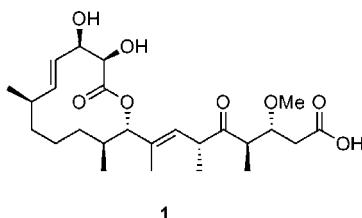


Totalsynthese von Carolacton, einem hochwirksamen Inhibitor von Biofilmen**

Thomas Schmidt und Andreas Kirschning*

Vor kurzem entdeckten und isolierten wir Carolacton (**1**) aus einem Extrakt des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum*, Stamm So ce96.^[1] Im Anschluss enthüllte ein Screening dessen einzigartigen biologischen Eigenschaften. Carolacton (**1**) verringert sehr effektiv bei nanomolarer Konzentration

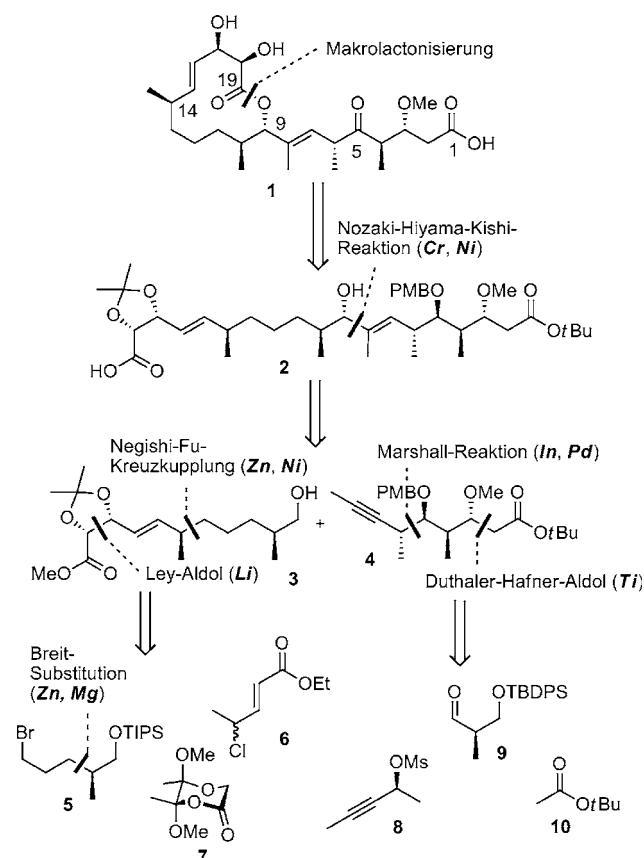


die Anzahl von wachstumsfähigen Zellen in Biofilmen.^[2] Insbesondere Biofilme, die das Karies- und Endokarditis-assoziierte Bakterium *Streptococcus mutans* enthielten, reagierten empfindlich bei einer Konzentration von $0.005 \mu\text{g mL}^{-1}$, bei der etwa 35% der Zellen innerhalb des Biofilms abstarben. Planktonische Kulturen dieser Bakterien reagierten kaum auf Carolacton (**1**). Bakterielle Biofilme haben sich zu einem großen Problem bei klinischen Behandlungen entwickelt,^[3] da sie der Körperabwehr entgehen und an sich resistent gegenüber antimikrobiellen Substanzen sind, unabhängig davon, ob sie auf natürlichen Geweben oder auf medizinischen Apparaten und Implantaten wachsen. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Resistenz von Bakterien in Biofilmen gegenüber Antibiotika etwa 1000fach höher ist als die von Bakterien in planktonischer Form.^[4]

Unser erster Bericht über Carolacton (**1**) behandelte auch dessen Strukturaufklärung, einschließlich der Bestimmung aller Stereozentren. Carolacton zeichnet sich durch ein polyketidisches Kohlenstoffgerüst aus, welches einen 12-gliedrigen Makrocyclus bildet, sowie durch eine 1,2-Diol-Einheit, die eine *trans*-Orientierung in der offenkettigen Form besitzt.

Außergewöhnlich ist, dass auch das andere Ende als Carbonsäure vorliegt, was nur selten in Polyketiden auftritt.

