

Totalsynthese von Nosiheptid

K. Philip Wojtas, Matthias Riedrich, Jin-Yong Lu, Philipp Winter, Thomas Winkler,
Sophia Walter und Hans-Dieter Arndt*

Abstract: Eine Totalsynthese des bismakrocyclischen Thiopeptidantibiotikums Nosiheptid gelang durch den Aufbau einer voll funktionalisierten linearen Vorstufe und konsekutive Makrocyclisierungen. Schlüsselmerkmale waren eine kritische Makrothiolactonisierung und eine milde Entschützungsstrategie für den 3-Hydroxypyridin-Kern. Der Naturstoff war mit isoliertem authentischem Material im Hinblick auf spektroskopische Daten und antimikrobielle Aktivität identisch.

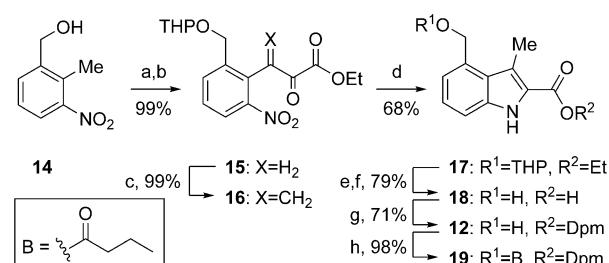
Thiopeptidantibiotika sind hochpotente, strukturell komplexe Sekundärmetaboliten aus Bodenbakterien (*Actinomyceten*).^[1] Sie werden durch ribosomale Peptidbiosynthese gebildet.^[2] Für verschiedene monomakrocyclische Thiopeptidnaturstoffe wurden Totalsynthesen beschrieben,^[3] sowie auch für die bismakrocyclischen Thiopeptide Thiomacrolide^[4] und dessen nahen Verwandten Siomycin.^[5] Andere bismakrocyclische Thiopeptidantibiotika blieben eine Herausforderung, besonders die hoch aktiven Gerüste der „Klasse e“,^[1] etwa Nosiheptid (**1**), Nocathiacin (**2–5**) und Glycothiohexid (**6**, Abbildung 1). Nosiheptid (**1**) enthält einen ungewöhnlichen 3-Hydroxypyridin-Kern, verschieden substituierte Thiazole, ein sterisch gehindertes aromatisches B-Ring-Thiolacton und einen Indolylmethylester, die alle in ein makrobicyclisches Gerüst eingebettet sind, das eine abgehende Seitenkette mit einer Dehydroaminosäure trägt. Die weiteren Vertreter **2–6** weisen zusätzliche transannulare Brücken über den Ring B sowie oxidative Modifizierungen, Methylierungen und Glycosidierungen auf. In den Nocathiacinen ist offensichtlich ein Cysteinrest gegen Serin ausgetauscht, wie das schwefelfreie Makrolacton des B-Rings anzeigt.

Nosiheptid (**1**) kann als struktureller Prototyp der Klasse-e-Thiopeptidantibiotika aufgefasst werden.^[6] Es übt außergewöhnlich starke antibiotische Aktivität in vitro und im Mausmodell gegen kritische Gram-positive Keime aus, etwa gegen MRSA, VRE oder *Clostridium difficile*.^[6c] Hauptsächlich wegen seiner ungünstigen physikochemischen Eigenschaften wird es bislang nur in der Nutztierhaltung eingesetzt, vorrangig in Tierfuttermitteln.^[7] Frühere Synthesearbeiten zu Nosiheptid konzentrierten sich auf Bausteine und die Entwicklung von Synthesemethoden.^[8] In Modellstudien wurden die A-^[9] und B-Ring-Systeme^[10] aufgebaut. Wir be-

richten hier über eine erfolgreiche Totalsynthese von Nosiheptid, die mittels einer doppelten Makrocyclisierung einer voll funktionalisierten linearen Vorstufe gelang.

