

Naturstoffsynthese

Totalsynthese von Thiamyxin A–C und Thiamyxin E, potente RNA-Virus inhibierende (Cyclo)depsipeptide

Kevin Bauer und Uli Kazmaier*

Professor Manfred T. Reetz zum 80. Geburtstag gewidmet

Abstract: Wir präsentieren die erste Totalsynthese der Thiamyxine A–C und des jetzt vollständig charakterisierten Thiamyxins E, einer interessanten Klasse thiazol- und thiazolinreicher Depsipeptide mit vielfältiger antiviraler Aktivität. Die Synthese zeichnet sich aus durch einen parallelen Ringschluss zu zwei Methylthiazolin-Einheiten unter geringer Epimerisierung des sehr labilen benachbarten stereogenen Zentrums. Des Weiteren wird die dreistufige Synthese einer ungewöhnlichen Hydroxysäure sowie die oxidationsfreie Eliminierung eines Phenylselenids zum Dehydroalanin gezeigt. Die Ausnutzung des säurelabilen Stereozentrums am Isoleucin-Rest und die erneute Öffnung der Makrolactone ermöglichen den Zugang zu den vier Thiamyxinen in guten Ausbeuten und Diastereomenverhältnissen aus einem einzigen Vorläufer. Durch die modular gestaltete Totalsynthese sind weitere Bioaktivitätstests und die Erforschung eines Pharmakophors über die Synthese weiterer Derivate möglich.

Viele thiazol- und thiazolinhaltige Naturstoffe wie Thianga-zol,^[1] Didehydromirabazol,^[2] Baringolin,^[3] und Apratoxin^[4] sind aufgrund ihrer bemerkenswerten tumorselektiven Cyto-toxizität, antibiotischen und/oder antiviralen Aktivitäten, von hohem biologischen und synthetischen Interesse. Die kürzlich vorgestellten^[5] Thiamyxine stellen eine neue Grup-pe von thiazol-/thiazolinreichen Naturstoffen dar, die von Müller et al. aus einem Myxobakterienstamm (MCy9487) der Familie der *Myxococcaceae* isoliert wurden.^[6]

Diese Depsipeptide kommen sowohl in einer makrocyc-lischen Form (Thiamyxin A und B) als auch in einer offenkettigen Form als Hydroxysäure (Thiamyxin C) oder Glycerinester (Thiamyxin D) vor (Abbildung 1). Die beiden letztgenannten sind vermutlich Nebenprodukte des Cyclisie-rungsprozesses und werden als untrennbare Diastereome-

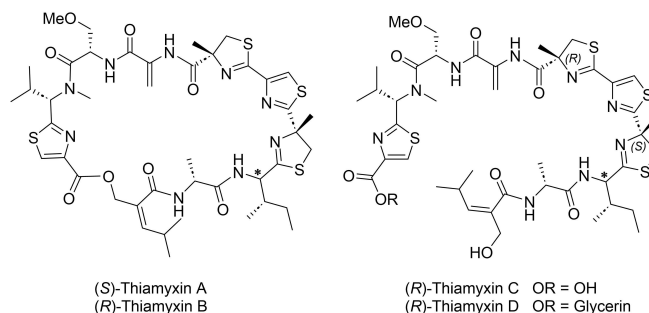


Abbildung 1. Thiamyxine isoliert aus MCy9487.

rengemische isoliert, die sich nur am Isoleucin- α -Zen-trum (*) unterscheiden.^[6]

