

Die Totalsynthese von (–)-Nitidasin**

Daniel T. Hog, Florian M. E. Huber, Peter Mayer und Dirk Trauner*

Clayton Heathcock gewidmet

Abstract: Nitidasin, ein komplexes Sesterterpenoid mit einem seltenen 5-8-6-5-Kohlenstoffgerüst, wurde aus dem peruanischen Naturheilmittel „Hercampuri“ isoliert und ist ein Vertreter einer kleinen Gruppe von polycyclischen Sesterterpenoiden, die eine *trans*-Hydrindaneinheit mit einem Isopropylsubstituenten aufweisen. Als erstes Ergebnis unseres allgemeinen Ansatzes zur Synthese solcher Naturstoffe stellen wir die Totalsynthese der Titelverbindung vor. Die Schlüsselsequenz unserer stereoselektiven und konvergenten Route besteht aus der Addition einer komplexen Alkenyllithiumverbindung an ein *trans*-Hydrindanon, einer chemoselektiven Epoxidierung und einer Ringschlussmetathese.

Die aus *Gentianella nitida* und *Gentianella alborosea* bestehende peruanische Teedroge „Hercampuri“ wird seit Jahrhunderten als ein Heilmittel gegen Hepatitis, Diabetes und Bluthochdruck verwendet.^[1] Die Untersuchung der darin enthaltenen Wirkstoffe lieferte eine Reihe von phenolischen Naturstoffen, die zusammen mit einer kleineren Anzahl von Terpenoiden auftreten (Abbildung 1). Deren komplexester Vertreter, das Sesterterpenoid Nitidasin,^[2] zeichnet sich durch ein seltenes 5-8-6-5-Kohlenstoffgerüst mit zehn Chiralitätszentren aus, deren relative Konfiguration durch NMR-Studien und Kristallstrukturanalyse aufgeklärt wurde. Nititol ist ein strukturell vereinfachter Verwandter, der in der Biosynthese offenbar nur teilweise cyclisiert.^[3] Dahingegen scheint Alborosin durch oxidativen Abbau aus Nitidasin zu entstehen.^[4]

Nitidasin lässt sich auch als ein Sesterterpenoid mit einer *trans*-Hydrindaneinheit kategorisieren, dessen oxidierte fünfgliedrige Ring mit einer Isopropylgruppe substituiert ist, welche in einer *cis*-Beziehung zur angularen Methylgruppe steht. Weitere Vertreter dieser Unterklasse sind der Pilzmetabolit Astellatol^[5] sowie zwei Inhibitoren der Biosynthese von GPI-Ankern in Säugetieren, YW-3699^[6] und YW-3548^[7]

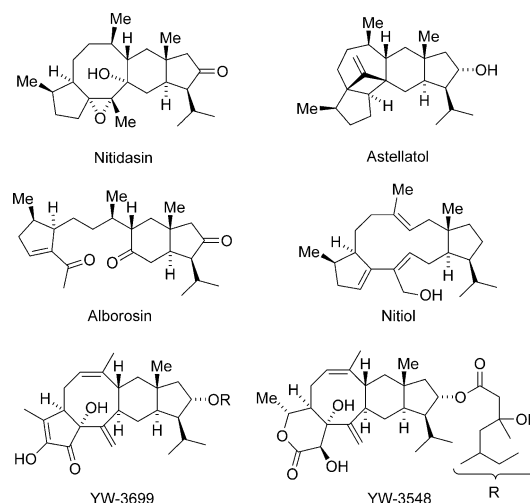


Abbildung 1. Aus „Hercampuri“ isolierte und verwandte Sesterterpenoide.

(Abbildung 1). Die komplexen Ringsysteme dieser Naturstoffe und deren Oxidationsmuster stellen eine große Herausforderung für eine Synthese dar.^[8] Bislang wurden deshalb nur wenige Synthesestudien und keine Totalsynthese der in Abbildung 1 gezeigten Naturstoffe veröffentlicht.^[9]

Vor einigen Jahren begannen wir, eine allgemeine synthetische Strategie für Isopropyl-*trans*-Hydrindan-Sesterterpenoide zu entwickeln.^[10,11] Wir identifizierten das Hydrindanon **3** als einen Schlüsselbaustein, welcher nicht nur bei der Synthese von Nitidasin sondern auch bei Astellatol, Alborosin und den YW-Verbindungen Verwendung finden könnte (Schema 1). Unsere Route begann mit dem Keton **1**, welches durch eine asymmetrische Robinson-Anellierung hergestellt^[12] und in das *trans*-Hydrindanon **2** umgesetzt wurde.^[13] Eine anschließende Sequenz, bestehend aus der Bildung eines Enons am Fünfring, konjugierter Addition, Alkensäure und regioselektiver Hydroborierung, ermöglichte einen stereoselektiven und skalierbaren Weg zum Baustein **3**.