Beim Entwurf einer Synthese von Nosiheptid schienen das elektrophile Dehydroalanin (DHA) und Thiolvorstufen des potentiell labilen Thioesters nicht kompatibel (Abbildung 1). Daher wurde der DHA-Rest zunächst als geschütztes Serinderivat maskiert (a). Der Thioester wurde dann auf eine ω -Mercaptosäure mit säurelabilem Schutz (Dpm, Tr) zurückgeführt (b). Weitere Zerlegungen strategischer Amidbindungen (c/d) ergaben die Fragmente **7** und **8**, die passende orthogonale Schutzgruppensätze tragen – geleitet von der erfolgreichen Makrolactamisierung zum A-Ring-Modell.^[9] Da Veresterungen auf späten Stufen problematisch gewesen waren,^[9] schien es sinnvoll, den Indolester früh in das Fragment **7** einzuführen. Während die Synthese des nötigen Hydroxypyridin-Fragments **8** bekannt war,^[9b] musste das Fragment **7** aus einem Thiazolpeptid (**9–11**), Hydroxymethylindol **12** und γ -Lactam **13** aufgebaut werden.

Zunächst wurde das Indolderivat **12** aus 3-Nitro-2-methylbenzylalkohol (**14**) hergestellt (Schema 1), der O-THP-geschützt und mit Diethyloxalat C-acyliert^[11] wurde, um so den α -Ketoester **15** zu erhalten (99% Ausbeute, zwei Stufen). Methenylierung^[12] ergab das Nitroarylenon **16** (99%), das reduktiv direkt in das Indol **17** überführt wurde. Die Teilreduktion zum *N*-Hydroxyindol^[13] konnte durch optimierte Hydrierbedingungen unterdrückt werden. Der Ethylester wurde dann gegen eine säurelabile Dpm-Gruppe getauscht (\rightarrow **18** \rightarrow **12**, 56%).^[9b] Zur Erprobung der Stabilität der Ester von **12**, und um geeignete Entschützungsbedingungen zu finden, wurde der Buttersäureester **19** untersucht (Schema 1).



Schema 1. Synthese des Indols **12**. Reagenzien und Bedingungen:

- a) Dihydropyran (2 Äquiv.), PPTS (0.1 Äquiv.), 1,2-Dichlorethan, 20 °C, 18 h; b) NaH (3 Äquiv.), Diethyloxalat (6 Äquiv.), DMF, 0 °C \rightarrow 20 °C, 18 h; c) Dimethylmethyleniminiumchlorid (3 Äquiv.), NEt₃ (3 Äquiv.), 20 °C, 13 h; d) kat. 10 % Pd/C (10 Gew.-%), 1–4 bar H₂, 4 Å Molsieb (20 Gew.-%), THF/iPrOH (1:1), 18 h; e) wässr. NaOH (2.5 M, 3 Äquiv.), EtOH, Rückfluss, 30 min; f) AcOH (70%), 20 °C, 18 h; g) Diphenyl-diazomethan, kat. TFA, THF, 60 °C, 3 h; h) Buttersäureanhydrid (2 Äquiv.), EtN/Pr₂ (4 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), THF, 0 °C \rightarrow 20 °C, 13 h.

[*] Dipl.-Chem. K. P. Wojtas, Dr. M. Riedrich, Dr. J.-Y. Lu, Dr. P. Winter, M. Sc. T. Winkler, M. Sc. S. Walter, Prof. Dr. H.-D. Arndt Friedrich-Schiller-Universität Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie Humboldtstraße 10, 07743 Jena (Deutschland)
E-Mail: hd.arndt@uni-jena.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201603140> zu finden.

