

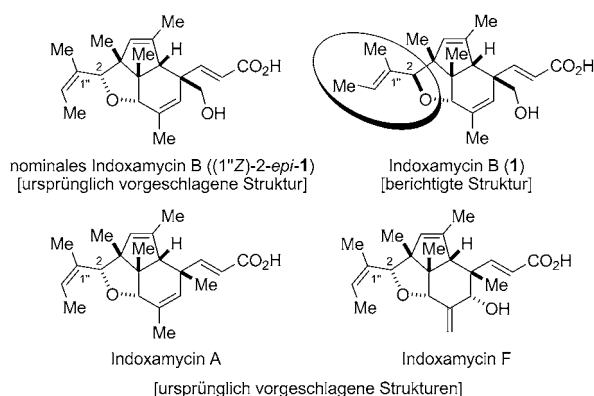
# Totalsynthese und stereochemische Strukturberichtigung von ( $\pm$ )-Indoxamycin B\*\*

Oliver F. Jeker und Erick M. Carreira\*

Die Ordnung Actinomycetales umfasst Gram-positive Mikroorganismen, die eine reiche Quelle für biologisch aktive Verbindungen sind und von denen mehr als 50% der bis heute entdeckten mikrobiellen Antibiotika stammen.<sup>[1]</sup> Über die letzten fünf Dekaden haben sich die Bemühungen zur Isolierung von bakteriellen Sekundärmetaboliten praktisch ausschließlich auf Mikroben terrestrischen Ursprungs konzentriert, während Bakterien aus aquatischen Habitaten erst seit relativ kurzer Zeit an Bedeutung gewonnen haben.<sup>[2]</sup> 2009 isolierte eine industrielle Arbeitsgruppe in Japan eine neuartige Klasse von Polyketiden, später Indoxamycine genannt, aus Salzwasserkulturen eines Actinomyceten marinen Ursprungs (Schema 1). Innerhalb dieser Familie zeigten die Indoxamycine A und F Wachstumsinhibition gegen HT-29-Tu-

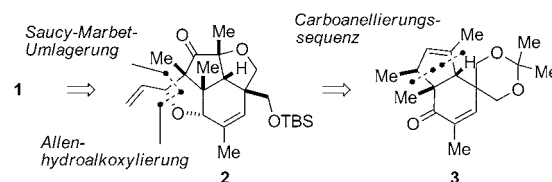
turklasse darstellt, sondern darüber hinaus in der stereochemischen Strukturberichtigung des Naturstoffes gipfelte.

Das einzigartige Kohlenstoffgerüst der Indoxamycine verfügt über einen Kern mit sechs aufeinanderfolgenden Stereozentren sowie über zwei Seitenketten, die sich durch eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäure bzw. eine trisubstituierte Doppelbindung auszeichnen. Von den sechs Stereozentren sind drei quartär, und zwei von diesen befinden sich in vicinaler Stellung. Wie in Schema 2 abgebildet, beruht die Synthesestrategie auf einer Reihe von Schlüsseltransformatio-



**Schema 1.** Ursprünglich vorgeschlagene Strukturen der Indoxamycine A, B und F. Berichtigte Struktur von Indoxamycin B.

morzellkulturen ( $IC_{50}$  = 0.59 bzw. 0.31  $\mu$ M).<sup>[3]</sup> In Verbindung mit dem sterisch stark befrachteten Ringsystem macht ihre biologische Aktivität die Indoxamycine zu interessanten Zielmolekülen für Synthesestudien. Wir beschreiben hier eine Totalsynthese von ( $\pm$ )-Indoxamycin B (1), die nicht nur die erste Synthese eines Mitgliedes dieser neuartigen Struk-



