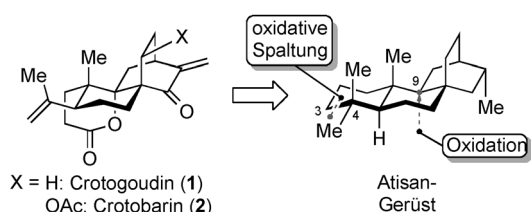


Totalsynthese von (+)-Crotoougoudin**

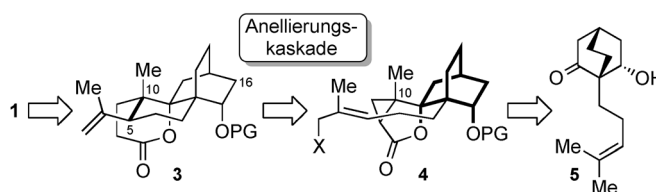
Simon Breitler und Erick M. Carreira*

Im Jahr 2010 berichtete eine Forschungsgruppe aus Madagaskar in Zusammenarbeit mit dem CNRS in Frankreich über die Isolation und Strukturaufklärung von zwei ähnlichen cytotoxischen Diterpenen, Crotoougoudin (**1**) und Crotoobarin (**2**), aus in Madagaskar einheimischen *Croton*-Gewächsen (Schema 1).^[1] Einige Arten dieser Gattung sind auf der ganzen Welt als Bestandteil pflanzlicher Heilmittel in Gebrauch. Sie stellen eine reichhaltige Quelle an Sekundärmetaboliten dar, welche eine große Bandbreite an biologischer Aktivität aufweisen und für die Synthesechemie seit langem von großem Interesse sind.^[2] **1** und **2** gehören zur seltenen Familie der 3,4-*seco*-Atisan-Diterpene und besitzen eine außergewöhnliche Oxidationsstufe am C(9) des Atisan-Gerüsts.^[3,4] Das verschachtelte tetracyclische Gerüst des Crotoougoudins enthält vier aufeinanderfolgende Stereozentren, worin ein tertiärer Alkohol (der entsprechenden *seco*-Säure) von zwei quartären Kohlenstoffen flankiert wird.^[5] Dieses anspruchsvolle Strukturmotiv, in Kombination mit der vielversprechenden cytotoxischen Aktivität, hat unser Interesse geweckt. Wir berichten hier nun über die Totalsynthese von (+)-Crotoougoudin (**1**) mittels einer neuartigen radikalischen Kaskade aus Cyclopropanöffnung, Anellierung und Eliminierung. Darüber hinaus erlaubte die Synthese die Bestimmung der absoluten Konfiguration dieses ungewöhnlichen Naturstoffs.



Schema 1. Crotoougoudin (**1**) und Crotoobarin (**2**) sowie ihr struktureller Bezug zum allgemeinen Atisan-Gerüst.

Die Synthesestrategie beruhte auf der Identifizierung des eingebetteten, oxidierten Bicyclo[2.2.2]octanon-Kerns als Schlüsselmerkmal (Schema 2). Dieser Kern kann zum Hydroxyketon **5** zurückgeführt werden, das in enantiomerenreiner Form mittels Desymmetrisierung des entsprechenden *meso*-Diketons erhältlich ist. Das Keton in **5** fungiert sodann als Ausgangspunkt für den gleichzeitigen Aufbau des δ -Lactons und des sesselförmigen Cyclohexanrings in **1**. Aufgrund seines ambivalenten Charakters als Homoienol oder Homo-Michael-Akzeptor am C(10) könnte Cyclopropan **4** als vielseitiges Intermediat zur Untersuchung anellativer Kaskadenreaktionen dienen. Im Schlüsselschritt würde eine regio-selektive Cyclopropanöffnung in **4** eine cyclisierende Sequenz einleiten, welche die Isoprenyl-Seitenkette angreift und dabei die C(5)-C(10)-Bindung schließt und damit das komplette und korrekt funktionalisierte tetracyclische Gerüst der *seco*-Atisane ergibt. Die späte Einführung des Enons am C(16) würde die Totalsynthese schließlich vervollständigen.



