

Die Strukturaufklärung und Totalsynthese von β -Lipomycin**

Olaf Hartmann und Markus Kalesse*

Abstract: Wir beschreiben hier die Synthese des aus *Corallo-coccus coralloides* isolierten Naturstoffs β -Lipomycin. Die Konfiguration des Zielmoleküls wurde dabei mithilfe eines „Profile-Hidden-Markov“-Modells bestimmt, da sich mit diesem statistischen Ansatz nicht nur die Konfigurationen von sekundären Alkoholen sondern auch die von α -Methylgruppenverzweigungen vorhersagen lassen. Damit liefert die Synthese nicht nur einen praktikablen Zugang zu diesem Naturstoff, sondern bestätigt auch die Gültigkeit des hier verwendeten Modells zur Vorhersage der Konfiguration von α -Methylgruppenverzweigungen in modularen Polyketiden.

Die Lipomycine wurden erstmals 1972 in der Arbeitsgruppe um Axel Zeeck aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert.^[1] Die orangeroten Feststoffe hemmen das Wachstum diverser Gram-positiver Bakterien (mit MICs zwischen 0.3 und 3.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$), zeigen aber keine biologische Aktivität gegen Pilze und Hefen. Der Name der Naturstoffe gründet auf der Tatsache, dass die biologische Wirkung durch natürlich vorkommende Lipide wie Lecithin oder diverse Steroide antagonisiert wird. Während der Zucker von α -Lipomycin (**1**) schnell als D-Digitoxose identifiziert werden konnte, wurde für die Strukturaufklärung des Aglykons β -Lipomycin (**2**) durch chemischen Abbau, Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie ein weiteres knappes Jahr benötigt.^[2] Neben der Konstitution wurde zusätzlich die absolute Konfiguration des Glutamat-Stereozentrums (C5') innerhalb des Acyltetramsäurerings^[3] als S-konfiguriert aufgeklärt, jedoch blieben die Konfigurationen an C12 und C13 unbekannt (Abbildung 1).

Schabacher und Zeeck wählten als wahrscheinlichstes Tautomer für das cyclische System die N1'-Methyl-4'-hydroxy- Δ^3 -pyrrolidin-2'-on-Form (wie in **1**). Aufgrund von NMR- und Röntgenuntersuchungen diverser Tetramsäurederivate postulierten Steyn und Mitarbeiter für die Lipomycine eine Z-konfigurierte exocyclische Doppelbindung (C1-C3' in **2**) als stabilstes Tautomer.^[4]

Strukturelle Verwandtschaft besteht unter anderem mit den Polyenoyltetramsäuren Oleficin (**3**)^[5] und Altamycin (**4**),^[6] die ebenfalls aus *Actinomycetales* stammen und sich

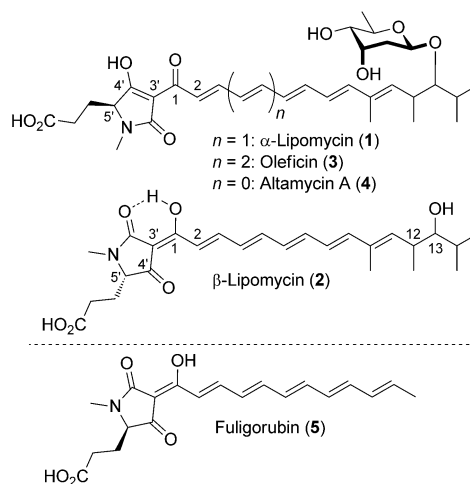


Abbildung 1. Strukturen der Lipomycine wie von Schabacher/Zeeck bzw. Steyn publiziert (Nummerierung nach Schabacher/Zeeck).^[2]

lediglich in der Anzahl der Doppelbindungen in der aliphatischen Kette unterscheiden. Im Unterschied zu den meisten anderen natürlich vorkommenden Tetramsäuren ist das Schleimpilz-Pigment Fuligorubin (**5**)^[7] am Glutamat-Stereozentrum R-konfiguriert.