**Schema 2.** Retrosynthese von Indoxamycin B. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

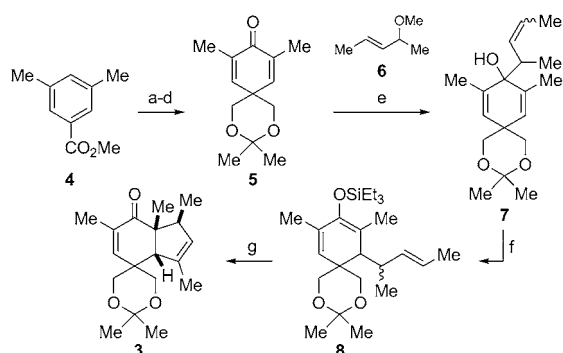
nen. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang vor allem eine Saucy-Marbet(Propargyl-Claisen)-Umlagerung, der sich eine Allenhydroalkoxylierung anschließen würde, um das Tetrahydrofuransystem in das komplexe Kohlenstoffgerüst einzubetten. Des Weiteren würde eine oxidative Carboanellierungssequenz den Aufbau des Dihydroindenonkerns in 3 aus einer  $C_{2v}$ -symmetrischen Cyclohexa-2,5-dienonvorstufe ermöglichen.

Die Synthese begann mit kommerziell erhältlichem Methyl-3,5-dimethylbenzoat (4), das in vier Stufen und 59% Gesamtausbeute in Cyclohexa-2,5-dienon 5 überführt wurde (Schema 3). Da 5 in Vorversuchen keine 1,4-Additionen einging, wurden Alternativen wie Ketoncrotylierung und anionische Oxy-Cope-Umlagerung untersucht. Schließlich konnten Bedingungen für die Carbonyladdition gefunden werden, die die Reaktion von 5 mit einem 1,3-Dimethylallyltitanocenreagens umfassten. Dieses wurde in situ aus (*E*)-4-Methoxypent-2-en (6) durch Behandlung mit  $[Cp_2TiCl_2]/nBuLi$  generiert.<sup>[4]</sup> Auf diese Weise fiel der tertiäre Alkohol 7 in 62% Ausbeute als eine 3.8:1-Mischung von Olefindiastereomeren an, wie  $^1H$ -NMR-spektroskopisch ermittelt wurde. Die Umsetzung von 7 mit *t*BuOK/[18]Krone-6 leitete eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung ein, die zum entsprechenden Ketonenolat führte, das mit  $Et_3SiCl$  abgefangen wurde, um 8 zu ergeben (70%). Enolsilan 8 ging bereitwillig eine oxidative Cyclisierung zum Dihydroindenon 3 in 74% Ausbeute ein, wenn es mit  $Pd(OAc)_2$  (10 Mol-%) in DMSO und  $O_2$  als terminalem Oxidationsmittel zur Reaktion gebracht wurde.<sup>[5]</sup>

[\*] O. F. Jeker, Prof. Dr. E. M. Carreira  
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich, HCI H335  
Wolfgang-Pauli Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)  
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch  
Homepage: <http://www.carreira.ethz.ch>

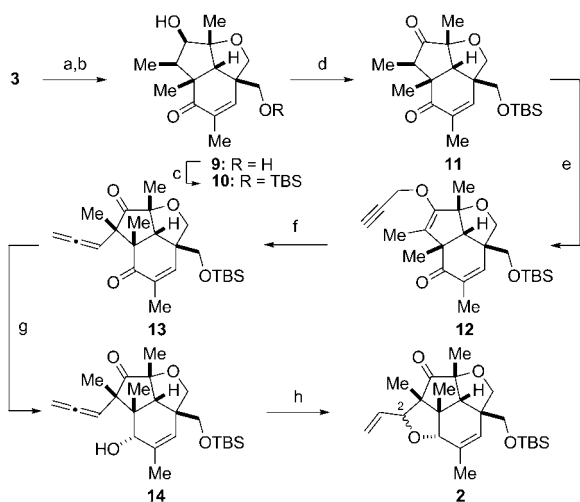
[\*\*] Wir danken Dr. M.-O. Ebert, R. Frankenstein, P. Zumbrunnen und R. Arnold für NMR-spektroskopische Messungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201109175> zu finden.



