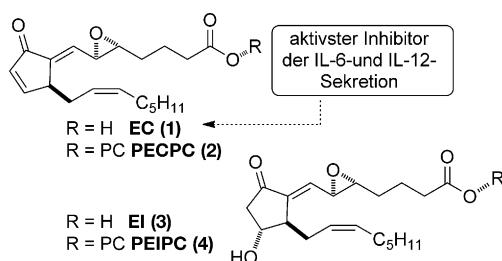


Synthese von Epoxyisoprostanen: verminderte Sekretion der entzündungsfördernden Zytokine IL-6 und IL-12**

Julian Egger, Peter Bretscher, Stefan Freigang, Manfred Kopf und Erick M. Carreira*

Oxidierte Phospholipide (OxPLs) bilden eine wichtige Klasse von Biomolekülen, die unter oxidativem Stress durch hochreaktive Sauerstoffspezies sowohl im Menschen als auch in anderen Organismen produziert werden.^[1] Es ist bekannt, dass OxPLs wie die Verbindungen **1–4** (Schema 1) bei



Schema 1. Strukturen der für die biologischen Studien synthetisierten OxPLs. PC = Phosphatidylcholin.

Krankheiten wie rheumatoider Arthritis,^[2] Lungenemphysem^[3] und Arteriosklerose^[4] entzündungsfördernd wirken. Das eine Cyclopentanoneinheit enthaltende Oxidationsprodukt 1-Palmitoyl-2-(5,6-epoxyisoprostan E₂)-sn-glycero-3-phosphatidylcholin (PEIPC, **4**) wurde zudem an arteriosklerotischen Läsionen nachgewiesen, was seine herausragende Rolle bei der frühen Entwicklung dieser Krankheit nahelegt.^[4c,f,g] Die Rolle des nahe verwandten Cyclopentenons 1-Palmitoyl-2-(5,6-epoxyisoprostan A₂)-sn-glycero-3-phosphatidylcholin (PECPC, **2**) wurde bisher jedoch nur am Rande untersucht.^[5] Erste Experimente mit Mischungen von OxPLs und Zellen des angeborenen Immunsystems wiederum hatten ergeben, dass diejenigen Mischungen, die reich an PECPC (**2**) und PEIPC (**4**) waren, die Ausschüttung der entzündungsfördernden Zytokine IL-6 und IL-12 reduzierten; sprich, diese Verbindungen können auch entzündungshemmend wirken.

[*] J. Egger, 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>

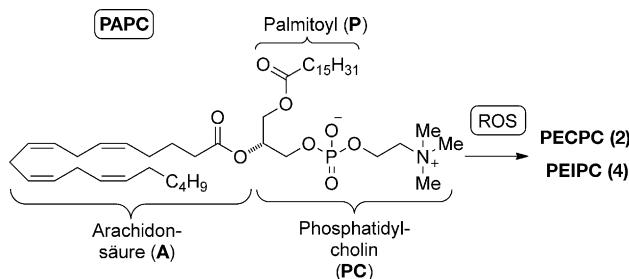
P. Bretscher, Dr. S. Freigang, Prof. Dr. M. Kopf
Institut für integrative Biologie, ETH Zürich, HPL-G 12, Zürich
(Schweiz)

[**] Wir bedanken uns bei der ETH Zürich für die großzügige Unterstützung (Fördernummer ETH-18 09-1).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201300739> zu finden.

Dieses Paradoxon belegt eindrücklich, dass die Rolle der OxPLs noch kaum verstanden ist und daher eingehendere Untersuchungen zu diesen kurzlebigen und schwer fassbaren, im Menschen vorkommenden Naturstoffen notwendig sind.^[6] Im Folgenden beschreiben wir eine effiziente Synthese von EC (**1**) und EI (**3**) sowie den entsprechenden Phosphatidylcholinestern PECPC (**2**) und PEIPC (**4**). Zudem demonstrieren wir ihre Fähigkeit, die Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen zu reduzieren, wobei sich EC (**1**) als aktivste der getesteten Verbindungen erwies.

