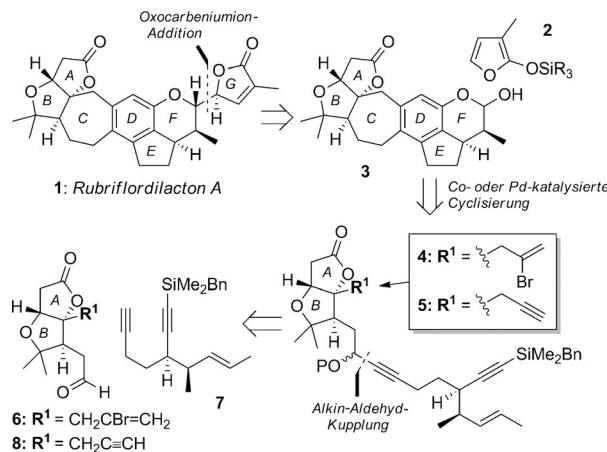


Totalsynthese von (+)-Rubriflordinacton A

Shermin S. Goh, Guilhem Chaubet, Birgit Gockel, Marie-Caroline A. Cordonnier,
Hannah Baars, Andrew W. Phillips und Edward A. Anderson*

Abstract: Zwei enantioselektive Totalsynthesen des Nortriterpenoid-Naturstoffs Rubriflordinacton A werden beschrieben. Sie verlaufen über Palladium- oder Cobalt-katalysierte Cyclisierungsrouten zu den CDE-Ringen und werden kurz vor Ende der Syntheseroute zusammengeführt. Das Grundgerüst für den Schlüsselschritt wird durch die konvergente Kupplung einer gemeinsamen Diinkomponente mit einem entsprechenden AB-Ring-Aldehyd gebildet. Eine Strategie, die den Weg für die Synthesen anderer Mitglieder der Naturstofffamilie ebnet.

Die chinesischen Kräuterpflanzen der *Schisandra-* und *Kadsura*-Gattung enthalten eine Vielfalt an strukturell ähnlichen Nortriterpenoid-Naturstoffen, charakterisiert durch ein komplexes fusioniertes Ringsystem, einen hohen Sauerstoffgehalt und eine Vielzahl stereogener Zentren.^[1] Viele dieser Verbindungen zeigen biologische Aktivität, unter anderem eine vielversprechende Wirkung gegen HIV. Ihre interessante Architektur stellt Synthesechemiker vor eine präparative Herausforderung, die zum ersten Mal 2011 von Yang und Mitarbeitern mit der Synthese von Schindilacton A angenommen wurde.^[2] Komplementiert wurde dieser Meilenstein kürzlich durch die elegante asymmetrische Synthese von Rubriflordinacton A (**1**; Schema 1) durch Li et al., bei der eine 6 π -Elektrocyclisierung genutzt wurde, um den anspruchsvollen pentasubstituierten D-Arylring aufzubauen,^[3] sowie durch die Synthese der verwandten Schilancitrilactone B und C und Propindilacton G.^[4] Hier präsentieren wir zwei konvergente enantioselektive Totalsynthesen von Rubriflordinacton A,^[5] bei denen im Unterschied zu bisherigen Studien das CDE-Ringsystem in einer einzigen Tricyclisierungsstufe gebildet wird.^[6,7] Die beiden Synthesen unterscheiden sich in der Methode, mithilfe derer das CDE-Gerüst aufgebaut wird: entweder durch Palladium- oder durch Cobalt-Katalyse. Die Produkte dieser Schlüsselschritte werden darauffolgend zu einem gemeinsamen Intermediat umgesetzt.



Schema 1. Retrosynthese.

