>, (+)-DIPT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MS (4 Å), 94%, (92% *de*); m) DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C → RT, dann [Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>]Br, Na[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], THF, 73%; n) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pH-7-Puffer, RT, 85%. CSA = Camphersulfonsäure, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DIPT = Diisopropylweinsäureester, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, MS = Molekularsieb, PMB = *para*-Methoxybenzyl, PPTS = *para*-Pyridiniumtoluolsulfonat, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TBDPS = *tert*-Butyldi-phenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

[\*] Dr. R. Cribiú, C. Jäger, Prof. Dr. C. Nevado  
Organisch-chemisches Institut, Universität Zürich  
Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 446-356-888  
E-Mail: nevado@oci.uzh.ch

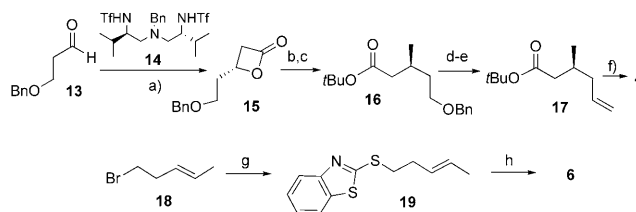
[\*\*] R.C. und C.J. danken der Legerlotz-Stiftung und dem OCI für die finanzielle Unterstützung. Wir danken Prof. N. Luedtke, MS B. Vummidi und C. Hemmerle für ihre Hilfe mit den Zelltests. Noam Prywes, Karine Lafleur und Teresa de Haro sei für ihren Beitrag in der Anfangsphase des Projektes gedankt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200903379> zu finden.

Selektivität (d.r. > 20:1). Die freie Hydroxygruppe in **9** wurde als *p*-Methoxybenzylether geschützt. Anschließend wurde ein Silylgruppeneustausch (TBDPS für TBS)<sup>[8]</sup> durchgeführt und das Lacton reaktiv zum Diol **10** geöffnet. Der Alkohol **11** wurde durch eine Serie gängiger Schutzgruppenmanipulationen in sehr guter Ausbeute erhalten. Intermediat **12** entstand durch dreistufige Verlängerung der Kohlenstoffkette (Oxidation, Wittig-Reaktion mit (Carbamethoxymethylen)triphenylphosphoran und Reduktion des Methylesters mit DIBAL-H). Der benötigte Oxiranring wurde durch eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung<sup>[9]</sup> unter hoher stereochemischer Kontrolle (> 92% *de*) gebildet. Die für die Metathesereaktion notwendige Doppelbindung in Fragment **3** wurde mit einfachen Oxidationsstufen- und Schutzgruppenmanipulationen eingeführt.

Die Synthese von Fragment **4** begann durch katalytische, asymmetrische Cyclokondensation von 4-(Benzyloxy)-1-butanal (**13**)<sup>[10]</sup> mit Acetylbromid unter Verwendung des Triaminliganden **14**<sup>[11]</sup> gemäß einer modifizierten Vorschrift von Nelson et al. (Schema 3).<sup>[12]</sup> In situ erzeugtes Dimethylcuprat wurde mit **15** zur entsprechenden Säure umgesetzt, die in den *tert*-Butylester **16** umgewandelt wurde. Die Benzylschutzgruppe wurde durch Hydrierung abgespalten, und der entschützte primäre Alkohol wurde oxidiert. Die anschließende Wittig-Olefinierung lieferte Verbindung **17** in guter Ausbeute.<sup>[13]</sup> Hydrolyse des *tert*-Butylesters unter sauren Bedingungen ergab Fragment **4** nach sechs Stufen in 40% Gesamtausbeute. Fragment **6** wurde ausgehend von (*E*)-5-Brom-2-penten (**18**)<sup>[14]</sup> hergestellt (Schema 3). Halogenaustausch führte über zwei Stufen zum Sulfid **19**, welches durch chemoselektive Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> in das Sulfon **6** überführt wurde.<sup>[15]</sup> Nach bekannten Vorschriften wurden schließlich ausgehend von L-Weinsäure mehrere Versionen des Fragments **5** (siehe Schema 1) hergestellt.<sup>[16]</sup>