Die direkte Vorstufe (PAPC) von **1–4** in der Biosynthese ist Arachidonsäure verestert mit 1-Palmitoyl-glycero-3-phosphatidylcholin (Schema 2). Hochreaktive Sauerstoffspezies

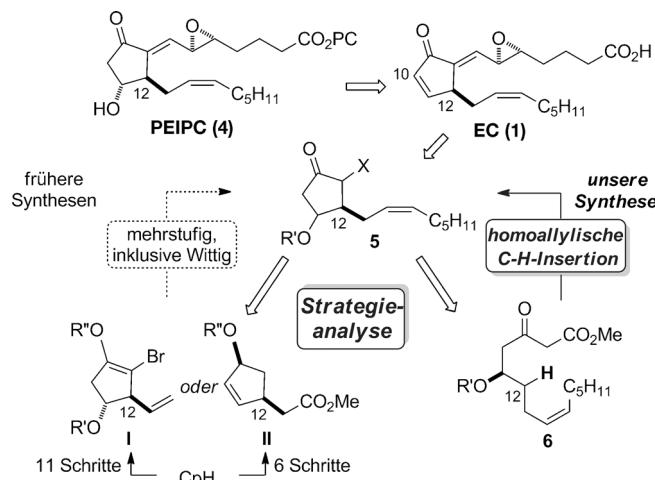


Schema 2. Cyclisierte OxPLs, die durch die Einwirkung von ROS auf PAPC gebildet werden.

(ROS), die unter einer Vielzahl von Bedingungen in der Zelle gebildet werden, können PAPC oxidativ modifizieren, was zu einem komplexen, heterogenen Gemisch von Reaktionsprodukten führt, das cyclisierte, fragmentierte und umgelagerte Varianten der ursprünglichen mehrfach ungesättigten Fettsäure enthalten kann.^[7]

Die aus präparativer Sicht schwierigere Struktur PEIPC (**4**) war bereits in einer 20-stufigen Totalsynthese mit einer Gesamtausbeute von 0.19% erhalten worden.^[8a] Im abschließenden Schritt einer nahe verwandten Synthesesequenz (Schutzgruppe TBDPS statt PMB) wurde zudem PECPC (**2**) als Coprodukt aus einer 3:1-Mischung mit PEIPC (**4**) mittels HPLC isoliert.^[8b] Unabhängig davon wurde PECPC (**2**) außerdem auf einer 14-stufigen Route erhalten.^[9] Beide Synthesen folgen einer ähnlichen Strategie (Schema 3), in der zunächst der Cyclopentenring gebildet und anschließend die C12-Seitenkette schrittweise aufgebaut wird, was zu Intermediat **5** führt. Die publizierten Synthesen der Intermediate **I** und **II** erfordern elf bzw. sechs Schritte und starten beide von Cyclopentadien (CpH).

Wir machten uns nun daran, eine effizientere Route zu den Zielverbindungen **1–4** zu entwickeln, um ausreichende

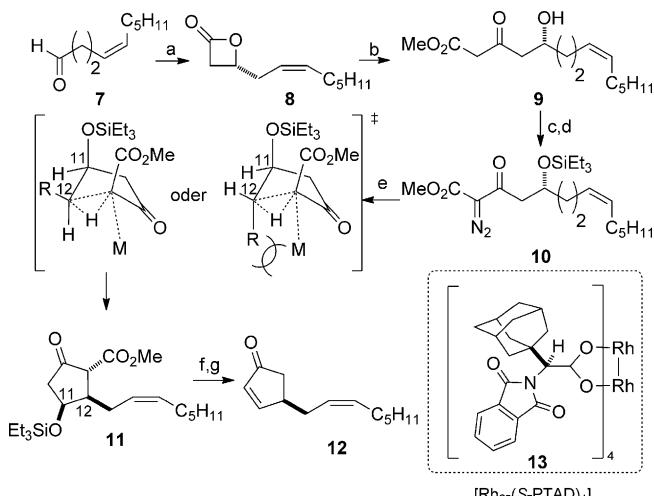


Schema 3. Retrosynthese von PEIPC (4) und Strategieanalyse.