Die Analyse von biosynthetischen Genclustern konnte zur Strukturaufklärung diverser Polyketide beitragen, bei denen klassische Methoden wie chemischer Abbau, NMR- oder Röntgenmethoden nicht ausreichend waren.^[8] McDaniel^[9] und Caffrey^[10] identifizierten unabhängig voneinander konservierte Aminosäuren innerhalb von Ketoreduktasen (KR), die für die Vorhersage der Konfigurationen sekundärer Alkohole genutzt werden konnte. So ließ die Anwesenheit eines LDD-Motivs an Position 93 (Caffreys Nummerierung) auf die Anwesenheit eines D-konfigurierten Alkohols schließen, während ein Tryptophan (W) an Position 141 einen L-Alkohol anzeigte. Leadlay und Mitarbeiter^[11] veröffentlichten eine Analyse von Enoylreduktasen (ER), mithilfe derer die Konfiguration isolierter Methylgruppen durch einen entscheidenden Tyrosinrest (Y52) vorhersagbar ist. Mit diesen beiden einfachen Hilfsmitteln lassen sich viele Konfigurationen in Polyketiden mit hoher Sicherheit vorhersagen, auch wenn es einige Ausnahmen gibt. Auf der anderen Seite fehlte bislang ein Modell, das wie im Falle von Lipomycin die Konfigurationen von Methylverzweigungen in direkter Nachbarschaft zu sekundären Alkoholen vorhersagt. Im Zuge der Synthesen komplexer Naturstoffe konnten wir in unserer Arbeitsgruppe ein „Profile-Hidden-Markov“-Modell (Profile-HMM)^[12,13] entwickeln, das verlässlich die Konfiguration ebensolcher Alkohole wie auch die von Methylverzweigungen nach L-konfigurierten Alkoholen vorhersagt (Abbildung 2). Damit ist großer Vorteil eines solchen HMMs

[*] Dr. O. Hartmann, Prof. Dr. M. Kalesse
Institut für Organische Chemie und Biomolekulares Wirkstoffzentrum (BMWZ), Leibniz Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
und
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI)
Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig (Deutschland)
E-Mail: Markus.Kalesse@oci.uni-hannover.de

[**] Wir danken Dr. M. Hofferberth und Prof. Dr. R. Brückner für Spektren von authentischem und synthetischem Lipomycin.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201402259> zu finden.

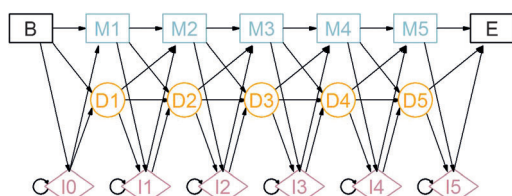


Abbildung 2. Architektur eines Profile-HMM mit fünf „Match“-Zuständen. Blaue Rechtecke stehen dabei für „Match“-Zustände, rosa Rauten für „Insert“-Zustände und orange Kreise für „Delete“-Zustände. B und E stellen den Anfang (Beginn) bzw. das Ende einer Aminosäuresequenz dar.

die Tatsache, dass zur Vorhersage der Stereochemie nicht nur bestimmte, sondern alle Aminosäuren (M) der Ketoreduktase einbezogen werden. Durch die Zustände „Insert“ (I) und „Deleted“ (D) können hierbei auch zusätzliche bzw. fehlende Aminosäuren berücksichtigt werden. Dies macht ein vorheriges Sequenz-Alignment überflüssig und führt gleichzeitig zu einer zuverlässigeren Vorhersage. Der Begriff „Profile“ bezieht sich dabei auf die unterschiedlichen Emissions- und Übergangswahrscheinlichkeiten der einzelnen Positionen. Ein weiterer Vorteil dieses rein statistischen Modells ergibt sich aus der einfachen Quantifizierbarkeit der Ergebnisse, die unmittelbar mit der Verlässlichkeit der Vorhersage korrelieren.