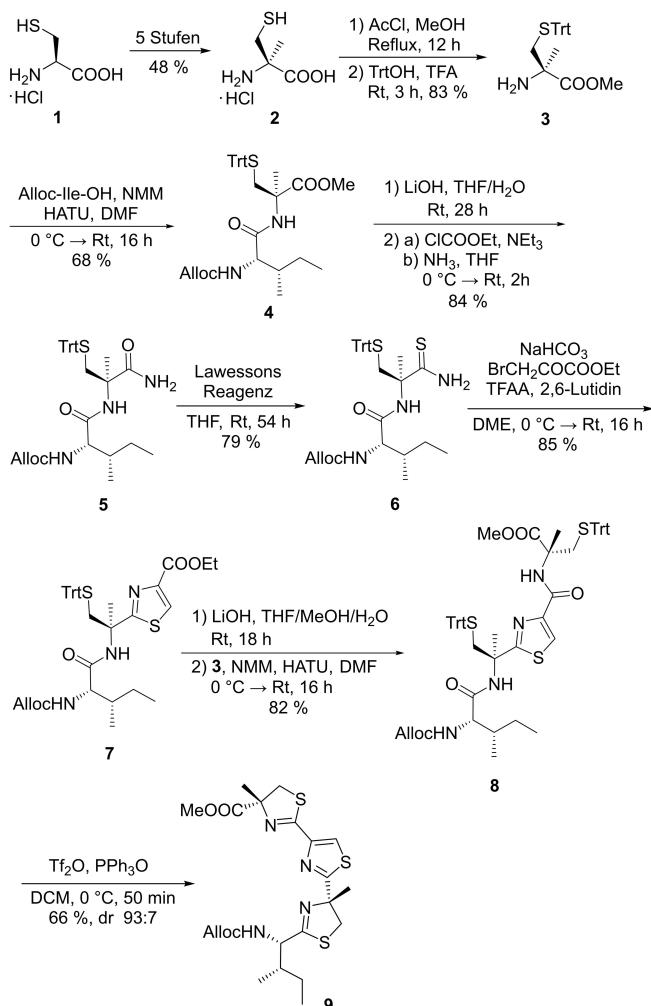
Das für die Biosynthese verantwortliche Polyketid-Synt-hase (PKS)/Nicht-Ribosomale-Peptid-Synthase (NRPS) Hy-brid-Gen-cluster enthält zwei Epimerisierungsdomänen – eine im Alanin- und eine im Isoleucin-inkorporierenden Modul. Die höhere Produktionsrate und der *D-allo*-Isoleu-cin-Rest zeigen, dass Thiamyxin B das Hauptprodukt des biosynthetischen Genclusters ist. Die Thiamyxine zeigen eine interessante Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren (humanpathogenes Corona-, Dengue- und Zika-Virus) mit hohen nanomolaren oder niedrigen mikromolaren IC₅₀-Wer-ten. Da der IC₅₀-Wert der cytotoxischen Aktivität im Ver-gleich zur antiviralen Aktivität fünfmal höher ist, deutet dies auf einen unterschiedlichen Wirkmechanismus hin. Eine Totalsynthese dieser Naturstoffe könnte Derivatisierungs-optionen für die Untersuchung von Biosynthesewegen, Wirkmechanismen und Pharmakophoren ermöglichen und letztlich erhebliche Mengen an Material für Bioaktivitäts-tests liefern, um die geringen Produktionsraten von MCy9487 zu kompensieren. Der anspruchsvollste Teil der Synthese ist das Thiazolin-Thiazol-Thiazolin-Fragment mit einem labilen Stereozentrum am benachbarten Isoleucin. Eine Epimerisierung an dieser Stelle gilt es zu vermeiden, da die Diastereomere von Thiamyxin C wahrscheinlich nicht getrennt werden können.^[6]

Die interessanten biologischen Aktivitäten dieser Ver-bindungsklasse und unser Interesse an der Totalsynthese von peptidischen Naturstoffen^[7] haben uns dazu veranlasst, ein Syntheseprotokoll zu entwickeln, das, unter Ausnutzung der konfigurativen Labilität des Isoleucin α -Zentrums (*), einen Zugang zur gesamten Thiamyxin-Familie ermöglicht.

[*] K. Bauer, Prof. Dr. U. Kazmaier
Organische Chemie I, Universität des Saarlandes
Campus C4.2, 66123 Saarbrücken (Deutschland)
E-mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de

© 2023 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Be-dingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial Li-cense, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

Die Synthese beginnt mit dem Aufbau des Thiazolin-Thiazol-Thiazolin-Bausteins (Schema 1). Als erstes wurde α -Methylcystein **2** aus Cystein **1** nach einem Protokoll von Pattenden et al.^[8] dargestellt. Eine sich anschließende Veresterung, gefolgt von einer Tritylierung unter sauren Bedingungen,^[9] lieferte das geschützte α -Methylcystein **3** in guter Ausbeute. Die Peptidknüpfung mit *N*-Allyloxycarbonyl (Alloc)-geschütztem Isoleucin unter Standardknüpfungsbedingungen mit HATU (1-[Bis(dimethylamin)methylen]-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid-hexafluorophosphat) in DMF lieferte Dipeptid **4**. Anstelle des sehr teuren *D*-Allo-Isoleucins wurde günstiges *L*-Isoleucin, in Erwartung einer Racemisierung des normalerweise empfindlichen Stereozentrums an der C-2-Exomethinposition neben Thiazolinen, verwendet.^[10] Durch Verseifung des Methylresters, Aktivierung der Säure und Quenchen mit einer wässrigen Ammoniaklösung wurde ein primäres Amid gebildet. Verbindung **5** wurde mittels Lawessons Reagenz^[11] in Thioamid **6** überführt, welches dann verwendet wurde um über ein modifiziertes Hantzsch Protokoll von Meyers et al.^[12] ein Thiazol einzuführen.