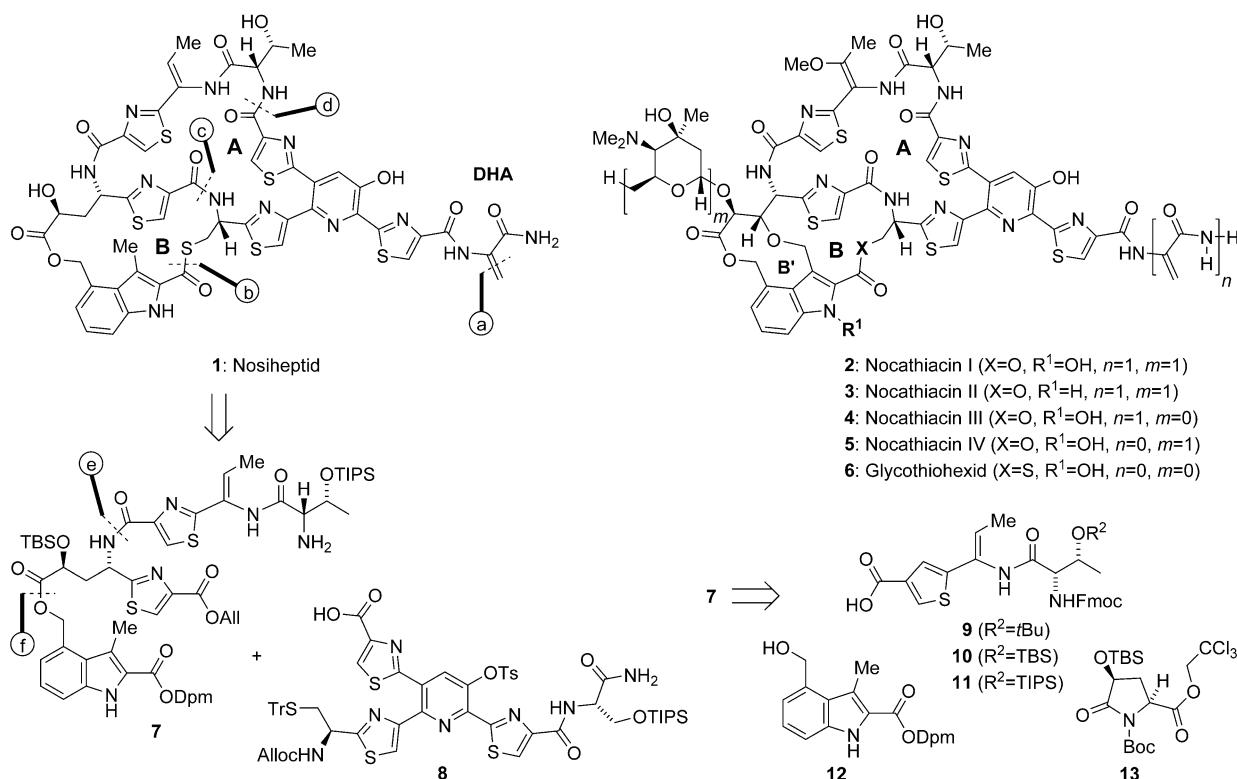
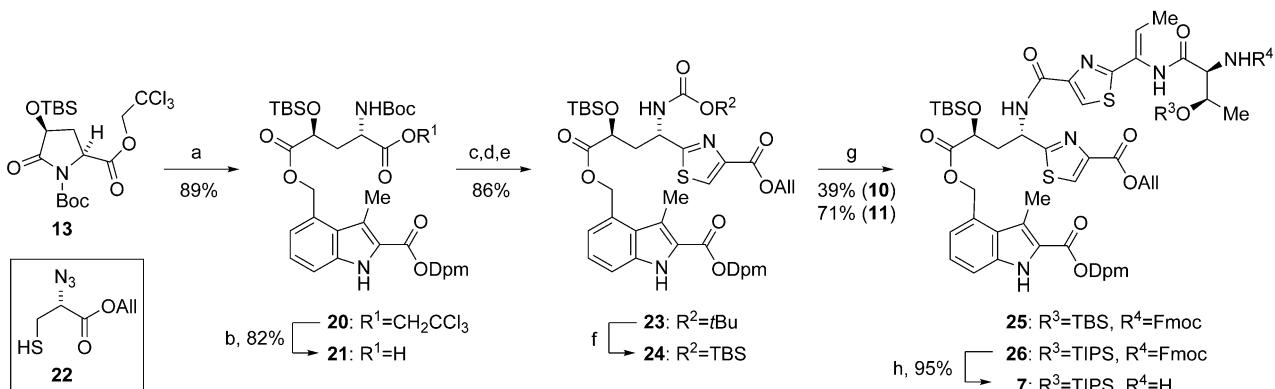


Abbildung 1. Strukturformeln von Thiopeptidnaturstoffen der Klasse e sowie die retrosynthetische Zerlegung von Nosiheptid. Abkürzungen: All = Allyl, Alloc = Allyloxycarbonyl, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMAP = Dimethylaminopyridin, Dpm = Diphenylmethyl, Fmoc = Fluorenylmethyloxycarbonyl, HATU = O-(7'-Azabenzotriazol-1'-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, PPTS = Pyridinium-4-methylphenylsulfonat, PyAOP = (7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tritypyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, PyDOP = (3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)oxytritypyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl, Tr = Triphenylmethyl, Ts = 4-Methylphenylsulfonyl.

