

Anwendungen der Katalyse mit N-heterocyclischen Carbenen in Totalsynthesen

Javier Izquierdo, Gerri E. Hutson, Daniel T. Cohen und Karl A. Scheidt*

Homogene Katalyse · Naturstoffe · N-heterocyclische Carbene · Synthesemethoden · Totalsynthesen

Katalytische Umwandlungen mit N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) haben sich als effiziente Ansätze zum Aufbau komplexer Moleküle erwiesen. Seit der Veröffentlichung von Stetter 1975 zur Totalsynthese von *cis*-Jasmon und Dihydrojasmon durch Carbenkatalyse hat sich die Anwendung von NHCs in der Totalsynthese, insbesondere in den letzten zehn Jahren, schnell verbreitet. Dieser Aufschwung ist zweifellos die Folge neuerer Entwicklungen bei NHC-katalysierten Reaktionen, einschließlich der neuen Benzoin-, Stetter-, Homoenolat- und Aroylierungsprozesse. Die Umwandlungen ermöglichen ebenso typische wie auf Umpolung beruhende Bindungsbildungen und sind bereits als Schlüsselschritte in mehreren neuen Totalsynthesen aufgetreten. Dieser Kurzaufsatz beschreibt diese neuen Arbeiten und zeigt die verstärkten Einsatzmöglichkeiten der Carbenkatalyse in der Totalsynthese auf.

diesem Kurzaufsatz sind die neueren Anwendungen der NHC-Katalyse für den Aufbau von Naturstoffen beschrieben.

1. Einleitung

Die inspirierenden Strukturen und möglichen Anwendungen von Naturstoffen sind die Triebkraft für die Suche nach neuen Methoden zur chemischen Totalsynthese biologisch aktiver Substanzen. Eine gegenwärtige Herausforderung ist die Einführung neuer Taktiken und Strategien zur katalytischen Bindungsbildung, um effizientere und schnellere Zugänge zu den Zielverbindungen zu schaffen. Diesbezüglich erwies sich die Organokatalyse mit N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) als eine effiziente Methode zur hoch stereoselektiven Bildung neuer Bindungen, sei es unter Umpolung oder mit normalen Polaritäten. Bis kürzlich waren nur wenige Totalsynthesen bekannt, in denen eine Carbenkatalyse genutzt wurde. Der Grund dafür ist vermutlich, dass die Substratbreite der etablierten Benzoin- und Stetter-NHC-Varianten beschränkt war; doch die Auswahl an unterschiedlichen Reaktionsklassen nimmt zurzeit rasant zu. In

2. NHC-katalysierte Benzoin-Kondensationen

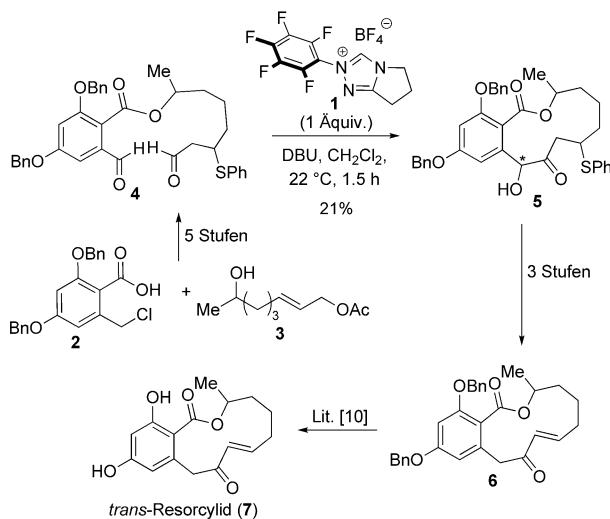
Die Kupplung zwischen zwei Aldehyden oder einem Aldehyd und einem Keton, auch als Benzoin-Kondensation bekannt, ist die ehrwürdigste Umpolungsreaktion; sie wird zur Synthese von Acyloinen genutzt.^[1] Wöhler und von Liebig berichteten 1832 über die Verwendung von Cyanid, um die Benzoin-Kondensation zu begünstigen.^[2] Ugai et al. zeigten 1943, dass aus Thiazolium-Vorstufen hergestellte NHCs als effiziente Katalysatoren in dieser ungewöhnlichen Reaktion dienen können.^[3] Seit dieser Entdeckung wurden N-heterocyclische Carbene eingesetzt, um zahlreiche Benzoin-Kondensationen, einschließlich der von enolisierbaren Aldehyden und Ketonen, sowie die gekreuzte Benzoin-Reaktion zu katalysieren.^[4] Um die Anwendbarkeit der Benzoin-Kondensation in der Synthese zu erweitern, entwickelten die Forschungsgruppen von Sheehan,^[5] Enders^[6] und anderen^[7] asymmetrische Varianten dieses Prozesses unter Verwendung chiraler NHCs.

2.1. Synthese von *trans*-Resorcylid

trans-Resorcylid (**7**) ist ein zwölfgliedriges makrocyclisches Lacton, das zur Familie der natürlichen Pflanzengewachstumshemmer mit Benzoesäure-derivatisierter Makrolidstruktur gehört und 1978 aus *Penicillium* sp. isoliert wur-

[*] Dr. J. Izquierdo, Dr. G. E. Hutson, D. T. Cohen, Prof. K. A. Scheidt
Department of Chemistry, Center for Molecular Innovation and Drug Discovery, Chemistry of Life Processes Institute
Silverman Hall, Northwestern University
Evanston, IL 60208 (USA)
E-Mail: scheidt@northwestern.edu
Homepage: <http://sites.weinberg.northwestern.edu/scheidt/>

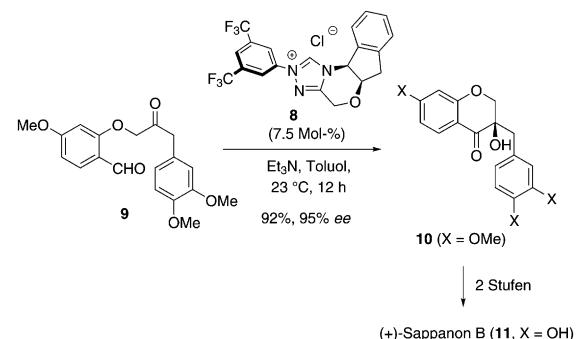
de.^[8] Mennen und Miller berichteten 2007 über eine Formalsynthese von *trans*-Resorcylid durch eine NHC-vermittelte Benzoin-Makrocyclisierung.^[9] Die Aktivierung des aliphatischen Aldehyds durch das aus dem Azoliumsalz **1** erzeugte NHC war gegenüber dem *ortho*-substituierten Benzaldehyd bevorzugt und führte zur Bildung von Makrolactonen des Typs **5** als einzige Produkte. Die Synthese begann mit einer fünfstufigen Reaktionssequenz, die den Thioetherdialdehyd **4** aus dem Alkohol **3** und der Benzoesäure **2** erzeugte. Die anschließende intramolekulare Benzoin-Kondensation führte zum Makrolacton **5** als Diastereomerenmischung in 21 % Ausbeute (Schema 1). Die Hydroxygruppe in der Benzylposition wurde anschließend durch eine Acylierungs-Desoxygenierungs-Sequenz entfernt, und die Eliminierung des Sulfonylsubstituenten führte zum dibenzylierten *trans*-Resorcylid **6**.^[10]



Der Ketoaldehyd **9** wurde nach einer fünfstufigen Reaktionssequenz ausgehend von kommerziell erhältlicher 3-Methoxysalicylsäure hergestellt. Der Aldehyd **9** ging in Gegenwart des Triazoliumsalzes **8** und Triethylamin innerhalb von 12 h eine glatte intramolekulare Benzoin-Kondensation unter Bildung des methylierten (+)-Sappanon B (**10**) in 92 % Ausbeute und 95 % ee ein (Schema 2). Die Einführung von

2.2. Synthese von (+)-Sappanon B

(+)-Sappanon B (**11**) ist ein Homoisoflavanoid, das aus dem Kernholz von *Caesalpinia-sappan*-Leguminosen isoliert wurde.^[11] Dieses 3-Hydroxychromanon zeigt eine hemmende Wirkung auf die Xanthinoxidase.^[12] Takikawa und Suzuki beschrieben 2007 die Totalsynthese von (+)-Sappanon B.^[13] Der Ketoaldehyd **9** wurde nach einer fünfstufigen Reaktionssequenz ausgehend von kommerziell erhältlicher 3-Methoxysalicylsäure hergestellt. Der Aldehyd **9** ging in Gegenwart des Triazoliumsalzes **8** und Triethylamin innerhalb von 12 h eine glatte intramolekulare Benzoin-Kondensation unter Bildung des methylierten (+)-Sappanon B (**10**) in 92 % Ausbeute und 95 % ee ein (Schema 2). Die Einführung von



Javier Izquierdo promovierte 2011 an der Universitat Jaume I (Castelló, Spanien) unter Anleitung von Prof. Florenci González. Seine Forschung konzentrierte sich auf die Untersuchung nucleophiler Epoxidierungen und ihre Anwendung in der Synthese neuer Cystein-Protease-Inhibitoren. Derzeit arbeitet er als Postdoktorand in der Gruppe von K. A. Scheidt und beschäftigt sich mit der dualen Lewis-Base-vermittelten Katalyse unter Anwendung N-heterocyclischer Carbene.



Daniel T. Cohen studierte und forschte bei Prof. Iwao Ojima (SUNY Stony Brook, USA; NSF-REU-Programm) und Prof. Preeti Dhar (SUNY New Paltz, USA). Er wechselte 2008 zur Gruppe von Professor K. A. Scheidt an die Northwestern University (USA), wo er neue Anelliierungsstrategien unter Katalyse mit N-heterocyclischen Carbenen für Totalsynthesen entwickelte. Derzeit ist er Stipendiat der ACS Division of Organic Chemistry (2011–2012).



Gerri E. Hutson studierte Chemie an der University of Chicago (USA), wo sie unter Anleitung von Prof. Viresh Rawal mit einer Arbeit über die Entwicklung neuer chiraler Salen-Komplexe promovierte. Sie erforscht derzeit als Postdoktorandin in der Gruppe von K. A. Scheidt die Anwendung der Carbekatalyse in der Synthese.