**Scheme 3.** Reagentien und Bedingungen: a) Li (2.2 Äquiv.), *t*BuOH (1.05 Äquiv.), NH<sub>3</sub>/THF, –78 °C; dann ICH<sub>2</sub>OC(O)*t*Bu (1.0 Äquiv.), –78 °C; b) LiAlH<sub>4</sub> (1.5 Äquiv.), THF, 0 °C; c) TsOH (10 Mol-%), Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, RT, 96 % über 3 Stufen; d) Pd/C (10% (w/w), 2.5 Mol-%), *t*BuOOH (2.5 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 61%; e) [Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>] (3.0 Äquiv.), *n*BuLi (6.0 Äquiv.), (E)-4-Methoxypent-2-en (6; 1.5 Äquiv.), THF, –78 °C → RT; dann 5, –40 → 10 °C, 3.8:1-Verhältnis der Olefinkonfiguration, 62%; f) *t*BuOK (3.0 Äquiv.), [18]Krone-6 (3.0 Äquiv.), THF, –78 → –40 °C, dann Et<sub>3</sub>SiCl (3.0 Äquiv.), –78 °C, d.r. = 3.6:1, 70%; g) Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 Mol-%), O<sub>2</sub>-Atmosphäre, Me<sub>2</sub>SO, 45 °C, 74%. Cp = Cyclopentadienyl, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

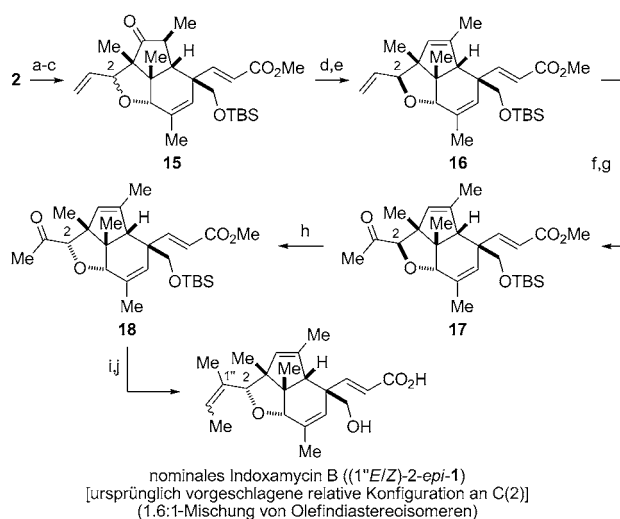
Nun, da eine zuverlässige Route zum Dihydroindenon **3** zur Verfügung stand, konnte der volle Ausbau des sterisch stark befrachteten Gerüsts in Angriff genommen werden (Schema 4). Nach der Hydrolyse von Acetonid **3** (wässr. HCl, THF) wurde das derart freigesetzte Diol den Bedingungen einer Vanadium-katalysierten Epoxidierung ausgesetzt. Ex-



**Scheme 4.** Reagentien und Bedingungen: a) HCl (aq, 1.0 M, 2.9 Äquiv.), THF, RT, quant.; b) [VO(acac)<sub>3</sub>] (5 Mol-%), *t*BuOOH (3.0 Äquiv.), 4,4'-Thiobis(2-*tert*-butyl-5-methylphenol) (2.5 Mol-%), 4-Å-MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 75%; c) *t*BuMe<sub>2</sub>SiCl (1.2 Äquiv.), NEt<sub>3</sub> (2.0 Äquiv.), DMAP (0.2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 88%; d) DMP (1.5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 95%; e) KH (1.1 Äquiv.), THF, RT; dann [18]Krone-6 (1.5 Äquiv.), Propargylbromid (1.2 Äquiv.), 0 °C, 87%; f) [(Ph<sub>3</sub>PAu)<sub>3</sub>O]BF<sub>4</sub> (1 Mol-%), 1,2-Dichlorethan, 75 °C, 84%; g) LiBHET<sub>3</sub> (1.1 Äquiv.), THF, –78 °C, 80%; h) Chlor[2-(di-*tert*-butylphosphanyl)biphenyl]gold(I) (10 Mol-%), AgOTs (10 Mol-%), Toluol, 60 °C, d.r. = 3.2:1, 72%. acac = Acetylacetonato, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMP = Dess-Martin-Periodinan, MS = Molekularsieb.