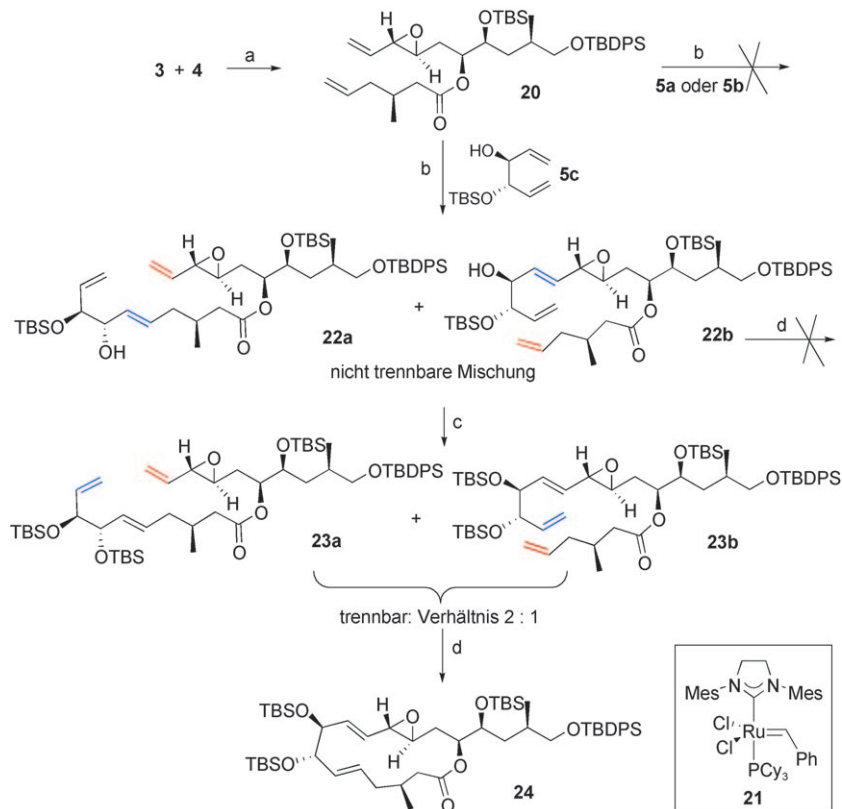
Bei der Veresterung der Säure **4** mit dem Alkohol **3** unter Zusatz von 4-Pyrrolidinopyridin diente EDC als Aktivierungsreagens (Schema 4). Für die Bildung des Makrocyclus wurde das Bisolefin **20** mit dem Fragment **5** in einer Kreuzmetathese-Ringschlussmetathese-Sequenz in Gegenwart des Ru-Komplexes **21** umgesetzt.<sup>[17]</sup> Wurde das Diol **5a** verwendet, entstand ein Produktgemisch, da **5a** zu reaktiv war. Dagegen wurde das bissilylgeschützte Olefin **5b** unter denselben Reaktionsbedingungen zurückgewonnen, und **20** lieferte in einer Ringschlussmetathese mit sich selbst ein zehngliedriges Lacton oder reagierte in einer CM mit einem weiteren Äquivalent **20**.<sup>[18]</sup> Unsere Hypothese war, dass die sterische Hinderung durch nur eine TBS-Schutzgruppe (**5c**) die Koordination des Ru-Katalysators **21** und damit die CM-Reaktion der benachbarten Doppelbindung unterbinden