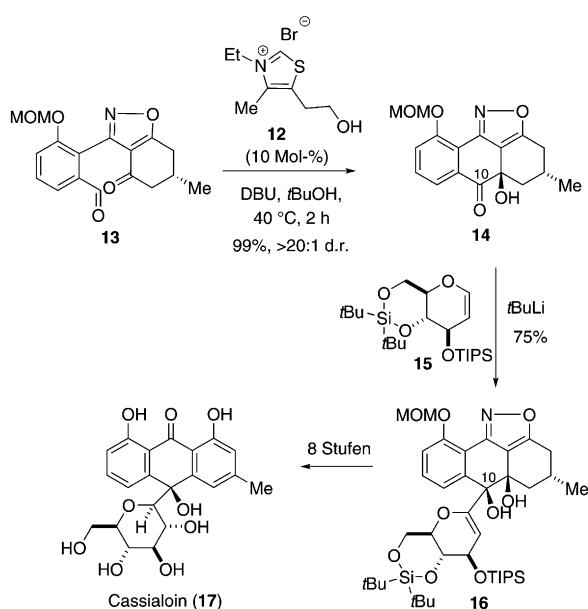


Karl Scheidt erhielt die Auszeichnung des Alumnae of Northwestern Teaching Professor und ist Codirektor des Center for Molecular Innovation and Drug Discovery an der Northwestern University. Seine Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung neuer organischer Reaktionen, insbesondere neuer Lewis-Base-katalysierter Umsetzungen, und die Synthese biologisch aktiver Verbindungen.

Trifluormethylsubstituenten in 3- und 5-Position des von einem Triazoliumion abgeleiteten NHC erfolgte zur Feinabstimmung für eine optimale Selektivität der asymmetrischen Umwandlung. Die Demethylierung von **10** lieferte schließlich (+)-Sappanon B (**11**) in 59% Gesamtausbeute über acht Stufen.

2.3. Synthese von Cassialoin

Cassialoin (**17**) ist ein Anthron-C-Glycosid, das aus den Pflanzenextrakten von *Cassia garrettiana* isoliert wurde.^[14] Es kommt auch in den Wurzeln von *Rheum emodi*^[15] und dem chinesischen Kraut *Rumex dentatus* vor.^[16] Die einzigartige Struktur von Cassialoin zeichnet sich durch ein phenolisches Anthrachinon-Gerüst aus, das stereospezifisch mit einem β-Glycosid verknüpft ist. In biologischen Studien wurde festgestellt, dass Cassialoin das Tumorwachstum und die Metastasierung in lebenden Mäusen hemmt.^[17] Suzuki et al. berichteten 2007 über die erste stereoselektive Totalsynthese von Cassialoin.^[18] Der diastereoselektive Aufbau des Anthrachinon-Gerüsts gelang durch eine intramolekulare NHC-katalysierte Benzoin-Kondensation. Die Behandlung des Ketoaldehyds **13** mit 10 Mol-% Thiazoliumsalz **12** und DBU bei 40°C führte nach 2 h zum Ketol **14** in 99% Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität (Schema 3). Das durch

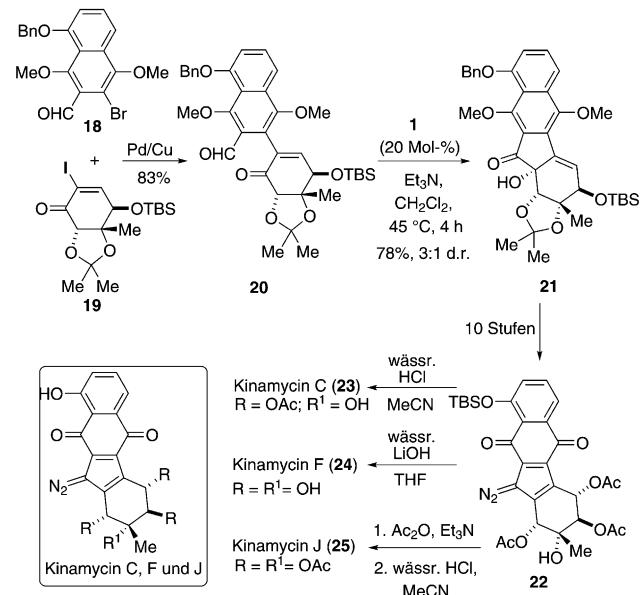


Schema 3. Synthese von Cassialoin nach Suzuki et al. MOM = Methoxymethyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

*t*BuLi erzeugte Anion von Glycal **15** reagierte mit dem Keton **14** zum *cis*-Diol **16** als einzigem Diastereomer. Nach weiteren acht Reaktionsschritten wurde schließlich der Naturstoff Cassialoin (**17**) erhalten. Diese abgeschlossene Synthese bestätigte die ursprünglich vorgeschlagene Struktur für Cassialoin.^[14]

2.4. Synthese der Kinamycine und der monomeren Einheit des Lomaiviticin-Aglykons

Die Kinamycine^[19] und Lomaiviticine A und B^[20] sind Naturstoffe mit antibiotischen Eigenschaften und Antitumoraktivitäten. Die Struktur dieser natürlichen Verbindungen zeichnet sich durch eine Diazofluorengruppe und einen hoch oxygenierten Cyclohexanring aus. Lomaiviticine sind Dimere einer Diazofluorenstruktur, die den Kinamycinern ähnelt. Die Kinamycine A–D wurden aus der Fermentationsbrühe von *Streptomyces murayamaensis* isoliert.^[19] Nicolaou et al. berichteten 2007 über die Synthese der Kinamycine C, F und J.^[21] Eine Ullmann-Kupplung zwischen dem Bromid **18** und dem Iodid **19** lieferte den Aldehyd **20** im Gramm-Maßstab. Der Aldehyd **20** cyclisierte in einer Benzoin-Kondensation in Gegenwart der Azoliumspezies **1** zum Cyclopentanon **21** in 78% Ausbeute und im Diastereomerverhältnis von 3:1 (Schema 4). Nach zehn weiteren Re-

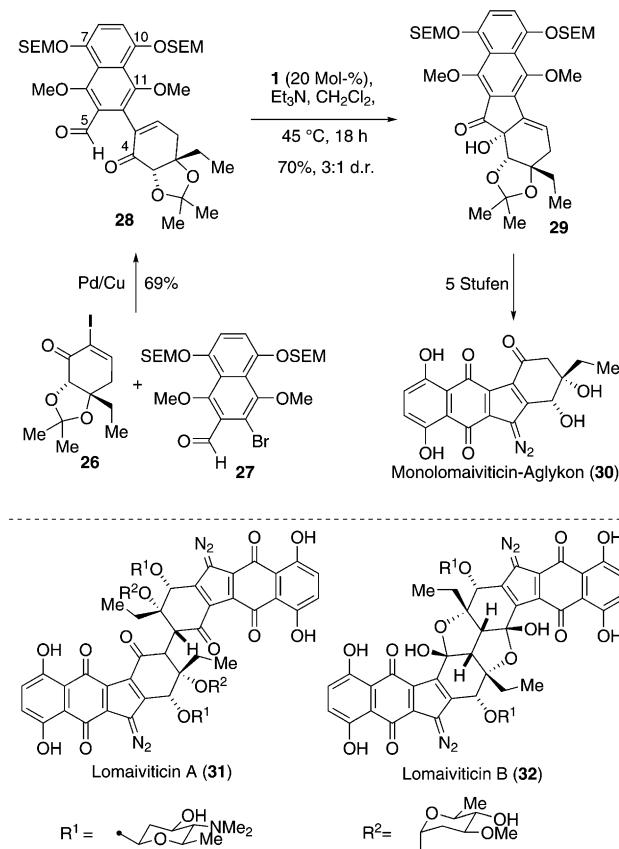


Schema 4. Totalsynthese der Kinamycine C, F und J nach Nicolaou et al. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

aktionsschritten gelangte man zu dem Diazofluoren **22**. Eine selektive Hydrolyse oder selektive Manipulation der Acetylgruppen führte zu den drei Kinamycinen (**23**–**25**) in Gesamtausbeuten zwischen 9 und 11%, ausgehend von der Ullmann-Kupplung.

Die Lomaiviticine A (**31**) und B (**32**) sind dimere Naturstoffe, die aus *Micromonospora lomaivitiensis* isoliert wurden und beeindruckende antibiotische und Antitumoraktivitäten zeigen. Insbesondere wurden für Lomaiviticin A gegen zahlreiche Krebszelllinien IC₅₀-Werte im Bereich von 0.01 bis 98 µM ermittelt.^[20] Nicolaou et al. beschrieben 2009 eine enantioselektive Synthese der monomeren Einheit des Lomaiviticin-Aglykons (**30**).^[22] Die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen dem Lomaiviticin-Aglykon und den Kinamycinern ermöglichte die Anwendung eines Ansatzes, welcher der Synthese der Kinamycine ähnelte. Allerdings führte der

Versuch einer NHC-katalysierten Benzoin-Kondensation mit dem Bromid **18** (Schema 4) zum Stetter-Produkt als Hauptprodukt. Um dieses Problem zu umgehen, wurde das Bromid **27** eingesetzt, das SEM-Ethergruppen an C7 und C10 enthält. Diese SEM-Gruppen sollten die OMe-Gruppe an C11 in Richtung der C4-Carbonylgruppe dirigieren, was eine Rotation der Bindung zwischen den beiden cyclischen Systemen zur Folge hätte und die Benzoin-Kondensation des Acylanions begünstigen würde. Die Behandlung des Ketoaldehyds **28** mit dem aus dem Azoliumsalz **1** erzeugten NHC bewirkte die Bildung des Benzoin-Products **29** mit ausgezeichneter Chemoselektivität (>20:1 d.r.; Schema 5). Andere sperrigere

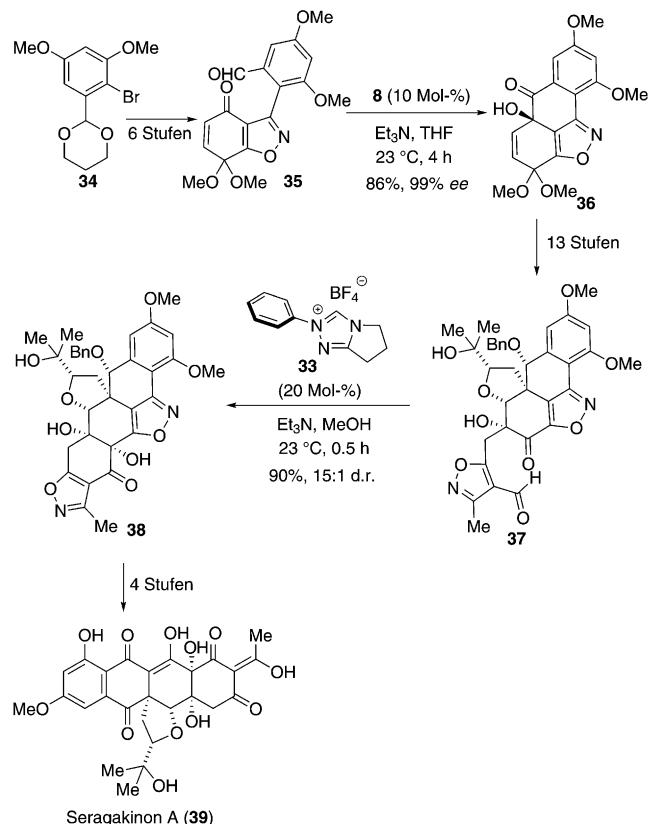


Gruppen führten zu geringeren Selektivitäten oder waren für den vorausgehenden notwendigen Ullmann-Kupplungsschritt nicht geeignet. Die anschließende Reaktionssequenz lieferte das Lomaiviticin-Aglykon in 16.5 % Gesamtausbeute über neun Reaktionsschritte.