Die außergewöhnliche Hemmwirkung von Carolacton (**1**) veranlasste uns, eine Synthesestrategie zu entwickeln, die Untersuchungen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen erlauben sollte. Der hoch konvergente Zugang ist in Schema 1



Schema 1. Retrosynthetische Analyse (in Klammern stehen die an Schlüsseltransformationen beteiligten Metalle). Ms = Mesyl, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TIPS = Triisopropylsilyl, TBDPS = *tert*-Butyl-diphenylbenzylsilyl.

gezeigt und beruht auf einer Serie von metallvermittelten oder -katalysierten C-C-Kupplungsreaktionen. Zuerst wird das komplexe polyketidische Rückgrat in Form der Seco-säure **2** hergestellt, welche dann makrocyclisiert wird. Intermediat **2** kann weiter in das West- **3** und das Ostfragment **4** zerlegt werden. Fragment **3** sollte aus den Bausteinen **5–7** durch eine Aldol-Reaktion nach Ley^[5] und eine asymmetrische Negishi-Reaktion gemäß Fu^[6] zwischen dem racemischen allylischen Chlorid **6** und dem Bromid **5** hergestellt werden. Das Ostfragment **4** sollte aus dem propargylischen

* T. Schmidt, Prof. Dr. A. Kirschning

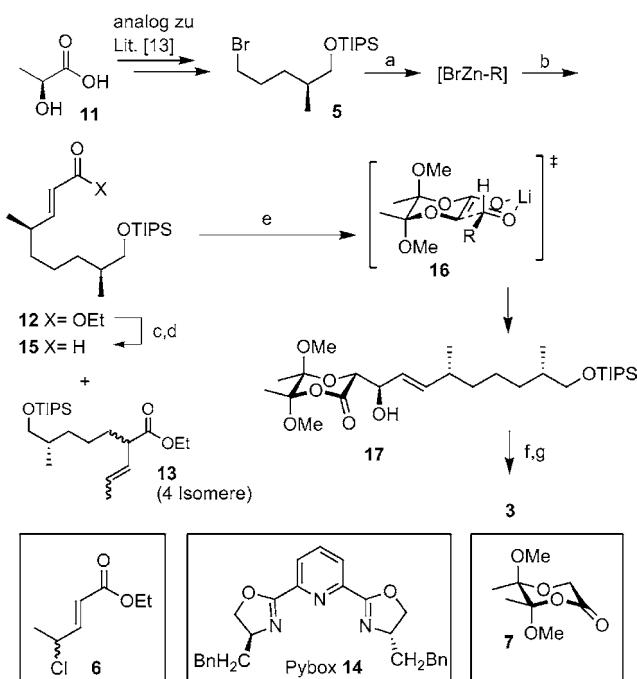
Institut für Organische Chemie und Zentrum für Biomolekulare Wirkstoffe (BMWZ), Leibniz Universität Hannover Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
E-Mail: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de

** Wir danken R. Jansen und R. Müller (Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI, Braunschweig) für eine natürliche Probe von Carolacton (**1**) sowie den Gutachtern für hilfreiche Verbesserungsvorschläge.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201106762> zu finden.

Mesylat **8**^[7,8] und dem Aldehyd **9**^[8] hervorgehen, die durch eine Marshall-Reaktion^[9] zusammengeführt werden, an die sich eine Duthaler-Hafner-Aldolreaktion^[10] anschließt.