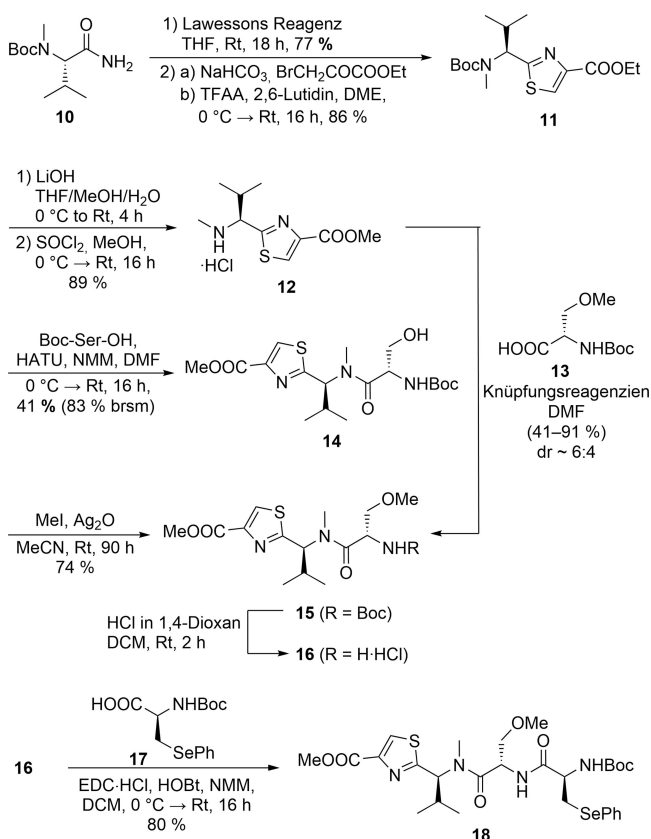


Schema 1. Synthese des Bis-Thiazolin Bausteins **9**; Abkürzungen: NMM (*N*-Methylmorpholin), TFAA (Trifluoressigsäure Anhydrid).