perimentell wurde dabei eine Tandemreaktion beobachtet, in der das Epoxidintermediat eine intramolekulare Ringöffnung erfuhr, wodurch **9** in 75 % Ausbeute gebildet wurde.<sup>[6–8]</sup> Die primäre Hydroxygruppe in **9** wurde selektiv als Silylether geschützt (*t*BuMe<sub>2</sub>SiCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP, 88 %) und die verbleibende sekundäre Hydroxygruppe in **10** zur Carbonylgruppe oxidiert (→ **11**; DMP, 95 %).<sup>[9]</sup> Die O-Alkylierung des Kaliumenolats von **11** mit Propargylbromid lieferte in der Gegenwart von [18]Krone-6 den Propargylvinylether **12** in 87 % Ausbeute. Versuche, die Saucy-Marbet-Umlagerung bei hohen Temperaturen durchzuführen (160 °C, *o*-Xylol), ergaben nicht das gewünschte Produkt, allerdings konnte dieses durch die Verwendung von katalytischen Mengen (1 Mol-%) des dreikernigen Gold(I)-Oxo-Komplexes [(Ph<sub>3</sub>PAu)<sub>3</sub>O]BF<sub>4</sub> zugänglich gemacht werden. Allen **13** wurde als einziges detektierbares Diastereomer (<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie) in 84 % Ausbeute gebildet.<sup>[10]</sup> Die chemo- und diastereoselektive Reduktion der Cyclohexanon-Carbonylgruppe in **13** wurde mit LiBHET<sub>3</sub>H erzielt, was Alkohol **14** in 80 % Ausbeute ergab. Die Installation des Tetrahydrofuransystems gelang schließlich durch die Gold(I)-katalysierte Hydroalkoxylierung von Allen **14**, wodurch das tetracyclische Intermediat **2** als 3.2:1-Mischung von nicht trennbaren C(2)-Diastereomeren erhalten wurde (72 %).<sup>[11]</sup>

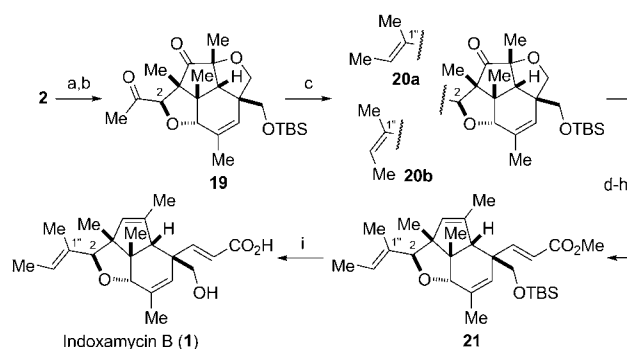
Eine reduktive Spaltung des α-Ketoethers (SmI<sub>2</sub>, THF/MeOH) im Cyclopentanon **2** ermöglichte die Freisetzung des entsprechenden primären Alkohols, der zum Aldehyd oxidiert (DMP, 97 %) und einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung unterzogen wurde, was den α,β-ungesättigten Ester **15** in 92 % Ausbeute lieferte (Schema 5). Die chemo-selektive Reduktion des Ketons in **15** (BH<sub>3</sub>·NH<sub>2</sub>*t*Bu, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss) führte zum entsprechenden sekundären Alkohol (88 %),<sup>[12]</sup> der mit Burgess-Reagens umgesetzt wurde, was das Cyclopenten **16** in 44 % Ausbeute erbrachte.<sup>[13]</sup> Es war vorgesehen, dass die Umwandlung der terminalen Doppelbindung in **16** unter Bildung des Methylketons **17** einerseits die Voraussetzungen schaffen würde, um die Olefinseitenkette in der gewünschten *Z*-Konfiguration zu installieren, andererseits aber auch eine C(2)-Epimerisierung ermöglichen würde, um die relative Konfiguration von nominalem Indoxamycin B ((1''*Z*)-2-*epi*-**1**) zu erhalten. Entsprechend wurde **16** einer zweistufigen Reaktionssequenz unterzogen, die aus einer regioselektiven Olefinhydratisierung ([Mn(dpm)<sub>3</sub>] (10 Mol-%), PhSiH<sub>3</sub>, O<sub>2</sub>, d.r. = 1:1, 49 %)<sup>[14,15]</sup> und der Oxidation der dabei gebildeten sekundären Alkohole (DMP, 85 %) bestand. Das derart erhaltene Methylketon **17** wurde einer Äquilibration unterzogen (DBU, Toluol, 100 °C), was eine 6:1-Mischung von C(2)-Epimeren ergab, in der **18** die Hauptkomponente ausmachte. Die säulenchromatographische Trennung dieses Gemisches lieferte **18** in 58 % Ausbeute. Schließlich führte die Wittig-Olefinierung von **18** zu einem 1.6:1-Gemisch von untrennbaren Isomeren unterschiedlicher Olefingeometrie (70 %). Diese Mischung wurde durch Esterverseifung (wässr. LiOH), gefolgt von Zugabe von wässr. HCl zur Entfernung der Silylschutzgruppe, sequenziell entschützt. Überraschenderweise zeigte keines der gebildeten Olefindiastereomere spektrale Eigenschaften (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie), die mit jenen des Naturstoffes übereinstimmten. Eine sorgfältige Auswertung der publizierten NMR-Daten (ein-