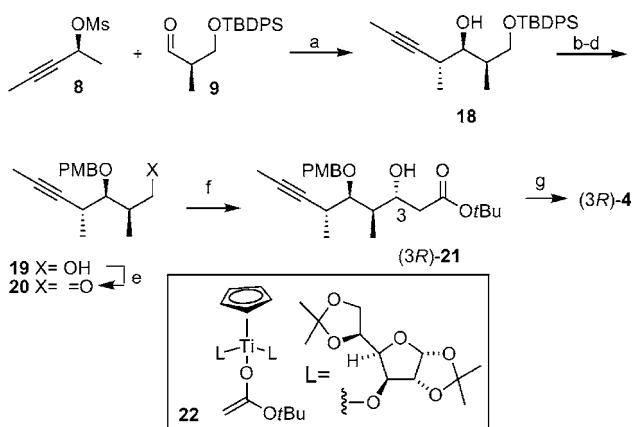
Die Synthese des Westfragments **3** startete mit L-Milchsäure **11**, die unter Anwendung von Breits S_N2-artiger Zink-katalysierter Alkylierung in Bromid **5**^[11] überführt wurde.^[13] Die nächste C-C-Kupplung ist ein Schlüsselschritt in unserer Synthese und beruht auf der asymmetrischen Kreuzkupplung zwischen dem racemischen allylischen Chlorid **6**^[6b,8] und dem aliphatischen Bromid **5** (Schema 2). Dem Protokoll von Fu et al.^[16] folgend wurde Ester **12** in Gegenwart des Liganden (S,S)-Pybox **14** unter Nickel-Katalyse gebildet.^[14] Jedoch gelang dieser wichtige Schlüsselschritt erst nach einer Optimierung,^[15] weil anfangs die Bildung von Regioisomer **13** als diastereomere Mischung beobachtet werden konnte. Wir fanden heraus, dass das zugesetzte Natriumchlorid gemörsert werden muss, um das Kreuzkupplungsprodukt **12** in guter Ausbeute und hohem Diastereomerenverhältnis (d.r. <10:1) zu erhalten.



Als nächstes wurde die *trans*-1,2-Dioleinheit an C17–C18 mittels Leys Butan-2,3-diacetal-geschütztem desymmetrisiertem Glycolsäurebaustein **7** (BDA) eingeführt (Schema 2).^[5,16] Die Bildung des Lithiumenolats **16** und Reaktion mit Aldehyd **15**, der aus Ester **12** nach einer Reduk-

tions-Oxidations-Sequenz erhalten wurde, lieferte Aldoladdukt **17** in guter Ausbeute und mit exzellenter Diastereokontrolle. Die Synthese des (C9–C19)-Fragments **3** von Caprolacton (**1**) wurde nach Umesterung der Butan-2,3-diacetal-Einheit, die von einer Spaltung des TIPS-Ethers begleitet wurde, und Acetonid-Schützung des intermediären Diols abgeschlossen.

Die Synthese des Ostfragments **4** startete mit dem vom (R)-Roche-Ester abgeleiteten Aldehyd **9** (Schema 3). Die darauf folgende Marshall-Reaktion^[9] mit Mesylat (*S*)-**8** lieferte Addukt **18** mit ausgezeichneter Diastereokontrolle. Alkin **18** wurde über eine Reihe von Standardreaktionen weiter zu Alkohol **19** umgewandelt. Nach Oxidation wurde der resultierende Aldehyd **20** verschiedenen Aldolprotokollen unterworfen.^[17]



Schema 3. Herstellung des Ostfragments **4**. Reagenzien und Bedingungen: a) Inl. [Pd(dppf)Cl₂], THF/HMPA, 0 °C bis RT, 17 h, 87% einzelnes Diastereomer (+5% Diastereomerenmischung von Nebenprodukten); b) TBAF, THF, 0 °C-RT, 13 h, 98%; c) (MeO)₂CHPhOMe, PPTS, MS 3 Å, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h; d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C bis RT, 3 h, 85% über zwei Stufen; e) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C bis -40 °C, 1 h; f) **20**, Et₂O, -105 °C, hinzugegeben zu **22** (gebildet aus **10** nach Lit. [10] bei -105 °C), erwärmt auf -78 °C über 1.5 h, dann -78 °C für 12 h, 88% über zwei Stufen (d.r. = 5.5:1); g) OMe₃BF₄, 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 90%. dppf=1,1'-Bis(diphenylphosphoryl)ferrocen, HMPA=Hexamethylphosphoramid, TBAF=Tetra-n-butylammoniumfluorid, MS=Molekularsieb, DMSO=Dimethylsulfoxid, Cp=Cyclopentadienyl.