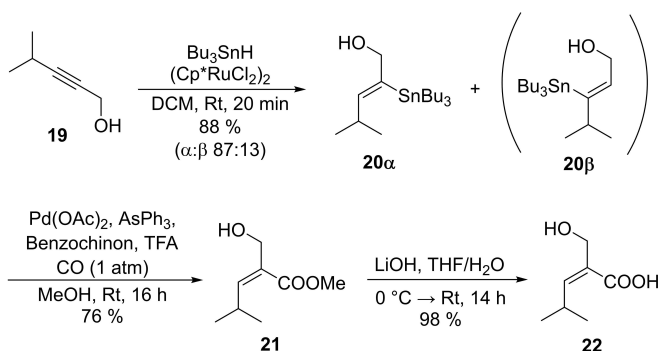
Diese Synthesesequenz wurde bereits in anderen Synthesen verwendet^[13] und lieferte das Thiazol **7** mit einer Ausbeute von 84 %. Die Verwendung von Methanol als Co-Lösungsmittel bei der anschließenden Verseifung verkürzte die Reaktionszeit erheblich und war entscheidend für die vollständige Umsetzung. Eine weitere Uronium-basierte Peptidknüpfung mit geschütztem α -Methylcystein **3** lieferte Verbindung **8** in guten Ausbeuten. Für die Thiazolinbildung wurden die besten Ergebnisse mit einer Ausbeute von 66 % und einem Diastereomerenverhältnis (dr) von 93:7 mithilfe einer Methode von Kelly et al.,^[14a] über eine Phosphor(V)-vermittelte Dehydratisierung, erreicht. Ein weiteres vielversprechendes Protokoll mittels Molybdänkatalyse von Ishihara et al.^[14b] lieferte das Bis-Thiazolin **9** lediglich in einer Ausbeute von 40–48 % und einem dr von 1:1 (mit verschiedenen getesteten Molybdänkatalysatoren). Obwohl die Epimerisierung der C-2-Exomethinposition ein beabsichtigter Prozess war, sollte sie für eine saubere Synthese mit überschaubarer Analytik so lange wie möglich unterdrückt werden. Beim Versuch die Thiazolinbildung am Ende der Gesamtsynthese durchzuführen, war leider keines der oben genannten Verfahren^[14] erfolgreich. Thomas et al. berichten von ähnlichen Problemen mit einem Phosphor-(V)-basierten Ansatz an einer hochfunktionalisierten Zwischenstufe ihrer Totalsynthese von Vioprolid-Vorstufen.^[15] Letztendlich wurde dieser "late-stage" Ansatz nicht weiter verfolgt und die weitere Synthese mit dem Bis-Thiazolin **9** fortgesetzt. Die Synthese des nächsten Bausteins **18** (Schema 2) startete mit dem literaturbekanntem primären Amid von *N*-Methyl Valin **10**.^[16] Eine weitere Sequenz aus Thionylierung und der modifizierten Hantzsch Reaktion lieferte Thiazol **11**, welches zuvor von Pattenden et al. in einer ähnlichen Route synthetisiert wurde.^[13d] Verseifung des Ethylesters gefolgt von einer Fischer-Veresterung bei gleichzeitiger Boc-Entschützung ergab Aminhydrochlorid **12**. Um **12** mit *O*-methyltem Serin **13**^[17] zu knüpfen, wurden verschiedene Knüpfungsbedingungen getestet: EDC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid)/HOBt (*N*-Hydroxybenzotriazol), HATU, PyAOP ((7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat), BOP-Cl (Bis(2-Oxo-3-oxazolidinyl)phosphonium chlorid). Alle Versuche resultierten in starker Epimerisierung des α -Stereozentrums am *O*-methyltem Serin, darunter auch Knüpfungen ohne zusätzliche Base mit dem freien Amin von **12** und EDC/HOBt.

Schließlich erwies sich die direkte Kopplung mit Boc-geschütztem Serin und die Reisolierung des reaktionsträgen Amins **12** als ein zufriedenstellender Ansatz mit 41 % Ausbeute bzw. 83 % Ausbeute, bezogen auf das reisierte Startmaterial (brsm). Das resultierende Peptid **14** wurde mit Silber(I)-oxid und Methyljodid zu Verbindung **15** *O*-methyltem.^[17] Das Boc-entschützte Aminhydrochlorid **16** wurde mit *N*-Boc-Phenyl-Selenocystein **17**^[18] geknüpft um Tripeptid **18**, als Vorläufer des nordöstlichen Fragments der Thiamyxine, in guter Ausbeute zu erhalten.

Die ungewöhnliche *Z*-Alkensäure **22** (Schema 3) im südlichen Teil der Thiamyxine wurde in einer kurzen 3-stufigen Synthese, ausgehend von Propargylalkohol **19**,^[19] dargestellt. Eine *trans*-Hydrostannylierung nach Fürstner



Scheme 2. Synthese des nordöstlichen Fragments der Thiamyxine; Abkürzungen: DME (1,2-Dimethoxyethan).



Scheme 3. Synthese der ungewöhnlichen Z-Alkensäure **22**.