2.5. Synthese von Seragakinon A

Seragakinon A (**39**) wurde aus einem nicht identifizierten marinen Pilz in Symbiose mit der Rotalge *Ceradictyon spongiosum* isoliert^[23] und zeigt antimykotische und antibakterielle Aktivität. Dieser Naturstoff enthält einen vielfach

sauerstoffsubstituierten pentacyclischen Kern mit einer Prenglygruppe in sterisch gehinderter Stellung am Brückenkopf. Suzuki et al. beschrieben 2011 eine enantioselektive Synthese von (–)-Seragakinon A (**39**), wobei zwei der entscheidenden Reaktionen zur Bildung des tetracyclischen Kerns Benzoin-Kondensationen sind.^[24] Die Synthese begann mit einer sechsstufigen Reaktionssequenz zur Umwandlung des Arylbromids **34** in den Aldehyd **35**. Die Behandlung von **35** mit dem Triazoliumsalz **8**^[25] und Triethylamin führte zur tetracyclischen Verbindung **36** in 86 % Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantioselektivität (99 % ee; Schema 6). Die anschließenden dreizehn Reaktionsschritte lieferten den Keto-



aldehyd **37**. Eine zweite Benzoin-Kondensation mit dem Triazoliumsalz **33**^[26] ergab das Ketol **38** in 90 % Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität. Die stereochemische Konfiguration des Ketols **38** wurde durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt. Vier weitere Reaktionsschritte führten schließlich zum Seragakinon A (**39**) in insgesamt 26 Schritten und 2.3 % Gesamtausbeute.

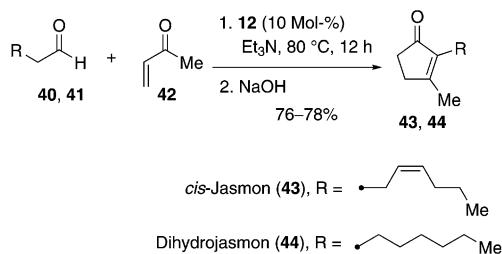
3. Die Stetter-Reaktion

Die konjugierte Addition von Acylanion-Äquivalenten an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist allgemein als Stetter-Reaktion bekannt.^[27] Diese Reaktion bietet eine einfache Route zu 1,4-Dicarbonylverbindungen, die in der Syn-

diese wichtige Zwischenprodukte darstellen.^[28] Während die Forschungsgruppen von Enders,^[29] Rovis^[30] und Hamada^[31] erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der asymmetrischen intramolekularen Stetter-Reaktionen erzielt haben, stellen intermolekulare Stetter-Reaktionen grundsätzlich eine größere Herausforderung dar. Normalerweise müssen stark aktivierte Substrate verwendet werden, wie Alkylidenmalonate,^[32] Nitroalkene^[33] oder β,γ -Ketoester,^[34] um selektive intermolekulare Reaktionen auszuführen. In vielen dieser intermolekularen Varianten stellen Selbstkondensation oder Benzoin-Addition häufige Nebenreaktionen dar. Diese unerwünschten Reaktionen konnten durch Katalyse mit von Thiazoliumionen abgeleiteten NHCs unter Verwendung von α -Ketocarboxylaten oder Acylsilanen^[35] als Acylanion-Vorstufen^[36] erfolgreich ausgeschlossen werden. Dieser Abschnitt beschreibt erfolgreiche Total- und Formalsynthesen mithilfe der NHC-Katalyse in Stetter-Reaktionen.^[37]

3.1. Synthese von cis-Jasmon und Dihydrojasmon

cis-Jasmon (**43**) und die verwandte Verbindung Dihydrojasmon (**44**) werden als Duftstoffe verwendet.^[38] Stetter und Kuhlmann berichteten 1975 über die Totalsynthesen dieser beiden Naturstoffe (Schema 7).^[39] Die Syntheserouten ent-

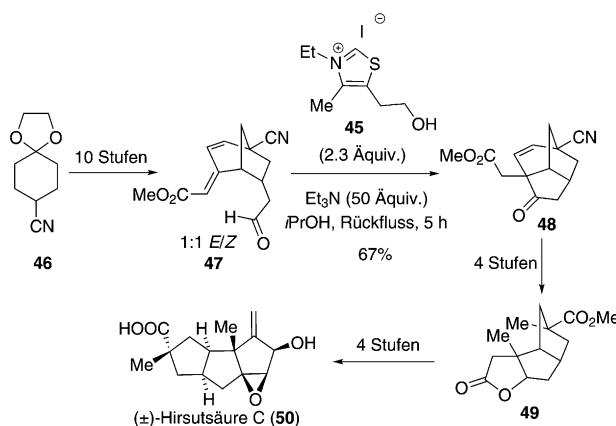


Schema 7. Synthese von *cis*-Jasmon und Dihydrojasmon nach Stetter und Kuhlmann.

hielten eine intermolekulare Addition der gesättigten Aldehyde **40** oder **41** an Methylvinylketon (**42**) unter Katalyse durch das Thiazoliumsalz **12** und die Aldolkondensation zur Bildung von *cis*-Jasmon (**43**) und Dihydrojasmon (**44**). Nach unserer Kenntnis beschreibt dieser Bericht die erste Anwendung der Stetter-Reaktion in der Totalsynthese.

3.2. Synthese von (\pm)-Hirsutsäure C

Hirsutsäure C (**50**) ist ein hochsubstituierter komplexer Naturstoff, dessen tricyclische Sesquiterpenstruktur sieben stereogene Zentren aufweist, von denen sechs benachbart sind. Verbindungen dieser Familie zeigen sowohl antibiotische Eigenschaften als auch Tumoraktivität.^[40] In einer wegweisenden Arbeit für die Anwendung der Stetter-Reaktion zur Bildung polycyclischer Strukturen berichteten Trost et al. 1979 über die erste stereokontrollierte Synthese von (\pm)-Hirsutsäure C (**50**).^[41] Die Synthese begann mit einer zehnstufigen Reaktionssequenz zur Bildung des polycyclischen

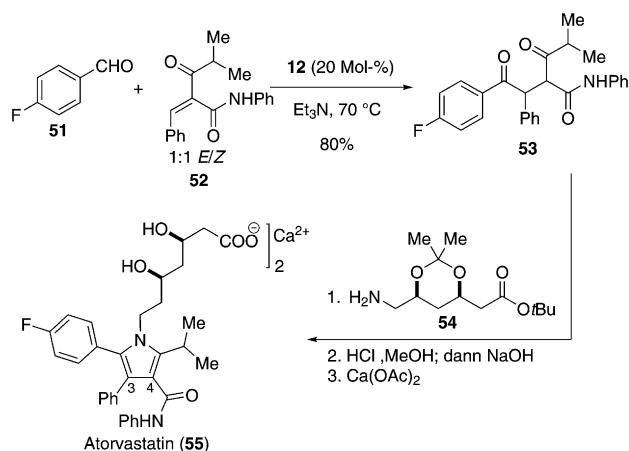


Schema 8. Synthese von (\pm)-Hirsutsäure C.

Aldehyds **47** aus dem Cyancyclohexan **46** (Schema 8). Die Behandlung des Aldehyds **47** mit 2.3 Äquivalenten des Thiazoliumsalzes **45** und einem großen Überschuss an Triethylamin führte zum tricyclischen Keton **48** in 67% Ausbeute. Die Reduktion des Ketons im Tricyclus **48**, γ -Lactonisierung und eine Ozonolyse/Reduktion lieferten das Lacton **49** und damit die Kernstruktur der Hirsutsäure. Die anschließende vierstufige Reaktionssequenz ergab Hirsutsäure C in einer Gesamtausbeute von 3.4% für insgesamt 19 Schritte.

3.3. Synthese der Kernstruktur von Atorvastatin

Atorvastatin-Calcium wird seit 1997 von Pfizer unter dem Handelsnamen Lipitor vertrieben. Lipitor ist einer der erfolgreichsten Wirkstoffe aller Zeiten; es gehört zur Klasse der Statine, die zur Kontrolle des Cholesterinspiegels im Blut durch Hemmung des HMG-CoA-Enzyms verwendet werden. Der Wirkstoff enthält einen tetrasubstituierten Pyrrolring, dessen N-Atom eine Alkylkette mit einer chiralen 1,3-Diolfunktion und einer terminalen Carbonsäuregruppe trägt (Schema 9). Struktur-Wirkungs-Studien ergaben, dass die Aktivität des Wirkstoffs durch die Einführung von Phenyl- und Phenylamideinheiten an den Positionen 3 bzw. 4 erhöht

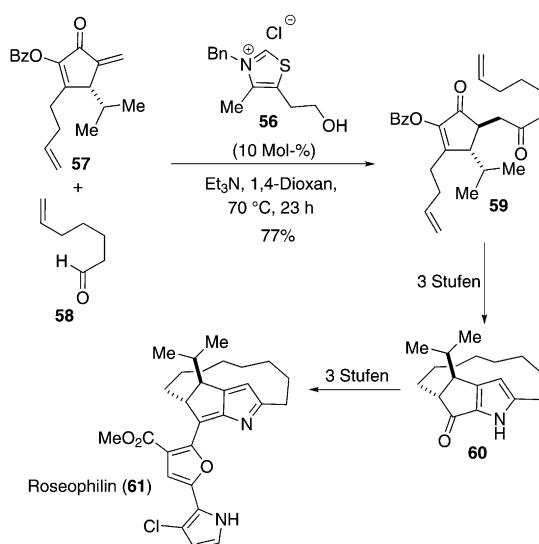


Schema 9. Synthese von Atorvastatin (Lipitor).

wird.^[42] Die von Roth et al. aufgezeigte Synthese schließt eine Stetter-Reaktion zwischen *p*-Fluorbenzaldehyd (**51**) und dem Carboxamid **52** ein, in der das gewünschte 1,4-Diketon **53** in 80% Ausbeute entsteht. Eine anschließende optimierte Paal-Knorr-Reaktion mit dem Heptanoatamin **54** führte zum Atorvastatin (**55**).^[43] Diese Syntheseroute ist beachtenswert, zum einen wegen der Umpolungsreaktion und zum anderen, weil eine Feinabstimmung der Reaktionspartner notwendig ist, um die unerwünschte Benzoin-Reaktion des Aldehyds **51** zu vermeiden.