Unter Standardbedingungen (TFA in CH₂Cl₂) wurden in der Tat unselektive Spaltungen und stetiger Verlust von Butyrat sogar bei niedrigen Säurekonzentrationen (1% TFA) beobachtet. Durch Einsatz von BF₃ in AcOH^[14] oder durch Puffern von TFA in Anisol als Lösungsmittel^[15] gelang aber die selektive Entfernung der Dpm-Gruppe.

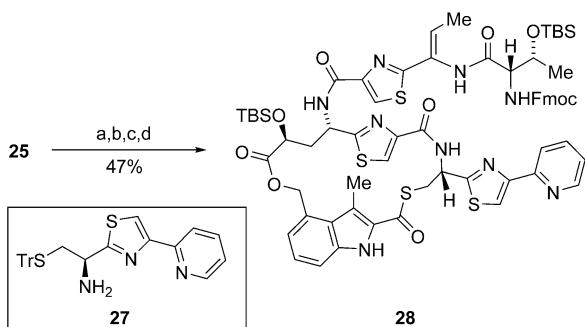
Um das Indol in die Nosiheptid-Struktur einzubringen, wurde Alkohol **12** mit dem aktivierten Lactam **13**^[9] unter sorgfältig kontrollierten basischen Bedingungen acyliert (89%, Schema 2). Der Tce-Ester **20** wurde reduktiv entschützt (82 % Ausbeute), die resultierende Säure **21** mit dem Azidothiol **22** verlängert und mittels Aza-Wittig-Ringschluss



Schema 2. Synthese des Indol-Thiazolbausteins. Reagenzien und Bedingungen: a) **12** (0.5 Äquiv.), NaH (1.25 Äquiv.), THF, -78 °C, 2 h (98% b.r.s.m.); b) Zn (36 Äquiv.), 1 M KH₂PO₄, THF, 45 °C, Ultraschallbehandlung, 10 h (95 % b.r.s.m.); c) **22** (1.5 Äquiv.), PyAOP (1.2 Äquiv.), EtNiPr₂ (2.5 Äquiv.), 0 °C → 20 °C, 3 h; d) PPh₃ (1.5 Äquiv.), THF, -20 °C → 20 °C, 2 h; dann 40 °C, 14 h; e) DBU (2.1 Äquiv.), BrCCl₃, (1.05 Äquiv.), CH₂Cl₂, -20 °C, 1 h; f) TBSOTf (11 Äquiv.), 2,6-Lutidin (22 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → 20 °C; g) **10** oder **11** (1 Äquiv.), HATU (1.4 Äquiv.), HOAt (6.5 Äquiv.), NaHCO₃ (3 Äquiv.), THF, 0 °C → 20 °C, 48 h; h) DBU (5 % in CH₂Cl₂), -20 °C, 5 min. b.r.s.m.: bezogen auf zurückgewonnenes Startmaterial.

und Thiazolinoxidation in das Thiazol **23** überführt (86%).^[16] Die Freisetzung der Aminogruppe in **23** erwies sich wegen der Säurelabilität des Indolyesters und der Neigung zur Bildung eines γ -Butyrolactams als schwierig. Die chemoselektive Umwandlung der Boc-Gruppe in ein Silylcarbamat gelang jedoch mit TBSOTf.^[17] Wir fanden, dass das TBS-Carbamat **24** durch Einsatz von HATU/HOAt und festem NaHCO₃ direkt mit den Thiazolsäuren **10** oder **11** (siehe die Hintergrundinformationen) verknüpft werden konnte, wobei offensichtlich das Amin aus dem TBS-Carbamat *in situ* freigesetzt werden kann. Kupplungsprodukte konnten so in guten Ausbeuten erhalten werden (39–71%). Interessanterweise fanden wir, dass Silyl-geschützte Threoninreste eine Neigung zur *E/Z*-Isomerisierung der Enamin-Doppelbindung unter basischen Bedingungen hervorriefen, während das *N*-Acyl-enamin in Bausteinen mit *t*Bu-Schutzgruppe inert geblieben war.^[9] Diese Eigenschaft trat mit wachsendem Raumspruch verstärkt hervor (TIPS > TBS > *t*Bu). Ein Überschuss von DBU bei niedriger Temperatur erwies sich zur sauberen Fmoc-Spaltung als am besten geeignet (\rightarrow **7**, 95%).