Alle Versuche, das gewünschte Anti-Felkin-Aldolprodukt **(3R)-21** über 1,2-,1,3-Substratkontrolle^[18] unter Verwendung verschiedener Lewis-Säuren herzustellen, lieferten vorzugsweise das unerwünschte Diastereomer **(3S)-21** (Tabelle 1; Einträge 1–3). Die asymmetrische Induktion zu **(3S)-21** war im Falle der Mukaiyama-Aldolreaktion (Eintrag 2) sogar ausgezeichnet (d.r. 3R/3S = 1:20).

Aufgrund dieser Ergebnisse wendeten wir uns der Duthaler-Hafner-Aldol-Reaktion zu, die auf dem Titanenolat **22** beruht, welches aus *tert*-Butylester **10** erzeugt wird. Zwei Äquivalente von Diaceton-D-glucose dienen hierbei als chirale Liganden. In unserem Fall ergab die „mismatched“-Aldolreaktion zwei trennbare Diastereomere **(3R)-21** und **(3S)-**

Tabelle 1: Optimierung der Acetalaldolreaktion (ausgewählte Beispiele).

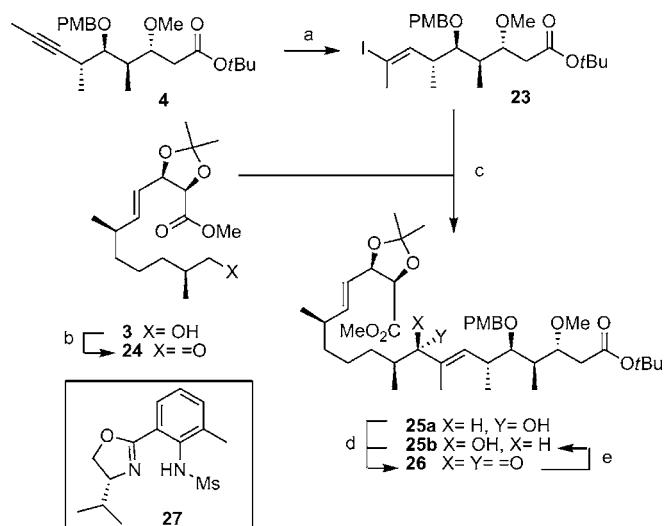
R	Bedingungen	Verhältnis 3R/3S	Ausbeute ^[a]
1 ^[a]	TMS TiCl ₄ /Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (1:1), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 30 min	1:20	66 %
2 ^[a]	TiCl ₄ /Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (3:1), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 30 min	1:20	73 %
3 ^[a]	BF ₃ ·OEt ₂ , Toluol, -78 °C, 30 min	1:4.5	79 %
4	LDA, THF, -78 °C, 20 min	1:1	61 %
5 „Ti“	TiCl ₄ , NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 30 min	-	-
6 Ti ^[b,c]	Ti ^[c] Et ₂ O, RT, Et ₂ O, -78 °C, 12 h	2.1:1	92 %
7 Ti ^[b,c]	Ti ^[c] Et ₂ O, -78 °C, Et ₂ O, -90 °C, 12 h	3.4:1	93 %
8 Ti ^[b,c]	Ti ^[c] Et ₂ O, -105 °C, Et ₂ O, -105 °C, 12 h	5.5:1	88 %

[a] Reaktionen wurden mit 2 Äquiv. Silylketenacetal durchgeführt; Lewis-Säuren wurden zur Chelatisierung 30 s vor Zugabe des Silylketenacetals zugegeben. [b] Chiraler Titan-Komplex siehe Lit. [10]. [c] Die gekühlte Titanenolat-Lösung wurde zu der gekühlten Reaktionsmischung gegeben.

