

Totalsynthese von Thuggacin B**

Martin Bock, Richard Dehn und Andreas Kirschning*

Ernst Schaumann zum 65. Geburtstag gewidmet

Tuberkulose (TB) ist nach AIDS die weltweit am häufigsten tödlich verlaufende Infektionskrankheit.^[1] Eine gegenseitige Verstärkung der Krankheitsbilder von TB und HIV wird häufig beobachtet. So sind mindestens elf Millionen Erwachsene mit beiden Pathogenen infiziert.^[2] Der Erfolg der klassischen TB-Therapie ist häufig durch das Auftreten von Resistenzen eingeschränkt.^[3] Außerdem ist durch die Fähigkeit des *Mycobacterium tuberculosis*, latente Infektionen zu verursachen, die Entwicklung neuer Antibiotika – bevorzugt mit neuem Wirkmechanismus – unumgänglich.^[1]

Kürzlich konnten Jansen et al.^[4] und wir^[5] die vollständigen Strukturen der Polyketide Thuggacin A (**1**), B (**2**) und C (**3**) bestimmen, die aus dem *Myxobacterium Sorangium cellulosum* isoliert wurden (Abbildung 1). Sie zeigen starke antibiotische Aktivität gegen eine Reihe von Organismen, darunter auch gegen *Mycobacterium tuberculosis*. Thuggacin A hemmt dabei die bakterielle Zellatmung.^[6]

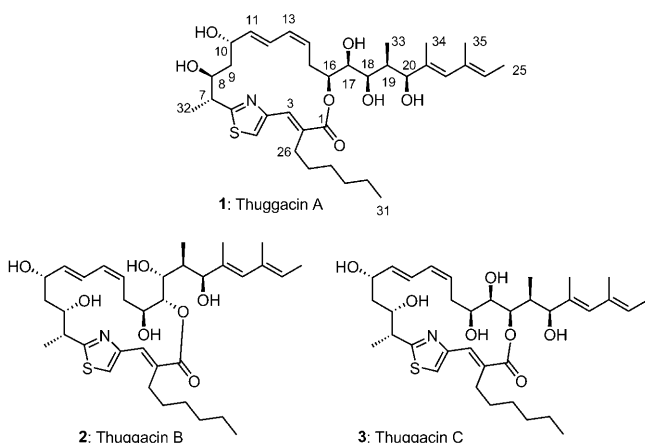


Abbildung 1. Thuggacine A, B und C.

[*] M. Bock, R. Dehn, Prof. Dr. A. Kirschning
Institut für Organische Chemie und Biomolekulares Wirkstoffzentrum (BMWZ), Leibniz-Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-3011
E-Mail: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de

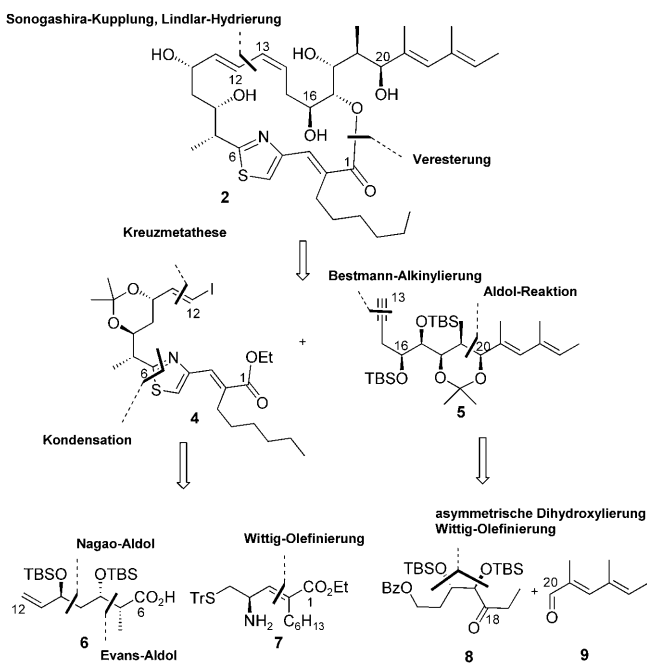
[**] Diese Arbeit wurde durch ein Promotionsstipendium der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbands der Chemischen Industrie für R.D. finanziert. Wir danken H. Irschik (HZI, Braunschweig) und R. Jansen (HZI, Braunschweig) für die Bereitstellung von authentischem Thuggacin und E. Hofer für seine Expertise bei den NMR-Analysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200803271> zu finden.