Schema 2. Retrosynthese von Crotoougoudin.

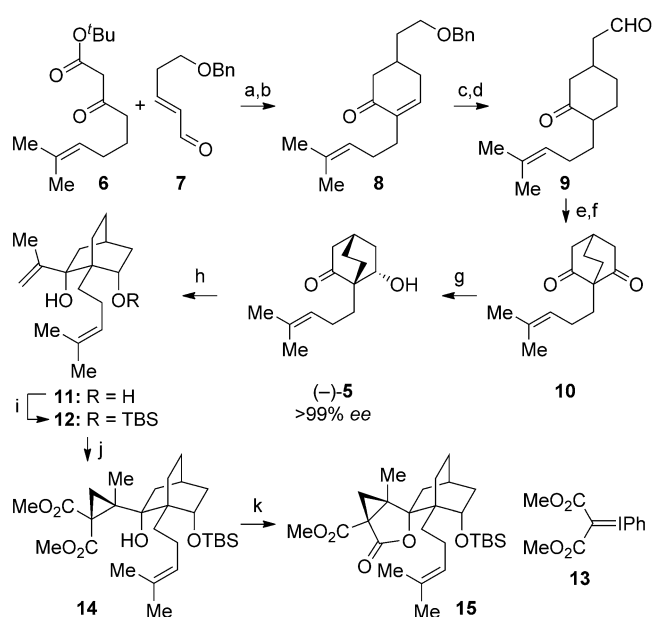
Die Synthese begann mit der Eintopf-Michael-Addition/Aldol-Kondensation des Ketoesters **6**^[6] und Enal **7**,^[7] gefolgt von einer Krapcho-Decarboxylierung, was zur Isolation von Cyclohexanon **8** in 60% Ausbeute über zwei Schritte führte (Schema 3). Die gleichzeitige Debenzylierung und konjugierte Reduktion unter Birch-Bedingungen^[8] mit anschließender Swern-Oxidation ergab Ketoaldehyd **9**, der durch säurekatalysierte intramolekulare Aldol-Reaktion cyclisiert wurde.^[9] Das so erhaltene racemische Hydroxyketon (\pm)-**5** lag als unbedeutendes Diastereomerenmischung vor und wurde mit Dess-Martin-Periodinan^[10] direkt zum *meso*-Diketon **10** oxidiert. Diese Sequenz ergab **10** in 54% Ausbeute über vier Stufen ohne Aufreinigung der Intermediate und bietet einen schnellen und flexiblen Zugang zum Bicyclo[2.2.2]octanon-System, welches in einer Vielzahl von terpenoiden Naturstoffen vorliegt und als Vorläufer für diverse Liganden in der asymmetrischen Katalyse dient.^[11,12]

Die Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen ermöglicht eine effiziente Herstellung von chiralen Molekülen und stellt einen Bereich dar, in welchem die Biokatalyse ihre volle Stärke ausspielen kann.^[13] Als herausragendes Beispiel in Bezug auf Selektivität, Durchführbarkeit und Kosteneffizienz hierfür dient die Reduktion von 1,3-Dicarbonylen mittels Backhefe.^[14]

[*] S. Breitler, 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. B. Schweizer, Dr. N. Trapp und M. Solar für Röntgenstrukturanalysen, Dr. M.-O. Ebert, R. Arnold, R. Frankenstein und P. Zumbrunnen für NMR-spektroskopische Messungen sowie der ETH (15-10-2) für finanzielle Unterstützung. S.B. dankt dem Stipendienfonds Schweizerische Chemische Industrie (SSCI) für ein Stipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201305822> zu finden.