**Scheme 3.** a) Me<sub>2</sub>AlCl, AcBr, iPr<sub>2</sub>EtN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, −78 °C, 94%; b) CuBr, Me<sub>2</sub>S, MeMgBr, THF, −50 °C, 68%; c) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, *t*BuOH, RT, 82%; d) Pd/C (10 Mol-%), H<sub>2</sub>, MeOH, RT; e) DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, −78 °C → RT, dann [Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Br, *n*BuLi, −78 °C → RT, 80% über 3 Stufen; f) Trifluoressigsäure, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 72%; g) BTSH, NaH, DMF, RT, 80%; h) Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> (10 Mol-%), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, RT, 75%. Ac = Acetyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, BTSH = 1-Phenyl-1*H*-benzothiazol-5-thiol.

würde.<sup>[19]</sup> Die CM-Reaktion von **20** mit fünf Äquivalenten **5c** führte tatsächlich in 49% Ausbeute zu einer nicht trennbaren Mischung der Regioisomere **22a** und **22b** (Schema 4).

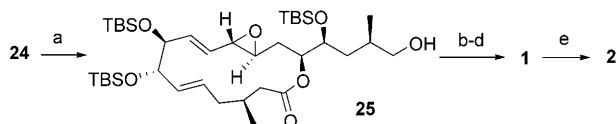
Wurde die Mischung der Regioisomere **22a,b** klassischen RCM-Bedingungen unterworfen (**21**, 0.005 M in Toluol, RT oder 60 °C), konnten die gewünschten Produkte nur in geringen Ausbeuten erhalten werden, und zusätzlich wurden das RCM-Produkt von **20** und das Dimer von **5c** nachgewiesen. Wir vermuten, dass der Ru-Carbenkomplex zuerst mit den einfach substituierten Doppelbindungen in **22a** und **22b** (rot in Schema 4) reagiert, die sterische Hinderung der Doppelbindung neben der Silylschutzgruppe dann aber die gewünschte Ringschlussmetathese verhindert. Stattdessen reagiert das Carben mit der inneren Doppelbindung in der



**Scheme 4.** a) EDC·HCl, 4-Pyrrolidinopyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 72%; b) **5c** (5 Äquiv.), **21** (5 Mol-%), Toluol, 50 °C, 49%; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, THF, 0 °C, 80%; d) **21** (12 Mol-%), Toluol, RT, 76%. EDC = 3-(3-Dimethylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimid.

Nähe der freien Hydroxygruppe (blau) zu einem ringverengten Homolog von **20**, woraufhin **5c** freigesetzt wird, welches dann dimerisiert. Um dieses Problem zu umgehen, wurde die Mischung der Regioisomere **22a** und **22b** silyliert, in der Hoffnung, dass nach der ersten Cycloaddition des Ru-Katalysators an die am wenigsten gehinderte Doppelbindung (in Rot) die verbleibenden Doppelbindungen alle eine ähnliche sterische Hinderung aufweisen.<sup>[20]</sup> Die Mischung der silylierten Verbindungen **23a,b** ergab unter den genannten Bedingungen tatsächlich das gewünschte Ringschlussmetathese-Produkt **24** als einziges Isomer in 72 % Gesamtausbeute.

Mit Verbindung **24** in Händen konnten wir die kritische chemoselektive Entschützung der primären OTBDPS-Gruppe in Gegenwart von drei sekundären OTBS-Gruppen testen.<sup>[21]</sup> Umfangreiche Versuche ergaben, dass ein Überschuss an Ammoniumfluorid in Methanol<sup>[22]</sup> zu einem langsamen, aber sauberen Umsatz des Startmaterials in das gewünschte Produkt **25** führte, und das in einer beachtlichen Ausbeute von 58 % unter Rezyklisierung des Startmaterials. Oxidation des primären Alkohols mit Dess-Martin-Periodinan und Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[23]</sup> mit **6** ergaben die direkte Vorstufe von Iriomoteolid-3a in 76 % Ausbeute über zwei Stufen (Schema 5). Diese Umsetzung war hoch *E*-ste-