Mengen an reinem Referenzmaterial für biologische Studien zu erhalten. Dabei faszinierte uns die Idee, den Cyclopentenonring mit der bereits komplett vorhandenen C12-Seitenkette mittels einer stereoselektiven C-H-Insertion ausgehend von einem acyclischen Intermediat wie **6** (Schema 3) aufzubauen.^[10] Wir waren überzeugt, dass die Innovativität der Strategie zusammen mit dem Zugewinn an Effizienz die Umsetzung dieser Strategie im Rahmen eines Totalsyntheseprojekts rechtfertigt, insbesondere da **6** in weniger Syntheseschritten zugänglich ist als **I** oder **II**. Des Weiteren hielten wir EC (**1**) für eine sinnvolle direkte Vorstufe von EI (**3**), vorausgesetzt eine diastereo- und regioselektive Hydrierung des endocyclischen Enons (C10–C11) in **1** ließe sich bewerkstelligen.

Die Synthese begann mit der Reaktion von kommerziell erhältlichem (*Z*)-Decenal (**7**)^[11] mit Keten nach einer Vorschrift von Nelson (Schema 4)^[12] zum β -Lacton **8**, das mit Methylacetat-Enolat zum β -Keto- δ -hydroxyester **9** geöffnet wurde. Dieser wurde in die entsprechende Diazoverbindung überführt und anschließend als Triethylsilylether geschützt. Ein erster Versuch der Rh-katalysierten C-H-Insertion unter Verwendung von $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ ergab das von der homoallylischen C-H-Insertion herrührende Cyclisierungsprodukt als eine 4:1-Mischung von Diastereomeren (81%; bestimmt durch Analyse der Roh-NMR-Spektren),^[13] wobei das erwünschte C11-C12-*cis*-Produkt überwog.

Die Analyse der vermutlich konkurrierenden Übergangszustände^[13] der Reaktion veranlasste uns, sterisch anspruchsvollere Rh-Katalysatoren zu testen, um ein besseres *cis/trans*-Verhältnis zu erreichen. Tatsächlich ergab sich mit $[\text{Rh}_2(\text{esp})_2]$ als Katalysator ein Produktverhältnis von 6:1 (esp: $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetramethyl-1,3-benzoldipropionat). Mit $[\text{Rh}_2(\text{S-PTAD})_4]$ (**13**) wurde **11** in 71% Ausbeute mit einem noch besseren Diastereomerieverhältnis von 9:1 *cis/trans* erhalten. Krapcho-Decarboxylierung von **11** ergab das triethylsilyltergeschützte β -Hydroxyketon, das eine einfache säulenchromatographische Abtrennung des erwünschten *cis*-Diastereomers vom unerwünschten *trans*-Cyclisierungsnebenprodukt erlaubte. Die Eliminierung von Triethylsilanol mit