Thuggacin A (**1**) weist einen 17-gliedrigen Makrolactonring mit einem Thiazolring, einem Dien (11*E*,13*Z*) und einer *n*-Hexylseitenkette an C2 auf. Eine weitere Seitenkette an C16, die drei Hydroxygruppen und eine Dieneinheit trägt, vervollständigt die Struktur. Thuggacin B (**2**) verfügt über die gleichen Strukturmerkmale, lediglich die Ringgröße ist anders: Das Lacton wird über O17 (statt O16 im Thuggacin A) gebildet. Thuggacin C (**3**) schließlich ist über O18 lactonisiert. Die Thuggacine stehen durch Umesterung miteinander im Gleichgewicht, das sich über fünf Tage in Methanol bei Raumtemperatur einstellt (**1/2/3** = 1:2.1:2.7).^[4] Die Umwandlung kann durch Ansäuern der methanolischen Lösung oder durch Wechsel zu einem aprotischen Lösungsmittel verlangsamt werden.

Um die biologischen Eigenschaften der Thuggacine genauer zu untersuchen, planten wir eine Totalsynthese, die außerdem Analoga erschließen sollte. Wir entwickelten einen hochgradig konvergenten Ansatz, der später den Zugang zu vereinfachten Makrocyclen ermöglichen sollte.

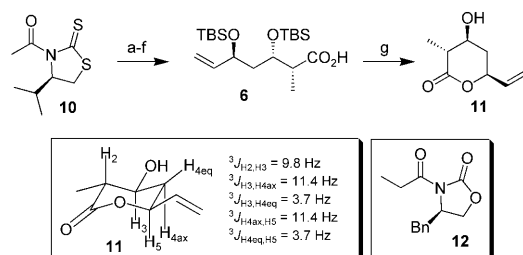
Unser Retrosyntheseplan zur Synthese der Thuggacine **1–3** (Schema 1) beruht auf einer Makrolactonisierung und einer Pd-vermittelten Kreuzkupplung zwischen C12 und C13, sodass die Hauptfragmente **4** und **5** als Schlüsselintermediate gewählt wurden. Die Vorstufe **4** wurde weiter zur Säure **6**, die



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Thuggacin B (**2**); TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Bz = Benzoyl, Tr = Triphenylmethyl.

aus Acrolein erhalten werden kann, und dem vom Cystein abgeleiteten Amin **7** vereinfacht. Die Vinylidiodfunktion an C11,C12 könnte durch einen Kreuzmetatheseansatz entstehen. Das Hauptfragment **5** sollte durch substratkontrollierte Aldolreaktion aus dem Aldehyd **9**^[7] und dem Keton **8** generiert werden, das aus Benzoesäure-3-oxopropylester **19** zugänglich sein sollte.^[8]

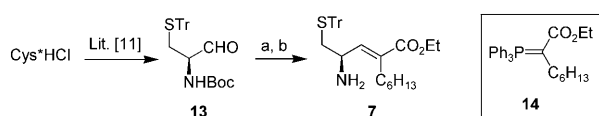
Unsere Synthese beginnt mit Carbonsäure **6**, die in einer Standardsequenz über die bekannte Nagao-Aldolreaktion^[9] mit Acrolein und einer darauf folgenden Aldolreaktion nach Evans^[10,11] mit dem intermediär erzeugten Aldehyd hergestellt wurde (Schema 2). Nach Schützung des Alkohols