**Scheme 5.** Reagentien und Bedingungen: a)  $\text{Sml}_2$  (1.0 Äquiv.), THF/MeOH, RT, d.r.=3.2:1, quant.; b) DMP (1.25 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , d.r.=3.8:1, 97%; c) Methyl-diethylphosphonoacetat (5.0 Äquiv.), NaH (5.0 Äquiv.), THF, RT, d.r.=3.6:1, 92%; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{tBuNH}_2$  (2.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ , d.r.=9:1, 88%; e) Burgess-Reagens (2.0 Äquiv.), Toluol,  $110^\circ\text{C}$ , 44%; f)  $[\text{Mn}(\text{dpm})_3]$  (10 Mol-%),  $\text{PhSiH}_3$  (2.5 Äquiv.),  $\text{O}_2$ -Atmosphäre, EtOH, RT, d.r.=1:1, 49%; g) DMP (2.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 85%; h) DBU (5.0 Äquiv.), Toluol,  $100^\circ\text{C}$ , 58%; i)  $\text{Ph}_3\text{PEtBr}$  (6.0 Äquiv.),  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  (5.0 Äquiv.), THF/DMPU, RT,  $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 1:1.6-Verhältnis der Olefinkonfiguration, 70%; j) LiOH (18 Äquiv.); dann HCl (aq, 1.0 M, 53 Äquiv.), THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 73%. DBU=1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMPU=1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, dpm=2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionat.

schließlich NOESY-Spektren) von mehreren Mitgliedern der Indoxamycinfamilie führte zum Schluss, dass die relative Stereokonfiguration an C(2) falsch zugeordnet worden war.<sup>[3a]</sup> Des Weiteren konnten keine klaren Rückschlüsse bezüglich der Geometrie der dreifach-substituierten Olefinseitenkette gezogen werden, was zu Zweifeln an der vorgeschlagenen *Z*-Konfiguration führte. Folglich wurde die Entscheidung getroffen, die Synthese in Richtung der bereinigten Strukturen (1''*E/Z*)-1 zu lenken.

Im Unterschied zur vorherigen Route, die für die Umsetzung von 2 zu (1''*E/Z*)-2-*epi*-1 verwendet worden war (Schema 5), schien es in diesem neuen Ansatz vernünftig zu sein, vorsichtshalber die C(2)-Seitenkette zu installieren, bevor Manipulationen am Cyclopentanring vorgenommen wurden. Dies würde einen Vergleich der spektralen Eigenschaften der Olefine 20a und 20b mit jenen des Naturstoffes ermöglichen. Entsprechend wurde der Tetracyclus 2 dem nun bekannten Verfahren aus Olefinhydratisierung und Oxidation unterzogen, um Methylketon 19 als einziges C(2)-Diastereomer zu gewinnen (53% über zwei Stufen) (Schema 6).<sup>[16]</sup> Die Wittig-Olefinierung von 19 unter den Bedingungen von Still erwies sich als unberechenbar, wodurch 20a und 20b in einem weiten Selektivitätsbereich von 2.5:1 bis 15:1 anfielen.<sup>[17,18]</sup> Die Doppelbindungskonfiguration konnte eindeutig NMR-spektroskopisch an den zuvor chromatographisch getrennten Doppelbindungsisomeren bestimmt werden (NOESY-Analyse: siehe Hintergrundinformationen). Die