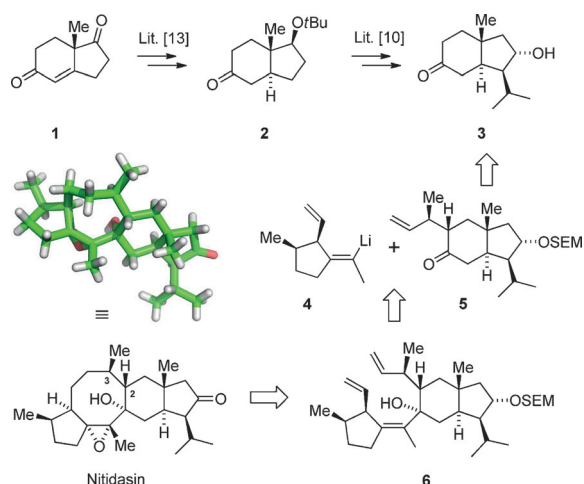
Schema 1 zeigt auch unsere retrosynthetische Analyse von Nitidasin, welche allmählich aus offensichtlicheren Ansätzen entstand, die jedoch erfolglos blieben. Wir planten, die tetrasubstituierte Alkenyllithiumverbindung **4** und das Keton **5** als Bausteine einzusetzen und damit eine konvergente Synthese des Naturstoffes zu ermöglichen. Nach stereoselektiver Addition der Lithiumspezies **4** an das Hydrindanon **5** sollte der resultierende tertiäre Alkohol **6** eine Ringschlussmetathese eingehen.^[14] Die Synthese von Nitidasin sollte

[*] Dr. D. T. Hog,^[‡] Dipl.-Chem. F. M. E. Huber,^[‡] Dr. P. Mayer, Prof. Dr. D. Trauner
Department Chemie und Center for Integrated Protein Science
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: Dirk.Trauner@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/trauner/>

[‡] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie (Chemiefonds-Stipendium für D.T.H.) gefördert. Wir danken Giulio Volpin für Assistenz bei NMR-Messungen und Dr. David Barber für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201403605> zu finden.



Scheme 1. Synthese von Hydrindanon **3** und Retrosynthese von Nitidasin.

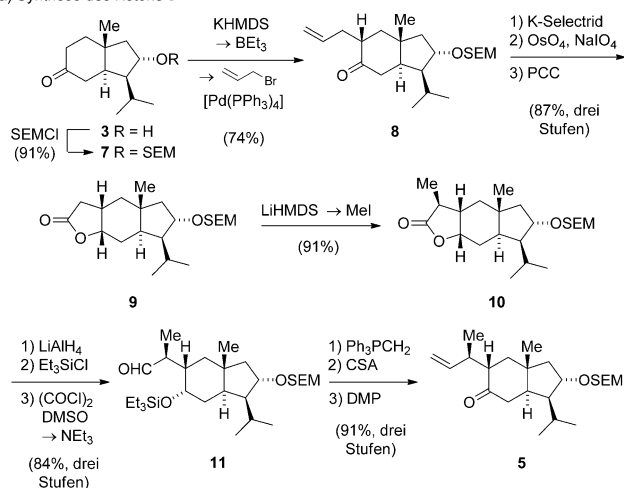
dann durch eine chemoselektive Hydrierung, eine Epoxidierung und eine abschließende Oxidation abgeschlossen werden.