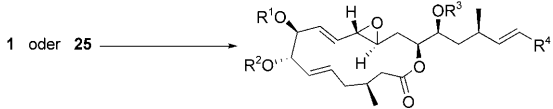
**Schema 5.** a)  $\text{NH}_4\text{F}$ , MeOH, RT, 58%; b) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; c) **6**,  $\text{K}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ , THF, 0 °C, 93:7 *E/Z*, 76 % (über 2 Stufen); d) TBAF, THF, RT, 86%; e) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20%. DMP = Dess-Martin-Periodinan.

reoselektiv (> 93:7), und durch die milden Reaktionsbedingungen wurde die stereochemische Integrität des intermediären  $\alpha$ -verzweigten Aldehyds bewahrt.<sup>[24]</sup> Die endgültige Entschützung der drei Silylgruppen zu Iriomoteolid-3a (**1**) wurde mit TBAF durchgeführt (Schema 5). Die analytischen und spektroskopischen Daten von synthetischem **1** stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten des Naturstoffs überein.<sup>[4]</sup> Um das 7,8-*O*-Isopropylidenderivat **2** zu erhalten, wurde **1** mit 2,2-Dimethoxypropan unter Zusatz von *para*-Pyridiniumtoluolsulfonat umgesetzt.<sup>[4]</sup>

Als Nächstes interessierte uns die systematische strukturelle Variation des Naturstoffs. Die vollständige Acetylierung der Alkoholgruppen in **1** lieferte Verbindung **26** (Tabelle 1, Eintrag 1). Wie ursprünglich geplant, wurde auch die Seitenkette modifiziert. Ausgehend von Alkohol **25** wurden nach einer Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan sowohl eine längere (**27**) als auch eine kürzere Seitenkette (**29**) durch Julia- und Wittig-Olefinierung eingeführt (Tabelle 1, Einträge 2, 4). Entschützen mit TBAF in THF überführte sie in die Triole **28** bzw. **30** (Tabelle 1, Einträge 3, 5).

Die wachstumshemmende Wirkung der Verbindungen **1**, **2**, **26**, **28** und **30** wurde mithilfe des fluorimetrischen alamarBlue-Tests an zwei Krebszelllinien untersucht: DAUDI (Lymphoma) und HL-60 (Leukämie) (Tabelle 2).<sup>[18,25]</sup> Die synthetischen Verbindungen **1** und **2** sind gegen Lymphoma-

**Tabelle 1:** Synthese von Iriomoteolid-3a-Analoga.



Nr.	Reaktionsbedingungen <sup>[18]</sup>	$\text{R}^1\text{--R}^4$	Produkt (Ausb. in %)
1	<b>1</b> Ac <sub>2</sub> O, Pyridin	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ac}$ , $\text{R}^4 = \text{trans-CH}_2\text{CHCHCH}_3$	<b>26</b> (quant.)
2	<b>25</b> <sup>[a]</sup> Na[N(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> SO <sub>2</sub> PT <sup>[b,c]</sup>	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{TBS}$ , $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_{13}$	<b>27</b> (72)
3	<b>27</b> TBAF (4 Äquiv.) <sup>[d]</sup>	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ , $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_{13}$	<b>28</b> (71)
4	<b>25</b> <sup>[a]</sup> Na[N(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], [Ph <sub>3</sub> PCH <sub>3</sub> ] <sup>[b]</sup>	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{TBS}$ , $\text{R}^4 = \text{H}$	<b>29</b> (75)
5	<b>29</b> TBAF (4 Äquiv.) <sup>[d]</sup>	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$	<b>30</b> (88)

[a] DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT (quant.). [b] Reaktion durchgeführt in THF bei –78 °C. [c] PT = 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol. [d] Reaktion durchgeführt in THF bei 25 °C.

**Tabelle 2:** Antiproliferative Wirkung von **1** und seinen Analoga (**2**, **26**, **28**, **30**) im fluorimetrischen alamarBlue-Test.<sup>[a]</sup>

Zelllinie	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>26</b>	<b>28</b>	<b>30</b>
DAUDI	0.080	0.048	0.737	0.083	n.b.
HL-60	2.6	2.0	n.b.	2.8	n.b.