Der Schluss des B-Rings wurde dann durch Pd-vermittelte Deallylierung^[18] von Ester **25** erprobt (Schema 3). Kupplung des Amins **27** mit der so erhaltenen Säure ergab ein Amid, das Tr- und Dpm-entschützt werden musste. Unter sauren Bedingungen zeigten sich wieder teilweise Spaltung des Indolyesters und/oder Verlust von TBS-Gruppen. Mit TFA in Anisol allerdings konnte eine glatte Umsetzung zur ω -Mercaptosäure erreicht werden, die anschließend zum Thiolacton **28** in 66% Ausbeute cyclisiert wurde. Diese Experimente sicherten die Schutzgruppenstrategie ab und wiesen den Weg zum Syntheseabschluss. Dabei fiel auch auf, dass die TBS-Gruppe am Threoninrest recht labil gegen Säure und Fluorid war, sodass im Fortgang die stabilere TIPS-Gruppe eingesetzt wurde.



Schema 3. Synthese einer vollständigen B-Ring-Modellverbindung. Reagenzien und Bedingungen: a) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (20 Mol-%), PhSiH₃ (8.6 Äquiv.), THF, 0°C, 20 min, 93%; b) PyBOP (2.1 Äquiv.), EtNiPr₂ (2.5 Äquiv.), **27** (1.5 Äquiv.), DMF, 0°C → 20°C, 16 h, 77%; c) Anisol/TFA/Et₃SiH (8:5:4), -25°C → 0°C, 24 h; d) PyAOP (1.2 Äquiv.), EtNiPr₂ (2.2 Äquiv.), THF, 0°C, 15 min, 20°C, 1 h, 66%.

Amin **7** musste nun mit Säure **8** zur vollständigen linearen Vorstufe verknüpft werden (Schema 4). Während dieser Experimente fanden wir, dass die Ts-Gruppe am Hydroxypyridin teilweise gespalten wurde, wenn HOBr oder HOAt im Überschuss vorlagen. Nach einer Untersuchung verschiede-

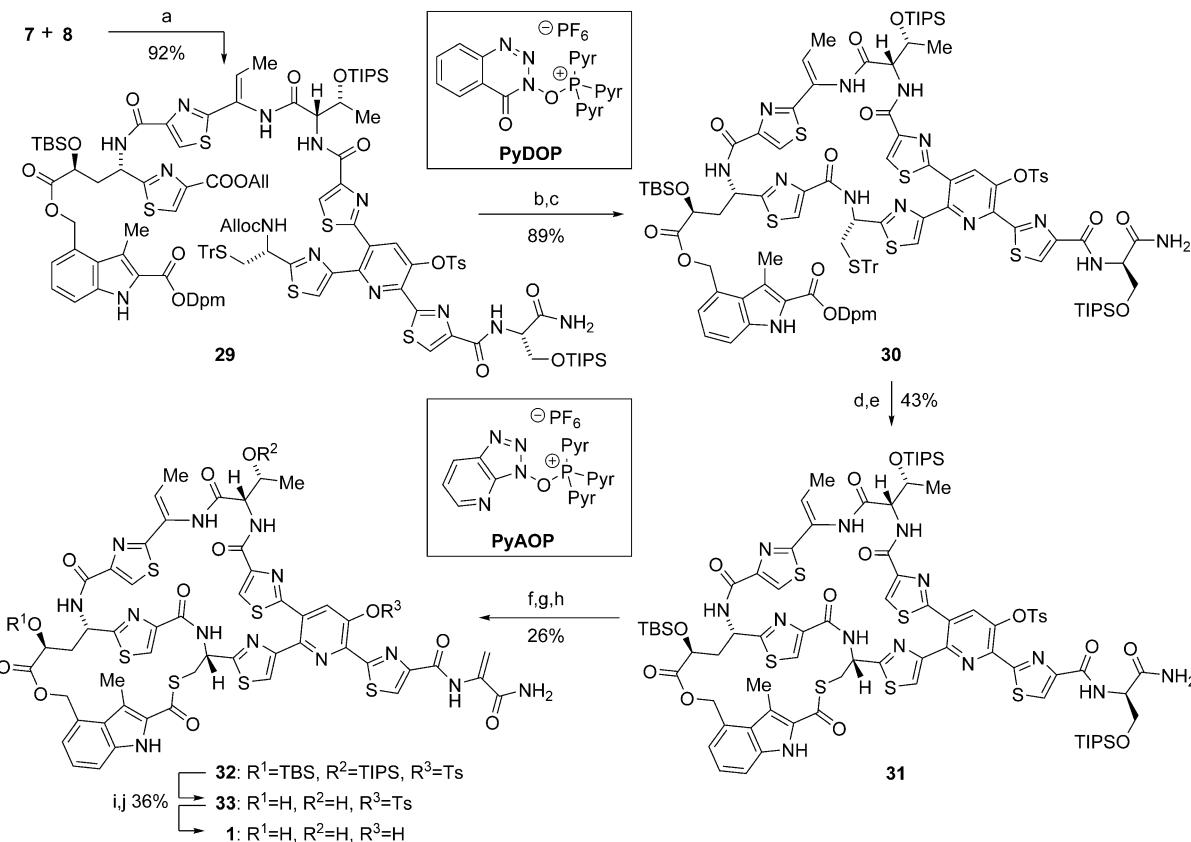
ner Kupplungsreagenzien erreichten wir mit PyDOP^[19] glatten Umsatz und hervorragende Kupplungsausbeuten (93%). Die Pd-vermittelten Alloc- und Allyl-Entschützungen und der folgende Ringschluss des A-Rings mit HATU unter Verdünnungsbedingungen gelangen erfolgreich. Das Substrat **30** wurde unter den zuvor etablierten Bedingungen sauber S-detryliert und *O*-Dpm-entschützt. Das anellierte B-Ring-Makrothiolacton konnte dann mit PyAOP in THF gebildet werden (\rightarrow **31**, 43%).