Scheme 3. Reagentien und Bedingungen: a) DBU (2 Äquiv.), MeCN, 0°C bis 80°C; b) LiCl (10 Äquiv.), Me₂SO/H₂O (10:1), 160°C, 60% über zwei Stufen; c) Na, NH₃ (l), EtOH, THF, –78°C; d) (COCl)₂ (2.5 Äquiv.), Me₂SO (5 Äquiv.), NEt₃ (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78°C bis RT; e) 2 M HCl, Aceton, 60°C; f) Dess-Martin-Periodinan (1.1 Äquiv.), NaHCO₃ (5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 54% über vier Stufen; g) Backhefe, Zucker, EtOH, H₂O, 77% (87% brsm); h) 2-IsopropenylMgBr (0.5 m in THF, 2.2 Äquiv.), LaCl₃·2 LiCl (0.5 m in THF, 1.1 Äquiv.), THF, 0°C, 88%; i) *t*BuMe₂SiOTf (1.1 Äquiv.), 2,6-Lutidin (4 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78°C, 98%; j) **13** (2 Äquiv.), [Rh₂(esp)₂] (0.1 Mol-%), CH₂Cl₂, 0°C, d.r. = 4.4:1, 66% (70% brsm); k) aq. ges. NaHCO₃, MeOH, RT, quantitativ. brsm = basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, esp = α,α,α',α'-Tetramethyl-1,3-benzoldipropionsäure.

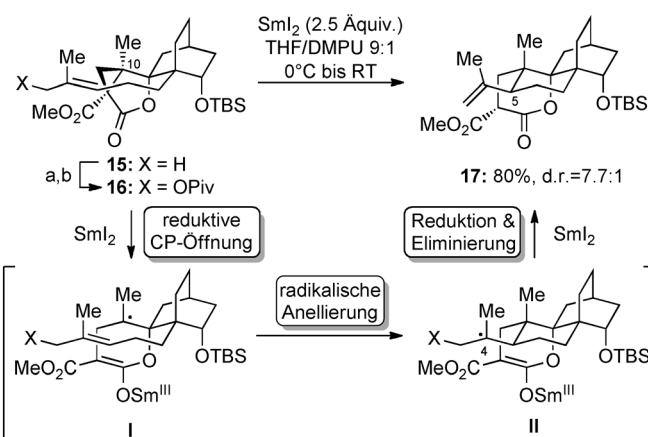
Die Forschungsgruppen von Mori und Frejd untersuchten die Reduktion von Bicyclo[2.2.2]octan-2,6-dion-Systemen und demonstrierten, dass dabei hervorragende Enantio- und Diastereoselektivitäten möglich sind. Substituenten am Brückenkopf zwischen den Ketonen führten zu höherer Selektivität, wobei jedoch nur zwei Beispiele und Seitenketten mit bis zu zwei Kohlenstoffatomen angeführt wurden.^[11a,12a,b] Erfreulicherweise ist die Methode jedoch auch bei längerketten Substituenten anwendbar. Die Behandlung von **10** mit einer inkubierten Mischung aus Hefe und Zucker in Wasser ergab *endo*-Alkohol (–)-**5** in 77% Ausbeute und als einziges mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und chiraler superkritischer Flüssigphasenchromatographie (SFC) detektierbares Diastereo- und Enantiomer.^[15]

Nachdem der Zugang zu enantiomerenreinem **5** gesichert war, wurde die nucleophile Addition von 2-Isopropenylmagnesiumbromid an das gehinderte Keton in **5** untersucht. Interessanterweise funktionierte diese Reaktion am entsprechenden TBS-geschützten Hydroxyketon nicht.^[16] Wenn hingegen der freie Alkohol **5** mit 2 Äquivalenten des Grignard-Reagens umgesetzt wurde, entstand der gewünschte tertiäre Alkohol mit hervorragender Diastereoselektivität, jedoch nur in geringer Ausbeute.^[17] Grund ist die konkurrierende Enolisierung des Ketons, welche zur Rückbildung von

Ausgangsmaterial führte. Dieses Problem konnte durch lösliche Lanthan-Salze (LaCl₃·2 LiCl in THF)^[18] behoben werden, was schließlich zur Isolation des gewünschten, einfach geschützten Diols **12** in hervorragender Ausbeute nach selektiver TBS-Schätzung des sekundären Alkohols führte (86% über zwei Stufen).