Unsere Studien begannen mit der einfach erscheinenden Umwandlung des Ketons **3** zum *trans*-Hydrindanon **5** (Schema 2a). Dabei war uns anhand der Literatur bewusst, dass die korrekte Installation der Stereozentren an C2 und C3 (Nitidasin-Nummerierung) eine Herausforderung darstellen würde.^[15] Da es uns nicht gelang, dieses Problem durch eine Claisen-Umlagerung zu lösen, mussten wir einen umständlicheren, aber skalierbaren Zugang entwickeln. Zunächst wurde der Alkohol **3** als entsprechender SEM-Ether **7** geschützt, welcher einer regio- und diastereoselektiven Pd-katalysierten Allylierung unterworfen wurde.^[16,17] Dagegen blieben unsere Bemühungen, das Hydrindanon **8** mit normalen Alkylierungsmethoden zu erzeugen, erfolglos.^[18]

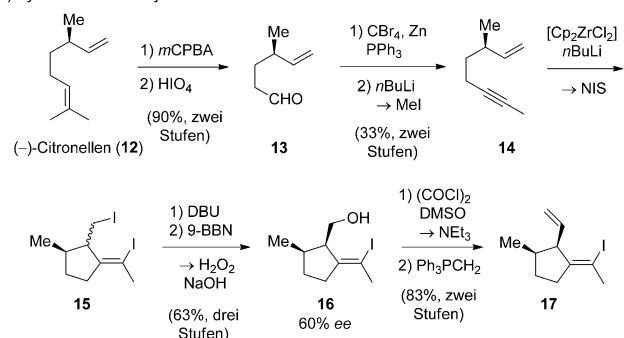
Die Umsetzung des Ketons **8** mit K-Selectrid resultierte in einer diastereoselektiven Reduktion der Carbonylfunktion. Im Anschluss daran lieferte ein zweistufiges Protokoll, bestehend aus einer Lemieux-Johnson-Spaltung des terminalen Alkens^[19] und einer Cr-basierten Oxidation des intermediären Lactols, das Lacton **9**, wodurch die stereoselektive Einführung der C3-Methylgruppe ermöglicht wurde. Die Reaktion des Lithiumenolates vom Intermediat **9** mit MeI erfolgte wie erwartet von der konvexen Seite des Tricyclus und lieferte ausschließlich das Diastereomer **10**. Um einen effizienten Zugang zum Aldehyd **11** zu ermöglichen, wurde anschließend eine Reduktion mit LiAlH₄, eine doppelte Silylierung und eine chemoselektive Oxidation unter sorgfältig optimierten Swern-Bedingungen ausgeführt.^[20] Eine weitere dreistufige Sequenz bestehend aus Wittig-Olefinierung, chemoselektiver Entschützung und Oxidation ergab schließlich das *trans*-Hydrindanon **5**, welches bereits fünf der zehn Stereozentren Nitidasins aufweist.^[21]

Die Herstellung des Alkenyliodids **17**, des Vorläufers der Lithiumspezies **2**, ist in Schema 2b abgebildet. Obwohl wir anfänglich eine Strategie basierend auf Metalla-En-Reaktionen in Erwägung zogen, wurde diese aufgrund der notwendigen *cis*-Beziehung der beiden benachbarten Substituenten

a) Synthese des Ketons **5**



b) Synthese des Alkenyliodids **17**

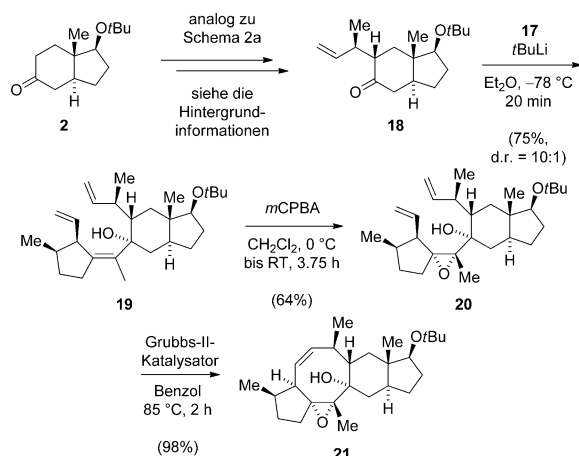


Scheme 2. Synthese des Hydrindanons **5** und des Alkenyliodids **17**. SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, K-Selectrid = Kaliumtri-*sec*-butylborhydrid, PCC = Pyridiniumchlorochromat, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, CSA = 10-Camphersulfonsäure, DMP = Dess-Martin-Periodinan, mCPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure, NIS = *N*-Iodsuccinimid, DBU = 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en, 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan.