Als der biosynthetische Gencluster der Lipomycine 2006 veröffentlicht wurde,^[14] fanden Bechthold und Mitarbeiter W141 und die Abwesenheit des LDD-Motivs in der Ketoreduktase, die für die Bildung der C12 und C13-Stereozentren verantwortlich ist. Daher sagten sie für den C13-Alkohol die L-Konfiguration voraus, konnten die C12-Methyl-Konfiguration allerdings nicht zuordnen.

Mithilfe unseres Profile-HMM-Ansatzes wurden nun alle Aminosäuren innerhalb bestimmter Regionen der Ketoreduktasen einbezogen, um so eine Zuordnung zu einer der zwei Familien von sekundären Alkoholen zu erhalten. Zusätzlich konnte durch Viterby-Werte^[15] die Verlässlichkeit unserer Vorhersage quantifiziert werden. Im Fall des C13-Alkohols ergab sich ein negativer ScoreDiff-Wert (–53.96), der sicher mit einer L-Konfiguration korreliert und daher die Annahme der Bechthold-Gruppe bestätigt. Für das bisher unbekannte C12-Methyl-Stereozentrum wurde ein ScoreDiff von –39.37 ermittelt, der ebenfalls auf eine sichere L-Konfiguration hindeutet. Dies führte zur vorhergesagten absoluten Konfiguration von β -Lipomycin (**2**) (Abbildung 3).

Hier beschreiben wir die Totalsynthese von β -Lipomycin, um die aus dem Profile-HMM vorhergesagte strukturelle

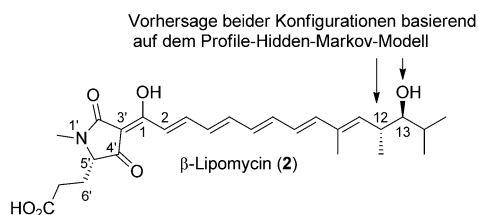
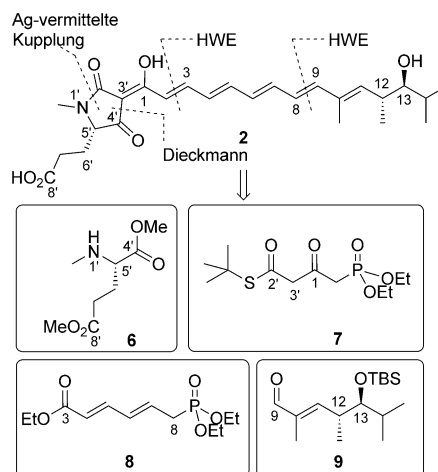


Abbildung 3. Die vorhergesagte absolute Konfiguration von β -Lipomycin (**2**).



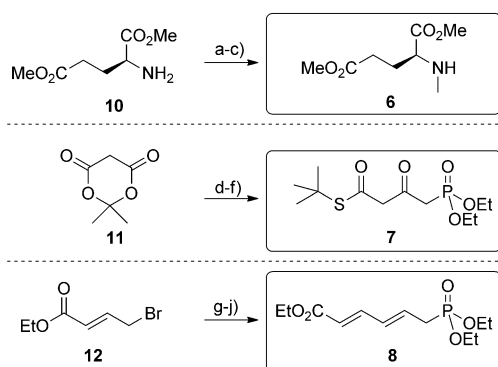
Schema 1. Retrosynthetische Analyse von β -Lipomycin (**2**).

Zuordnung zu bestätigen. Retrosynthetisch lässt sich β -Lipomycin (**2**) in die vier Fragmente **6**, **7**, **8** und **9** zerlegen (Schema 1).