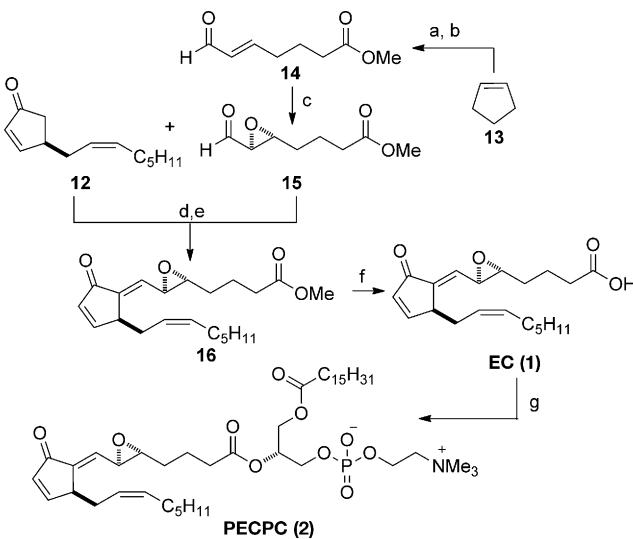


Schema 4. Reagentien und Bedingungen: a) LiClO_4 (3 Äquiv.), Me_3Si -Chinidin (12 Mol-%), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.5 Äquiv.), AcCl (2.5 Äquiv., über 4 h mittels Spritzenpumpe), $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C , 62%, 92% *ee* (SFC-analytisch bestimmt); b) $i\text{Pr}_2\text{NLi}$ (3.8 Äquiv.), Methylacetat (3.8 Äquiv.), THF, -78°C , 77%; c) *p*-ABSA (1.3 Äquiv.), Et_3N (2 Äquiv.), MeCN , 0°C bis RT, 97%; d) Et_3SiCl (1.5 Äquiv.), Imidazol (2 Äquiv.), DMF, 0°C bis RT, 98%; e) $[\text{Rh}_2(\text{S-PTAD})_4]$ (1 Mol-%), CH_2Cl_2 , Rückfluss, d.r. = 9:1, 71%; f) NaCl (30 Äquiv.), Me_2SO , 140°C , 65%; g) DBU (10 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C, 93%; *p*-ABSA = *para*-Acetamidobenzolsulfonylazid, S-PTAD = S-(1-Adamantyl)-(N-phthalimido)acetato, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

tels DBU in CH_2Cl_2 bei 0°C ergab Cyclopentenon **12** in 60% Ausbeute über zwei Stufen.

Die C8-Seitenkette wurde nach einer modifizierten Kobayashi-Vorschrift^[9a] am Cyclopentenylring eingeführt: Die Aldoladdition zwischen Cyclopentenon **12** und Epoxyaldehyd **15** und eine anschließende *trans*-selektive Eliminierung ergaben Dienon **16** (Schema 5). Epoxyaldehyd **15** war einfach nach der Jørgensen-Methode zur organokatalytischen Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit (*S*)-2-(Diphenyl[(trimethylsilyl)oxy]methyl)pyrrolidin als Katalysator zugänglich.^[14] Die Estereinheit in Enal **14** macht dieses zu einem schwierigen Substrat für die Epoxidierung,^[15] weshalb **15** nur in 51% Ausbeute und mit einer Enantioselektivität von 92% *ee* (bestimmt durch SFC-Analyse) erhalten wurde. Dienon **16** erwies sich als äußerst empfindlich gegen Verseifung, sowohl unter sauren als auch unter basischen Bedingungen. Die enzymatische Hydrolyse bei neutralen Bedingungen in einem Phosphatpuffer/THF-Gemisch erlaubte jedoch die Herstellung von EC (**1**), welches dann für die Synthese von PEIPC (**2**) nach Vorschrift von Yamaguchi weiter mit lyso-PC gekuppelt werden konnte.^[8a]