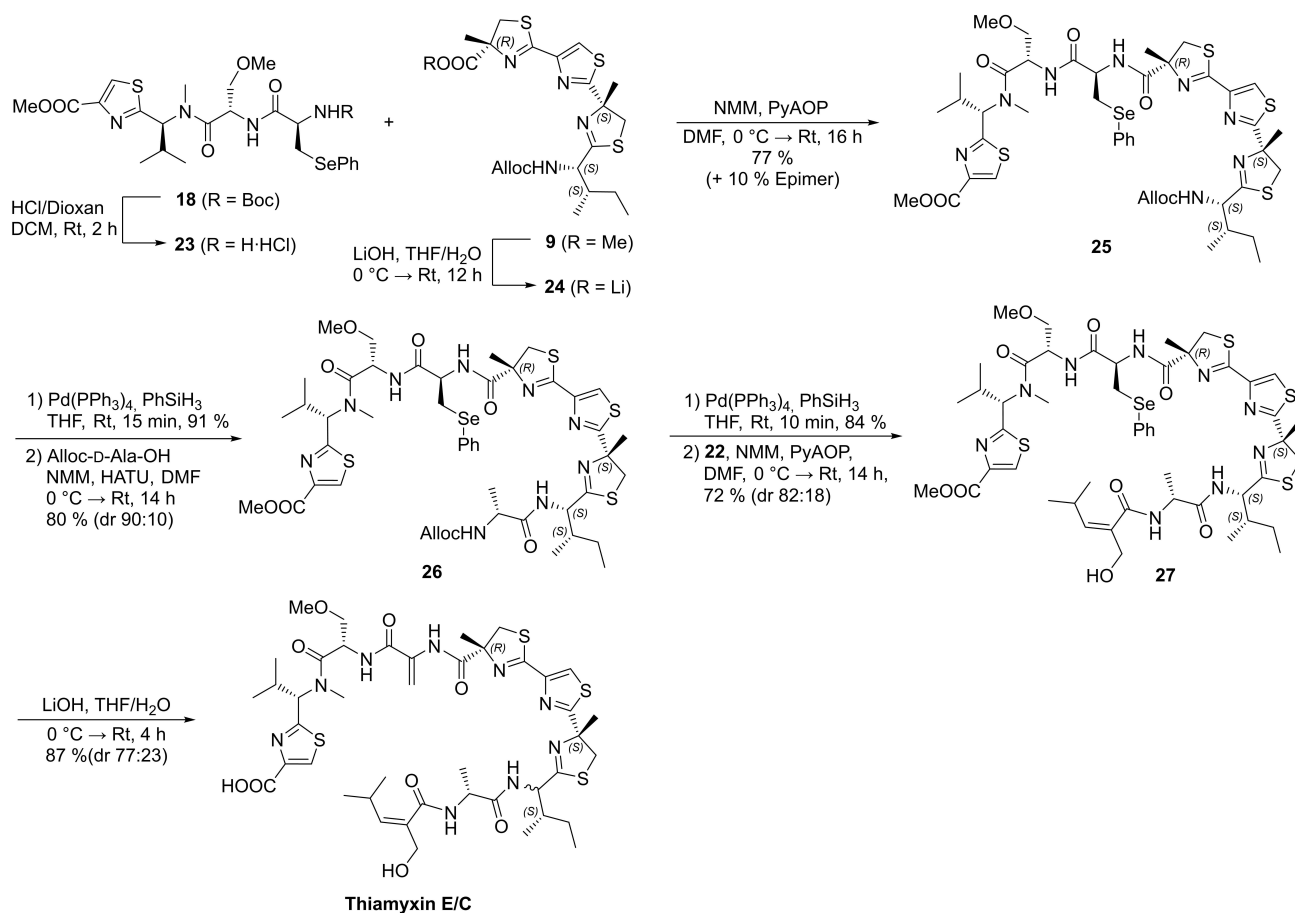
et al.^[20] lieferte das (*Z*)-Stannyl Alken **20α** und durch β-Addition das Nebenprodukt **20β** in einem Verhältnis von 87:13. Dieses konnte entweder direkt chromatographisch abgetrennt werden, oder wesentlich einfacher als Lacton nach der sich anschließenden Pd-katalysierten Methoxycarbonylierung.^[21] Diesem Protokoll folgend wurde die (*Z*)-Alkensäure **22** nach anschließender Verseifung in einer Gesamtausbeute von 58 % über drei Stufen erhalten.

Nach der Boc-Entschützung von **18** wurde das Peptid **23** mit Lithiumcarboxylat **24** geknüpft (Schema 4), um eine säurekatalysierte Epimerisierung am labilen Isoleucin-α-Zentrum zu vermeiden. Die Peptidknüpfung mit PyAOP