21 in ausgezeichneter Ausbeute (92 %) und moderater Diastereoselektivität zugunsten des erwünschten (*3R*)-Diastereomers (d.r.=2:1).^[10] Die Stereoselektivität konnte durch Absenkung der Reaktionstemperatur von -78 °C auf -105 °C (88 %; d.r.=5.5:1) (Tabelle 1, Einträge 6–8) verbessert werden. Versuche, das Aldoladdukt (*3S*)-**21** in das erwünschte (*3R*)-Diastereomer mittels einer Mitsunobu-Reaktion umzuwandeln, resultierten hauptsächlich in der Bildung des Eliminierungsprodukts. Schließlich lieferte die O-Methylierung von (*3R*)-**21** das Ostfragment **4**.

Als nächstes mussten die Bausteine **3** und **4** für die Fragmentkupplung passend refunktionalisiert werden. Im Fall von Alkohol **3** wurde dieser unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **24** oxidiert (Schema 4). Alkin **4** wurde durch Hydrozirkonierung und elektrophiles Abfangen des Vinylzirkonium-Intermediats mit Iod in Vinyliodid **23** überführt.^[19]

Die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion zwischen dem Aldehyd **24** und Vinyliodid **23** lieferte die Carbinole **25a** und **25b** (94 %, d.r.=1.5:1), die das komplexe Kohlenstoffgerüst von Carolacton (**1**) aufweisen.^[20–22] Das Diastereomerengemisch **25a,b** wurde durch Dess-Martin-Oxidation und anschließende Luche-Reduktion von **26** bevorzugt in **25b** umgewandelt. Die absolute Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums an C9 konnte durch Überführung von **25b** in die entsprechenden (*R*)- und (*S*)-Mosher-Ester bestimmt werden.^[12] Makrolactonisierung von **25b** unter Mitsunobu-Bedingungen [$P(Ph_3)_3$, DIAD, THF, 0 °C bis RT, 6 h] lieferte nicht das erwünschte Makrolacton mit invertierter Konfiguration an C9, sondern verlief über einen S_N2' -Prozess und führte zum umgelagerten Makrocyclus **28** in 57 % Ausbeute (bestimmt durch HSQC- und HMBC-NMR-Experimente).^[15] Daher versuchten wir, die Ausbeute von **25a** zu verbessern,

**Schema 4:** Herstellung des Kohlenstoffgerüsts von Carolacton (**1**).

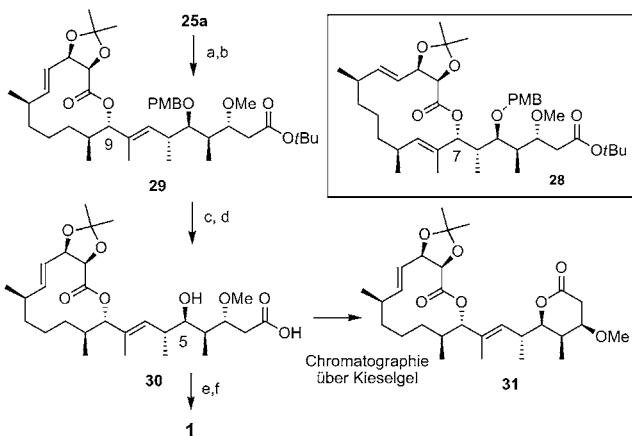
Reagentien und Bedingungen: a) 1. **4**, $[Cp_2ClH\text{Zr}]$, Benzol, 1 h, 50 °C, dann CH₂Cl₂, 2. I₂, Benzol/CH₂Cl₂ 2:1, -15 °C, 73%; b) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C bis -40 °C, 1 h; c) 1. (R)-**27**, CrCl₃, 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin, MeCN, 2 h, RT; 2. **23**, **24** (1.8 Äquiv.), $[\text{NiCl}_2(\text{dppp})]$, MeCN, 16 h, RT, 96% über zwei Stufen (**25a:b** = 4.7:1); d) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, NaHCO₃, 0 °C bis RT, 2.5 h, 70%; e) NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, CH₂Cl₂, -50 bis -30 °C, 2 h, 95% (**25a:b** = 1:10). dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

indem die asymmetrische Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion mithilfe von Ligand **27**^[21] durchgeführt wurde. Carbinol **25a** wurde mit guter Stereoselektivität (d.r.=4.7:1) und in annähernd quantitativer Ausbeute erhalten.