3.4. Synthese von Roseophilin

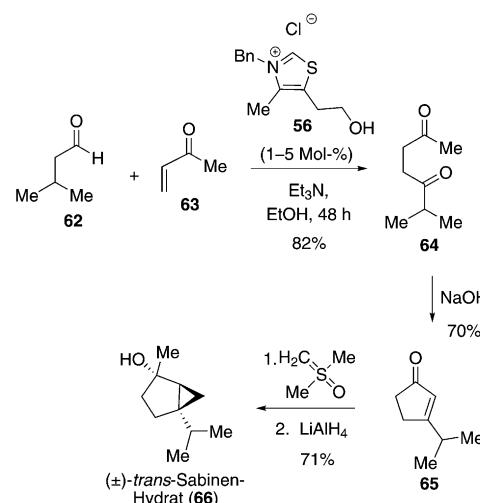
Roseophilin (**61**) wurde aus der Fermentationsbrühe von *Streptomyces griseo Viridis* isoliert.^[44] Der Naturstoff enthält eine Azafulven-Einheit, die zu einem Pyrrolylfuran konjugiert ist, und einen henkelartigen Makrocyclus. Aufgrund der potenziellen biologischen Aktivität und der einzigartigen Struktur wurde Roseophilin zu einem häufig angestrebten Syntheseprodukt.^[45] Harrington und Tius beschrieben 1999 eine zwölfstufige Formalsynthese von Roseophilin, durch die sie die Kernstruktur **60** als racemische Mischung erhielten.^[46] Zwei Jahre später berichteten sie über eine enantioselektive Variante, deren entscheidenden Schritt die Bildung des Cyclopentenons **57** durch eine Nazarov-Cyclisierung darstellte. Die Behandlung des ungesättigten Ketons **57** mit zwei Äquivalenten 6-Heptenal (**58**), dem Thiazoliumsalz **56** und Triethylamin lieferte das Stetter-Produkt **59** in guter Ausbeute und vornehmlich als *trans*-Isomer (Schema 10). Ringschlussmetathese, eine selektive Olefinhydrierung und eine anschließende Knorr-Reaktion führten zum enantiomerenreinen Roseophilin-Kern **60**. Eine Alkylierung der entsprechenden Difurylverbindung mit der makrocyclischen Kernverbindung schloss die Synthese von Roseophilin (**61**) in 15 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 7% ab.^[47]



Schema 10. Synthese von Roseophilin nach Harrington und Tius.
Bz = Benzoyl.

3.5. Synthese von (\pm)-*trans*-Sabinen-Hydrat

Der Naturstoff *trans*-Sabinen-Hydrat (**66**) ist eine Aromakomponente verschiedener ätherischer Öle.^[48] Galopin entwickelte eine kurze und ökonomische Synthese des Naturstoffs, vermutlich um für den Einsatz von *trans*-Sabinen-Hydrat als Lebensmittelzusatzstoff zu werben.^[49] Die Behandlung von Isovaleraldehyd (**62**) mit dem Thiazoliumsalz **56** und Triethylamin in Gegenwart von Methylvinylketon (**63**) erzeugte die Dicarbonylverbindung **64** in 82% Ausbeute (Schema 11). Eine Aldolcyclisierung unter basischen Bedin-

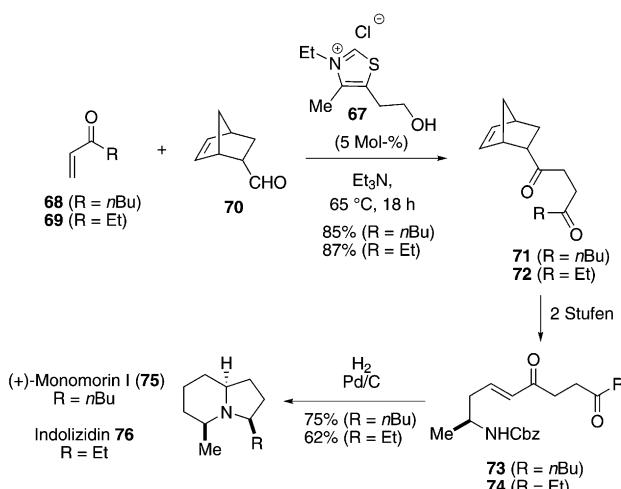


Schema 11. Synthese von (\pm)-*trans*-Sabinen-Hydrat.

gungen ergab das Cyclopentenon **65**. Eine anschließende Corey-Chaychovsky-Reaktion und Reduktion mit LiAlH₄ führte zum (\pm)-*trans*-Sabinen-Hydrat (**66**) in 28% Ausbeute über vier Reaktionsschritte.

3.6. Synthese von (+)-Monomorin I und ähnlichen Naturstoffen

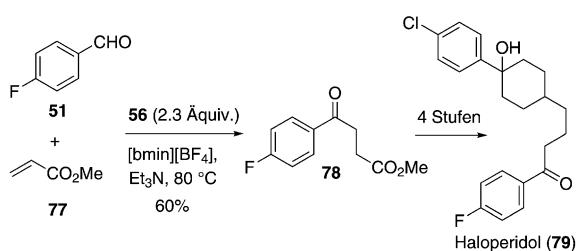
Das Indolizidin-Alkaloid (+)-Monomorin I (**75**) wurde aus der Pharaoameise *Monomorium pharaonis L.* isoliert,^[50] und (3*R*,5*S*,5*S*)-3-Ethyl-5-methylindolizidin (**76**) wurde aus dem Gift der Ameise *Solenopsis (Diphlorhoptrum) conurata* gewonnen.^[51] Rndl und Blechert beschrieben 2003 die Synthesen dieser beiden Verbindungen. Ihr Ansatz beinhaltete eine fünfstufige lineare Reaktionssequenz mit einer Kreuzmetathese und einer doppelten reduktiven Cyclisierung als Schlüsselschritten.^[52] Die Synthesen begannen mit einer durch das Thiazoliumsalz **67** katalysierten intermolekularen Stetter-Reaktion zwischen dem 5-Norbornen-2-carbaldehyd (**70**) als maskiertem Acrolein und einem Vinylketon (**68** oder **69**) zur Bildung der 1,4-Diketone **71** bzw. **72** (Schema 12). Eine Retro-Diels-Alder-Reaktion zur Spaltung der Norborneneinheit und die anschließende intermolekulare Kreuzmetathese mit Cbz-geschütztem (S)-4-Penten-2-amin erzeugten die Carbamate **73** und **74**. Die reduktive Aminierung dieser Carbamate führte schließlich zu den Naturstoffen **75** und **76** in 35% bzw. 29% Gesamtausbeute.



Schema 12. Synthese der Indolizidin-Alkaloide **75** und **76** nach Rndl und Blechert. Cbz=Carbobenzyloxy.

3.7. Synthese von Haloperidol

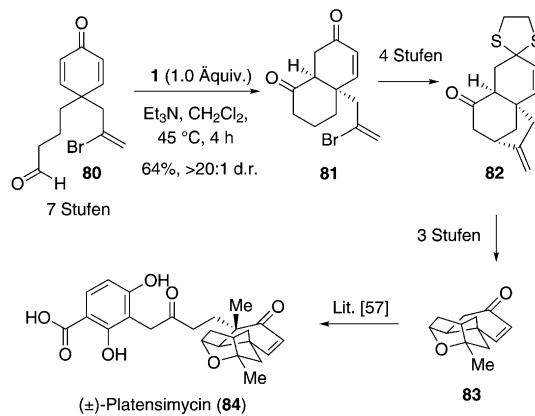
Haloperidol (**79**) ist ein weit verbreitetes Neuroleptikum, dessen therapeutische Eigenschaften mit seiner D2-Antagonistenaktivität in Verbindung gebracht werden.^[53] Grée et al. beschrieben 2004 eine Synthese von **79** über einen effizienten Umpolungsansatz. Die 1,4-Dicarbonylverbindung **78** wurde durch eine Stetter-Reaktion zwischen *p*-Fluorbenzaldehyd (**51**) und Methylacrylat (**77**) unter Katalyse mit dem Thiazoliumsalz **56** in einer ionischen Flüssigkeit erhalten (Schema 13). Die nachfolgenden vier Syntheseschritte führten zum Haloperidol in 30 % Gesamtausbeute.^[54]



Schema 13. Synthese von Haloperidol (Haldol) nach Grée et al. Bmim=Butylmethylimidazolium.

3.8. Synthese von (±)-Platensimycin

Platensimycin (**84**) zeigte in vitro eine Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecium*.^[55] Nicolaou und Mitarbeiter beschrieben 2007 eine Formalsynthese von (±)-Platensimycin,^[56] in der die wichtigen Bindungsbildungsreaktionen eine intramolekulare Stetter-Reaktion, eine zinnvermittelte radikalische Cyclisierung und eine durch Trifluoressigsäure begünstigte Cyclisierung darstellen (Schema 14). Die Behandlung des Ketoaldehyds **80** mit 1.0 Äquivalent des Azoliumsalzes **1** und Triethylamin führte zu dem entsprechenden Stetter-Addukt **81** in 64 % Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität (>20:1 d.r.). Durch die



Schema 14. Formalsynthese von (±)-Platensimycin nach Nicolaou et al. TFA=Trifluoressigsäure.