[a]  $\text{GI}_{50}$ -Werte in  $\mu\text{M}$ . n.b. = nicht bestimmt; bis zu einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  wurde keine Aktivität beobachtet.

Zelllinien hoch wirksam ( $\text{GI}_{50} = 80$  bzw. 48 nM), was die vorläufigen Ergebnisse aus der Veröffentlichung über die Isolierung<sup>[4]</sup> stützt. Dagegen ist das peracetylierte Derivat drastisch weniger aktiv ( $\text{GI}_{50} = 737$  nM). Die Einführung einer verkürzten Seitenkette (**30**) beeinträchtigt die antiproliferative Aktivität selbst bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$ . Bei einer lipophileren Seitenkette (**28**) ist die Wirksamkeit ähnlich hoch wie bei **1** und **2**, was die Bedeutung der Seitenkette für die Zelltoxizität dieser Moleküle unterstreicht. Ein ähnliches Muster wurde für HL-60 beobachtet, mit Aktivitäten im niedrigen mikromolaren Bereich. Die hier vorgestellten Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu: Erstens, die höhere Reaktivität von **28** im Vergleich zu **30** kann mit einem Anstieg der Lipophilie erklärt werden, die das Eindringen des Moleküls in die Zelle erleichtern könnte. Dafür spricht auch die höhere Aktivität des Acetonids **2** im Vergleich zu **1**. Zweitens, wegen der sehr geringen Zelltoxizität der peracetylierten Verbindung **26** müssen weitere Faktoren die Aktivität der Moleküle beeinflussen, und es sollte eine ungeschützte Hydroxygruppe an C15 für die Wechselwirkung mit den biologischen Zielen wichtig sein.

Die hier beschriebene erste Totalsynthese von Iriomoteolid-3a (**1**) bestätigte die absolute Konfiguration dieses wirksamen zytotoxischen Makrocyclus und lieferte ausreichende Mengen des Naturstoffs für weitere biologische Tests. Die Schlüsselsequenz, der Ringschluss zum 15-gliedrigen Makrocyclus, beruht auf einer hoch *E,E*-stereoselektiven Kreuzmetathese-Ringschlussmetathese-Sequenz. Durch den modularen Aufbau der Synthese war es möglich, eine kleine

Kollektion nichtnatürlicher Derivate von **1** zu synthetisieren, welche auf ihre antiproliferative Wirkung getestet wurden. Auf diese Weise wurden geeignete Orte für die strukturelle Modifikation von **1** identifiziert. Derzeit sind weitere chemische Modifikationen dieser vielversprechenden Struktur im Gange, um sowohl die Wirkungsweise als auch die Zielorte in der Zelle aufzuklären.

Eingegangen am 22. Juni 2009,  
veränderte Fassung am 18. August 2009  
Online veröffentlicht am 7. Oktober 2009