Scheme 2. Synthese von **6**: a) TiCl_4 , DIEA, CH_2Cl_2 , -40°C ; Acrolein, -78°C , quant., d.r. = 5:1; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -78°C , 93%; c) DIBAL, Toluol, -78°C , 94%; d) Bu_2BOTf , DIEA, **12**, CH_2Cl_2 , 0°C ; dann -78°C , quant.; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -78°C , 96%; f) LiOH , H_2O_2 , THF/ H_2O , 0°C , 74%; g) 40% HF in H_2O , MeCN, RT, 59%. DIEA = Diisopropylethylamin; Tf = Trifluormethylsulfonyl; DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid; Bn = Benzyl.

konnte durch Abspaltung des Auxiliars unter basischen Bedingungen die freie Carbonsäure **6** erhalten werden. Da die analytischen Daten dieser Verbindung nicht vollständig mit den berichteten Werten übereinstimmten,^[11] bestätigten wir die relative Konfiguration von Säure **6** zweifelsfrei durch Bildung von Lacton **11** und dessen NMR-Analyse.

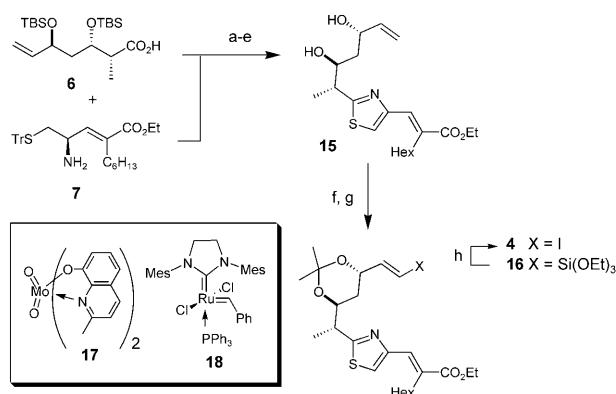
Der α,β -ungesättigte Ethylester **7** wurde aus L-Cystein über den bekannten Aldehyd **13**^[12] aufgebaut (Schema 3). Die Olefinierung mit Ylen **14**^[13] musste in Bezug auf die ge-



Scheme 3. Synthese von Amin **7**: a) **14**, CHCl_3 , Δ , 94%; b) TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 79%. Cys = Cystein; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Tr = Triphenylmethyl, TMS = Trimethylsilyl.

wünschte *E*-Selektivität und den vollständigen Umsatz des Aldehyds **13** optimiert werden. Es zeigte sich, dass ein großer Überschuss von **14** und eine niedrige Aldehydkonzentration entscheidend sind, um die Zersetzung des Substrats **13** zu unterbinden. Die Boc-Gruppe wurde mit TMSOTf/2,6-Lutidin abgespalten.^[12]

Die Amidbindung zwischen den Fragmenten **6** und **7** konnte durch Verwendung von TBTU als Kupplungsreagens aufgebaut werden (Schema 4). Die Abspaltung der Tritylgruppe lieferte das entsprechende Thiol, das, vermittelt durch