Um den terminalen DHA-Rest bilden zu können, wurde der primäre TIPS-Ether am Gerüst **31** mit wässriger HF selektiv entfernt. Zur Dehydratisierung des terminalen Serinamids wurde eine Vielzahl von Bedingungen und Reagenzien erprobt (z.B. TsCl/DMAP, Tf₂O, PPh₃/CCl₄, Cu¹Cl/EDCI), um eine Eliminierung auszulösen. Oftmals wurde aber begleitend Dehydratisierung des Amids (d.h. Nitrilbildung) festgestellt, ebenso Ts-Entschützung oder Umfunktionalisierung des 3-Hydroxypyridins. Erfreulicherweise konnte mit MsCl und 2,6-Lutidin eine selektive *O*-Sulfonylierung der monodesilylierten Verbindung erreicht werden. Sorgfältig kontrollierte Behandlung mit DBU induzierte dann die Eliminierung zum gewünschten DHA-Rest (\rightarrow **32**, ca. 70%, 35% nach präparativer HPLC). Die weitere Desilylierung gelang dann mit Et₃N-3HF. Die abschließende Spaltung der *O*-Ts-Gruppe wurde erreicht, indem Sulfonat **33** einer Lösung von HOBT in DMF in Gegenwart von Base ausgesetzt wurde. Bemerkenswerterweise ließ sich so die Ts-Gruppe sauber entfernen, ohne die Thioesterbindung zu beeinträchtigen. Das synthetische Nosipeptid (**1**) konnte schließlich durch präparative Dünnenschichtchromatographie (ca. 65%) gefolgt von präparativer HPLC gereinigt werden (36% Ausbeute, zwei Stufen).

Während Massenspektrometrie und optische Drehung des Endprodukts **1** strukturelle Identität mit dem Naturstoff nahelegten, erwiesen sich NMR-Spektren als abhängig von Lösungsmittelgemisch, Wassergehalt und pH. Um Unklarheiten auszuräumen, wurde ein direkter Vergleich mit Originalsubstanz vollzogen. Zu diesem Zweck wurde der Naturstoff aus einem Nosipeptid-haltigen Futtermittelzusatz („1% Premix“) unter Anlehnung an Literaturvorschriften isoliert.^[20] Der Vergleich von HPLC-, NMR- und LC-MS-Daten der synthetischen Verbindung **1** mit dem so erhaltenen Material bestätigten eindeutig die strukturelle Identität (für Details siehe die Hintergrundinformationen).