Beide Strategien (Schema 1) streben in der letzten Stufe die Einführung des Butenolid-G-Rings via Addition eines Siloxyfurannukleophils **2** an ein Oxocarbeniumion an. Das letztgenannte Synthon würde sich aus Lactol **3** ergeben, das wiederum aus einem Bromendiin (**4**) oder Triin (**5**) unter Palladium- bzw. Cobaltkatalyse entsteht. Bromendiin **4** könnte durch die Kupplung von Aldehyd **6**^[6a] mit Diin **7** gebildet werden, das zwei anspruchsvolle, aufeinander folgende Stereozentren aufweist. Die Synthese des Triins **5** würde ebenfalls **7** sowie einen Alkin enthaltenden Aldehyd **8** benötigen. Die Strategien weisen verschiedene Herausforderungen auf: Palladium-katalysierte Bromendiin-Cyclisierungen sind für die effiziente Synthese tricyclischer Systeme etabliert,^[8,9] fanden bisher aber keine Anwendung in der Naturstoffsynthese. Die Cobalt-katalysierte Alkincyclotrimerisierung hat eine bedeutende Historie in der Synthesechemie,^[10] jedoch ist ihre Verwendung bei der Bildung von Siebenringen (wie der C-Ring in Rubriflordinacton A) selten.

Die Synthese von Diin **7** begann mit der Veresterung von (*S,E*)-Pent-3-en-2-ol^[11] mit Carbonsäure **9** (Schema 2).^[12] Eine Ireland-Claisen-Umlagerung des resultierenden Esters **10** lieferte Säure **11**. Die Reaktion ergab eine höhere Ausbeute und Diastereoselektivität mit dem freien Lithiumenolat (96 %, d.r. > 20:1)^[13] als mit dem Silylketenacetal (92 %, d.r. 9:1).^[12] Anschließende Umwandlungen der Carbonsäure in **11** in ein Benzylidemethylsilylalkin **12** (wobei sich die Stork-Zhao-Olefinierung^[14]/Eliminierung als effizienteste Alkinierung erwies) und des *para*-Methoxybenzylethers in ein terminales Alkin ergaben **7**, vorbereitet für die Addition an die AB-Ring-Aldehyd **6** oder **8**.

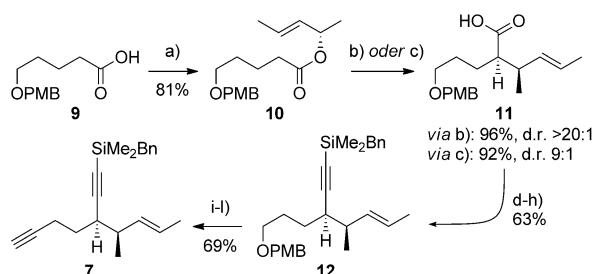
Die Herstellung von Aldehyd **8** machte es möglich, eine Stille-Kupplung zu vermeiden, die bei der Synthese von Aldehyd **6** angewendet wird,^[6a] da ein Alkin- und nicht eine Bromalkenseitenkette benötigt wird. Der erste Schritt er-

[*] S. S. Goh, Dr. G. Chaubet, Dr. B. Gockel, M.-C. A. Cordonnier, A. W. Phillips, Prof. E. A. Anderson
Chemistry Research Laboratory, University of Oxford
12 Mansfield Road, Oxford, OX1 3TA (Großbritannien)
E-Mail: edward.anderson@chem.ox.ac.uk

H. Baars
Institut für organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201506366> zu finden.

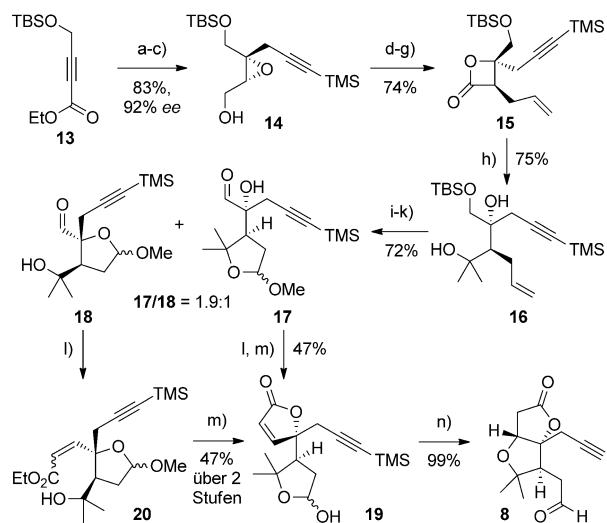
© 2015 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.