am Fünfring verworfen. Unsere erfolgreiche Sequenz startete mit dem oxidativen Abbau von käuflichem (–)-Citronellen (**12**) zum in der Literatur beschriebenen Aldehyd **13**.^[22] Dieser wurde durch eine Corey-Fuchs-Homologisierung mit Abfangen der intermediären Alkynyllithiumspezies mit MeI zum Enin **14** umgesetzt.^[23] Im Anschluss daran griffen wir auf ein von Negishi entwickeltes Cyclometallierungsprotokoll zurück,^[24] um den Fünfring und das tetrasubstituierte Alkenyliodid aufzubauen. Dabei reagierte das Enin **14** mit in situ erzeugtem Cp₂Zr, und das metallorganische Intermediat wurde mit einem Überschuss an NIS^[25] abgefangen. Das resultierende Diiodid **15** wurde dabei als eine Mischung von Diastereomeren isoliert, die mit DBU eine Elimination zum entsprechenden Dien eingingen. Eine anschließende Hydroborierung mit 9-BBN lieferte die korrekte *cis*-Beziehung der beiden benachbarten Substituenten im Alkohol **16**. Zu diesem Zeitpunkt ließ sich durch Mosher-Ester-Analyse der Enantiomerenüberschuss bestimmen,^[26] welcher aufgrund der geringen optischen Reinheit von käuflichem (–)-Citronellen (**12**) lediglich 60 % betrug. Die Oxidation des primären Alkohols **16** unter Swern-Bedingungen und Wittig-Methylenylierung erzeugte dann das Dien **17**. Dabei wurde auf der

Aldehyd-Oxidationsstufe interessanterweise keine Epimerisierung beobachtet, was vermutlich auf die beachtliche Allylspannung zurückzuführen ist, der ein Enolatintermediat ausgesetzt wäre.

Nachdem wir einen Zugang zu enantiomerenreinem Keton **5** und enantiomerenangereichertem Iodid **17** etabliert hatten, wandten wir unser Augenmerk auf die Fragmentvereinigung und die Konstruktion des zentralen Achtringes. Um unseren wertvollen Baustein **5** nicht zu verschwenden, wurden zunächst Modellstudien mit dem Keton **18** ausgeführt, welches in Analogie zur der oben gezeigten Sequenz ausgehend vom Hydrindan **2** zugänglich war (siehe Schema 3



Schema 3. Modellstudien: Synthese des Nitidasin-Kohlenstoffgerüsts **21**.

und die Hintergrundinformationen). Nach Umsetzung des Iodids **17** mit *t*BuLi bei -78°C wurde das Keton **18** langsam zugegeben und der tertiäre Allylalkohol **19** in guter Ausbeute isoliert. Diese Reaktion ist in mehrerer Hinsicht bemerkenswert: Erstens finden tetrasubstituierte Alkenyllithiumverbindungen selten Verwendung in der organischen Synthese, und unseres Wissens sind Additionen solcher metallorganischen Verbindungen an Ketone, insbesondere sterisch gehinderte wie **18**, nicht bekannt.^[27] Zweitens war die Reaktion stereoselektiv hinsichtlich des neu eingeführten Stereozentrums. Schließlich spiegelt die erhaltene 10:1-Diastereomerenmischung eine kinetische Racematspaltung der enantiomerenangereicherten Lithiumspezies **4** (e.r. = 4:1) wider.

Nachdem wir beide Fragmente erfolgreich verknüpft hatten, stand nun der Ringschluss des zentralen Achtringes durch Alkenmetathese an. Unser ursprünglicher Plan, die Metathese mit dem Substrat **19** auszuführen, wurde durch die unerwartete Beteiligung der tetrasubstituierten Doppelbindung unter Ausbildung eines Cyclopentens durchkreuzt. Aus diesem Grund änderten wir die Abfolge der Transformationen und untersuchten zunächst die Installation des Epoxids. Die Umsetzung des Triens **19** mit *m*CPBA führte erfreulicherweise zu einer chemo- und stereoselektiven Reaktion am tetrasubstituierten Alken und lieferte ausschließlich das Epoxid **20**. Bemerkenswerterweise wurde unter den ange-

wendeten Reaktionsbedingungen selbst bei Verwendung eines großen Überschusses des Reagenzes nahezu keine Epoxidierung der terminalen Doppelbindungen beobachtet.