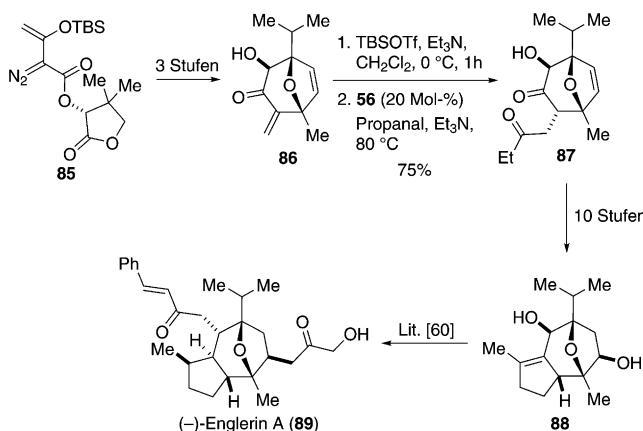
Bildung eines Dithians aus dem Enon und Oxidation des freien Ketons zum Enon und eine anschließende zinnvermittelte radikalische Cyclisierung wurde das Cyclohexenon **81** in den Tetracyclus **82** umgewandelt. Die nachfolgenden drei Reaktionsschritte ermöglichen die Synthese der Kernstruktur von (±)-Platensimycin (**83**).^[57]

3.9. Synthese von Englerin A

Das Guaian-Sesquiterpen Englerin A (**89**) wurde aus der tansanischen Pflanze *Phyllanthus engleri* isoliert. Der Naturstoff zeigt im niedrigen nanomolaren Bereich eine hoch wirksame und selektive Zytotoxizität gegen verschiedene Nierenkrebszelllinien.^[58] Theodorakis und Mitarbeiter beschrieben 2010 eine elegante enantioselektive Formalsynthese von Englerin A (**89**), die über eine Rhodium(II)-katalysierte [4+3]-Cycloaddition zwischen dem Diazoester **85** und 2-Isopropyl-5-methylfuran zur Bildung des oxatricyclischen Strukturmotivs von α-Hydroxyenon **86** in drei Schritten verläuft.^[59] Der einfache Schutz der sekundären Alkoholgruppe als Silylether und die anschließende Stetter-Reaktion mit Propanal in Gegenwart des Thiazoliumsalzes **56** lieferten das Diketon **87** als einziges Diastereomer in 75 % Ausbeute über zwei Stufen. Nach 10 weiteren Reaktionsschritten wurde das tricyclische substituierte Furan **88**, eine bekannte Zwischenverbindung der Synthese von Englerin A durch Ma und Mitarbeiter,^[60] in 5 % Gesamtausbeute über 15 Reaktionsschritte erreicht (Schema 15).

4. NHC-Homoenolat-Äquivalente

Homoenolate sind wichtige reaktive Spezies in der Synthese, die zum Aufbau linearer und cyclischer Strukturen verwendet werden können. Obwohl für ihre Enolat-Entsprechungen katalytische wie auch stöchiometrische Umsetzungen unter zahlreichen variierenden Reaktionsbedingungen möglich sind, sind nur relativ wenige allgemeine Methoden zur Erzeugung von Homoenolaten bekannt. Einige der frühen Vorschriften zur Bildung von Homoenolaten nutzen

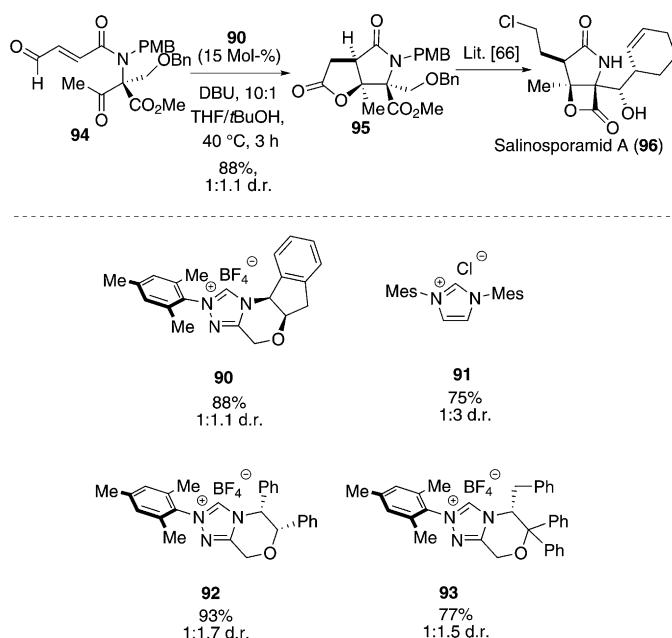


Schema 15. Formalsynthese von (*-*)-Englerin A. KHMDS = Kalium-bis(trimethylsilyl)amid, TES = Triethylsilyl.

harsche Bedingungen, die den Einsatz in der Synthese einschränkten.^[61] Die Forschungsgruppen von Glorius und Bode berichteten unabhängig 2004 über die Synthese von γ -Butyrolactonen durch Homoenolat-Anellierung von Aldehyden.^[62] Diese Methode beruht auf der katalytischen Bildung eines Homoenolats unter Verwendung eines NHC und eines Amins oder einer Alkoxid-Base. Seit diesen Berichten wurden auf diesem Gebiet zahlreiche Fortschritte erzielt und neue Methoden für den hochselektiven Aufbau wichtiger Strukturmotive entwickelt.^[63]

4.1. Formalsynthese von Salinosporamid A

Salinosporamid A (**96**) ist ein Sekundärmetabolit, der aus marinen Actinomyceten isoliert wurde. Der Naturstoff ist aufgrund seiner In-vitro-Zytotoxizität gegen mehrere Tumorzelllinien, einschließlich menschlicher HCT-116-Kolonkarzinomzellen ($IC_{50} = 1 \mu\text{M}$), besonders interessant. Außerdem inhibiert die Verbindung das 20S-Proteasom und die chymotrypsinähnliche proteolytische Aktivität des Proteasoms ($IC_{50} = 1.3 \text{ nm}$).^[64] Struble und Bode beschrieben 2009 eine Formalsynthese von Salinosporamid, die über die Bildung eines γ -Butyrolactons durch eine intramolekulare Homoenolat-Anellierung eines Ketons verläuft.^[65] Jedoch wurden mit diesem System zahlreiche Nebenreaktionen beobachtet, wie die Addition des NHC-Enolats oder intramolekulare Aldolreaktionen. Nach umfangreicher Optimierungsarbeit konnten diese Nebenreaktionen unterdrückt werden, doch die Diastereoselektivität blieb selbst bei Verwendung chiraler NHC-Katalysatoren gering. Der Aldehyd **94** wurde in fünf Schritten aus dem beschriebenen chiralen Amin synthetisiert. Die NHC-Reaktion führte zum erwarteten Bicyclus **95** in hoher Ausbeute, doch mit nahezu vernachlässigbarer Diastereoselektivität. Mit dem aus der Azolium-Vorstufe **90** erzeugten NHC-Katalysator wurde das beste Verhältnis für das gewünschte Diastereomer erzielt, das jedoch auch nur etwa 1:1 betrug (Schema 16). Das bicyclische Lacton **95** ist eine bekannte Zwischenverbindung, die von Lam und Mitarbeitern in acht Schritten in Salinosporamid A umgewandelt wurde.^[66]

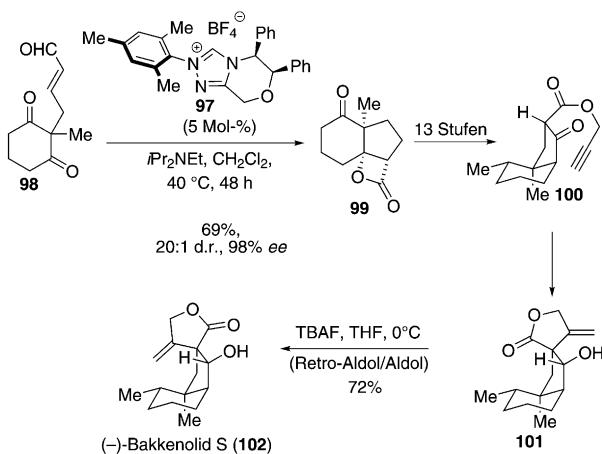


Schema 16. Formalsynthese von Salinosporamid A.

4.2. Synthese der Bakkenolide I, J und S

Seit der ersten Isolierung eines Bakkans im Jahr 1968 ist über mehr als 50 Verbindungen dieser Familie berichtet worden.^[67] Bakkane sind natürliche Sesquiterpene, die eine *cis*-anellierte 5,6-bicyclische Struktur mit fünf benachbarten stereogenen Zentren am Hydrindankern, einschließlich zweier quartärer Kohlenstoffzentren, und ein Spiro- γ -butyrolacton enthalten.^[68] Die Bakkenolide verfügen über fraßhemmende Eigenschaften, inhibieren die Thrombozytenaggregation und zeigen Antikrebsaktivität gegen verschiedene Tumorzelllinien.^[69]

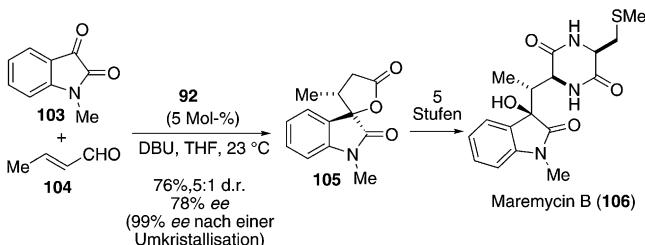
Unsere Forschungsgruppe berichtete 2010 über eine hoch diastereoselektive und enantioselektive NHC-katalysierte Desymmetrisierung von 1,3-Diketonen.^[70] Diese Methode ermöglichte den Aufbau des Indankerns und wurde als Schlüsselschritt in der Synthese der Bakkenolide I, J und S angewendet (Schema 17). Der Aldehyd **98** wurde in zwei Schritten aus dem entsprechenden Diketon durch palladiumkatalysierte Tsuji-Trost-Allylierung und anschließende Oxidation synthetisiert. Die Behandlung des Aldehyds **98** mit dem chiralen Triazoliumsalz **97** und einem Äquivalent der Hünig-Base führte in 69 % Ausbeute mit ausgezeichneter Diastereo- und Enantioselektivität zum Lacton **99**. Der Propargylester **100** wurde in 13 Schritten aus dem β -Lacton **99** erhalten. Eine diastereoselektive Mn(OAc)₃-vermittelte Bildung des Spiro- γ -butyrolactons erzeugte das unerwünschte Epimer **101** von Bakkenolid S, das durch basenkatalysierte Retro-Aldol-/Aldolreaktion nach Deprés et al.^[71] das Bakkenolid S (**102**) bildete. Die anschließende Acylierung mit den entsprechenden Säurechloriden führte zu den Bakkenoliden I und J. Auf diese Weise wurden in 20 Reaktionsschritten drei Naturstoffe in 2 % Gesamtausbeute synthetisiert. Diese Studie beinhaltet die ersten vollständigen Synthesen unter Anwendung der carbenkatalysierten Erzeugung von Homoenolat-Äquivalenten.