**Stichwörter:** Makrocyclen · Metathese · Naturstoffe · Totalsynthesen · Tumortherapeutika

- [1] a) J. Kobayashi, M. Tsuda, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77–93; b) J. Kobayashi, T. Kubota, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451–460.
- [2] Wesentliche Veröffentlichungen zur Totalsynthese von Amphidinoliden: Amphidinolid A: a) B. M. Trost, P. E. Harrington, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13598–13610; b) R. E. Maleczka, Jr., L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841–2844; c) H. W. Lam, G. Patten-den, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 526–529; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 508–511; Amphidinolid E: d) P. Va, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15960–15961; Amphidinolide H–G: e) A. Fürstner, L. C. Bouchez, J.-A. Funel, V. Liepins, F.-H. Porée, R. Gilmour, F. Beaufils, D. Laurich, M. Tamiya, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9425–9430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9265–9270; Amphidinolid K: f) D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765–766; Amphidinolid T1: g) A. K. Ghosh, C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2374–2375; Amphidinolid T4: h) A. Fürstner, C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4958–4960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4763–4766; Amphidinolid V: i) A. Fürstner, O. Larionov, S. Flüge, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5641–5644; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5545–5548.
- [3] a) M. Tsuda, K. Oguchi, R. Iwamoto, Y. Okamoto, J. Kobayashi, E. Fukushi, J. Kawabata, T. Ozawa, A. Masuda, Y. Kitaya, K. Omasa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4469–4474; Fortschritte in der Synthese von Iriomoteolid-1a: b) L. Fang, H. Xue, J. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4645–4648; c) A. K. Ghosh, H. Yuan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1416–1418; d) J. Xie, D. Horne, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4485–4487.
- [4] K. Oguchi, M. Tsuda, R. Iwamoto, Y. Okamoto, J. Kobayashi, E. Fukushi, J. Kawabata, T. Ozawa, A. Masuda, Y. Kitaya, K. Omasa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1567–1570.
- [5] a) T. Usui, S. Kazami, N. Dohmae, Y. Mashimo, H. Kondo, M. Tsuda, A. G. Terasaki, K. Ohashi, J. Kobayashi, H. Osada, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1269–1277.
- [6] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [7] a) X.-T. Zhou, R. G. Carter, *Chem. Commun.* **2004**, 2138–2140; b) K. Ohtsuki, K. Matsuo, T. Yoshikawa, C. Moriya, K. Tomita-Yokotani, K. Shishido, M. Shindo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1247–1250.
- [8] Eine alternative Synthese von **9** ausgehend von einem TBS-geschützten Alkylidid (**8'**) ergab geringere Ausbeuten und ein schlechtes Diastereomerenverhältnis. Das Umschützen von TBDPS zu TBS war notwendig, um zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese an den funktionellen Gruppen Veränderungen vornehmen zu können.
- [9] Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [10] P. Perlmuter, W. Selajerern, F. Vounatsos, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2220–2228.
- [11] M. Cernerud, A. Skrimming, I. Bérgère, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3437–3441.
- [12] a) S. G. Nelson, T. J. Peelen, Z. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9742–9743; b) S. G. Nelson, Z. Wan, M. A. Stan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4680–4683.
- [13] Das Entschützen des Benzylethers ohne vorherige Schützung der Säuregruppe führte auch unter neutralen Reaktionsbedingungen zu einer partiellen Lactonisierung des entstehenden Alkohols.
- [14] Y. C. Hwang, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2719–2726.
- [15] A. B. Charette, C. Bettelette, D. St.-Martin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5149–5153.
- [16] Synthese des Diols **5a**: a) M. A. Robbins, P. N. Devine, T. Oh, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 101–109; b) C. C. Marvin, A. J. L. Clemens, S. D. Burke, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5353–5356; Synthese von **5b** und **5c**: c) K. J. Quinn, A. K. Isaacs, B. A. DeChristopher, S. C. Szklarz, R. A. Arvary, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1243–1245.
- [17] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [18] Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [19] Siehe Lit. [16c] und S. Michaelis, M. Blechert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5513–5516, zit. Lit.
- [20] Die Verbindungen **22a** und **22b** konnten in einem Verhältnis von 2:1 getrennt werden, wodurch die *E*-Konfiguration des olefinischen Produkts der CM bestätigt ist.
- [21] Bisher gab es nur ein Beispiel für eine derartige Umwandlung, wobei TASF (= Tris(dimethylamino)sulfonium-difluortrimethylsilicat) verwendet wurde: R. Lira, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 533–536.
- [22] W. Zhang, M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177–1180.
- [23] a) P. J. Kocienski, A. Bell, P. R. Blakemore, *Synlett* **2000**, 365–366; b) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585.
- [24] C. Aïssa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831–1844.
- [25] M. M. Nociari, A. Shalev, P. Benias, C. Russo, *J. Immunol. Methods* **1998**, *213*, 157–167.