An diesem Punkt verlangte unsere Syntheseplanung nach einer selektiven Cyclopropanierung des neu eingeführten Olefins. Aufgrund ihrer dokumentierten Selektivität für 1,1-disubstituierte Alkene gegenüber trisubstituierten Olefinen konzentrierten wir uns auf Phenylidionmalonate, wie z. B. **13**. Ein weiterer Vorteil dieser Substanzklasse besteht darin, dass das Alken in der Rhodium-katalysierten Cyclopropanierung als limitierendes Reagens eingesetzt werden kann und dabei keine langsame Zugabe des Carben-Vorläufers notwendig ist.^[19] Anfängliche Experimente zeigten, dass [Rh₂(esp)₂]^[20] die gewünschte Reaktion effizient katalysierte, sodass Cyclopropan **14** schließlich in guter Ausbeute (66%) als trennbares Diastereomergemisch im Verhältnis 4.4:1 isoliert werden konnte. Das Hauptdiastereomer wurde unter basischen Bedingungen in das entsprechende γ-Lacton **15** überführt und ermöglichte die Untersuchung des Schlüsselschrittes.

Zu Beginn wurde die Möglichkeit einer nucleophilen Cyclopropanöffnung erforscht, in welcher das trisubstituierte Olefin der Seitenkette als Nucleophil (z. B. X = H, SiMe₃) das elektrophile Cyclopropan in **15** angreift und das tetracyclische Produkt **17** ergibt (Schema 4).^[21] Leider konnte eine ent-



Scheme 4. Radikalische Cyclopropanöffnung/Ringschluss/Eliminierungs-Kaskade. Reagentien und Bedingungen: a) SeO₂ (50 Mol-%), *t*BuO₂H (5 m in *n*-C₈H₁₇, 2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C bis RT; dann NaBH₄ (1.0 Äquiv.), MeOH, 0°C, 74% über zwei Stufen; b) Me₃COCl (1.2 Äquiv.), 4-Dimethylaminopyridin (5 Mol-%), Pyridin, 0°C bis RT, 95%. DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

sprechende Reaktion trotz intensiver Untersuchung mit verschiedenen Lewis-Säuren (z. B. EtAlCl₂, TiCl₄, SnCl₄) nicht beobachtet werden. Wir richteten unsere Aufmerksamkeit deshalb auf eine Umkehrung der Reaktivität, in welcher das Alken als Akzeptor für eine reaktive, nucleophile Spezies am C(10), entstehend aus einer reduktiven Cyclopropanöffnung, dienen würde. Samarium(II)-iodid^[22] ist bekannt für seine

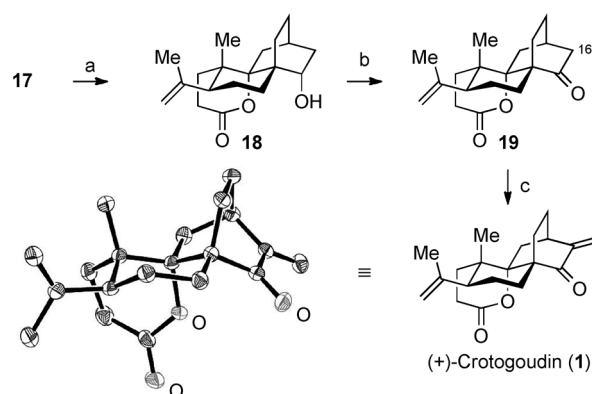
Fähigkeit, akzeptorsubstituierte Cyclopropane bei Raumtemperatur oder darüber zu öffnen. Die daraus resultierenden Kohlenstoffradikale können dann für Folgereaktionen, wie beispielsweise radikalische Anellierungen oder die Generierung von Organosamarium-Spezies durch weitere Reduktion, benutzt werden, wie an einfachen Systemen bereits gezeigt wurde.^[23]