Schema 2. Reaktionsbedingungen: a) (*S,E*)-Pent-3-en-2-ol, EDC·HCl, Et₃N, DMAP, THF, RT, 16 h, 81%; b) LiHMDS, Et₃N/Toluol (3:1), -78 °C → RT, 5 h, 95 %, d.r. > 20:1; c) LDA, TMSCl/Et₃N, THF, -78 °C → 0 °C, 3 h, 92 %, d.r. 9:1; d) TMSCHN₂, Toluol/MeOH (5:1), RT, 30 min, 88%; e) DIBALH, CH₂Cl₂, -78 → -30 °C, 2 h, 97%; f) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h, 90%; g) [Ph₃PCH₂J]⁺I⁻, NaHMDS, THF, -78 °C → RT; dann NaHMDS, -78 °C → RT, 84%; h) LiHMDS, THF, -78 °C, 30 min; dann BnMe₂SiCl, -78 °C → RT, 3 h, 98%; i) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (4:1), RT, 1 h; j) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT 30 min, 83 % (über 2 Stufen); k) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂ → 0 °C, 1 h, 85%; l) nBuLi, THF, -78 °C → RT, 40 min, 98%. Bn = Benzyl, DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzoquinon, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMP = Dess-Martin-Periodinan, EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, HMDS = Hexamethyldisilazid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, PMB = *para*-Methoxybenzyl, TMS = Trimethylsilyl.

folgte ausgehend von Ester **13** (Schema 3), der über Alkin-Carbocuprierung^[15] mit 3-Trimethylsilylpropinylmagnesiumbromid,^[16] Esterreduktion und asymmetrische Sharpless-Epoxydierung zum Epoxid **14** umgesetzt wurde (83 % über 3 Stufen, 92 % ee).^[17] Ringöffnung von **14** mit Allylmagnesiumchlorid,^[18] gefolgt von Oxidation und β-Lactonbildung, lieferte **15** in guten Ausbeuten (74 % über 4 Stufen).^[19] Durch zweifache nukleophile Addition von Methylmagnesiumbromid an das β-Lacton wurden die geminalen Dimethylgruppen des B-Rings (**16**) eingeführt.^[20] oxidative Spaltung des terminalen Alkens in **16**, Methacetalbildung und Oxidation des verbliebenen primären Alcohols ergaben die Aldehyd-regioisomere **17** und **18** (Verhältnis 1.9:1, 72 % Ausbeute ausgehend von **16**). Die Bildung der trennbaren Mischung der Aldehyde ist nicht von Bedeutung, da beide für die Umsetzung zum AB-Ring-Aldehyd **8** geeignet sind. Im Fall von Aldehyd **17** wurde durch Ando-Olefinition/A-Ring-Lactonisierung^[21] und Acetalhydrolyse zunächst Lactol **19** hergestellt. Die Reaktion dieses Lactols mit Kaliumcarbonat in Methanol-Lösung lieferte den AB-Ring-Aldehyd **8** in quantitativer Ausbeute durch Oxy-Michael-Addition. Eine ähnliche Sequenz, die über das Enoat **20** (Z/E = 2.5:1) verläuft, konnte ausgehend von Aldehyd **18** realisiert werden. Saure Entschützung der Acetale in **20** führte durch spontane Lactonisierung zu **19**.