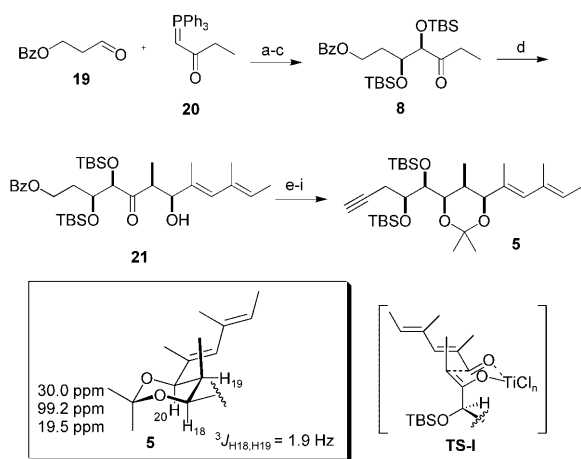


Scheme 4. Synthese von Vinylidiod **4**: a) TBTU, HOBT, DIEA, CH_2Cl_2 , RT, quant.; b) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, EtOH/Ethylacetat, NaBH_4 , RT, 82%; c) **17**, Wasserabscheider, Benzol, 95%; d) NiO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 74%; e) TBAF, THF, RT, 74%; f) $(\text{EtO})_3\text{SiCH}=\text{CH}_2$, kat. Grubbs II **18**, CH_2Cl_2 , Δ , 61%; g) 2,2-DMP, kat. PPTS, RT, 2 h, 72%; h) MeOH, KHF_2 , RT, 12 h; dann I_2 , RT, 4 h, 94%. TBTU = 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat; HOBT = Hydroxybenzotriazol; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; 2,2-DMP = 2,2-Dimethoxypropan; CSA = Camphersulfonsäure.

den kürzlich von Sakakura et al. beschriebenen Mo-Komplex **17**, zum Thiazolin cyclisierte.^[14] Andere Lewis-Säuren, darunter das verwandte $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$,^[15] konnten die Cyclisierung nicht in befriedigenden Ausbeuten herbeiführen. Die nachfolgende Aromatisierung gelang am besten mit frisch hergestelltem Nickelperoxid als Oxidationsmittel.^[16]

Die Überführung des terminalen Olefins in das *E*-konfigurierte Vinylidiod gelang über Vinylsilan **16**, das durch Kreuzmetathese mit Vinyltriethoxysilan in Gegenwart von Grubbs-II-Komplex **18** zugänglich war.^[17] Die Abspaltung der beiden TBS-Schutzgruppen zu diesem Zeitpunkt war notwendig, um in der Kreuzmetathese zufriedenstellende Ausbeuten zu erzielen. Vermutlich behinderte die Größe der Schutzgruppen die Addition des Katalysators an das Olefin. Vor der Überführung in das Vinylidiod musste das Diol als Acetonid geschützt werden, um die nachfolgende Iodierung durchzuführen. Basierend auf einer Arbeit von Kumada et al. wurde intermediär das Fluorosilicat durch Reaktion mit KHF_2 erzeugt, das bei anschließender Zugabe von molekularem Iod das Vinylidiod **4** lieferte.^[18]

Die Synthese des Nordfragments beginnt mit der Wittig-Olefinierung von Aldehyd **19**^[8] mit Ylen **20**^[19] (Schema 5). Durch Reaktion des entstandenen α,β -ungesättigten Ketons mit ADMix- α ^[20] gefolgt von TBSOTf/2,6-Lutidin wird Keton **8** erhalten. Der Aldolreaktion zwischen Keton **8** und Aldehyd **9**^[7] kommt eine Schlüsselrolle im Aufbau des Nordfragments zu. Zwei Aspekte machen dabei diesen Schritt zu einer besonderen Herausforderung. Erstens erwies sich Dienal **9** als wenig reaktiv gegenüber nucleophilen Angriffen, was vermutlich durch die weitreichende Konjugation zu begründen ist. Zweitens existiert keine Literaturpräzedenz für das stereochemische Ergebnis einer solchen Aldolreaktion. So gibt es keine systematischen Studien über den Einfluss von 1,4-gegenüber 1,5-Induktion in Aldolreaktionen von α,β -Bissiloxonyketonen wie **8**. Erste Experimente mit Borenolaten lieferten das Aldolprodukt in mäßigen Ausbeuten und Selekti-