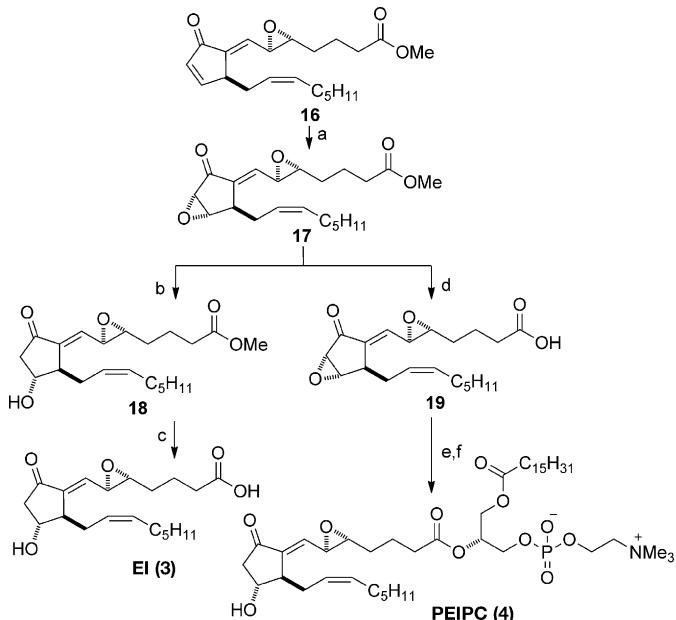
Aus früheren analytischen und experimentellen Arbeiten mit dem Prostaglandin Δ^7 -PGA₁ durch Noyori et al.^[16] folgerten wir, dass die endocyclische Enoneinheit im Isoprostanoïd **16** elektrophiler sein könnte als die exocyclische. Dementsprechend untersuchten wir die Möglichkeit, die β -Hydroxyeinheit durch nucleophile Epoxidierung und reduktive Öffnung des Epoxidrings einzuführen. Dies birgt selbstverständlich die Gefahr von Komplikationen bei der Öffnung des endocyclischen Epoxidrings in Gegenwart eines exocy-



Schema 5. Reagentien und Bedingungen: a) O_3 , $NaHCO_3$ (0.3 Äquiv.), $MeOH/CH_2Cl_2$, $-78^\circ C$ dann Et_3N (2 Äquiv.), Ac_2O (2 Äquiv.), PhH , $0^\circ C$; b) $Ph_3PCHCHO$ (2.1 Äquiv.), Toluol, $70^\circ C$, d.r.=5:1, 55%; c) (S)-2-(Diphenyl[(trimethylsilyl)oxy]methyl)pyrrolidin (10 Mol-%), H_2O_2 (1.3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, d.r.=10:1, 51%, 92% ee; d) $LiN(SiMe_3)_2$ (1.2 Äquiv.), dann 15 (2 Äquiv.), THF, $-78^\circ C$; e) $MeSO_2Cl$ (3 Äquiv.), Et_3N (6 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, dann Al_2O_3 , CH_2Cl_2 , RT, 64% über 2 Stufen; f) Novozym, Puffer pH 7/THF, 70%; g) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl (10 Äquiv.), 4-Me₂NC₅H₄N (10 Äquiv.), lyso-PC (3 Äquiv.), $CHCl_3$, 69%; Novozym: Lipase von *Candida antarctica* auf Acrylharz, lyso-PC = 1-Palmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholin.

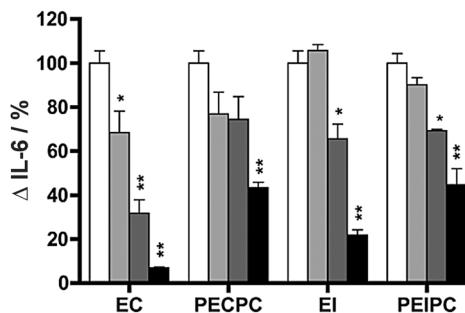
clischen Enons/Epoxyds.^[17] Tatsächlich lieferte die Behandlung von **16** mit tert-Butylhydroperoxid und DBU bei $0^\circ C$ **17** als ein einziges Diastereomer (Schema 6). Wir testeten mehrere Reagenzien für die Öffnung von α,β -Epoxyketonen^[17,18] und stellten dabei fest, dass im Fall von **17** nur die Behandlung mit SmI_2 bei $-90^\circ C$ nicht zu weiterer Eliminierung zum Enon oder anderweitiger Produktzerstörung führte.^[19] Wir erhielten mit der SmI_2 -Methode Verbindung **18** zuverlässig in einer durchschnittlichen Ausbeute von 54%. Die enzymatische Hydrolyse des Methylesters schließlich verlangte eine sorgfältige Einstellung des pH-Werts (7.0–7.2), um die Eliminierung zum Enon zu verhindern. Unter optimierten Reaktionsbedingungen und bei Verwendung von Novozym konnte EI (**3**) in 60% Ausbeute isoliert werden. Die enzymatische Hydrolyse des Methylesters in **17** vor der Öffnung des Epoxidrings ergab die Carbonsäure **19**, die wiederum mithilfe der Yamaguchi-Methode mit lyso-PC gekuppelt werden konnte. Die Behandlung des Kupplungsprodukts mit SmI_2 in $THF/MeOH$ lieferte PEIPC (**4**) in 43% Ausbeute.