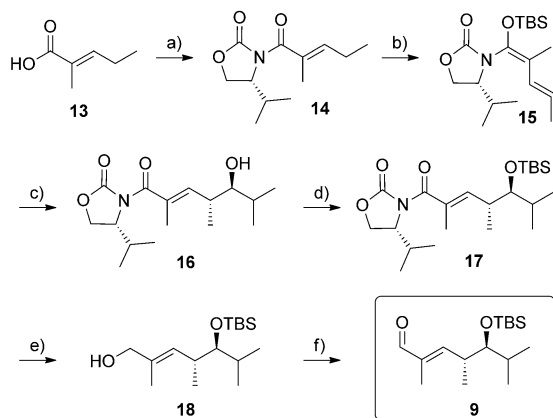
Obwohl die Beständigkeit der Lipomycine gegen Licht und Sauerstoff nach Schabacher und Zeeck größer als bei typischen Polyenen ist,^[1] sollte das Pentaensystem möglichst spät in der Synthese aufgebaut werden. Unsere Strategie sah vor, das Glutamat-Derivat **6** und das difunktionelle Fragment **7**^[16] in einer Silber(I)-vermittelten Kupplung^[17] umzusetzen. Das so erhaltene Amid sollte mit seinen Substituenten an C5' und N1' ein gutes Substrat für eine anschließende Dieckmann-Kondensation darstellen^[18] und den fünfgliedrigen Tetramsäurering aufbauen, wie es ähnlich bereits von Ley und Mitarbeitern^[19] in ihrer Synthese von Fuligorubin (**5**) (Abbildung 1) gelungen ist. Die C8'-Carbonsäure sollte dabei als Methyl ester geschützt werden, um Schwierigkeiten bei der Entschützung sterisch anspruchsvoller Ester wie *tert*-Butyl zu umgehen.^[20] Die gewünschte Cyclisierung in den C4'-Methylester gegenüber dem C8'-Ester sollte dabei durch die Ringgröße kontrolliert ablaufen (fünfgliedrig gegenüber siebengliedrig). Die Bindungen zwischen den Fragmenten **7** und **8**^[21] sowie **8** und **9** sollten durch HWE-Reaktionen aufgebaut werden, da Ley von niedrigen Ausbeuten und *E/Z*-Selektivitäten bei entsprechenden Wittig-Reaktionen berichtet hatte.^[22] Fragment **9** sollte schließlich durch eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR) nach Kobayashi^[23] erhältlich sein.

In synthetischer Richtung ist das „West“-Fragment **6** in wenigen Stufen aus kommerziell erhältlichem H-Glu(OMe)-OMe (**10**) zugänglich (Schema 2). Boc-Schützung, N-Methylierung und anschließende Boc-Entschützung ergeben das gewünschte Derivat **6** in guten Ausbeuten. Die weiteren Fragmente **7** und **8** konnten aus Meldrums Säure (**11**) bzw. Ethyl-4-bromcrotonat (**12**) nach literaturbekannten Prozessen hergestellt werden.^[16,21]

Die Synthese von „Ost“-Fragment **9** wurde mit 2-Methylpent-2-ensäure (**13**) gestartet (Schema 3). Einführung des vom D-Valin stammenden (*R*)-Evans-Auxiliars gelang über das entsprechende Pivaloylanhydrid in guten Ausbeuten. Die anschließende Umsetzung mit Natriumhexamethyldisilylazid



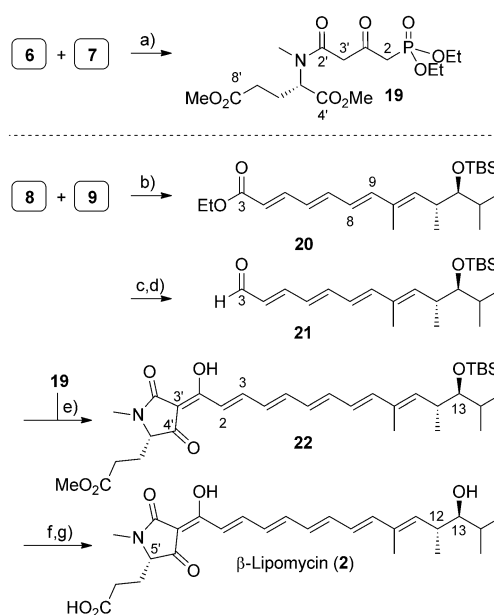
Schema 2. Synthese der Fragmente **6**, **7** und **8**. a) NaHCO_3 , Boc_2O , 100%; b) NaH , MeI , 75%; c) TFA , 100%; d) Bromacetyl bromid, Pyridin; e) *tert*-Butylthiol, 41% über 2 Stufen; f) Na , Diethylphosphit, 55%; g) DiBAL-H , 80%; h) MnO_2 , 77%; i) $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Et}$, Toluol, 35%; j) P(OEt)_3 , lösungsmittelfrei, 75%. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl; TFA = Trifluoressigsäure; DiBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid.