Mit den so erhaltenen Diin- und Aldehyd-Schlüsselkomponenten wurde schließlich deren Verknüpfung und Cyclisierung zum ABCDE-Ringsystem von Rubriflordan A untersucht (Schema 4). Wir begannen mit der Palladium-katalysierten Route, die durch Addition von Diin **7** an Bromalkenylaldehyd **6** Alkohol **21** ergab (67%). Vorherige Studien in unserer Gruppe^[6b] hatten gezeigt, dass eine Schützung des Propargylalkohols nötig ist, um hohe Ausbeuten bei der darauffolgenden Cyclisierung zu gewährleisten; darum wurde

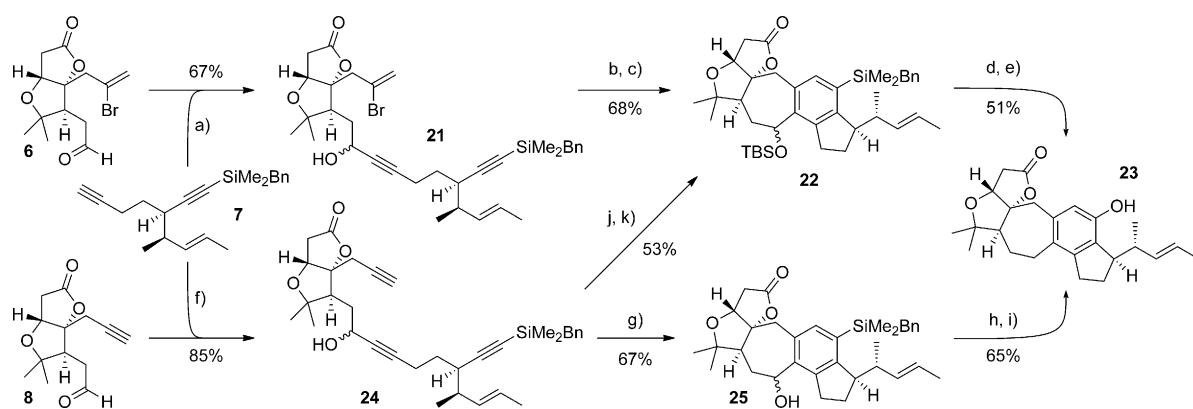


Schema 3. Reaktionsbedingungen: a) TMSC≡CCH₂MgBr, CuBr·SMe₂, THF, -78 → -40 °C, 40 min; **13**, -78 °C; b) DIBALH, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 3 h, 90 % (2 Stufen); c) Ti(O*i*Pr)₄, D-(—)-Diethyltartrat, *t*BuOOH, 4-Å-MS, CH₂Cl₂, -20 °C, 22 h, 92 %, 92 % ee; d) AllylMgBr, THF, 0 °C, 10 min, 97%; e) SO₃-Pyr, DMSO, *i*Pr₂EtN, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h; f) NaOCl, NaH₂PO₄, 2-Methylbut-2-en, *t*BuOH/H₂O (3:1), RT, 18 h, 92 % (2 Stufen); g) BOPCl, Pyr, MeCN, RT, 3 h, 83%; h) MeMgBr, THF, -5 °C → RT, 1.5 h, 64 % + 31 % Keton, Gesamtausbeute von 75 % nach Rückgewinnung; i) OsO₄, NaIO₄, 2,6-Lutidin, Dioxan/H₂O (4.6:1), RT, 2 h, 88%; j) (±)-Camphersulfinsäure, MeOH, RT, 18 h, 98%; k) SO₃-Pyr, DMSO, *i*Pr₂EtN, CH₂Cl₂, 0–10 °C, 1 h, 84%; l) (PhO)₂POCH₂CO₂Et, KHMDS, THF, 0 °C; m) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C, 15 min, 47% (von **17** und **18**); n) K₂CO₃, MeOH, RT, 2 h, 99%. BOPCl = Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonsäurechlorid, MS = Molekularsieb, Pyr = Pyridin, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TFA = Trifluoressigsäure.

der Alkohol silyliert. Das resultierende Bromendiin cyclisierte durch Reaktion mit [Pd(PPh₃)₄] (10 Mol-%) und Triethylamin in Acetonitril in exzellenter Ausbeute (91%). Die Oxidation des Arylbenzyldimethylsilylsilans zum entsprechenden Phenol verlief problemlos,^[22] und nach benzylischer Desoxygenierung wurde das vollständig funktionalisierte ABCDE-Gerüst **23** isoliert.