Schema 17. Synthese von Bakkenolid S. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

4.3. Synthese von Maremycin B

Maremycin B (**106**) ist ein Diketopiperazin-Alkaloid, das aus dem Kulturmedium der marinen Spezies *Streptomyces* B9173 isoliert wurde.^[72] Neben der interessanten Struktur zeigt die Verbindung auch Antikrebsaktivität. Wir berichteten kürzlich über die kurze und enantioselektive Synthese von Maremycin B durch NHC-Homoenolat-Addition (Schema 18).^[73] Die Bildung eines Spirooxindols gelang durch die Homoenolat-Anellierung von Crotonaldehyd (**104**) und *N*-Methylisatin (**103**). Das Lacton **105** wurde in 76 % Ausbeute und mit guter Diastereo- und Enantioselektivität gebildet, wobei das benötigte enantiomerenreine Zwischenprodukt durch eine einzige Umkristallisation erhalten wurde. Die anschließende fünfstufige Reaktionssequenz bedurfte keiner Schutzgruppeneinführung und führte zu Maremycin B (**106**) in 17 % Gesamtausbeute für sechs Reaktionsschritte.



Schema 18. Synthese von Maremycin B durch eine NHC-katalysierte formale [3+2]-Anellierung.

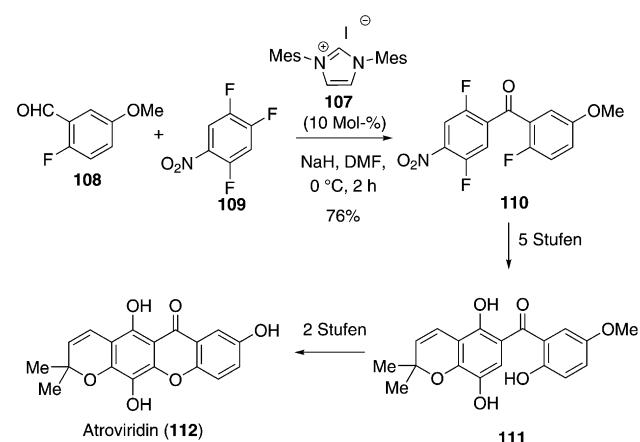
5. NHC-katalysierte Aroylierungen

Miyashita et al. beschrieben 1990 die carbenkatalysierte nucleophile Aroylierung von 4-Chlor-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinen.^[74] In dieser Reaktion wirkt ein mithilfe eines NHC erzeugtes Acylanion als Nucleophil zur nucleophilen aromatischen Substitution. In den letzten 20 Jahren haben Miyashita, Suzuki und Mitarbeiter diese Reaktion zu einer allgemeinen Methode für die Synthese von aroylierten Verbin-

dungen entwickelt.^[75] Sie beschrieben 2008 die NHC-vermittelte Aroylierung funktionalisierter Fluorbenzole mit Katalysatormengen von nur 1 Mol-%.^[76]

5.1. Synthese von Atroviridin

Atroviridin (**112**) ist ein oxygeniertes Xanthon, das aus *Garcinia atroviridis* Griff isoliert wurde.^[77] Kürzlich beschrieben Suzuki et al. eine Totalsynthese von Atroviridin, wobei sie eine NHC-katalysierte Aroylierungsstrategie zum Aufbau der tetracyclischen Kernstruktur nutzten (Schema 19).^[78] Die Behandlung des funktionalisierten Benzaldehyds **108** und substituierten Benzolrings **109** mit 10 Mol-% **107** und NaH ergab das Benzophenon **110** in 76 % Ausbeute, das anschließend in fünf Schritten in das Triphenol **111** umgewandelt wurde. Die nachfolgende MnO₂-Oxidation und anschließende intramolekulare Michael-Addition und Demethylierung mit Bortribromid führten zu Atroviridin in 14 % Gesamtausbeute für insgesamt neun Schritte.



Schema 19. Synthese von Atroviridin nach Suzuki et al.

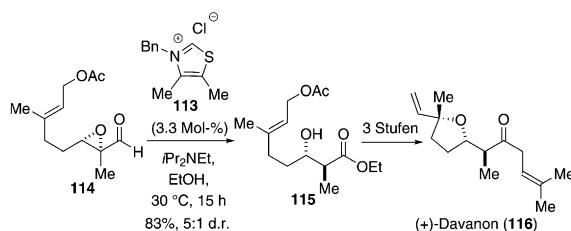
6. NHC-katalysierte Redox- und Oxidationsprozesse

Neben den verschiedenen Umpolungsreaktionen, die durch NHCs katalysiert werden (z. B. Benzoin-, Stetter- und Homoenolat-), können diese ungewöhnlichen Lewis-Basen auch Redoxreaktionen (interne oder externe), unter Beteiligung terminaler Acylierungen, vermitteln.^[1c,d,78] Berichte unserer Forschungsgruppe^[79] und von Studer und Mitarbeitern^[80] haben gezeigt, dass die Oxidation des aktivierten Alkoholintermediats mit metallhaltigen oder organischen Oxidationsmitteln die direkte Umwandlung von nichtaktivierte Aldehyden in die entsprechenden Ester ermöglicht. Es wurden auch Aldehyde mit einem α -Substituenten (z. B. Chlorid) in dieser Redoxreaktion verwendet.^[81] Neben Estergruppen wurden auch andere Funktionalitäten, wie Amide^[82] und Acylazide,^[83] durch diese NHC-Redoxmethode erhalten. Neben diesen Umsetzungen mit Aldehyden beschrieben Lupton et al. die erste konjugierte Addition α,β -ungesättigter Acylazoliumsalze.^[84] Diese Zwischenverbindungen erwiesen sich als ausgezeichnete konjugierte Akzeptoren.

toren.^[85] Diese Reaktionsvarianten ohne Umpolung haben die Anwendungsbreite der Carbenkatalyse in der Synthese erheblich erweitert, und immer neue Einsatzmöglichkeiten dieser Prozesse werden bekannt. Dieser Abschnitt behandelt Total- und Formalsynthesen, die unter Nutzung der NHC-Katalyse in diesen Nicht-Umpolungs-Transformationen durchgeführt wurden.^[86]

6.1. Synthese von (+)-Davanon

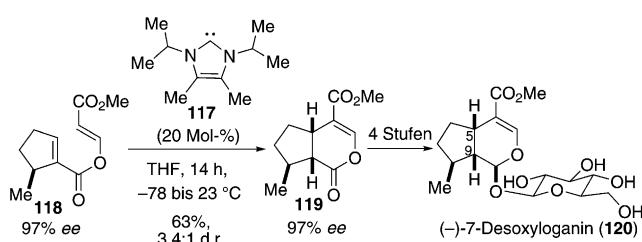
Davanon (**116**) ist ein natürliches Sesquiterpen mit antimykotischer und antispasmodischer Aktivität. Es wurde zuerst 1968 aus *Artemisia pallens* isoliert und ist die Hauptkomponente von Davanaöl.^[87] Vosburg und Mitarbeiter berichteten 2009 über eine kurze Totalsynthese von (+)-Davanon, die eine NHC-katalysierte Epoxidöffnung einschließt (Schema 20).^[88] Die Behandlung des α,β -Epoxyaldehyds **114** mit dem Thiazoliumsalz **113** und der Hünig-Base löste eine Epoxidöffnung/Veresterung unter Bildung des *anti*-Diastereomers **115** in guter Ausbeute aus. Durch eine palladium-katalysierte allylische O-Alkylierung, Bildung des Weinreb-Amids und Grignard-Addition gelang die Bildung von (+)-Davanon (**116**) aus Geranylacetat in nur sieben Reaktionsschritten.



Schema 20. Totalsynthese von (+)-Davanon nach Vosburg et al.

6.2. Synthese von (-)-7-Desoxyloganin

(-)-7-Desoxyloganin (**120**) ist ein monoterpenoides Iridoide. Die Mehrheit dieser natürlichen Monoterpene weist eine *cis*-Stellung von H5 zu H9 im Cyclopentapyrankern auf (Schema 21).^[89] Diese natürlichen Iridoide zeigen eine breite biologische Aktivität und sind Schlüsselintermediate in der Alkaloid-Biosynthese.^[90] Candish und Lupton beschrieben kürzlich die Synthese von (-)-7-Desoxyloganin (**120**) durch eine interessante NHC-katalysierte Reaktion. In dieser Re-

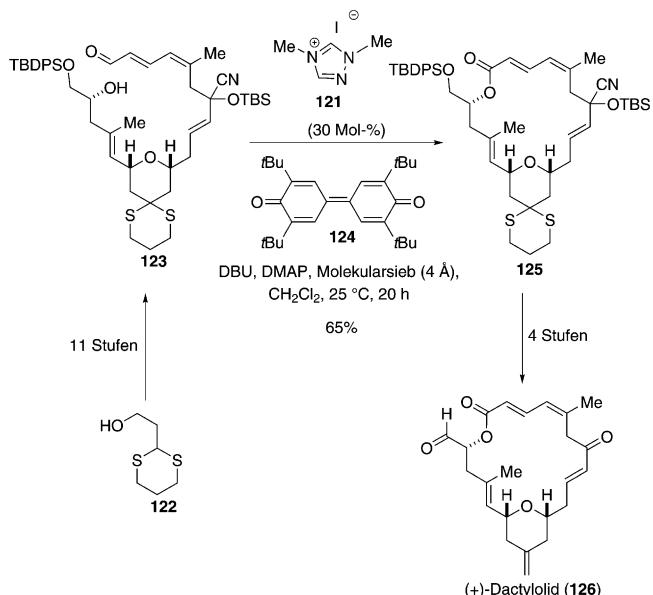


Schema 21. Synthese von (-)-7-Desoxyloganin nach Candish und Lupton.

aktion dient das freie Carben **117** als nucleophiler Katalysator zur Umlagerung des α,β -ungesättigten Enolesters **118** und Bildung des Dihydropyranons **119**.^[91] Überraschenderweise verläuft diese Reaktion in Gegenwart des Methylesters, obwohl bekannt ist, dass NHCs Ester zur Umesterung aktivieren.^[92] Der α,β -ungesättigte Enolester **118** wurde aus 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in 13 Reaktionsschritten synthetisiert. Die beste Ausbeute und Selektivität der Umlagerung des α,β -ungesättigten Enolesters wurde mit dem NHC **117** erzielt. Die vier folgenden Schritte führten zum (-)-7-Desoxyloganin (**120**) in einer Gesamtausbeute von 0.7% für insgesamt 18 Reaktionsschritte. Candish und Lupton beschrieben 2011 eine modifizierte Synthese, die von (S)-Citronellal ausgeht. Diese Route ermöglichte die Bildung von (-)-7-Deoxyloganin (**120**) in nur zehn Reaktionsschritten mit 3.1% Gesamtausbeute.^[93] Eine durchdachte Kreuzstudie zeigte, dass die Reaktion vermutlich intramolekular abläuft.^[93]