In einem weiteren Schritt untersuchten wir den Einfluss der Isoprostanide **1** und **3** sowie der entsprechenden Phosphatidylcholinderivate **2** bzw. **4** in vitro auf die Sekretion der entzündungsfördernden Zytokine IL-6 und IL-12 (Abbildung 1).^[20] Dendritische Zellen aus dem Knochenmark (BMDCs) wurden 60 min in mit fötalem Kälberserum (FBS) versetztem RPMI-Medium (RPMI: Roswell Park Memorial Institute) mit den Verbindungen **1–4** vorbehandelt. An-



Schema 6. Reagentien und Bedingungen: a) $tert$ -BuOOH (1 Äquiv.), DBU (1 Äquiv.), THF, $0^\circ C$, 74%; b) SmI_2 (2 Äquiv.), $THF/MeOH$, $-90^\circ C$, 54%; c) Novozym, Puffer pH 7.1/THF, 60%; d) Novozym, Puffer pH 7/THF, 74%; e) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl (10 Äquiv.), 4-Me₂NC₅H₄N (10 Äquiv.), lyso-PC (3 Äquiv.), $CHCl_3$, 69%; f) SmI_2 (2 Äquiv.), THF/MeOH, $-90^\circ C$, 43%.

IL-6-Sekretion durch BMDCs



IL-12-Sekretion durch BMDCs

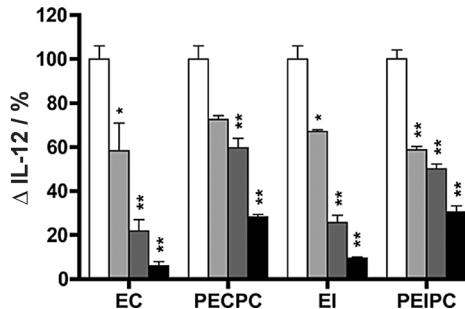


Abbildung 1. Produktion von IL-6 und IL-12 durch BMDCs, die vor TLR7-Stimulation mit R837 mit synthetischem EC, PECPC, EI oder PEIPC behandelt wurden. Konzentrationen (jeweils von links nach rechts) für EC, PECPC und EI: 0, 0.37, 1.11 und 3.33 μM ; für PEIPC: 0, 1.52, 3.04 und 6.07 μM . Weiße Balken: Zytokinantwort ohne Zugabe der synthetisierten Verbindungen („Negativ-/Lösungsmittelkontrolle“). Die Daten wurden bezüglich der Negativkontrolle normalisiert. Die IL-6- und IL-12-Konzentrationen im Überstand wurden mittels ELISA bestimmt.

schließend wurden sie gewaschen und, um die Zytokinsekretion zu induzieren, 18 h mit dem Toll-like-Rezeptorliganden R837 ($5 \mu\text{g mL}^{-1}$) stimuliert. In diesem Experiment beobachteten wir einen dosisabhängigen Abfall der Sekretion der entzündungsfördernden Zytokine IL-6 und IL-12. Interessanterweise wirkten die freien Säuren EC und EI stärker als ihre veresterten Analoga PECPC bzw. PEIPC. Der Befund, dass das hydroxylierte Isoprostanoid EI weniger wirksam ist als sein kreuzkonjugiertes Gegenstück EC, unterstreicht die Rolle von EC als höchstwirksamer Vermittler des entzündungshemmenden Effekts.