Scheme 5. Synthese von Alkin **5**: a) CHCl_3 , 40°C , 70%; b) $\text{ADMix-}\alpha$, Wasser/ $t\text{BuOH}$, 0°C , 78%; $ee > 96\%$ (umkrist.); c) TBSOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 79%; d) Aldehyd **9** (siehe Schema 1), TiCl_4 , DIEA , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$, (88%; d.r. $> 20:1$); e) Et_2BOMe , NaBH_4 , THF/MeOH , $-30^\circ\text{C} \rightarrow -15^\circ\text{C}$, 89%, ($\text{syn/anti} = 8:1$); f) 2,2-DMP, CSA, DMF, RT, 92%; g) K_2CO_3 , MeOH, RT, 95%; h) kat. TPAP, NMO, MS 3 Å, CH_2Cl_2 , RT, 90%; i) Bestmann-Reagents, K_2CO_3 , MeOH, 0°C , 89%. TPAP = Tetrapropylammoniumperperruthenat; NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid; Bestmann-Reagents = $\text{CH}_3(\text{CO})\text{C}(\text{N}_2)\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$.

vitäten.^[21] Der Wechsel von einem Bor- zu einem Titanreagens (TiCl_4)^[22] und intensive Optimierungen von Reaktionszeiten und -temperaturen führten zu deutlich verbesserten Ergebnissen (Tabelle 1). Erfreulicherweise entstand das gewünschte Hydroxyketon **21** unter den optimierten Bedingungen in einer Ausbeute von 88% und guter Selektivität zugunsten des gewünschten Diastereomers.

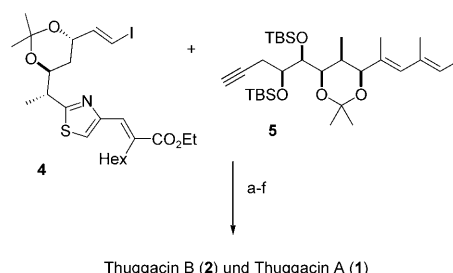
Tabelle 1: Bedingungen für die Aldolreaktion von **8** mit **9**.

Lewis-Säure	Bedingungen (Enolisierung/Reaktion)	Ausbeute (d.r.)
$\text{Bu}_2\text{BOTf}^{\text{[a]}}$	1 h, $-78^\circ\text{C}/16$ h, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$	51% (4:1)
$\text{TiCl}_4^{\text{[b]}}$	3.5 h, $-78^\circ\text{C}/4.5$ h $-78^\circ\text{C} \rightarrow -45^\circ\text{C}$	65% ($> 20:1$)
$\text{TiCl}_4^{\text{[b]}}$	3.5 h, $-78^\circ\text{C}/16$ h, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -35^\circ\text{C}$	88% ($> 20:1$)

[a] 1.2 Äquiv. Bu_2BOTf , 1.3 Äquiv. DIEA , 4 Äquiv. **9**. [b] 1.2 Äquiv. TiCl_4 , 1.4 Äquiv. DIEA , 4 Äquiv. **9**.

Diese komplexe, substratkontrollierte titanvermittelte Aldol-Reaktion verläuft vermutlich über den Übergangszustand (TS-I).^[22] Die diastereofaciale Selektivität wird durch elektrostatische Abstoßung zwischen der α -OTBS-Gruppe und dem Enolat gesteuert. Die korrekte 1,4-Stereoinduktion wurde durch Analyse der Mosher-Ester von Hydroxyketon **21** bestätigt. Die Bildung des *syn*-Aldolprodukts wurde nach 1,3-*syn*-Diol-Bildung durch NaBH_4 in Gegenwart von Et_2BOMe ^[23] gefolgt von Acetonidbildung bestätigt. Das Acetonid zeigte die erwarteten Kopplungskonstanten (J) und ^{13}C -chemischen Verschiebungen der Acetonid-Kohlenstoffatome.^[24] Nach Verseifung und Oxidation wurde Alkin **5** durch Umsetzung mit dem Bestmann-Reagents erzeugt.^[25]

Das vollständige Kohlenstoffgerüst der Thuggacine wurde durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung in ausgezeichneter Ausbeute unter den von Wipf et al. in der Synthese von Disorazol C verwendeten Bedingungen aufgebaut (Schema 6).^[26] Nach Desilylierung und Esterhydrolyse wurde