**Scheme 6.** Reagentien und Bedingungen: a)  $[\text{Mn}(\text{dpm})_3]$  (10 Mol-%),  $\text{PhSiH}_3$  (2.5 Äquiv.),  $\text{O}_2$ -Atmosphäre, EtOH, RT, d.r.=1:1, 73%; b) DMP (1.5 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 72%; c)  $\text{Ph}_3\text{PEtBr}$  (6.0 Äquiv.),  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  (5.0 Äquiv.), THF/HMPA (10:1), RT,  $-78 \rightarrow -30^\circ\text{C}$ , 2.5:1–15:1-Verhältnis der Olefinkonfiguration, 80%; d)  $\text{Sml}_2$  (1.0 Äquiv.), THF/MeOH (7:3); RT, 99%; e) DMP (1.25 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , quant.; f) Methyl-diethylphosphonoacetat (5.0 Äquiv.), NaH (5.0 Äquiv.), THF, RT, 99%; g)  $\text{BH}_3 \cdot \text{tBuNH}_2$  (2.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 79%; h) Burgess-Reagens (2.0 Äquiv.), Toluol,  $110^\circ\text{C}$ , 69%; i) LiOH (10 Äquiv.), dann HCl (aq, 1.0 M, 29 Äquiv.), THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 96%. HMPA=( $\text{Me}_2\text{N}$ )<sub>3</sub>PO.

Ähnlichkeit der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von 20a mit jenen von natürlichem Indoxamycin B führte letztlich zur Hypothese, dass der Naturstoff die Struktur 1 (Schema 1) hat.

Olefin 20a wurde folglich derselben Reaktionssequenz unterzogen, die zuvor für die Überführung von 2 zu 15 (Stufen a–c; Schema 5) Verwendung gefunden hatte, was das entsprechende Enoat in 98% Gesamtausbeute ergab. Dem analogen Verfahren aus Reduktion und Dehydrierung folgend (Stufen d,e; Schema 5), gelang die Einführung der Cyclopentendoppelbindung in 55% Ausbeute über zwei Stufen. Die Entschützung von 21 erbrachte die Carbonsäure 1 in 96% Ausbeute. Nach Umwandlung in das entsprechende Kaliumsalz zeigte diese  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Eigenschaften, die in jeder Hinsicht identisch zu denen von natürlichem Indoxamycin B waren.<sup>[19]</sup>

Zusammenfassend haben wir die erste Totalsynthese von ( $\pm$ )-Indoxamycin B (1) beschrieben, die zur stereochemischen Strukturberichtigung des Naturstoffes führte. Die Synthesestrategie beruht auf einer hochsymmetrischen Cyclohexa-2,5-dienonvorstufe und setzt auf eine Serie von modernen metallkatalysierten Reaktionen, um das tricyclische Gerüst aufzubauen. Zu den Besonderheiten der Synthese gehört eine effiziente Carboanellierungssequenz, die aus einer Titan-vermittelten Ketoncrotylierung, einer anionischen Oxy-Cope-Umlagerung und einer Palladium-katalysierten oxidativen Cycloalkenylierung besteht und einen schnellen Zugang zum Dihydroindenon-Schlüsselintermediat eröffnet. Des weiteren ermöglichen eine hochgradig diastereoselektive Vanadium-katalysierte Tandemreaktion und eine Folge von Gold(I)-katalysierten Transformationen (Saucy-Marbet-Umlagerung und Allenhydroalkoxylierung) den Aufbau des sterisch stark befrachteten Kohlenstoffgerüsts. Wir schlagen vor, dass die hier beschriebenen Korrekturen der relativen Konfiguration von Indoxamycin B ((1''*Z*)-2-*epi*-1 zu 1) ebenfalls für die anderen Mitglieder

dieser Naturstoff-Familie gelten – allerdings bedarf die Validierung dieser Hypothese weiterer Experimente. Bestrebungen, die hier beschriebene Strategie auf die Synthese anderer Indoxamycine auszudehnen, sind Gegenstand aktueller Forschung in unseren Laboratorien und sollen in Kürze publiziert werden.