Die Kristallstrukturen des Triens **19** und des Epoxids **20** belegen nicht nur die relative Konfiguration aller Stereozentren, sondern geben auch Aufschluss über die bevorzugte Konformationen der Moleküle (Abbildung 2).^[28] Diese

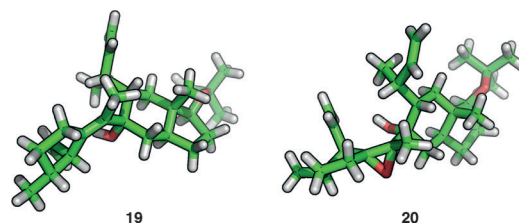
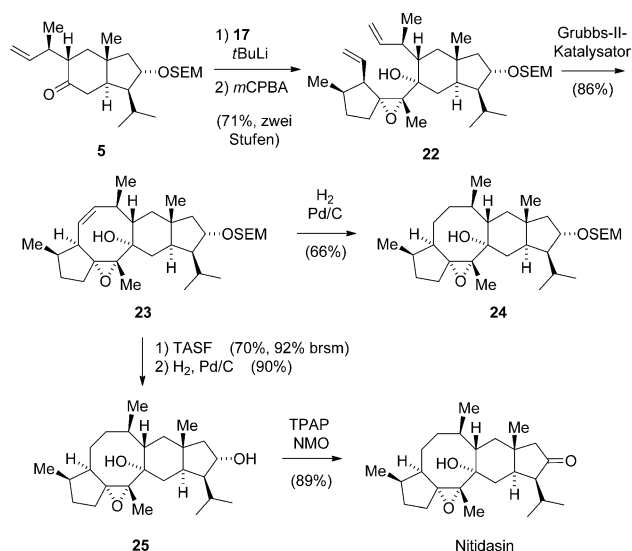


Abbildung 2. Strukturen der Modellverbindungen **19** und **20** im Festkörper.

Strukturen zeigen eine räumliche Nähe der beiden terminalen Doppelbindungen, die lediglich eine 120° -Rotation der C2-C3-Bindung für eine Metathese erfordert. Demzufolge lieferte die Umsetzung des Diens **20** mit dem Grubbs-II-Metathesekatalysator in siedendem Benzol den Tetracyclus **21** in fast quantitativer Ausbeute und innerhalb von zwei Stunden.

Beflügelt durch diese Resultate setzten wir als nächstes unser Schlüsselintermediat **5** mit der Alkenyllithiumverbindung **4** um (Schema 4). In Übereinstimmung mit den Modellstudien war die Addition an die Carbonylfunktion diastereoselektiv bezüglich des neu aufgebauten Stereozentrums. Die durch die Verwendung von enantiomerenangereichertem Fragment **4** entstandenen Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und 7 % des unerwünschten Produktes isoliert. Dagegen zersetzte sich das Hauptprodukt



Schema 4. Finale Schritte der Totalsynthese von Nitidasin. TASF = Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat, brsm = basierend auf wiedergewonnenem Startmaterial, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = 4-Methylmorpholin-*N*-oxid.

6 bei kompletter Entfernung der Lösungsmittel und wurde daher sofort der nachfolgenden Epoxidierung ausgesetzt. Durch diese zweistufige Sequenz wurde die Metathesestufe **22** diastereomerenrein und in einer guten Ausbeute von 71 % isoliert. In Analogie zum Modellsystem lassen diese Ausbeuten auf eine kinetische Racematspaltung der Lithiumspezies **4** während der Fragmentverknüpfung schließen. Die anschließende Ringschlussmetathese verlief erneut problemlos und lieferte das Cycloocten **23**, von dem eine Röntgenstrukturanalyse erhalten wurde (Abbildung 3).

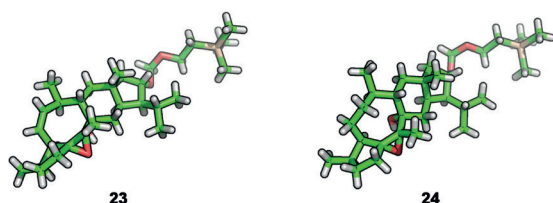


Abbildung 3. Strukturen der Intermediate **23** und **24** im Festkörper.