Weiterhin zeigte eine erste Auswertung von Hemmhof-Tests, dass das isolierte und das synthetische Material das Wachstum von *Streptomyces coelicolor* in vergleichbarer Weise behinderten, jeweils mit einer scheinbaren minimalen Hemmkonzentration (MIC) von 0.3 μ M (siehe die Hintergrundinformationen). Diese funktionelle Identität zeigt die antibakterielle Potenz von Nosipeptid auch gegen Bodenbakterien – sehr enge Verwandte und Begleiter des Produzenten *S. actuosus*. Überraschenderweise wird die *O*-Tosylierung des Hydroxypyridinkerns nicht toleriert, da die Verbindung **33** keine merkliche antibakterielle Aktivität zeigte. Diese Ergebnisse werden zurzeit in Untersuchungen mit pathogenen Erregern weiter verfolgt.

Zusammenfassend konnte eine umsetzbare Totalsynthese des bismakrocyclischen Thiopeptidantibiotikums Nosipeptid



Schema 4. Syntheseabschluss. Reagenzien und Bedingungen: a) PyDOP (2 Äquiv.), EtNiPr₂ (2.2 Äquiv.), THF, 0°C, 15 min, 20°C, 2 h; b) [Pd(PPh₃)₄] (20 Mol-%), PhSiH₃ (20 Äquiv.), THF, 0°C, 30 min; c) HATU (5 Äquiv.), EtNiPr₂ (30 Äquiv.), THF, 0°C, 15 h; d) Anisole/TFA/Et₃SiH (8:5:4), -20°C, 30 min; dann 0°C, 4 h; e) PyAOP (1.2 Äquiv.), EtNiPr₂ (2.3 Äquiv.), THF, 0°C, 15 min, dann 20°C, 15 h; f) CH₃CN/konz. HF (24:1), 0°C, 25 h, 75% (90% b.r.s.m.); g) Methylsulfonylchlorid (100 Äquiv.), 2,6-Lutidin/CH₂Cl₂ (1:10), 0°C → 20°C, 0.5 h; h) DBU (2% in CH₂Cl₂), -78°C → -35°C, 4.5 h (zwei Stufen, 35%); i) Et₃N × 3HF/THF (1:9), 0°C → 20°C, 27 h; j) HOEt (10 Äquiv.), EtNiPr₂ (7 Äquiv.), DMF, 0°C → 20°C, 1.5 h. Pyr = Pyrrolidin-1-yl.

entwickelt werden, die einen Zugang zur ungewöhnlichen Klasse e der Thiopeptidgerüste eröffnet. Besondere Merkmale dabei waren eine optimierte Zusammensetzung der Makrocyclisierungsvorstufe und eine fortgeschrittene Schutzgruppenstrategie, die an die besondere Labilität der Nosipeptid-Struktur angepasst wurde. Da diese Synthese den Austausch von Bausteinen zulässt, erwarten wir, dass so in Zukunft eine weitergehende chemisch-biologische Profilierung dieses potenteren und strukturell ungewöhnlichen Antibiotikums durch chemische Synthese ermöglicht wird.

Danksagung

Teile dieser Arbeit wurden von der DFG (SFB1127), der „Jena School of Microbial Communication“ (JSMC) und dem TMWWWDG unterstützt (Zuwendung Nr. 43-5572-321-12040-12). Wir danken Andrea Schramm für Unterstützung und der NMR-Plattform Jena (Dr. Peter Bellstedt) für hervorragenden Service.

Stichwörter: Antibiotika · Heterocyclen · Makrocyclen · Peptide · Totalsynthesen

Zitierweise: Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 9772–9776
Angew. Chem. **2016**, *128*, 9924–9928

- [1] M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714.
- [2] a) H.-D. Arndt, S. Schoof, J.-Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6770–6773; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6900–6904; b) Q. Zhang, W. Liu, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 218–226.
- [3] Übersichtsartikel: a) R. A. Hughes, C. J. Moody, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930–7954; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8076–8101; b) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660–719; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 670–732; Totalsynthesen nach 2009, *Micrococcin P1*; c) D. Lefranc, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198–4201; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4262–4265; *Amythiamycin*; d) C. Ammer, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14083–14093; *Thiocillin 1*; e) V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5900–5904; *Baringolin*; f) X. Just-Baringo, P. Bruno, L. K. Ottesen, L. M. Cañedo, F. Albericio, M. Álvarez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7818–7821; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7972–7975.
- [4] a) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5087–5092; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5197–5202; b) K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, S. H. Lee, A. A. Estrada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5092–5097; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5202–5207.