An dieser Stelle entschieden wir uns, die Palladium-katalysierte Cyclisierungsroute mit dem alternativen Cobalt-katalysierten Cyclotrimerisierungsansatz zu vergleichen. Das Diin **7** wurde daher mit Alkinylaldehyd **8** umgesetzt, wodurch Triin **24** gebildet wurde (85%). Cyclotrimerisierung von **24** in der Mikrowelle^[6b,23] lieferte den Pentacyclus **25** (67%). Dieses Produkt kann zu derselben ABCDE-Ringstruktur **23** umgesetzt werden, die auch durch die Palladium-katalysierte Route gebildet wurde (durch Tamao-Oxidation, gefolgt von benzylischer Desoxygenierung).^[22] Zu erwähnen sei hier auch, dass die Silylierung des Propargylalkohols in **24** einen alternativen Schnittpunkt zwischen den beiden Routen darstellt, da das Produkt der Cyclotrimerisierung des resultierenden Silylethers der Pentacyclus **22** ist, wenngleich mit etwas geringer Effizienz gegenüber der Cyclisierung des freien Alkohols **24**.^[24]

Nachdem nun beide Strategien das gleiche Intermediat **23** aufwiesen, blieb noch der Aufbau des FG-Ringsystems. Dieser wurde in vier Stufen erreicht (Schema 5), beginnend mit einer zweistufigen oxidativen Spaltung der Alkenseiten-



Schema 4. Reaktionsbedingungen: a) $n\text{BuLi}$, 7, -78°C ; dann Zugabe von 6, $-78\rightarrow-10^\circ\text{C}$, 2 h, 67%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$, 4 h, 75%; c) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (10 Mol-%), Et_3N , MeCN, 80°C , 18 h, 91%; d) TBAF, THF, RT, 30 min; dann H_2O_2 , KHCO_3 , MeOH, RT, 12 h; e) Et_3SiH , ZnCl_2 , CH_2Cl_2 , RT, 3 h; dann TBAF, THF, RT, 20 min, 51% (2 Stufen); f) $n\text{BuLi}$, 7, -78°C ; dann Zugabe von 8, $-78\rightarrow-10^\circ\text{C}$, 4 h, 85%; g) $[\text{CpCo}(\text{CO})_2]$ (20 Mol-%), PPh_3 (40 Mol-%), PhCl, MW (300 W), 150°C , 25 min, 67%; h) TBAF, THF, RT, 30 min; dann H_2O_2 , KHCO_3 , MeOH, RT, 12 h, 84%; i) Et_3SiH , ZnCl_2 , CH_2Cl_2 , RT, 3 h, 77%; j) TBSCl , Imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 6 h, 98%; k) $[\text{CpCo}(\text{CO})_2]$ (20 Mol-%), PPh_3 (40 Mol-%), PhCl, MW (300 W), 150°C , 25 min, 54%. Cp = Cyclopentadienyl, MW = Mikrowellen, OTf = Triflat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