Wenn **15** einem Überschuss SmI_2 in refluxierendem THF ausgesetzt wurde, konnte das gewünschte Produkt **17** in tiefen Ausbeuten (<10%) nachgewiesen werden. Interessanterweise wurde das Produkt von äquimolaren Mengen eines Reduktionsprodukts, das eine Isopropylgruppe am C(5) trägt, begleitet. Der Rest des Materials bestand dabei aus polymeren Verbindungen. Dieses Resultat könnte durch die Disproportionierung eines tertiären Radikals **II** ($\text{X}=\text{H}$, Schema 4) erklärt werden, das durch die Cyclopropanöffnung und anschließende radikalische Olefincyclisierung (**15**→**I**→**II**) entstanden war. Wir vermuteten, dass durch das Einfügen einer geeigneten Abgangsgruppe (X) ein bevorzugter Terminierungsschritt ermöglicht werden sollte und so das gewünschte Produkt in höherer Ausbeute isoliert werden könnte.

Inanata und Mitarbeiter haben gezeigt, dass allylische Acetate nach Olefincyclisierung von Ketyl- oder Arylradikalen eliminieren und terminale Olefine bilden.^[24] Man geht davon aus, dass das entstehende Kohlenstoffradikal zum Anion reduziert wird und das Acetat als anionische Abgangsgruppe für eine β -Eliminierung fungiert. Nicolaou und Mitarbeiter verwendeten für denselben Zweck allylische Carbonate als Abgangsgruppe nach einer Ketylradikalcyclisierung in ihrer Synthese von Vannusal B.^[25]

Um unsere Hypothese zu testen, wurden verschiedene allylische Acetate und Carbonate mittels stereoselektiver allylischer Oxidation und Funktionalisierung des daraus entstehenden (*E*)-allylischen Alkohols hergestellt (Schema 4). Erfreulicherweise führten sowohl die allylischen Acetate als auch Carbonate zu einer drastisch erhöhten Ausbeute in unserer Cyclopropanöffnung/Ringschluss/Eliminierungs-Kaskade. Sterisch anspruchsvolle allylische Abgangsgruppen erzielten verbesserte Diastereomerenverhältnisse an C(5), und nach intensiver Optimierung der Reaktionsbedingungen (THF/DMPU 9:1, 0°C bis RT) konnte das gewünschte tetracyclische Produkt **17** ausgehend von Pivalinsäureester **16** in 80% Ausbeute und als chromatographisch trennbares Diastereomergemisch im Verhältnis von 7.7:1 isoliert werden.

Nachdem dieser Schlüsselschritt etabliert und damit der tetracyclische Kern von Crotogoudin aufgebaut war, folgte eine Reaktionssequenz bestehend aus Decarboxylierung, Alkoholentschützung und Oxidation, welche unproblematisch und in hoher Ausbeute zu Ketolacton **19** führte (Schema 5). Die zum Abschluss der Synthese benötigte α -Methenylierung des Ketons in **19** erforderte aufgrund der höheren Reaktivität des δ -Lactons gegenüber Elektrophilen dessen vorübergehende Maskierung. Das Lacton wurde daher als Silylketenacetal geschützt (TIPSOTf, NEt_3) und das Keton in das entsprechende Enolat überführt (LiHMDS). Dieses konnte daraufhin chemoselektiv mittels Eschenmoser-Salz ($\text{CH}_2=\text{NMe}_2^+\text{I}^-$)^[26] am C(16) alkyliert werden. Es zeigte sich, dass die sorgfältige Kontrolle der Temperatur während