6.3. Synthese von (+)-Dactyloolid

(+)-Dactyloolid (**126**) ist ein zytotoxisches 20-gliedriges Makrolid, der aus dem vanuatischen Schwamm *Dactylosporia* sp. isoliert wurde und eine mäßige Inhibierungsaktivität gegen das Tumorzellwachstum bei Leukämie und gegen Eierstockkrebszelllinien zeigt.^[94] Hong und Mitarbeiter berichteten kürzlich über eine Totalsynthese von (+)-Dactyloolid (Schema 22). Die Synthese umfasst eine NHC-katalysierte oxidative Makrolactonisierung zur Bildung des 20-gliedrigen Makrocyclus.^[95] In einer 11-stufigen Reaktionssequenz wurde 1,3-Dithian-2-ethanol (**122**) in den ω -Hydroxyaldehyd **123** umgewandelt. Durch eine beeindruckende intramolekulare oxidative Makrolactonisierung dieses Aldehyds wurde das 20-gliedrige Lacton **125** in 65% Ausbeute erhalten, was op-



Schema 22. NHC-katalysierte Makrolactonisierung in der Synthese von Dactyloolid. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

timal unter Zusatz des Azolumsalzes **121** sowie von DMAP und 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyldiphenochinon (**124**) gelang.^[96] Diese Reagenten wurden in früheren unabhängigen NHC-Oxidationsstudien der Forschungsgruppen von Scheidt^[97] und Studer^[80] entdeckt. Die Umsetzung ist das erste Beispiel einer NHC-katalysierten oxidativen Makrolactonisierung von ω -Hydroxyaldehyden. Vier weitere Reaktionsschritte führten zum (+)-Dactyloolid (**126**) in 1.9% Gesamtausbeute für insgesamt 16 Schritte.

7. Zusammenfassung

Die Carbenkatalyse ist ein schnell wachsendes Gebiet, das die Auswahl an effizienten und stereoselektiven Bindungsbildungsreaktionen in den letzten zehn Jahren beträchtlich erweitert hat. Dieser Kurzaufsatz beschreibt aktuelle Beispiele von Benzoin-Kondensationen, Stetter-Reaktionen, Homoenolat-Reaktionen und katalytischen nucleophilen Reaktionen, die den Aufbau komplexer Moleküle ermöglichen. NHC-katalysierte Prozesse sind sehr vielseitig, da aus verschiedenen Reaktivitätsmustern ausgewählt werden kann (Umpolung, Enolat-Reaktion, Oxidation), und durch diese organokatalytische Strategie wurde seit ihren biomimetischen Anfängen mit Pyruvat-Decarboxylase und der Arbeit von Ugai et al. in den frühen 1940er Jahren viel erreicht. Die weitere Forschung auf dem Gebiet der NHC-Katalyse wird zweifellos zur Entdeckung neuer Methoden und Reaktionen führen, die Anwendung in der Totalsynthese finden werden. Zukünftige Untersuchungen werden neue Strategien zum Aufbau bevorzugter Motive hervorbringen, die für die Totalsynthese von Naturstoffen und die Medizin von höchstem Interesse sein werden.

Diese Arbeit wurde vom NIGMS (GM073072) unterstützt. G.E.H. wurde durch ein NIGMS Diversity Supplement finanziell unterstützt. D.T.C. dankt der ACS Division of Organic Chemistry für ein Stipendium (2011–2012; gefördert von Organic Syntheses/Organic Reactions).

Eingegangen am 14. Mai 2012
Online veröffentlicht am 16. Oktober 2012

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] a) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534–541; b) J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1348–1350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1326–1328; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655; d) N. Marion, S. Diez-Gonzalez, I. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000; e) D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857–7870; f) P. Dominguez de Maria, S. Shanmuganathan, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2083–2097; g) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314–325; h) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511–3522.
- [2] F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249–282.
- [3] T. Ugai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm.* **1943**, *63*, 269–300.
- [4] a) P. Dünkelmann, D. Kolter-Jung, A. Nitsche, A. S. Demir, P. Siegert, B. Lingen, M. Baumann, M. Pohl, M. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12084–12085; b) D. Enders, A. Gross-

- mann, H. Huang, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4298–4301; c) S. E. O'Toole, C. A. Rose, S. Gundala, K. Zeitler, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 347–357.
- [5] a) J. Sheehan, D. H. Hunnemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666–3667; b) J. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196–1199.
- [6] a) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217–1221; b) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822–1824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743–1745; c) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1491–1495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463–1467.
- [7] a) W. Tagaki, Y. Tamura, Y. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 478–480; b) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3572–3574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492–3494; c) P. C. Chiang, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520–3521; d) L. Baragwanath, C. A. Rose, K. Zeitler, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9214–9217.
- [8] H. Oyama, T. Sassa, M. Ikeda, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 2407–2409.
- [9] S. M. Mennen, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5260–5269.
- [10] E. A. Couladouros, A. P. Mihou, E. A. Bouzas, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 977–980.
- [11] V. Siddaiah, C. V. Rao, S. Venkateswarlu, A. V. Krishnaraju, G. V. Subbaraju, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2545–2551.
- [12] M. T. T. Nguyen, S. Awale, Y. Tezuka, Q. Le Tran, S. Kadota, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 984–988.
- [13] H. Takikawa, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2713–2716.
- [14] a) K. Hata, M. Kozawa, K. Baba, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 1688–1689; b) K. Hata, K. Baba, M. Kozawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3792–3797.
- [15] L. Krenn, R. Pradhan, A. Presser, G. Reznicek, B. Kopp, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 391–393.
- [16] J. J. Zhu, C. F. Zhang, M. A. Zhang, S. W. A. Bligh, L. Yang, Z. M. Wang, Z. T. Wang, *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 5384–5388.
- [17] Y. Kimura, M. Sumiyoshi, M. Taniguchi, K. Baba, *Cancer Sci.* **2008**, *99*, 2336–2348.
- [18] Y. Koyama, R. Yamaguchi, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1100–1103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1084–1087.
- [19] a) S. Ito, T. Matsuya, S. Omura, M. Otani, A. Nakagawa, H. Takeshim, Y. Iwai, M. Ohtani, T. Hata, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 315–317; b) T. Hata, S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, M. Otani, S. Ito, T. Matsuya, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 353–359; c) A. Furusaki, T. Watanabe, T. Hata, S. Omura, A. Nakagawa, M. Matsui, *Isr. J. Chem.* **1972**, *10*, 173–183; d) S. Omura, A. Nakagawa, H. Yamada, T. Hata, A. Furusaki, T. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 931–940.
- [20] H. Y. He, W. D. Ding, V. S. Bernan, A. D. Richardson, C. M. Ireland, M. Greenstein, G. A. Ellestad, G. T. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5362–5363.
- [21] K. C. Nicolaou, H. M. Li, A. L. Nold, D. Pappo, A. Lenzen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10356–10357.
- [22] K. C. Nicolaou, A. L. Nold, H. M. Li, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5974–5977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5860–5863.
- [23] a) H. Shigemori, K. Komatsu, Y. Mikami, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14925–14930; b) K. Komatsu, H. Shigemori, M. Shiro, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8841–8844.
- [24] A. Takada, Y. Hashimoto, H. Takikawa, K. Hikita, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2345–2349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2297–2301.
- [25] H. Takikawa, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2713–2716.
- [26] J. E. Thomson, K. Rix, A. D. Smith, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3785–3788.
- [27] a) H. Stetter, M. Schrecke, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81; b) H. Stetter, M. Schreckenberg, K. Wiemann, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 541–545; c) H. Stetter,