Unser ursprünglicher Plan zum Abschluss der Totalsynthese von Nitidasin bestand darin, zunächst das Alken **23** zum entsprechenden Cyclooctan **24** zu hydrieren. Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Pd/C ermöglichte eine rasche Bildung des Tetracarbo-cyclo-octan **24**, dessen Struktur ebenfalls durch Röntgendiffraktometrie belegt wurde (Abbildung 3). Da sich dieses Substrat jedoch leicht zersetzte, entschieden wir uns dazu, den SEM-Ether bereits auf der Stufe des Intermediats **23** abzuspalten. Nach einigen erfolglosen Versuchen entdeckten wir, dass dieses Vorhaben durch einen Überschuss an TASF in HMPA in der Gegenwart von Molekularsieb bei 75 °C realisierbar war.^[29] Im Anschluss daran wurde durch eine Hydrierung der Doppelbindung „Nitidasol“ **25** erhalten. Diese Verbindung könnte die Vorstufe von Nitidasin in der Biosynthese sein und eines Tages eventuell als Naturstoff isoliert werden. Als letzter Schritt der Synthese wurde schließlich der Alkohol **25** mit TPAP/NMO^[30] zu Nitidasin oxidiert.

Die spektroskopischen Daten unseres synthetischen Nitidasins stimmten mit den publizierten Werten für den isolierten Naturstoff überein.^[2] Allerdings benötigten wir für den Vergleich der Daten sorgfältig von Säure befreites CDCl₃, um die ansonsten schnell eintretende Epoxidöffnung unter Bildung einer Exomethylengruppe zu vermeiden. Darüber hinaus wurde die Struktur unserer synthetischen Verbindung durch eine Röntgenstrukturanalyse validiert (siehe die Hintergrundinformationen). Wie der isolierte Naturstoff war auch unsere Probe linksdrehend (synthetisch: $[\alpha]_D = -102^\circ$, $c = 0.10$, CHCl₃; natürlich: $[\alpha]_D = -41.4^\circ$, $c = 0.28$, CHCl₃). Damit ist die absolute Konfiguration von Nitidasin geklärt.

Wir sehen die hier vorgestellte Synthese von Nitidasin als ersten Erfolg unseres allgemeinen Zugangs zu Isopropyl-*trans*-Hydrindan-Sesterterpenoiden. Sie zeichnet sich durch mehrere stereoselektive Reaktionen aus, welche die Installation der zehn Stereozentren des Zielmoleküls ermöglichten. Die konvergente Route beinhaltet die überraschend einfache

diastereoselektive Addition einer tetrasubstituierten Alkenyllithiumverbindung an ein *trans*-Hydrindanon. Einen weiteren Schlüsselschritt stellt die Konstruktion des hochsubstituierten, zentralen Achtrings mittels einer Ringschlussmetathese dar, welche durch die räumliche Anordnung des Substrates begünstigt wurde. Darüber hinaus etablierte unsere Synthese die absolute Konfiguration des Naturstoffes. Die Totalsynthesen von Astellatol und der YW-Moleküle, ausgehend vom Schlüsselbaustein **5**, werden in unserem Labor weiter verfolgt.

Eingegangen am 24. März 2014

Online veröffentlicht am 24. Juni 2014

Stichwörter: Ringschlussmetathesen · Sesterterpenoide · Stereoselektive Synthesen · Totalsynthesen