- [5] a) T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 984–1012; b) T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1013–1025.
- [6] a) T. Tanaka, T. Endo, A. Shimazu, R. Yoshida, Y. Suzuki, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 231–237; b) C. Pascard, A. Ducruix, J. Lunel, T. Prangé, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6418–6423; c) N. M. Haste, W. Thienphrapa, D. N. Tran, S. Lösgen, P. Sun, S.-J. Nam, P. R. Jensen, W. Fenical, G. Sakoulas, V. Nizet, M. E. Hensler, *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 593–598.
- [7] F. Benazet, J. R. Cartier, *Poult. Sci.* **1980**, *59*, 1405–1415.
- [8] a) M. Iwakawa, Y. Kobayashi, S. Ikuta, J. Yoshimura, *Chem. Lett.* **1982**, 1975–1978; b) K. Körber-Plé, G. Massiot, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1309–1315; c) K. Umemura, T. Tate, M. Yamaura, J. Yoshimura, Y. Yonezawa, C.-g. Shin, *Synthesis* **1995**, 1423–1426; d) C.-g. Shin, Y. Yamada, K. Hayashi, Y. Yonezawa, K. Umemura, T. Tanji, J. Yoshimura, *Heterocycles* **1996**, *43*, 891–898; e) K. Umemura, H. Noda, J. Yoshimura, A. Konn, Y. Yonezawa, C.-g. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3539–3542; f) D. J. Bentley, J. Fairhurst, P. T. Gallagher, A. K. Manteuffel, C. J. Moody, J. L. Pinder, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 701–708; g) Y. Yonezawa, A. Konn, C. G. Shin, *Heterocycles* **2004**, *63*, 2735–2746; h) T. Belhadj, A. Nowicki, C. J. Moody, *Synlett* **2006**, 3033–3036.
- [9] a) J.-Y. Lu, M. Riedrich, M. Mikyna, H.-D. Arndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8137–8140; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8281–8284; b) J.-Y. Lu, M. Riedrich, K. P. Wojtas, H.-D. Arndt, *Synthesis* **2013**, 1300–1311.
- [10] M. C. Kimber, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2008**, 591–593.
- [11] A. Reissert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1030–1051; N. W. Noland, F. J. Baude, *Org. Synth.* **1963**, *43*, 40.
- [12] a) J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 330–331; *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 355–357; b) G. Kinast, L. Tietze, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 239–240; *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 261–262.
- [13] K. C. Nicolaou, S. H. Lee, A. A. Estrada, M. Zak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3736–3740; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3802–3806.
- [14] R. G. Hiskey, E. L. Smithwick, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 437–441.
- [15] a) E. F. De Medeiros, J. M. Herbert, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2725–2730; b) K. Biggadike, D. C. Humber, B. Laundon, A. G. Long, M. V. J. Ramsay, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2025–2031.
- [16] a) M. Riedrich, S. D. Harkal, H.-D. Arndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2701–2703; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2755–2758; b) P. Loos, M. Riedrich, H.-D. Arndt, *Chem. Commun.* **2009**, 1900–1902.
- [17] a) M. Sakaitani, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5543–5546; b) M. Sakaitani, Y. Ohfune, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870–876.
- [18] M. Dessolin, M. Guillerez, N. Thieriet, F. Guibe, A. Loffet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5741–5744.
- [19] a) T. Hoeeg-Jensen, C. E. Olsen, A. Holm, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1257–1263; b) L. A. Carpino, J. Xia, A. El-Faham, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 54–61.
- [20] a) F. Benazet, M. Cartier, J. Florent, C. Godard, G. Jung, J. Lunel, D. Mancy, C. Pascal, J. Renaut, P. Tarridec, J. Theilleux, R. Tissier, M. Dubost, L. Ninet, *Experientia* **1980**, *36*, 414–416; b) D. R. Houck, L. C. Chen, P. J. Keller, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5800–5806; c) 1% Nosiheptid Premix wurde von BOC Sciences, New York, USA, bezogen; d) T. Winkler, K. P. Wojtas, unveröffentlichte Ergebnisse.

Eingegangen am 30. März 2016
Online veröffentlicht am 27. Juni 2016