- R. Y. Ramsch, H. Kuhlmann, *Synthesis* **1976**, 733–735; d) H. Stetter, B. Rajh, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 534–540; e) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3426–3431.
- [28] a) T. H. Jones, M. S. Blum, H. M. Fales, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1701–1704; b) T. El-Hajj, J. C. Martin, G. Descotes, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 233–235; c) H. Wynberg, J. Metselaar, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1–9; d) D. M. Perrine, J. Kagan, D. B. Huang, K. Zeng, B. K. Teo, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2213–2216; e) S. Raghavan, K. Anuradha, *Synlett* **2003**, 711–713.
- [29] a) D. Enders in *Stereoselective Synthesis*, Springer, Heidelberg, **1993**, S. 63; b) D. Enders, B. Bockstiegel, H. Dyker, U. Jelgelska, H. Kipphardt, D. Kownatka, H. Kuhlmann, D. Mannes, J. Tiebes, K. Papadopoulos, *Dechema-Monographies, Bd. 129*, Wiley-VCH, Weinheim, **1993**, S. 209; c) D. Enders, K. Breuer, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**, S. 1093–1104.
- [30] J. L. Moore, M. S. Kerr, T. Rovis, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11477–11482.
- [31] T. Nakamura, O. Hara, T. Tamura, K. Makino, Y. Hamada, *Synlett* **2005**, 155–157.
- [32] a) Q. Liu, S. Perreault, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066–14067; b) Q. Liu, T. Rovis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2856–2859; c) T. Joussemaue, N. E. Wurz, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1446–1450; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410–1414.
- [33] a) D. A. DiRocco, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872–10874; b) D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10402–10405.
- [34] E. Sánchez-Larios, K. Thai, F. Bilodeau, M. Gravel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4942–4945.
- [35] A. E. Mattson, A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314–2315.
- [36] M. C. Myers, A. R. Bharadwaj, B. C. Milgram, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14675–14680.
- [37] Eine NHC-katalysierte Stetter-Reaktion wurde beim Aufbau von FD-838 angewendet, doch wurde die vollständige Total-synthese bisher noch nicht beschrieben: A. Orellana, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2008**, 730–732.
- [38] a) W. Treff, H. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 1521–1527; b) L. Ruzicka, F. Lardon, P. Treadwell, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 673–679.
- [39] H. Stetter, H. Kuhlmann, *Synthesis* **1975**, 379–380.
- [40] a) F. W. Comer, J. Trotter, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 11–18; b) F. W. Comer, F. Mccapra, I. H. Qureshi, A. I. Scott, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4761–4768; c) T. C. Feline, G. Mellows, R. B. Jones, L. Phillips, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 63–64.
- [41] B. M. Trost, C. D. Shuey, F. Dininno, S. S. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284–1285.
- [42] B. D. Roth, C. J. Blankley, A. W. Chucholowski, E. Ferguson, M. L. Hoeble, D. F. Ortwine, R. S. Newton, C. S. Sekerke, D. R. Sliskovic, C. D. Stratton, M. W. Wilson, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 357–366.
- [43] K. L. Baumann, D. E. Butler, C. F. Deering, K. E. Mennen, A. Millar, T. N. Nanninga, C. W. Palmer, B. D. Roth, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2283–2284.
- [44] Y. Hayakawa, K. Kawakami, H. Seto, K. Furuhata, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2701–2704.
- [45] A. Fürstner, K. Reinecke, H. Prinz, H. Waldmann, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 1575–1579.
- [46] P. E. Harrington, M. A. Tius, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 649–651.
- [47] P. E. Harrington, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509–8514.
- [48] a) J. W. Daly, F. C. Green, R. H. Eastman, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6330–6336; b) D. Karasawa, S. Shimizu, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 433–437; c) J. Novak, C. Bitsch, J. Langbehn, F. Pank, M. Skoula, Y. Gotsiou, C. M. Franz, *Biochem. Syst. Ecol.* **2000**, *28*, 697–704.
- [49] C. C. Galopin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5589–5591.
- [50] F. J. Ritter, I. E. M. Rotgans, E. Talman, P. E. J. Verwielen, F. Stein, *Experientia* **1973**, *29*, 530–531.
- [51] T. H. Jones, R. J. Highet, M. S. Blum, H. M. Fales, *J. Chem. Ecol.* **1984**, *10*, 1233–1249.
- [52] S. Randl, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8879–8882.
- [53] a) B. Gerle, *Acta Psychiatr. Scand.* **1964**, *40*, 65–76; b) T. M. Itil, *Clin. Pharmacol. Ther.* **1972**, *13*, 141; c) G. Janzen, P. Moleman, *Pharmacopsychiatry* **1988**, *21*, 62; d) E. R. Allan, C. E. Sison, M. Alpert, B. Connolly, J. Crichton, *Psychopharmacol. Bull.* **1998**, *34*, 71–74; e) M. Jakovcevska-Kujundziska, V. Filovska, V. Lazarova, T. Serafimova, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2002**, *12*, 330; f) M. Lyles-Eggleston, R. Altundas, J. Xia, D. M. N. Sika-zwe, P. Fan, Q. Yang, S. Li, W. Zhang, X. Zhu, A. W. Schmidt, M. Vanase-Frawley, A. Shrihikande, A. Villalobos, R. F. Borne, S. Y. Ablordeppey, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 497–508; g) C. Barbui, S. Accordini, M. Nose, S. Stroup, M. Purgato, F. Girlanda, E. Esposito, A. Veronese, M. Tansella, A. Cipriani, et al., *J. Clin. Psychopharmacol.* **2011**, *31*, 266–273.
- [54] S. Anjaiah, S. Chandrasekhar, R. Grée, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1329–1334.
- [55] a) S. B. Singh, H. Jayasuriya, J. G. Ondeyka, K. B. Herath, C. W. Zhang, D. L. Zink, N. N. Tsou, R. G. Ball, A. Basilio, O. Genilloud, M. T. Diez, F. Vicente, F. Pelaez, K. Young, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11916–11920; b) J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J. Ondeyka, K. Herath, C. W. Zhang, L. Hernandez, J. Allococo, A. Basilio, J. R. Tormo, O. Genilloud, F. Vicente, F. Pelaez, L. Colwell, S. H. Lee, B. Michael, T. Felcetto, C. Gill, L. L. Silver, J. D. Hermes, K. Bartizal, J. Barrett, D. Schmatz, J. W. Becker, D. Cully, S. B. Singh, *Nature* **2006**, *441*, 358–361.
- [56] K. C. Nicolaou, Y. F. Tang, J. H. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 1922–1923.
- [57] K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7244–7248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086–7090.
- [58] R. Ratnayake, D. Covell, T. T. Ransom, K. R. Gustafson, J. A. Beutler, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57–60.
- [59] J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3708–3711.
- [60] Q. H. Zhou, X. F. Chen, D. W. Ma, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3591–3594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3513–3516.
- [61] a) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3368–3370; b) H. Oshino, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2802–2804; c) E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 83–86; d) E. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056–8066; e) E. DiMauro, A. J. Fry, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7945–7949.
- [62] a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331–6334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205–6208; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370–14371.
- [63] Ausgewählte Veröffentlichungen sind: a) A. Chan, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 905–908; b) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, R. Mohan, E. Suresh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 507–509; c) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736–8737; d) A. Chan, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5334–5335; e) M. He, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 418–419; f) E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2416–2417; g) A. Chan, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2740–2741; h) M. Rommel, T. Fukuzumi, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17266–17267; i) B. E. Maki, A. Chan, K. A. Scheidt, *Synthesis* **2008**, *1306*–*1315*; j) B. E. Maki, E. V. Patterson, C. J. Cramer, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3942–3945; k) D. E. A. Raup, B. Cardinal-David, D. Holte, K. A. Scheidt, *Nat. Chem.* **2010**, *2*,

- 766–771; l) D. T. Cohen, B. Cardinal-David, J. M. Roberts, A. A. Sarjeant, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1068–1071; m) D. T. Cohen, B. Cardinal-David, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1716–1720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1678–1682; neuere Übersichtsartikel zu NHC-Homoenolat-Äquivalenten: n) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 55–66; o) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336–5346.
- [64] R. H. Feling, G. O. Buchanan, T. J. Mincer, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 369–371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355–357.
- [65] J. R. Struble, J. W. Bode, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4957–4967.
- [66] I. V. Margalef, L. Rupnicki, H. W. Lam, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7896–7901.
- [67] a) N. Abe, R. Onoda, K. Shirahat, T. Kato, M. C. Woods, Y. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 369–373; b) T. S. Wu, M. S. Kao, P. L. Wu, F. W. Lin, L. S. Shi, M. J. Liou, C. Y. Li, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 375–382.
- [68] a) L. F. Silva, *Synthesis* **2001**, 671–689; b) T. J. Brocksom, U. Brocksom, M. G. Constantino, *Quim. Nova* **2008**, *31*, 937–941.
- [69] a) G. R. Jamieson, E. H. Reid, B. P. Turner, A. T. Jamieson, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1713–1715; b) K. Kano, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1198–1203.
- [70] E. M. Phillips, J. M. Roberts, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2830–2833.
- [71] a) A. E. Greene, F. Coelho, J. P. Deprés, T. J. Brocksom, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5661–5662; b) O. Hamelin, Y. Wang, J. P. Depres, A. E. Greene, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4484–4486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4314–4316.
- [72] a) W. Balk-Bindseil, E. Helmke, H. Weyland, H. Laatsch, *Liebigs Ann.* **1995**, 1291–1294; b) Y. Q. Tang, I. Sattler, R. Thiericke, S. Grabley, X. Z. Feng, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 261–267.
- [73] J. Dugal-Tessier, E. A. O'Bryan, T. B. H. Schroeder, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4963–4967.
- [74] A. Miyashita, H. Matsuda, C. Iijima, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1147–1152.
- [75] a) A. Miyashita, H. Matsuda, C. Iijima, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 43–48; b) A. Miyashita, H. Matsuda, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2627–2631; c) A. Miyashita, H. Matsuda, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2017–2022; d) Y. Suzuki, T. Toyota, A. Miyashita, M. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1653–1658; e) Y. Suzuki, Y. Fukuta, S. Ota, M. Kamiya, M. Sato, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3960–3967.
- [76] Y. Suzuki, S. Ota, Y. Fukuta, Y. Ueda, M. Sato, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2420–2423.
- [77] J. Kosin, N. Ruangrungsi, C. Ito, H. Furukawa, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1167–1168.
- [78] a) J. Castells, H. Llitjos, M. Morenomanas, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 205–206; b) H. Inoue, K. Higashihara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 549–550; c) S. W. Tam, L. Jimenez, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1503–1505; d) A. Miyashita, Y. Suzuki, I. Nagasaki, C. Ishiguro, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1254–1258; e) A. Chan, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4558–4559; f) B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 371–374.
- [79] B. E. Maki, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4331–4334.
- [80] S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1190–1191.
- [81] a) N. T. Reynolds, J. R. deAlaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518–9519; b) K. Y. K. Chow, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126–8127; c) S. Sohn, J. W. Bode, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6167–6170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6021–6024.
- [82] a) H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796–13797; b) J. W. Bode, S. S. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13798–13799; c) K. Thai, L. Wang, T. Dudding, F. Bilodeau, M. Gravel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5708–5711; d) S. Kuwano, S. Harada, R. Oriez, K. Yamada, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 145–147.
- [83] a) H. U. Vora, J. R. Monceccchi, O. Epstein, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9727–9731; b) S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992–1995.
- [84] S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176–14177.
- [85] a) S. De Sarkar, A. Studer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9452–9455; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9266–9269; b) J. Kaeobamrungr, J. Mahatthananchai, P. G. Zheng, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810–8812; c) F. G. Sun, L. H. Sun, S. Ye, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3134–3138; d) A. Biswas, S. De Sarkar, R. Frohlich, A. Studer, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4966–4969; e) B. Wanner, J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5378–5381.
- [86] Ein Ansatz unter Anwendung einer NHC-katalysierten Makrocyclisierung für die Synthese von Largazol wurde beschrieben: a) B. Wang, C. J. Forsyth, *Synthesis* **2009**, 2873–2880; b) B. Wang, P. H. Huang, C. S. Chen, C. J. Forsyth, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1140–1150. Leider wurde diese carbenkatalysierte Umsetzung in der letztlich erfolgreichen Syntheseroute nicht angewendet.
- [87] a) G. Sipma, B. Vanderwa, *Recl. Trav. Chim.* **1968**, *87*, 715–720; b) V. Vajs, S. Trifunovic, P. Janackovic, M. Sokovic, S. Miljkavljevic, V. Tesevic, *J. Serb. Chem. Soc.* **2004**, *69*, 969–972.
- [88] K. C. Morrison, J. P. Litz, K. P. Scherpelz, P. D. Dossa, D. A. Vosburg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2217–2218.
- [89] a) L. J. El-Naggar, J. L. Beal, *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 649–707; b) C. A. Boros, F. R. Stermitz, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1173–1246; c) B. Dinda, S. Debnath, Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 159–222.
- [90] a) L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 840–853; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 828–841; b) R. Tundis, M. R. Loizzo, F. Menichini, G. A. Statti, F. Menichini, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 399–420; c) B. Dinda, D. R. Chowdhury, B. C. Mohanta, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 765–796.
- [91] L. Candish, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4836–4839.
- [92] Z.-Q. Rong, W. Zhang, G.-Q. Yang, S.-L. You, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3077–3090.
- [93] L. Candish, D. W. Lupton, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8182–8189.
- [94] A. Cutignano, I. Bruno, G. Bifulco, A. Casapullo, C. Debitus, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 775–778.
- [95] K. Lee, H. Kim, J. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5735–5738.
- [96] M. S. Kharasch, B. S. Joshi, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1439–1443.
- [97] B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3102–3109.