Eingegangen am 27. Dezember 2011

Online veröffentlicht am 17. Februar 2012

**Stichwörter:** Gold · Sigmatrope Umlagerungen · Strukturaufklärung · Totalsynthesen · Tumorthapeutika

- [1] J. Bérdy, *J. Antibiot.* **2005**, 58, 1–26.
- [2] W. Fenical, P. R. Jensen, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 666–673.
- [3] a) S. Sato, F. Iwata, T. Mukai, S. Yamada, J. Takeo, A. Abe, H. Kawahara, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5502–5509; b) S. Sato, F. Iwata, S. Yamada, J. Takeo, A. Abe, H. Kawahara, (Nippon Suisan Kaisha, Ltd.), WO 113725, **2010**.
- [4] a) A. Kasatkin, T. Nakagawa, S. Okamoto, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3881–3882; b) Y. Yatsumonji, T. Nishimura, A. Tsubouchi, K. Noguchi, T. Takeda, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2680–2686.
- [5] a) Y. Ito, H. Aoyama, T. Hirao, A. Mochizuki, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 494–496; b) A. S. Kende, B. Roth, P. J. Sanfilippo, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1784–1785; c) A. S. Kende, B. Roth, P. J. Sanfilippo, T. J. Blacklock, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5808–5810; d) M. Toyota, T. Wada, K. Fukumoto, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4916–4925; e) Übersicht: M. Toyota, M. Ihara, *Synlett* **2002**, 1211–1222.
- [6] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136–6137.
- [7] Das Epoxidintermediat konnte beobachtet werden, wenn die Reaktion abgebrochen wurde, bevor sie vollen Umsatz erreichte.
- [8] Y. Kishi, M. Aratani, H. Tanino, T. Fukuyama, T. Goto, S. Inoue, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 64–65.
- [9] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- [10] a) B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978–15979.
- [11] Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066–9073.
- [12] Die Reduktion des Ketons in **15** ergab den sekundären Alkohol mit Anreicherung des Diastereomerenverhältnisses an C(2) (3.6:1 zu 9:1) durch eine kinetische Spaltung des ursprünglichen Isomergemischs.
- [13] a) E. M. Burgess, H. R. Penton, Jr., E. A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5224–5226; b) E. M. Burgess, H. R. Penton, Jr., E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26–31.
- [14] a) T. Mukaiyama, S. Isayama, S. Inoki, K. Kato, T. Yamada, T. Takai, *Chem. Lett.* **1989**, 449–452; b) S. Inoki, K. Kato, T. Takai, S. Isayama, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 515–518; c) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1071–1074; d) K. Kato, T. Yamada, T. Takai, S. Inoki, S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 179–186; e) S. Inoki, K. Kato, S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1869–1872.
- [15] C. S. Schindler, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8984–8987; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8852–8855.
- [16] Nach der Hydratisierung von **2** wurden die Alkohole mit der Konfiguration C(1'')-R\*/C(2)-R\* und C(1'')-S\*/C(2)-R\* von den Diastereomeren C(1'')-R\*/C(2)-S\* und C(1'')-S\*/C(2)-S\* säulenchromatographisch abgetrennt, was zu einer 1:1-Mischung von sekundären Alkoholepimeren führte, die im weiteren Verlauf der Synthese zum entsprechenden Keton oxidiert wurden (siehe Hintergrundinformationen).
- [17] C. Sreekumar, K. P. Darst, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4260–4262.
- [18] Die bevorzugte Bildung des Diastereomers **20a** steht im Gegensatz zum auf Grundlage der Arbeiten von Still et al. erwarteten Produkt. Die Gegenwart eines Bishomoallylketons im hier untersuchten System könnte ein Grund für das beobachtete Resultat sein.
- [19] Wir halten fest, dass die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren für synthetisches **1**, das (wie zuvor für den Naturstoff beschrieben) durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde, nicht mit den publizierten übereinstimmen, auch wenn die beobachteten Unterschiede in den NMR-Signalen klein waren (<sup>1</sup>H-NMR: |Δδ| ≤ 0.33 ppm; <sup>13</sup>C-NMR: |Δδ| ≤ 6.5 ppm). Allerdings führte das schrittweise Versetzen einer Lösung von **1** in CD<sub>3</sub>OD mit 1.0 Äquiv. CD<sub>3</sub>OK zu einem neuen Satz von Signalen in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren, die in voller Übereinstimmung mit den Daten für den Naturstoff waren (siehe Hintergrundinformationen).