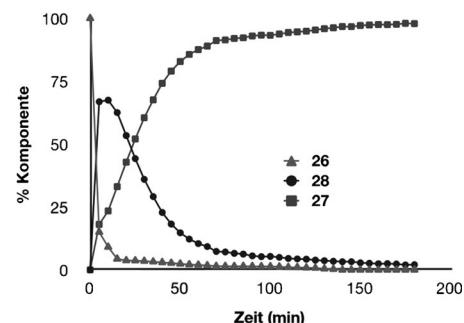
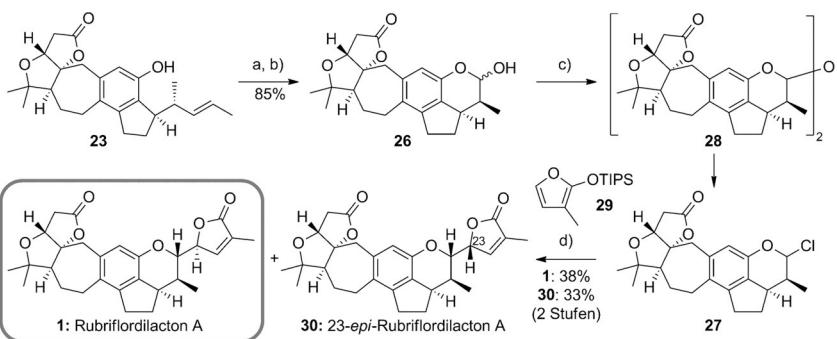
kette in 23, die das Lactol 26 (im Gleichgewicht mit dem offenkettigen Aldehyd) lieferte. Dieses Lactol bildet einen Schnittpunkt mit der von Lis Gruppe berichteten Route,^[3] wo 26 durch die Bildung eines Fluoropyrans und anschließende stereoselektive Kupplung mit Furanylstannan zum Butenolid-G-Ring umgesetzt worden war. Um zinnbasierte Nukleophile zu vermeiden, untersuchten wir eine alternative Aktivierung des Lactols. Dies erwies sich als schwierig, aber nach einigen Experimenten stellten wir fest, dass Chlorpyran 27 durch Reaktion des Lactols 26 mit einer Mischung aus Thionylchlorid und Zink(II)-chlorid hergestellt werden kann.^[25] Die Umsetzung verläuft über das sich anfänglich schnell bildende Dimer 28, das binnen 3 h zum Chlorpyran 27 reagiert (siehe Diagramm in Schema 5). Dieses instabile Intermediat wurde direkt mit Siloxyfuran 28 in der Gegenwart von Zink(II)-chlorid umgesetzt und lieferte Rubriflordinacton A zusammen mit dem C23-Epimer 30 in 71% Ausbeute (d.r. $\approx 1:1$). Bemerkenswert ist die exzellente faciale Selektivität der Addition des Furans an das Oxocarbeniumion, aufgrund derer die beiden trennbaren Diastereomere die hauptsächlichen Produkte der Addition sind. Die spektroskopischen Daten des synthetischen Rubriflordinactons A stimmen mit denen des Naturstoffes überein, mit der Ausnahme des spe-

zifischen Drehwinkels, der einen ähnlichen Wert mit entgegengesetztem Vorzeichen aufweist. Dies lässt darauf schließen, dass 1 das nicht natürliche Enantiomer ist ($[\alpha]_D^{25}=+58.3$ ($c=0.114$, MeOH); Lit.: $[\alpha]_D^{25}=-58.1$ ($c=0.114$, MeOH)).^[5,26]

Zusammenfassend haben wir zwei Synthesestrategien zur enantioselektiven Herstellung von Rubriflordinacton A realisiert, die eine Palladium- oder eine Cobalt-Katalyse zum Aufbau des ABCDE-Ringsystems als Schlüsselschritt enthalten. Die Routen sind strategisch hochgradig konvergent, da sie erst vier Stufen vor Abschluss der Syntheseroute zusammenlaufen. Die Kupplung eines funktionalisierten Diins mit dem AB-Ring-Aldehyd zur Bildung des Cyclisierungssubstrats eröffnet die einzigartige Möglichkeit zur Synthese von weiteren Mitgliedern dieser faszinierenden Naturstofffamilie ebenso wie von Rubriflordinacton-Analoga.

Danksagung

Wir danken EPSRC für ein Forschungsstipendium (EAA) (EP/E055273/1) und zusätzliche Finanzierung (EP/K005391/1), A*STAR für ein National Science Stipendium (SSG) und dem DAAD (Postdoc-Stipendium für BG).



Umsetzung von Lactol 26 zu Chlorpyran 27 über das sich anfänglich schnell bildende Dimer 28

Schema 5. Reaktionsbedingungen: a) OsO_4 (2 Mol-%), NMO, Aceton/ H_2O (3:1), RT, 3 h; b) $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$, CH_2Cl_2 , RT, 15 min, 85% (2 Stufen); c) ZnCl_2 , SOCl_2 , CDCl_3 , RT, 3 h; d) 29, ZnCl_2 , CH_2Cl_2 , $-30^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$, 12 h, 38% von 1 und 33% von 30 (2 Stufen). NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid, TIPS = Triisopropylsilyl.