- [1] F. Senatore, V. D. Feo, Z. L. Zhou, *Ann. Chim.* **1991**, *81*, 269–274.
- [2] N. Kawahara, M. Nozawa, D. Flores, P. Bonilla, S. Sekita, M. Satake, K.-i. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1717–1719.
- [3] N. Kawahara, M. Nozawa, A. Kurata, T. Hakamatsuka, S. Sekita, M. Satake, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1344–1345.
- [4] N. Kawahara, M. Nozawa, D. Flores, P. Bonilla, S. Sekita, M. Satake, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 881–884.
- [5] a) I. H. Sadler, T. J. Simpson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1602–1604; b) I. H. Sadler, T. J. Simpson, *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, S18–S23.
- [6] Y. Wang, M. Dreyfuss, M. Ponelle, L. Oberer, H. Riezman, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6415–6426.
- [7] Y. Wang, M. Dreyfuss, L. Oberer, C. Sütterlin, H. Riezman, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2031–2042.
- [8] a) Eine Übersicht zu Strategien zur Synthese von Sesterterpenoiden: D. T. Hog, R. Webster, D. Trauner, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 752–779; b) eine Übersicht zum Fortschritt der Synthese von Naturstoffen mit einem *trans*-Hydrindanmotiv: G. Yue, X. Huang, B. Liu, *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1167–1185.
- [9] a) Studien zur Totalsynthese von YW-3699: R. Mizutani, K. Nakashima, Y. Saito, M. Sono, M. Tori, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2225–2227; Studien zur Totalsynthese von Nitiol: b) M. S. Wilson, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2041–2044; c) M. S. Wilson, J. C. S. Woo, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4237–4245.
- [10] D. T. Hog, P. Mayer, D. Trauner, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5838–5843.
- [11] D. T. Hog, Dissertation, LMU München, **2013**.
- [12] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 26–31.
- [13] R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675–681.
- [14] Übersichtsartikel zur Synthese von Cyclooctenen durch Ringschlussmetathese: a) M. Tori, R. Mizutani, *Molecules* **2010**, *15*, 4242–4260; b) A. Michaut, J. Rodriguez, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5870–5881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740–5750; ein vor kurzem publiziertes Beispiel zur Konstruktion eines Achtringes durch Metathese: c) K. Tsuna, N. Noguchi, M. Nakada, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9624–9627; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9452–9455; d) K. Tsuna, N. Noguchi, M. Nakada, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5476–5486.
- [15] Eine ähnliche Herausforderung in der Synthese von Colombiasin A: K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543–2547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482–2486.

- [16] a) E.-i. Negishi, H. Matsushita, S. Chatterjee, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3188–3190; b) E.-i. Negishi, F.-T. Luo, A. J. Pecora, A. Silveira, Jr., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2427–2430.
- [17] Eine vor kurzem erschienene Anwendung: I. Jastrzebska, J. B. Scaglione, G. T. DeKoster, N. P. Rath, D. F. Covey, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4837–4843.
- [18] J. B. Scaglione, N. P. Rath, D. F. Covey, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1089–1092.
- [19] a) R. Pappo, D. S. Allen, Jr., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479; b) J. Xu, L. Trzoss, W. K. Chang, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3756–3760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3672–3676.
- [20] a) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–181; Beispiele von entschützenden Swern-Oxidationen unter Verwendung primärer Triethylsilylether: b) J. Becker, K. Bergander, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1678–1681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1654–1657; c) S. M. Canham, D. J. France, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7876–7877.
- [21] Eine kürzere Reaktionsabfolge mittels der Reduktion des Lactons **10** zum entsprechenden Lactol (DIBAL-H, -78°C) und einer nachfolgenden Olefinierung war nicht praktikabel.
- [22] a) Y. Q. Tu, A. Hübener, H. Zhang, C. J. Moore, M. T. Fletcher, P. Hayes, K. Dettner, W. Francke, C. S. P. McErlean, W. Kitching, *Synthesis* **2000**, 1956–1978; b) T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6148–6152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032–6036.
- [23] Die geringe Ausbeute dieser zweistufigen Sequenz ist in der Flüchtigkeit des Enins **14** und der damit verbundenen komplizierten Isolierung begründet. Die Umwandlungen selbst waren sehr effizient.
- [24] G. Agnel, Z. Owczarczyk, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1543–1546.
- [25] A. M. García, J. L. Mascareñas, L. Castedo, A. Mouriño, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6353–6358.
- [26] a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [27] Ausgewählte Beispiele für Additionen tetrasubstituierter Alkenyllithiumverbindungen an Aldehyde: a) L. E. Overman, M. J. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 612–614; b) M. J. Di Grandi, D. K. Jung, W. J. Krol, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4989–4992; c) A. Melekhov, P. Forgione, S. Legoupy, A. G. Fallis, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2793–2796; d) J. Chen, Q. Song, P. Li, H. Guan, X. Jin, Z. Xi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2269–2271; e) R. Nakajima, C. Delas, Y. Takayama, F. Sato, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3149–3151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3023–3025; f) M.-Y. Lin, A. Das, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9340–9341; g) M. E. Jung, M. Murakami, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5857–5859.
- [28] CCDC-934939, -987776, 987777, -987778, -988636 und -990612 enthalten 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.
- [29] J. A. Gladding, J. P. Bacci, S. A. Shaw, A. B. Smith III, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6697–6706.
- [30] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.