Thuggacin B (**2**) und Thuggacin A (**1**)

Scheme 6. Abschluss der Totalsynthese von Thuggacin B (**2**): a) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI, Et_3N , MeCN, $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 74%; b) TBAF, THF, 99%; c) KOH (3 M), 90%; d) Lindlar-Katalysator, Py, 56%; e) MS 4 Å, MNBA, DMAP, Toluol, 70°C ; 54%; f) CSA, MeOH; 38% **2** und $< 7\%$ **1**. DMAP = *N,N*-Dimethylaminopyridin; MNBA = 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid.

das Enin durch Lindlar-Hydrierung in das *E,Z*-Dien überführt. Die Hydrierung verlief mit mäßiger Selektivität zugunsten der einmaligen Reduktion des Alkins.^[27] Die erhaltene nichttrennbare Mischung wurde den von Shiina et al. beschriebenen Bedingungen zur Makrolactonisierung unterworfen,^[28] die selektiv den Ringschluss über die 17-Hydroxygruppe lieferte. Diese unerwartete Selektivität zugunsten des Thuggacin-B-Derivats ist wahrscheinlich auf strukturelle und konformelle Veränderungen zurückzuführen, die durch die beiden Acetonide verursacht werden. Es sollte auch erwähnt werden, dass wir die gleiche Verbindung im Rahmen der Strukturaufklärung als Nebenprodukt nach der Mosher-Ester-Bildung isoliert hatten.^[5]

Die Spaltung der Acetonide konnte durch wiederholtes Umsetzen mit CSA in Methanol erreicht werden. Nach 30 min Reaktionszeit wurde Thuggacin B (**2**) isoliert und das übrige Material wieder mit CSA umgesetzt ($3 \times$). Dieses Vorgehen lieferte Thuggacin B (**2**) in 38% Ausbeute und Thuggacin A (**1**) in $< 7\%$ Ausbeute. Da die Anwesenheit von Säuren die Acylwanderung der Thuggacine unterdrückt, wurde Thuggacin B (**2**) als Hauptprodukt der Acetalspaltung isoliert. Bei Verlängerung der Reaktionszeit, ohne dabei das gebildete Thuggacin B abzutrennen, kam es zu Zersetzung, vermutlich durch Wasserabspaltung an C7/C8 und Methanololyse. Die spektroskopischen Daten (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HRMS, CD) von synthetischem Thuggacin B (**2**) waren mit denen einer authentischen Probe von **2** identisch. Des Weiteren beobachteten wir die langsame Umlagerung von Thuggacin B in die Thuggacine A (**1**) und C (**3**) im NMR-Röhrchen.^[4,29] Die Umwandlung wurde durch Analyse der charakteristischen Signale von 3-H und 5-H verfolgt. Dies bestätigt die Umwandlung der Thuggacine durch Umesterung.

Zusammenfassend berichten wir von der ersten hochgradig stereoselektiven und modular aufgebauten Totalsynthese der Thuggacine A–C (**1–3**), die auch die Herstellung von Analoga ermöglichen wird. Thuggacin B (**2**) wurde in 23 li-

nearen Stufen aus Acrolein in einer Gesamtausbeute von 0.6% synthetisiert. Besonders zu beachten sind die substratkontrollierte titanvermittelte Aldolreaktion, ein Kreuzmetatheseansatz zur Überführung eines terminalen Olefins in ein *E*-Vinylidiod und die Kreuzkupplung eines komplexen Vinylidiods mit einem terminalen Alkin durch Sonogashira-Reaktion. Die Synthese beweist endgültig die berichtete Struktur der Thuggacine und ebnet den Weg für detaillierte Studien zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Eingegangen am 5. Juli 2008,

veränderte Fassung am 11. August 2008

Online veröffentlicht am 16. Oktober 2008

Stichwörter: Aldolreaktion · Antibiotika · Sonogashira-Reaktion · Totalsynthesen · Tuberkulose