Wir haben hier eine effiziente und generelle Syntheseroute zu den cyclisierten oxidierten Phospholipiden PECPC (**2**) und PEIPC (**4**) und den entsprechenden freien Carbonsäuren EC (**1**) bzw. EI (**3**) vorgestellt. Die von uns beschriebene Route liefert PECPC (**2**) und PEIPC (**4**) in 11 (5.4%) bzw. 13 Schritten (1.8% Ausb.). Die Verbindungen EC (**1**) und EI (**3**) wurden bequem in 10 (7.8%) bzw. 12 Schritten (2.7% Ausb.) erhalten. Wir haben zudem die Eignung dieser Isoprostanoide, die Sekretion der entzündungsfördernden Zytokine IL-6 und IL-12 zu reduzieren, nachgewiesen. Ein interessantes Ergebnis unserer Studien ist die Identifizierung der freien Carbonsäure EC (**1**) als aktivste Verbindung. Weitere Untersuchungen, welche die Ursache dieser unterschiedlichen Aktivitäten aufklären sollen, und biologische Studien werden derzeit durchgeführt.

Eingegangen am 28. Januar 2013
Online veröffentlicht am 16. April 2013

Stichwörter:

C-H-Insertion · Entzündungshemmende Verbindungen · Isoprostanoide · Naturstoffe · Oxidierte Phospholipide