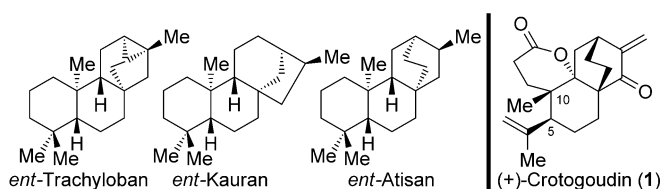


Schema 5. Abschluss der Synthese und Kristallstruktur von (+)-Croto-goudin (**1**); thermische Ellipsoide für 50% Wahrscheinlichkeit. Reagenzien und Bedingungen: a) LiCl (10 Äquiv.), $\text{Me}_2\text{SO}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1), 130°C; dann 5 M HCl , MeOH , 0°C, 96% über zwei Stufen; b) Dess-Martin-Periodinan (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C bis RT, 93%; c) $i\text{Pr}_3\text{SiOTf}$ (1.3 Äquiv.), NEt_3 (4.3 Äquiv.), MeCN , 0°C bis RT; dann $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (2.0 Äquiv.), $\text{CH}_2=\text{NMe}_2^+\text{I}^-$ (4.0 Äquiv.), THF, −78°C bis −50°C; dann MeI (10 Äquiv.), $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:1), RT; dann basisches Al_2O_3 , CH_2Cl_2 , RT, 54% über vier Stufen.

der Alkylierung ($\leq -50^\circ\text{C}$) zur Minimierung von Nebenprodukten unabdingbar war.^[27] Hofmann-Eliminierung (MeI , dann basisches Al_2O_3) ergab schließlich (+)-Croto-goudin (**1**) als weißen kristallinen Feststoff in 54% Ausbeute über vier Stufen.

Die 1D/2D-NMR-Daten des so hergestellten **1** stimmten mit den publizierten Angaben des isolierten Naturstoffs überein.^[1] Zusätzlich konnte nach Umkristallisation ($\text{Hexan}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, Schmelzpunkt: 170–171°C) die Struktur mittels Kristallstrukturanalyse eindeutig verifiziert werden.^[28] Ein Vergleich der optischen Drehwerte ergab eine Übereinstimmung des Vorzeichens für synthetisches und isoliertes Croto-goudin, wobei allerdings ein nicht unerheblicher Unterschied in der Größe des Drehwertes bemerkt wurde (synthetisch: $[\alpha]_D^{20} = +29.6$ ($c = 0.4$, CHCl_3); publiziert: $[\alpha]_D^{20} = +7$ ($c = 0.4$, CHCl_3)).

Trotz der großen Abweichung war die Übereinstimmung des Vorzeichens der Drehwerte von übergeordnetem Interesse. Die absolute Konfiguration des synthetischen (+)-**1**, welche aus der Synthese folgt, entspricht derjenigen des Atisan-Skeletts. Nach bestem Wissen wäre Croto-goudin daher der erste Naturstoff der Atisan-Klasse welcher nicht in der *ent*-Konfiguration vorliegt (vergleiche Strukturen in Schema 6).^[29] Obwohl die absolute Konfiguration von Atisan-Diterpenen nicht immer rigoros bestimmt wurde, weist die



Schema 6. Kohlenstoffgerüste von natürlich vorkommenden tetracyclischen Diterpenen und (+)-Croto-goudin zur Illustration der absoluten Konfiguration.

überwiegende Mehrheit der tetracyclischen Diterpene, wie z. B. Atisane, Trachylobane oder Kaurane, die *ent*-Konfiguration auf. Diese Erkenntnisse veranlassten uns dazu, mögliche Erklärungen für diese Anomalie zu finden. Diskussionen mit dem Isolationsteam führten schlussendlich zur Neumessung der Drehwerte der isolierten Naturstoffe.^[1] Daraus resultierte eine Revision der Drehwerte sowohl für natürliches Crotogoudin (**1**): $[\alpha]_D^{20} = -25.2$ ($c = 0.4$, CHCl_3) als auch für Crotoharin (**2**): $[\alpha]_D^{20} = -23.8$ ($c = 0.4$, CHCl_3).^[30] Folglich liegt natürliches (–)-Crotoharin (*ent*-**1**) als *ent*-Atisan mit der absoluten Konfiguration (5*R*,10*R*) vor.