Stichwörter: Cyclotrimerisierungen · Dominoreaktionen · Homogene Katalyse · Naturstoffe · Totalsynthesen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12618–12621
Angew. Chem. **2015**, *127*, 12809–12812

- [1] a) Übersichtsartikel über *Schisandraceae*-Naturstoffe: Y.-M. Shi, W.-L. Xiao, J.-X. Pu, H.-D. Sun, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 367; b) Übersichten: Y.-G. Xia, B.-Y. Yang, H.-X. Kuang, *Phytochem. Rev.* **2015**, *14*, 155; c) W. L. Xiao, R. T. Li, S. X. Huang, J. X. Pu, H. D. Sun, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 871.
- [2] a) Q. Xiao, W. W. Ren, Z. X. Chen, T. W. Sun, Y. Li, Q. D. Ye, J. X. Gong, F. K. Meng, L. You, Y. F. Liu, M. Z. Zhao, L. M. Xu, Z. H. Shan, Y. Shi, Y. F. Tang, J. H. Chen, Z. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7373; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7511; b) T.-W. Sun, W.-W. Ren, Q. Xiao, Y.-F. Tang, Y.-D. Zhang, Y. Li, F.-K. Meng, Y.-F. Liu, M.-Z. Zhao, L.-M. Xu, J.-H. Chen, Z. Yang, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2321; c) Y. Li, Z.-X. Chen, Q. Xiao, Q.-D. Ye, T.-W. Sun, F.-K. Meng, W.-W. Ren, L. You, L.-M. Xu, Y.-F. Wang, J.-H. Chen, Z. Yang, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2334; d) W.-W. Ren, Z.-X. Chen, Q. Xiao, Y. Li, T.-W. Sun, Z.-Y. Zhang, Q.-D. Ye, F.-K. Meng, L. You, M.-Z. Zhao, L.-M. Xu, Y.-F. Tang, J.-H. Chen, Z. Yang, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2341.
- [3] J. Li, P. Yang, M. Yao, J. Deng, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16477.
- [4] a) L. Wang, H. Wang, Y. Li, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5732; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5824; b) L. You, X.-T. Liang, L.-M. Xu, Y.-F. Wang, J.-J. Zhang, Q. Su, Y.-H. Li, B. Zhang, S.-L. Yang, J.-H. Chen, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10120.
- [5] W. L. Xiao, L. M. Yang, N. B. Gong, L. Wu, R. R. Wang, J. X. Pu, X. L. Li, S. X. Huang, Y. T. Zheng, R. T. Li, Y. Lu, Q. T. Zheng, H. D. Sun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 991.
- [6] a) Vorherige Studien von unserer Gruppe zur Synthese von *Schisandraceae*-Naturstoffen: B. Gockel, S. S. Goh, E. J. Puttock, H. Baars, G. Chaubet, E. A. Anderson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4480; b) S. S. Goh, H. Baars, B. Gockel, E. A. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6278; c) M.-C. A. Cordonnier, S. B. J. Kan, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2008**, 5818.
- [7] a) Aktuelle präparative Arbeiten anderer Gruppen: Y. Peng, S.-M. Duan, Y.-W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4509; b) H. Shi, S. De, Q. Wang, S. Gao, X. Wang, C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3225; c) Synthesestudien: G. Mehta, S. Yaragorla, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 549; d) A. Bartoli, G. L. Chouraqui, J.-L. Parrain, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 122; e) G. Mehta, S. Yaragorla, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4485; f) M. Firoj Hossain, K. Matcha, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6473; g) S. Maity, K. Matcha, S. Ghosh, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4192; h) Y. D. Zhang, W. W. Ren, Y. Lan, Q. Xiao, K. Wang, J. Xu, J. H. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 665; i) L. A. Paquette, K. W. Lai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2111.
- [8] a) A. de Meijere, P. von Zezschwitz, S. Bräse, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413; b) W. M. Tokan, F. E. Meyer, S. Schweizer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6152; c) aktuelle Arbeit über Inamide von unserer Gruppe: C. D. Campbell, R. L. Greenaway, O. T. Holton, H. A. Chapman, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5187; d) Blond et al. berichteten über die Verwendung von Silylalkinen in ähnlichen Kaskaden: G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075; e) grundlegende Arbeit über diese Reaktivität: E. Negishi, L. S. Harring, Z. Owczarczyk, M. M. Mohamud, M. Ay, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3253; f) F. E. Meyer, A. de Meijere, *Synlett* **1991**, 777; g) M. Leibeling, D. C. Koester, M. Pawliczek, S. C. Schild, D. B. Werz, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 199.