Schema 3. Synthese von Aldehyd **9**. a) (*R*)-Evans-Auxiliar, PivCl , NEt_3 , LiCl , 84%; b) NaHMDS , TBSCl , 96%; c) TiCl_4 , Isobutyraldehyd, 76%, d.r. > 95:5; d) TBSOTf , 2,6-Lutidin, 95%; e) LiBH_4 , MeOH , 77%; f) MnO_2 , 95%. (*R*)-Evans-Auxiliar = (*R*)-4-Isopropylloxazolidin-2-on; PivCl = Trimethylacetylchlorid, HMDS = Hexamethyldisilylamid; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; OTf = Trifluormethylsulfonyl.

(NaHMDS) und TBS-Cl ergab das gewünschte TBS-Ketenacetal hochselektiv in 96% Ausbeute. Es folgte mit der Kobayashi-VMAR der Schlüsselschritt innerhalb der Synthese von Fragment **9**. Mit einem Äquivalent Titanetetrachlorid und frisch destilliertem Isobutyraldehyd konnte der gewünschte Alkohol **16** als einziges Diastereomer in 76% Ausbeute erhalten werden. TBS-Schutz , gefolgt von reduktiver Abspaltung des Auxiliars und allylischer Oxidation mit aktiviertem Mangandioxid ergab schließlich den α/β -ungesättigten Aldehyd **7** in guten Ausbeuten von 70% über drei Stufen.

Nachdem alle Fragmente verfügbar waren, wurden Glutamat-Derivat **6** und der difunktionelle Baustein **7** unter milden Bedingungen silbervermittelt bei Raumtemperatur gekuppelt (Schema 4). Das in 71% Ausbeute erhaltene Amid **19** sollte daraufhin in einer Dieckmann-Reaktion cyclisiert werden, jedoch konnte unter keinen Bedingungen das C3'-C4'-cyclisierte Produkt isoliert werden, vermutlich wegen



Schema 4. Abschluss der Totalsynthese von β -Lipomycin (**2**). a) $\text{Ag}(\text{O}_2\text{CCF}_3)$, NEt_3 , 71%; b) LiHMDS , 82%; c) DiBAL-H , 99%; d) MnO_2 , 95%; e) NaH , **19**; dann **21**, 66%; f) LiOH , MeOH , H_2O , 92%; g) 25% wässr. HF , CH_3CN , 85%.

hoher Wasserlöslichkeit selbst unter sauren Bedingungen. Glücklicherweise konnte das entsprechende Intermediat direkt in situ in einer HWE-Reaktion umgesetzt werden, wenn Aldehyd **21** in die Reaktionsmischung eingebracht wurde. Das Pentaen **22** konnte nach der Dieckmann-HWE-Kaskade in guten Ausbeuten und *E/Z*-Selektivitäten (66%, > 95:5 laut $^1\text{H-NMR}$) erhalten werden.^[24] Der dazu benötigte Aldehyd **21** war über eine Reaktionsfolge zugänglich, die mit einer HWE-Reaktion zwischen Phosphonat **8** und dem aus der VMAR stammenden Aldehyd **9** mit LiHMDS als Base begann. Das erhaltene Tetraen **20** (*E/Z* > 95:5) ist so stabil, dass es säulenchromatographisch gereinigt werden konnte. DiBAL-H -Reduktion ergab den entsprechenden Allylalkohol, der nach Reoxidation mit aktiviertem Mangandioxid schließlich den α/β -ungesättigten Aldehyd **21** ergab. Im Unterschied zu Ester **20** waren diese beiden Substrate deutlich labiler und wurden so schnell wie möglich in die weiteren Transformationen eingesetzt.