An diesem Punkt soll erwähnt werden, dass sich die Unterscheidung der beiden Carboxylatgruppen zu einer Schlüsselaufgabe im Endspiel zu Carolacton **1** heraussstellte. Der gewählte *tert*-Butylester ist essentiell, da er orthogonal in Gegenwart des Methylesters bzw. des Lactons manipuliert werden kann. Des Weiteren fanden wir, dass das Methylester-Analogon zu **4** in Gegenwart von $[Cp_2ClH\text{Zr}]$ reduziert wird (siehe Schema 4).

Folglich lieferten die chemoselektive Hydrolyse von Ester **25a** und der anschließende Ringschluss unter Nutzung des Shiina-Protokolls das Makrolacton **29** (Schema 5).^[23] Überraschenderweise cyclisierte 9-Epimer **25b** nicht unter diesen Bedingungen. Von Bedeutung war, dass die Hydrolyse des *tert*-Butylesters vor der oxidativen Spaltung der PMB-Gruppe an C5 durchgeführt wurde; weiterhin sollte die Oxidation so spät wie möglich ausgeführt werden, um α -Epimerisierungen der Ketogruppe z. B. unter sauren Bedingungen, die für die Entschützung der *tert*-Butylgruppe nötig wären, zu vermeiden.

Die finale Sequenz der Synthese begann daher mit der Entfernung der *tert*-Butylgruppe durch milde Umesterung mit TESOTf.^[24] PMB-Entschützung lieferte Säure **30**, die anschließend direkt an C5 oxidiert wurde. Diese fast aufarbeitsfreie Prozedur war erforderlich, da ansonsten die Reinigung von **30** über Kieselgel zur Bildung des Lactons **31** führte. Abschließend lieferte die milde saure Abspaltung des



Schema 5. Finale Schritte der Totalsynthese von Carolacton (**1**). Reagenzien und Bedingungen: a) LiOH (1 M), THF, H₂O, RT, 13 h; b) MNBA, DMAP, Toluol, 50°C, 12 h, 76% über zwei Stufen; c) 1. TESOTf, Lutidin, CH₂Cl₂, 0°C bis RT, 12 h; 2. TBAF, 10 min, 72%; d) DDQ, CH₂Cl₂, pH 7 Phosphat-Puffer, 0°C bis RT, 45 min; e) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, NaHCO₃, RT, 1.5 h, 88% über zwei Stufen; f) PPTS, iPrOH/H₂O 3:1, 6 d, 68°C, 87% (96% brsm). MNBA = 2-Methyl-6-nitrobenzoësäureanhydrid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TESOTf = Trifluormethansulfonsäuretriethylsilyl ester, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, DIAD = Azodicarbonsäurediisopropyl-ester.

Acetonids Carolacton (**1**) in guter Ausbeute, sofern der sterisch anspruchsvolle Isopropylalkohol in Wasser als Lösungsmittelsystem verwendet wurde. Im Falle von Methanol wurde die Abspaltung des Acetonids durch Methylester-Bildung begleitet. Die H¹- und C¹³-NMR-Spektren von synthetisch hergestelltem und natürlichem Carolacton (**1**) waren identisch; die Mischung aus beiden zeigte nur einen Satz an Signalen.^[15]

Zusammenfassend wurde die Totalsynthese des hochwirksamen Biofilm-Inhibitors Carolacton (**1**) mit einer Gesamtausbeute von 4.3% realisiert [22 Stufen in der längsten linearen Sequenz ausgehend von handelsüblicher (*S*)-(−)-2-Acetoxypropionsäure (**S1**)]. Die Synthese beruht auf verschiedenen metallvermittelten Schlüsselschritten, wie den Ley- und Duthaler-Hafner-Aldolreaktionen, der Marshall-Reaktion, Breits Substitution, sowie den asymmetrischen Nozaki-Hiyama-Kishi- und Negishi-Fu-C-C-Kupplungsreaktionen.