- [1] D. McKinney, *Nat. Med.* **2000**, 6, 1330–1333.
- [2] E. L. Corbett, C. J. Watt, N. Walker, D. Maher, B. G. Williams, M. C. Raviglione, C. Dye, *Arch. Intern. Med.* **2003**, 163, 1009–1021.
- [3] R. J. O'Brian, P. P. Nunn, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, 163, 1055–1058.
- [4] H. Steinmetz, H. Irshik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5822–5832.
- [5] M. Bock, R. Müller, K. Buntin, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2341–2344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2308–2311.
- [6] H. Irshik, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *J. Antibiot.* **2007**, 60, 733–738.
- [7] J. E. Moses, S. Brückner, S. J. Eade, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3670–3684.
- [8] Shell Devel. Co., US 2638479, **1949**.
- [9] a) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochici, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391–2393; b) D. Janssen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4985–4988; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4898–4901.
- [10] D. A. Evans, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127–2129.
- [11] P. Curran, A. M. Brückner, C. O. Kangami, *Org. Lett.* **2005**, 7, 379–382.
- [12] T. Takahashi, A. Munakaba, Y. Memagiri, T. Doi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 531–534.
- [13] Hergestellt nach: H. J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1198–1207.
- [14] A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1641–1646.
- [15] A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1971–1974.
- [16] a) K. Nakagawa, R. Konaka, T. Nakata, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1597–1601; b) D. L. Evans, D. K. Minster, U. Jordis, S. M. Hecht, A. L. Mazzu, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 497–501.
- [17] M. J. Comin, D. A. Parrish, J. R. Deschamps, V. E. Marquez, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1417–1419.
- [18] K. Tamao, M. Akita, K. Maeda, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1100–1106.
- [19] W. Sucrow, B. Schubert, W. Richter, M. Slopianka, *Chem. Ber.* **1971**, 104, 3689–3703.
- [20] a) W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768–2771; b) P. J. Walsh, K. B. Sharpless, *Synlett* **1993**, 605–606.
- [21] I. Paterson, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1821–1830.
- [22] S. Figueras, R. Martín, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1637–1640.
- [23] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repiè, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155–158.
- [24] S. Rychnovsky, D. J. Skaltzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945–948. Charakteristische ¹³C-NMR-Daten (δ) für 1,3-*syn*: Me_{ax} \approx 20 ppm, Me_{eq} \approx 30 ppm; für 1,3-*anti*: beide Me \approx 25 ppm. Teilweise werden auch die $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte der quartären C-Atome untersucht: $\delta < 100$ ppm (für 1,3-*syn*) und $\delta > 100$ ppm (für 1,3-*anti*).
- [25] S. Müller, B. Leipold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522.
- [26] P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15346–15347.
- [27] Die Reaktion musste bei 80% Umsatz abgebrochen werden. Die erhaltene Mischung bestand aus nichtumgesetztem Ausgangsmaterial (20%), Secosäure (56%) und doppelt hydriertem Alkin (24%). Längere Reaktionszeiten führten zur vollständigen Überführung des Ausgangsmaterials in die zweifach hydrierten Produkte. Die Produktverhältnisse wurden durch ESI-MS-Analyse der entsprechenden Ionen bestimmt. Die NMR-Analyse des Reaktionsgemischs bestätigte die erwartete (1*E*,13*Z*)-Konfiguration des Diens.
- [28] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1822–1830.
- [29] Da die Acylwanderung ein protisches Lösungsmittel benötigt, ist die langsame Umlagerung in DMSO wahrscheinlich auf Wasserspuren zurückzuführen. Dieser Befund könnte auch das veränderte Verhältnis der drei Thuggacine in DMSO verglichen mit der in Methanol erklären (1/2/3 = 2.5:8.3:1; siehe auch die Hintergrundinformationen).