lieferte Verbindung **25** in einer Ausbeute von 77 %, verunreinigt mit 10 % des Epimerisierungsprodukts, das durch Säulenchromatographie abgetrennt werden konnte. Die anschließende Pd-katalysierte Alloc-Entschützung unter neutralen Bedingungen mit Phenylsilan als Allylfänger gefolgt von einer HATU-Knüpfung mit Alloc-D-Ala-OH, lieferte Verbindung **26** in 73 % Ausbeute über zwei Stufen. In dieser Peptidknüpfung kam es erneut zu einer Epimerisierung von 10 %. Das Epimerengemisch **26** wurde erneut Alloc-entschützt und anschließend mit (*Z*)-Alkensäure **22** geknüpft. Hierbei wurde der Thiamyxin-Vorläufer **27** mit einem dr von 82:18 erhalten. Abschließend sollte nun die Verseifung des Methylesters, gefolgt von einer oxidativen Eliminierung zum Dehydroalanin, durchgeführt werden. Zu unserer Überraschung führte die Verwendung von mehr als zwei Äquivalenten Lithiumhydroxid bereits während der Verseifung zur vollständigen Abspaltung des Phenylselenids, was zu einem Gemisch aus dem (*S*)-konfigurierten, bisher unbeschriebenen, Thiamyxin E als Hauptdiastereomer und dem (*R*)-konfigurierten Thiamyxin C als Nebendiastereomer in einem Verhältnis von 77:23 führte. Die Versuche die Diastereomere über präparative HPLC mit 0.1 % HCOO-H_{aq}/MeCN zu trennen, schlugen fehl und führten zu einer weiteren Epimerisierung und somit zu einem dr von 1:1. Wodurch sich erneut die Säureempfindlichkeit des α-Stereozentrums am Isoleucin zeigte.

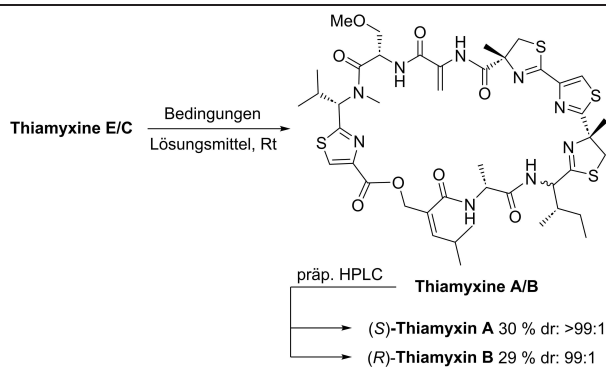
Um Zugang zu den Thiamyxinen A und B zu erhalten, war der nächste Schritt die Makrolactonisierung. Eine Auswahl der getesteten Bedingungen ist in Tabelle 1 dargestellt. Eine Steglich-artige Veresterung^[22] mittels DIC (*N,N'*-Diisopropylcarbodiimid)/DMAP (4-Dimethylaminopyridin) lieferte kein Cyclisierungsprodukt, sondern führte ausschließlich zum unreaktiven *N*-Acyl-Harnstoff^[23] (Eintrag 1). Verwendung des Standardpeptidknüpfungsreagenz PyAOP, resultierte lediglich in 10 % Produktbildung zusammen mit zahlreichen unbekanntenen Nebenprodukten (Eintrag 2). Im dritten Eintrag wurde eine relativ neue Methode von Zhao et al.^[24] getestet, bei der ein Alkynylamid als Knüpfungsreagenz verwendet wird. Im ersten Schritt wurde eine vollständige Umsetzung zum α-Acyloxyenamid beobachtet, allerdings führte der säurekatalysierte zweite Schritt nicht zur Cyclisierung. Yamaguchi-Bedingungen^[25] mit TCBC (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid) in Toluol (mit Acetonitril als Co-Lösungsmittel aufgrund von Löslichkeitsproblemen) führten zu 31 % Ausbeute (Eintrag 4). Andere Yamaguchi-basierte Makrolactonisierungen mittels MNBA (2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid)^[26] zeigten gute Ausbeuten in Toluol/MeCN und funktionierten noch besser in MeCN (Einträge 5 und 6). Die besten Ergebnisse erreichte schließlich die Cyclisierung mit TCBC in MeCN, welche eine Mischung der Thiamyxine A und B mit 63 % Ausbeute lieferte. Die Reaktionsdauer belief sich trotz Hochverdünnung (2 mM) auf nur eine Stunde (Eintrag 7).