Zusammenfassend haben wir die erste Totalsynthese von *ent*-Crotoharin (**1**) beschrieben. Die Synthese basiert auf einer radikalischen Cyclopropanöffnung/Ringschluss/Eliminierungs-Kaskade zum diastereoselektiven Aufbau des tetracyclischen Kohlenstoffgerüsts. Weitere Besonderheiten der Synthese sind der flexible und effiziente Zugang zu 1-substituierten Bicyclo[2.2.2]octa-2,6-dionen für deren reduktive Desymmetrisierung mittels Backhefe und die Anwendung einer selektiven Rhodium-katalysierten Cyclopropanierung eines Phenylodoniummalonats in einer komplexen Struktur. Bestrebungen, Einblicke in die Bioaktivität von **1** zu erlangen sowie die hier beschriebene Strategie auf die Synthese von Crotoharin (**2**) und anderen ähnlichen Naturstoffen auszudehnen, sind Gegenstand aktueller Forschung in unseren Laboratorien.

Eingegangen am 5. Juli 2013

Online veröffentlicht am 26. August 2013

Stichwörter: Cyclopropanierungen · Naturstoffe · Radikalische Kaskaden · Samariumiodid · Totalsynthese

- [1] O. L. Rakotonandrasana, F. H. Raharinjato, M. Rajaonarivelo, V. Dumontet, M.-T. Martin, J. Bignon, P. Rasoanaivo, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1730–1733.
- [2] a) D. Goldsmith in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 8 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, **1992**, S. 1–243; b) A. Abad, C. Agulló, A. C. Cuñat, I. deAlfonso Marzal, I. Navarro, A. Gris, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3266–3283, zit. Lit.
- [3] Für die übrigen bekannten Beispiele von 3,4-*seco*-Atisane siehe: a) Ref. [1] und zit. Lit.; b) T. Konishi, K. Yamazoe, M. Kanzato, T. Konoshima, Y. Fujiwara, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1142–1146; c) J.-D. Wang, Z.-Y. Li, Y.-W. Guo, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 979–985; d) J.-D. Wang, Z.-Y. Li, W.-S. Xiang, Y.-W. Guo, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1367–1372.
- [4] Nur ein einziger weiterer Atisan-Naturstoff mit tertiärem Alkohol an C(9) ist bekannt: a) N. Tanaka, T. Murakami, Y. Saiki, C.-M. Chen, Y. Iitaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 663–666.
- [5] Für Synthesestudien zum Aufbau des Crotoharinsgerüsts siehe: D. M. Ushakov, M. E. Maier, *Synlett* **2013**, 705–708.
- [6] A. Fürstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5632–5636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5506–5510.
- [7] S. Lin, L. Deiana, A. Tsegga, A. Córdova, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 398–408.
- [8] A. Wroblewski, K. Sahasrabudhe, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5475–5481.
- [9] B. De Santis, A. L. Iamiceli, R. M. Bettolo, L. M. Migneco, R. Scarpelli, G. Cerichelli, G. Fabrizi, D. Lamba, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2375–2382.
- [10] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [11] a) S. Manner, C. Hansson, J. M. Larsson, V. T. Oltner, T. Frejd, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1374–1381, zit. Lit.; b) M. E. Weiss, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11703–11707; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11501–11505; c) C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628–1629; d) C. Defieber, H. Grützmaier, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4558–4579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4482–4502.
- [12] Alternative Routen zu Ketoaldehyden wie **9** basieren auf der 1,4-Addition an substituierten Cyclohexen-2-onen, siehe: a) T. Kitahara, M. Miyake, M. Kido, K. Mori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 775–782; b) K. Mori, E. Nagano, *Biocatalysis* **1990**, *3*, 25–36; c) N. T. Tzvetkov, P. Schmoldt, B. Neumann, H.-G. Stammer, J. Mattay, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 993–998.
- [13] Übersicht über die enzymatische Desymmetrisierung in der organischen Synthese: E. García-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313–354.
- [14] Übersicht über den Gebrauch von Backhefe in der organischen Synthese: S. Servi, *Synthesis* **1990**, 1–25.
- [15] Zusätzliche Mengen an (–)-**5** wurden aus dem bekannten (1*S*,4*S*,6*S*)-1-(2-Acetoxyethyl)-6-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-2-on (Lit. [12a]) hergestellt, um die absolute Konfiguration zu bestimmen; siehe Hintergrundinformationen für Details.
- [16] Nur sterisch ungehinderte Nucleophile wie z. B. Lithiumpropionate können diese Reaktion eingehen, siehe: I. Baitinger, P. Mayer, D. Trauner, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5656–5659.
- [17] Dieser Effekt wurde bereits beobachtet: A. Friberg, I. Sarvary, O. F. Wendt, T. Frejd, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1765–1777.
- [18] A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 511–515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497–500. Besten Dank gebührt Prof. P. Knochel für die kostenlose Zurverfügungstellung von $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ in THF.
- [19] S. R. Goudreau, D. Marcoux, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470–473.
- [20] C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378–15379.
- [21] a) R. B. Beal, M. A. Dombroski, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4391–4399; b) R. Bambal, R. D. W. Kemmitt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 734–735; c) K. Sapeta, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081–2084; d) S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66–72; e) P. B. Alper, C. Meyers, D. R. Siegel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3379–3381; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3186–3189.
- [22] Ausgewählte Übersichten über Reaktionen mit SmI_2 in der organischen Synthese: a) G. A. Molander, *Org. React.* **1994**, *46*, 211–367; b) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; ausgewählte Übersichten über die Verwendung von SmI_2 in der Naturstoffsynthese: c) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403; d) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276–7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165; eine exzellente Beschreibung der Herstellung von SmI_2 : e) M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.
- [23] a) G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4112–4120; b) R. A. Batey, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6211–6214; c) R. Beerli, E. J. Brunner, H.-J. Borschberg, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6449–6452; d) T. Imamoto, T. Hatajima, T. Yoshizawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7805–7808; e) M. Yamashita, K. Okuyama, T. Ohhara, I. Kawasaki, S. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 708–710; f) M. Yamashita, K. Okuyama, T. Ohhara, I. Kawasaki, K. Sakai, S. Nakata, T. Kawabe, M. Kusumoto, S. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2075–2081; g) M. Yamashita, K. Okuyama, T. Ohhara, I. Kawasaki, Y. Michihiro, K. Sakamaki, S. Ito, S. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1439–1443; h) P. H. Lee, J. Lee, H.-C. Kim, *Bull.*