Im Anschluss an die Dieckmann-HWE-Kaskade konnte das Tetraamido-Pentaen **22** (wenn die Enol-Doppelbindung nicht als Olefin angesehen wird) glatt mithilfe von wässrigem Lithiumhydroxid verseift werden. Mit der so erhaltenen Carbonsäure war nun die *tert*-Butylsilylether-Spaltung an C13 die einzig verbleibende Transformation, um die Synthese abzuschließen. Leider führten erste Versuche weder mit HF-Pyridin (mit und ohne zusätzlichem Pyridin)^[25] noch mit $\text{Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat}$ (TAS-F , mit und ohne zugegebenes Wasser) zu detektierbarem Umsatz. Obwohl von Entschützungen in ähnlichen Systemen mithilfe von TBAF bei Raumtemperatur berichtet wurde,^[26] konnte in unserem Fall erst bei deutlich erhöhter Temperatur von 60°C ^[27] leichter Umsatz nachgewiesen werden. Da wir unter diesen Bedingungen jedoch eine

Racemisierung des C5'-Stereozentrums befürchteten, wechselten wir zu wässriger Fluss-Säure in Acetonitril.^[28] Diese Bedingungen führten schließlich zu einem glatten Umsatz, sodass der gewünschte Naturstoff β -Lipomycin (**2**) in guten Ausbeuten von 85 % erhalten werden konnte.

Die spektroskopischen Daten der synthetischen Substanz stimmen dabei sowohl mit naturidentischem Material (aus der Hydrolyse von α -Lipomycin) als auch mit synthetischem Material von Hofferberth und Brückner überein, die in einer unabhängigen Synthese die Konfiguration der Lipomycine ebenfalls aufklärten.^[29] Der Wert der optischen Rotation liegt nahe dem Wert von Zeeck und Mitarbeitern^[1] (synthetisch $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -165.0$, $c = 0.02$, MeOH; authentisch $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -176$, $c = 0.09$, MeOH) und zeigt an, dass an der C5'-Position keine Racemisierung aufgetreten ist.

Die Totalsynthese der Polyenoyltetransäure β -Lipomycin (**2**) wurde in einer längsten linearen Sequenz von 12 Stufen mit einer Ausbeute von 17.0 %, ausgehend von kommerziell erhältlichen Verbindungen, erreicht. Die Synthese und die vorangehende Strukturvorhersage gründen einzig auf der biostatistischen Analyse der entsprechenden Ketoreduktase und zeigen die Praktikabilität dieser Methode.

Eingegangen am 12. Februar 2014
Online veröffentlicht am 21. Mai 2014

Stichwörter: Lipomycin · Pentaen ·
Profile-Hidden-Markov-Modell · Strukturaufklärung ·
Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion

- [1] B. Kunze, K. Schabacher, H. Zähler, A. Zeeck, *Arch. Mikrobiol.* **1972**, *86*, 147–174.
- [2] K. Schabacher, A. Zeeck, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2691–2994.
- [3] Eine Übersicht über Tetransäuren: B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981–2001.
- [4] M. J. Nolte, P. S. Steyn, P. L. Wesseis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 1057–1065.
- [5] a) J. Gyimesi, I. Ott, I. Horváth, I. Koczka, K. Magyar, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 277–282; b) G. Horváth, J. Gyimesi, Z. Méhesfalvi-Vajna, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3643–3648.
- [6] a) N. P. Barashkova, Y. D. Shenin, L. G. Myasnikova, *Antibiotiki* **1976**, *21*, 487–491; b) Y. D. Shenin, *Antibiot. Med. Biotechnol.* **1986**, *31*, 835–841.
- [7] I. Casser, B. Steffan, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 586–587; *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 597–598.
- [8] Beispiele: a) D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898–4901; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4985–4988; b) M. Bock, K. Buntin, R. Müller, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2308–2311; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2341–2344; c) D. Menche, F. Arikian, O. Perlova, N. Horstmann, W. Ahlbrecht, S. C. Wenzel, R. Jansen, H. Irschik, R. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14234–14243; d) C. Jahns, T. Hoffmann, S. Müller, K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5239–5243; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5330–5334.
- [9] R. Reid, M. Piagentini, E. Rodriguez, G. Ashley, N. Viswanathan, J. Carney, D. V. Santi, C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Biochemistry* **2003**, *42*, 72–79.
- [10] P. Caffrey, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 654–657.
- [11] a) D. H. Kwan, Y. Sun, F. Schulz, H. Hong, B. Popovic, J. C. C. Sim-Stark, S. F. Haydock, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 1231–1240; b) D. H. Kwan, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.* **2010**, *5*, 829–838.
- [12] Unsere Methodik ist auch für Alkohol-Stereozentren anwendbar: A. Kitsche, M. Kalesse, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 851–861. Für noch nicht charakterisierte Sequenzen ist ein Web-Interface unter <http://glimmer.rstudio.com/kitsche/profileHMM/> verfügbar, mit dem die ScoreDiff-Werte entsprechend dem Profile-HMM errechnet werden können.
- [13] Weitere Details zur Theorie von Profile-HMMs und zu ihrer Anwendung für biologische Sequenzanalysen: a) S. R. Eddy, *Bioinformatics* **1998**, *14*, 755–763; b) N. E. Davey, R. J. Edwards, D. C. Shields, *BMC Bioinf.* **2010**, *11*, 14.
- [14] C. Bihlmaier, E. Welle, C. Hofmann, K. Welzel, A. Vente, E. Breitling, M. Müller, S. Glaser, A. Bechthold, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 2113–2121.
- [15] Der Viterby-Wert ist das Ergebnis des wahrscheinlichsten Alignment-Pfads einer KR-Sequenz zu einem Profile-HMM. Aus diesen Viterby-Werten lässt sich der „log-difference-of-odds“-Score (ScoreDiff) errechnen, um zwischen D- und L-Serie unterscheiden zu können. Negative Werte bedeuten L, positive Werte sagen D-Konfiguration voraus. Hohe Abweichungen von null (> 15) zeigen eine sichere Vorhersage an. Für Details siehe Lit. [12].
- [16] S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 345–346.
- [17] S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3019–3020.
- [18] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850–854.
- [19] a) S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5829–5832; b) S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145–1174.
- [20] In der Ley-Gruppe wurde von Racemisierung bei stark basischen Bedingungen und erhöhter Temperatur berichtet; siehe Lit. [19b].
- [21] a) M. Kinoshita, H. Takami, M. Taniguchi, T. Tamai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2151–2161; b) G. Wang, Z. Huang, E.-I. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3220–3223.
- [22] Eine nachträgliche Isomerisierung zum gewünschten E-Produkt war jedoch mithilfe einer katalytischen Menge Iod möglich; siehe Lit. [19b].
- [23] S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604–13605.
- [24] Ein ähnlicher Dieckmann-HWE-Prozess wurde in der Synthese von Streptolydigin präsentiert: S. V. Pronin, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14394–14396.
- [25] O. Hartmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3064–3067.
- [26] a) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 733–740; b) K. A. Scheidt, T. D. Bannister, A. Tasaka, M. D. Wendt, B. M. Savall, G. J. Fegley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981–6990.
- [27] J. Hoecker, K. Gademann, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 670–673.
- [28] A. B. Smith III, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, J. J.-W. Duan, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, P. Grant Spoor, B. A. Salvatore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10478–10486.
- [29] M. L. Hofferberth, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, DOI: 10.1002/ange.201402255; *Angew. Chem.* **2014**, *53*, DOI: 10.1002/anie.201402255.