Eingegangen am 23. September 2011,
veränderte Fassung am 22. Oktober 2011
Online veröffentlicht am 9. Dezember 2011

Stichwörter: Biofilme · Carolacton ·
Duthaler-Hafner-Aldolreaktion · Marshall-Reaktion ·
Negishi-Fu-Reaktion · Totalsynthese

[1] R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1284–1289.

[2] a) B. Kunze, I. Wagner-Döbler, H. Irschik, H. Steinmetz (HZI), WO 2009/030773A1, **2009**; b) B. Kunze, M. Reck, A. Dötsch, A.

Lemme, D. Schummer, H. Irschik, H. Steinmetz, I. Wagner-Döbler, *BMC Microbiol.* **2010**, *10*, 199.

- [3] a) M. R. Parsek, P. K. Singh, *Annu. Rev. Microbiol.* **2003**, *57*, 677–701; b) R. M. Donlan, J. W. Costerton, *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15*, 167–193.
- [4] a) L. Hall-Stoodley, J. W. Costerton, P. Stoodley, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 95–107; b) P. S. Stewart, J. W. Costerton, *Lancet* **2001**, *358*, 135–138.
- [5] D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, T. Sheppard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3749–3753.
- [6] a) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726–14727; b) S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756–2757.
- [7] a) G. Gribble, H. H. Joyner, F. L. Switzer, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2997–3002; b) R. S. Coleman, X. Lu, I. Modolo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826–3827.
- [8] Die Synthesen von Mesylat **8** und Aldehyd **9** sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [9] a) J. A. Marshall, C. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696–697; b) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201–5204; c) J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153–8166.
- [10] a) M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488–490; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494–495; b) R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 490–491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 495–497; c) R. O. Duthaler, P. Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 659–673.
- [11] Bromid **5** wurde bereits auf anderem Wege hergestellt: J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410–6424.
- [12] Die optischen Reinheiten der Alkohole **S7** (Vorläufer von **5**), **S16** (Vorläufer von **8**) und **25b** wurden gemäß Mosher geprüft: J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [13] a) C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5531–5535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451–5455; b) G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4668–4670.
- [14] Es wird postuliert, dass der dreizähnige Pybox-Ligand **14** an Nickel koordiniert und so die β-Hydrid-Eliminierung unterdrückt, für die eine freie Koordinationsstelle nötig wäre:
a) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525–1532; b) A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2694–2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656–2670; c) V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598–1607.
- [15] Details finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [16] Butan-2,3-diacetat (BDA; **7**) wurde ausgehend von (*S*)-3-Chlorpropan-1,2-diol hergestellt: S. V. Ley, E. Diez, D. J. Dixon, R. T. Guy, P. Michel, G. L. Nattrass, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3608–3617.
- [17] Dissertation von T. Schmidt wird 2012 vorgelegt.
- [18] Zur 1,2,1,3- Stereoinduktionen in Aldoladditionen siehe:
a) D. E. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537–8540; b) D. J. Gustin, M. S. VanNieuwenhze, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443–3446; c) D. E. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619–6620; d) D. E. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322–4343; e) D. E. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, C. E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840–10852.
- [19] a) J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402–409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333–340; b) D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116; c) T. Hu, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11386–11378; d) A. Fürstner, E. Kattnig, O. Lepage, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194–9204.
- [20] a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181; b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646.

- [21] a) Z.-K. Wan, H.-W. Choi, F.-A. Kang, K. Nakajima, D. Demeke, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4431–4433; b) H.-w. Choi, K. Nakajima, D. Demeke, F.-A. Kang, H.-S. Jun, Z.-K. Wan, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 900–903; Ligand **27** wurde laut der Literaturvorschrift hergestellt.
- [22] Die direkte Eintopf-Vinylierung des Aldehyds **24** durch Transmetallierung des Vinylzirkonium-Intermediats von **4** zum entsprechenden Vinylzink-Analogon mittels Dimethylzink verlief mit einer Ausbeute von nur 20%.
- [23] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822–1830; Übersichtsartikel: A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Champagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939.
- [24] C. B. Lee, Z. Wu, F. Zhang, M. D. Chappell, S. J. Stachel, T.-C. Chou, Y. Guan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5249–5259.