Die Aufreinigung durch präparative HPLC ergab die diastereomerenreinen Thiamyxine A und B mit 30 % und 29 % Ausbeute. Zu unserer Überraschung führte die Verwendung von 0,1 % iger wässriger Ameisensäure als Elutionsmittel zu keiner Epimerisierung. Offensichtlich sind die cyclischen Derivate im Vergleich zu den offenkettigen



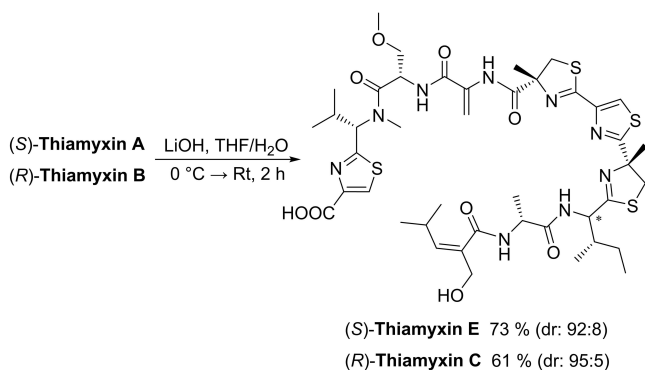
Scheme 4. Knüpfung der Bausteine und finale Entschützung.

Tabelle 1: Makrolactonisierung der Thiamyxine E/C.



Eintrag	Bedingungen	Lösungsmittel	Ausbeute
1	2 Äquiv. DIC, 5 Äquiv. DMAP, 48 h	DMF	—
2	5 Äquiv. PyAOP, 5 Äquiv. Et ₃ N, 10 Äquiv. DMAP, 72 h	DMF	10% ^[a]
3	1) 1.0 Äquiv. MyTSA 2) 0.05 Äquiv. pTsOH·H ₂ O, 5 d	DCM	—
4	1.05 Äquiv. TCBC, 5 Äquiv. Et ₃ N, 10 Äquiv. DMAP, 30 h	Tol/MeCN	31% ^[b]
5	1.1 Äquiv. MNBA, 5 Äquiv. Et ₃ N, 10 Äquiv. DMAP, 24 h	Tol/MeCN	48% ^[a]
6	1.1 Äquiv. MNBA, 5 Äquiv. Et ₃ N, 10 Äquiv. DMAP, 18 h	MeCN	60% ^[a]
7	1.05 Äquiv. TCBC, 5 Äquiv. Et ₃ N, 10 Äquiv. DMAP, 1 h	MeCN	63% ^[b]

[a] Ausbeute über LC–MS bestimmt. [b] Isolierte Ausbeute; Abkürzungen: MyTSA (*N*-(Methyl)-*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)ethinylamin), pTsOH·H₂O (*p*-Toluolsulfonsäure monohydrat).



Schema 5. Zugang zu Thiamyxin E und C über Verseifung der Makrolactone.

Varianten Thiamyxin C und E weniger empfindlich gegenüber säurekatalysierter Epimerisierung. Um schließlich die stereoisomerenreinen offenkettigen Thiamyxine zu erhalten, haben wir die diastereomerenreinen Thiamyxine A und B mit Lithiumhydroxid verseift (Schema 5). So konnten die Thiamyxine E und C mit einem dr von 92:8 und 95:5 erhalten werden. Die NMR-spektroskopischen Daten der synthetisierten Thiamyxine A–C stimmen mit den veröffentlichten Daten von Müller et al.^[6] überein. Ein Vergleich mit den NMR-Rohdaten der Gruppe von Rolf Müller ergab, dass das synthetische Thiamyxin E mit dem Nebendiastereomer in deren Thiamyxin C Probe übereinstimmt (siehe Hintergrundinformationen).

Zusammenfassend wurde hier die erste Totalsynthese der cyclischen Depsipeptide Thiamyxin A und B sowie der offenkettigen Derivate C und E gezeigt. Die Route umfasst den parallelen Ringschluss von zwei Methylthiazolin-Einheiten mit geringer Epimerisierung, eine kurze dreistufige Synthese zur ungewöhnlichen (*Z*)-Alkensäure **22** und eine Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen. Durch Verseifung der Makrolactone synthetisierten wir Thiamyxin C und zusätzlich das hier vollständig charakterisierte Diastereomer Thiamyxin E in guter Diastereomerenreinheit, wodurch die durch Müller et al.^[6] erarbeitete Struktur und Stereochemie bestätigt werden konnte. Unter Ausnutzung des sehr empfindlichen α -Stereozyentrums am Isoleucin konnten vier Naturstoffe über eine gemeinsame Route synthetisiert werden. Wir haben hier eine modulare Totalsynthese der Thiamyxine vorgestellt, die eine breite Derivatisierung zur Untersuchung des Pharmakophors der Thiamyxine oder zur Aufklärung des antiviralen Targets ermöglichen könnte. Weitere Tests zur antiviralen Aktivität der synthetisierten Thiamyxine sind derzeit im Gange.