- Korean Chem. Soc. **2000**, *21*, 207–210; i) H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811–3820; j) S. El Sheikh, A. Meier zu Greffen, J. Lex, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2007**, 1881–1884.
- [24] a) O. Ujikawa, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2837–2840; b) J. Inanaga, O. Ujikawa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1737–1740.
- [25] K. C. Nicolaou, H. Zhang, A. Ortiz, P. Dagneau, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8733–8738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8605–8610; K. C. Nicolaou, A. Ortiz, H. Zhang, P. Dagneau, A. Lanver, M. P. Jennings, S. Arseniyadis, R. Faraoni, D. E. Lizos, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7138–7152.
- [26] J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 355–357; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 330–331.
- [27] Silylketenacetale reagieren selbst mit Eschenmoser-Salz, siehe: a) S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715–6717; b) E. J. Corey, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5574–5576; c) W.-J. Koot, S. V. Ley, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2077–2090; d) F. W. Ng, H. Lin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9812–9824. Dennoch wurde ein Silylketenacetal hier eingesetzt, da es die In-situ-Spaltung während der wässrigen Aufarbeitung ermöglicht.
- [28] CCDC 943670 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Wir haben die absolute Konfiguration zusätzlich durch Kristallstrukturanalyse (CCDC 946770) des Mosher-Esters von Alkohol **18** (Schema 5) bestimmt; siehe Hintergrundinformationen für Details.
- [29] a) C. Demetzos, K. S. Dimas in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 25 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, New York, **2001**, S. 235–292; b) J. M. Finefield, D. H. Sherman, M. Kreitman, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4886–4920; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4802–4836.
- [30] Dr. V. Dumontet (ICSN-CNRS, Frankreich) und Prof. P. Rasoaivo (University of Antananarivo, Madagaskar), persönliche Mitteilung. Wir danken für ihre Unterstützung und Mühe in dieser Angelegenheit.