- [1] a) N. Leitinger et al., *J. Immunol.* **2005**, *175*, 501–508; b) für eine umfassende Übersicht über oxidierte Phospholipide siehe: U. Jahn, J.-M. Galano, T. Durand, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5978–6041; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5894–5955; c) für die erste Entdeckung von Isoprostanen im Menschen siehe: J. D. Morrow, K. E. Hill, R. F. Burk, T. M. Nammour, K. F. Bodr, L. J. Roberts II, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 9383–9387; d) für eine Einführung in die Nomenklatur der Isoprostane siehe: D. F. Taber, J. D. Morrow, R. Jackson Roberts II, *Prostaglandins* **1997**, *53*, 63–67.
- [2] a) N. Leitinger, *Subcell. Biochem.* **2008**, *49*, 325–350; b) I. Levitan, S. Volkov, P. V. Subbaiah, *Antioxid. Redox Signaling* **2010**, *13*, 39–75.
- [3] J. C. Ullery, L. J. Marnett, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **2012**, *1818*, 2424–2435.
- [4] a) Für eine Übersicht siehe: N. Leitinger, *Mol. Nutr. Food Res.* **2005**, *49*, 1063–1071; b) M. Navab et al., *J. Lipid Res.* **2004**, *45*, 993–1007; c) J. A. Berliner, N. Leitinger, S. Tsimikas, *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, S207–S212; d) J. A. Berliner, A. D. Watson, *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 8–11; e) N. Leitinger et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2005**, *25*, 633–638; f) A. D. Watson, N. Leitinger, M. Navab, K. F. Faull, S. Horkko, J. L. Witztum, W. Palinski, D. Schwencke, R. G. Salomon, W. Sha, G. Subbanagounder, A. M. Fogelman, J. A. Berliner, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 13597–13607; g) A. D. Watson, G. Subbanagounder, D. S. Welsbie, K. F. Faull, N. Navab, M. E. Jung, A. Fogelman, J. A. Berliner, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 24787–24798.
- [5] a) K. G. Birukov, V. N. Bochkov, A. A. Birukova, K. Kawkitinaron, A. Rios, A. Leitner, A. D. Verin, G. M. Bokoch, N. Leitinger, J. G. N. Garcia, *Circ. Res.* **2004**, *95*, 892–901; b) G. Subbanagounder, J. W. Wong, H. Lee, K. F. Faull, E. Miller, J. L. Witztum, J. A. Berliner, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 7271–7281.
- [6] Außer für oxidierte Phospholipide im Menschen interessiert sich unsere Gruppe auch für oxidierte Lipide aus marinen Quellen und ihre Wirkung beim Menschen; siehe: C. Nilewski, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Nature* **2009**, *457*, 573–576; C. Nilewski, R. W. Geisser, M.-O. Ebert, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15866–15876; C. Nilewski, N. R. Deprez, T. C. Fessard, D. B. Li, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8087–8091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7940–7943; C. Nilewski, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1685–1698.
- [7] V. N. Bochkov, O. V. Oskolkova, K. G. Birukov, A.-L. Levonen, C. J. Binder, J. Stöckl, *Antioxid. Redox Signaling* **2010**, *12*, 1009–1059.
- [8] a) M. E. Jung, J. A. Berliner, L. Koroniak, B. G. Gugiu, A. D. Watson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4207–4209; b) M. E. Jung, J. A. Berliner, D. Angst, D. Yue, L. Koroniak, A. D. Watson, R. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3933–3935.
- [9] a) H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3547–3550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3481–3484; b) H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8435–8438; c) für ein Acetylenanalogen siehe: H. P. Acharya, K. Miyoshi, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3535–3538.
- [10] Für eine cyclopropanbasierte Strategie zu Isoprostanen siehe: D. F. Taber, R. S. Hoerrner, R. J. Herr, D. M. Gleave, K. Kanai, R. Pina, Q. Jiang, M. Xu, *Chem. Phys. Lipids* **2004**, *128*, 57–67.
- [11] Für die Herstellung größerer Mengen an **7** wurde das günstigere (*Z*)-Decenol verwendet und unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd oxidiert: R. A. Fernandes, P. Kattanguru, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1930–1935.
- [12] a) C. Zhu, X. Shen, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352–5353. b) Obwohl Nelson für die formale Acetat-Aldolreaktion eine durch eine chirale Lewis-Säure katalysierte Cycloaddition entwickelt hat, funktionierte die Alkaloid-katalysierte Version in unserem Fall sehr gut. Für die Lewis-Säure-katalysierte Version siehe: S. G. Nelson, C. Zhu, X. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14–15.
- [13] Für den vermutlichen Übergangszustand und die Bestimmung der relativen Konfiguration von **11** siehe: a) T. Yakura, S. Yamada, A. Ueki, M. Ikeda, *Synlett* **1997**, 185–186; b) T. Yakura, S. Yamada, Y. Kunimune, A. Ueki, M. Ikeda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3643–3649; c) T. Yakura, S. Yamada, M. Azuma, A. Ueki, M. Ikeda, *Synthesis* **1998**, 973–974; d) für eine spätere Rh-katalysierte diastereoselektive Cyclisierung siehe: D. F. Taber, J. H. Green, W. Zhang, R. Song, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5436–5439.
- [14] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- [15] Auch die Sharpless-Oxidation des entsprechenden Alkohols ergibt relativ niedrige Ausbeuten: B. E. Rossiter, T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464–465.
- [16] M. Suzuki, M. Mori, T. Niwa, R. Hirata, K. Furuta, T. Ishikawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2376–2385.
- [17] a) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1819–1820; b) M. Miyashita, T. Suzuki, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469–12486.
- [18] a) J. Cossy, A. Bouzide, S. Ibhi, P. Aclinou, *Tetrahedron* **1991**, 7775–7782; b) H. E. Ensley, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3187–3190; c) C. Hardouin, F. Chevallier, B. Rousseau, E. Doris, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046–1048; d) J. A. R. Salvador, A. J. L. Leitão, M. L. Sá e Melo, J. R. Hanson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1067–1070; e) R. Jankowska, G. L. Mhehe, H.-J. Liu, *Chem. Commun.* **1999**, 1581–1582; f) H. Paulsen, K. Eberstein,

- W. Koebernick, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4377–4380; g) F. Zhang, E. D. Moher, T. Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3277–3279.
[19] a) Für die Synthese von SmI₂ siehe: M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059; b) für die Reduk-

tion von α,β -Epoxyketonen mit SmI₂ siehe: G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2596–2599.

- [20] a) A. M. Barrie III, S. E. Plevy, *Clin. Appl. Immunol. Rev.* **2005**, *5*, 225–240; b) T. Kishimoto, *Int. Immunol.* **2010**, *22*, 347–352.