Danksagung

Besonderer Dank gilt der Arbeitsgruppe von Rolf Müller am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland für die Bereitstellung der NMR-spektroskopischen Rohdaten von Thiamyxin A, B und C. Open Access

Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

Stichwörter: Makrolactonisierung · Naturstoffe · Peptide · Thiazoline · Totalsynthese

- [1] a) R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, E. Jurkiewicz, G. Hunsmann, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *1992*, 357–359; b) B. Kunze, R. Jansen, G. Hofle, H. Reichenbach, E. Jurkiewicz, G. Hunsmann, L. Pridzun, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1752–1755.
- [2] a) G. Pattenden, S. M. Thom, *Synlett* **1992**, *1992*, 533–534; b) G. Pattenden, S. M. Thom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1629–1636.
- [3] X. Just-Baringo, P. Bruno, C. Pitart, J. Vila, F. Albericio, M. Álvarez, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4185–4195.
- [4] a) H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, V. J. Paul, T. H. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5418–5423; b) J. Chen, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8734–8735; c) O. Andler, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4866–4870.
- [5] R. A. Hill, A. Sutherland, *Nat. Prod. Rep.* **2023**, *40*, 223–227.
- [6] P. A. Haack, K. Harmrolfs, C. D. Bader, R. Garcia, A. P. Gunesch, S. Haid, A. Popoff, A. Voltz, H. Kim, R. Bartschlager, T. Pietschmann, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202212946.
- [7] a) L. Karmann, K. Schultz, J. Herrmann, R. Müller, U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4502–4507; b) P. Barbie, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204–207; c) J. Gorges, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2033–2036; d) L. Junk, U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11432–11435.
- [8] G. Pattenden, S. M. Thom, M. F. Jones, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2131–2138.
- [9] T. M. Vishwanatha, B. Giepmans, S. K. Goda, A. Dömling, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5396–5400.
- [10] a) W. Konigsberg, R. J. Hill, L. C. Craig, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3867–3871; b) P. Wipf, P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397–5400; c) S. Hara, K. Makino, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1081–1085.
- [11] I. Thomsen, K. Clausen, S. Scheibye, S. O. Lawesson, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 158.
- [12] E. Aguilar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2473–2476.
- [13] a) S. Deng, J. Taunton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 916–917; b) C. J. Moody, M. C. Bagley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 601–608; c) F. Chen, H. Chai, M.-B. Su, Y.-M. Zhang, J. Li, X. Xie, F.-J. Nan, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 628–633; d) L. Dudin, G. Pattenden, M. S. Viljoen, C. Wilson, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1257–1267.
- [14] a) S.-L. You, H. Razavi, J. W. Kelly, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83–85; b) A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org.*

- Lett.* **2005**, *7*, 1971–1974; c) A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1641–1646; d) Y. Numajiri, T. Takahashi, M. Takagi, K. Shin-ya, T. Doi, *Synlett* **2008**, 2483–2486.
- [15] E. Butler, L. Florentino, D. Cornut, G. Gomez-Campillos, H. Liu, A. C. Regan, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6935–6960.
- [16] G. Lesma, A. Sacchetti, R. Bai, G. Basso, R. Bortolozzi, E. Hamel, A. Silvani, N. Vaiana, G. Viola, *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 357–373.
- [17] M. Passiniemi, A. Koskinen, *Synthesis* **2010**, 2816–2822.
- [18] A. L. Braga, L. A. Wessjohann, P. S. Taube, F. Z. Galetto, F. M. De Andrade, *Synthesis* **2010**, 3131–3137.
- [19] a) X. Wang, D. Li, J. Zhang, J. Gong, J. Fu, Z. Yang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5092–5097; b) O. V. Larionov, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2954–2955.
- [20] S. M. Rummelt, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3626–3630.
- [21] H. Sommer, A. Fürstner, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3210–3213.
- [22] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- [23] A. H. M. Schotman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 319–324.
- [24] M. Yang, X. Wang, J. Zhao, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5230–5235.
- [25] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993; b) M. Hikota, Y. Sakurai, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367–6370.
- [26] I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.

Manuskript erhalten: 18. April 2023

Akzeptierte Fassung online: 31. Mai 2023

Endgültige Fassung online: 3. Juli 2023