- [9] a) Aktuelle Beispiele dieser Methode bei der Synthese von komplexen fusionierten polycyclischen Ringsystemen: M. Leibeling, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6138; b) J. Wallbaum, R. Neufeld, D. Stalke, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13243; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13485; c) L. F. Tietze, C. Eichhorst, T. Hungerland, M. Steinert, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12553.
- [10] a) V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Commun.* **2006**, 2209; b) G. Chouraqui, M. Petit, P. Phansavath, C. Aubert, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1413; c) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539; *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 525.
- [11] P. J. Kocienski, J. A. Christopher, R. Bell, B. Otto, *Synthesis* **2005**, 75.
- [12] M. S. Wilson, J. C. S. Woo, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4237.
- [13] P. F. Godenschwager, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8726.
- [14] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.
- [15] R. J. Anderson, V. L. Corbin, G. Cotterrell, G. R. Cox, C. A. Henrick, F. Schaub, J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1197.
- [16] E. Hernandez, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5397.
- [17] a) Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765; b) ein eng verwandtes Substrat: I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gómez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042.
- [18] a) K. Morokuma, Y. Taira, Y. Uehara, S. Shibahara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6043; b) D. F. Taber, J. H. Green, J. M. Geremia, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9342.
- [19] Die Bildung eines β -Lactons ist für hohe Ausbeuten bei der nachfolgenden doppelten Methylierung essenziell.
- [20] 31 % des Methylketons, das sich bei der Einfachaddition des Grignard-Reagens an **15** bildet, wurden zusammen mit Alkohol **16** isoliert. Isolierung und Addition von MeMgBr an dieses Keton lieferten weitere 10 % von **16**, was zu einer Gesamtausbeute von 75 % führt.
- [21] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
- [22] a) K. Tamao, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2008**, *84*, 123; b) S. Braegirdle, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3454; c) E. J. Rayment, N. Summerhill, E. A. Anderson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7052; d) M. Sugimoto, H. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502.
- [23] N. Nicolaus, S. Strauss, J. M. Neudorfl, A. Prokop, H. G. Schmalz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 341.
- [24] Die verringerte Ausbeute dieser Reaktion ist bedingt durch ein Nebenprodukt (Ausbeute an isoliertem Produkt 22 %), bei dem das Crotyl-Seitenkettenalken zu einem terminalen Alken isomerisiert ist; eine ähnliche Cobalt-vermittelte Alkenisomierung findet sich bei: A. Ajamian, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2409.
- [25] a) V. D. Grob, T. G. Squires, J. R. Vercellotti, *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 595; b) L. P. Egan, T. G. Squires, J. R. Vercellotti, *Carbohydr. Res.* **1970**, *14*, 263.
- [26] Die spezifische Drehung hat ebenfalls das entgegengesetzte Vorzeichen zu dem von Lis Gruppe beschriebenen (siehe Lit. [3]), obwohl unsere und Lis Gruppe die Synthese des gleichen Enantiomers des Naturstoffs beschreiben. Eine persönliche Kommunikation mit Prof. Li lässt, nach erneuter Messung der Probe von Li und Mitarbeitern, darauf schließen, dass die hier angegebene spezifische Drehung korrekt ist.

Eingegangen am 10. Juli 2015

Online veröffentlicht am 1. September 2015