

Die Synthese und biologische Evaluierung von Paläo-Soraphenen**

Hai-Hua Lu, Aruna Raja, Raimo Franke, Dirk Landsberg, Florenz Sasse und Markus Kalesse*

Naturstoffe aus Pflanzen, Tieren, Pilzen und Mikroorganismen sind eine reichhaltige Quelle für biologisch aktive Verbindungen. Unter den verschiedenen Naturstoffklassen haben die aus Pilzen und Bakterien isolierten Polyketide eine besondere Aufmerksamkeit im Zusammenhang mit chemischen und biologischen Fragestellungen auf sich gezogen. Aufgrund der Tatsache, dass die Biosynthese vieler Polyketide einem modularen Aufbau folgt, kann die genetische Analyse dieser Gencluster sowohl die Biosynthese erklären als auch die Konfiguration chiraler Zentren vorhersagen.^[1] In der Vergangenheit wurde daher auch schon mittels Sequenzanalyse die Stereochemie von Naturstoffen aufgeklärt und durch eine sich anschließende Synthese bestätigt.^[2]

Waren bislang in der Naturstoffchemie immer isolierte Naturstoffe das Synthesenziele, kann man feststellen, dass die isolierten Naturstoffe nicht immer mit den genetisch verankerten Synthesemodulen übereinstimmen. So findet man häufig ein oder zwei nicht-produktive, enzymatische Einheiten. Obwohl zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht klar ist, ob diese Beobachtung das Ergebnis einer evolutiven Optimierung oder lediglich die chemische Konsequenz des aufgebauten Substrats ist, interessierten wir uns für die biologischen Konsequenzen, die sich aus der (Wieder)Einführung der genetisch manifestierten Transformationen ergeben.

Hier beschreiben wir die Synthese und biologische Aktivität von zwei Soraphen-Derivaten, sogenannten Paläo-Soraphenen, die von der Polyketidsynthase abgeleitete Strukturelemente aufweisen.^[3] Soraphen inhibiert die eukaryotische Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC)^[4] und wird daher als potentielle antifungische und Antitumor-Verbindung eingestuft.^[5] Ligon et al.^[6] Müller und Floss^[7] haben sich mit der Biosynthese dieser Verbindung beschäftigt und dabei im Biosynthesecluster zwei Positionen identifiziert, die nicht mit der isolierten Verbindung im Einklang stehen.

Ligon et al. berichteten, dass die erwartete trisubstituierte Doppelbindung zwischen C2-C3 aufgrund der Inaktivität der

entsprechenden Dehydratase-Aktivität in Modul 8 nicht aufgebaut wird.^[6] Weiterhin kann man auch davon ausgehen, dass die zugehörige Ketoreduktase nicht aktiv ist, da der dazugehörige sekundäre Alkohol ebenfalls nicht beobachtet wird. Auf der anderen Seite beobachtet man eine Doppelbindung zwischen C9 und C10. Die Lage dieser Doppelbindung kann man durch eine Isomerisierung des entsprechenden α,β -ungesättigten Esters zum dekonjugierten β,γ -Enoat erklären. Ligon et al. schlagen allerdings vor, dass diese Doppelbindung das Resultat postketidischer Transformationen ist. In jedem Fall ist die Lage dieser Doppelbindung also nicht das unmittelbare Resultat der Polyketidsynthase (Schema 1).

Zwei Synthesen von Soraphen A wurden unabhängig voneinander von den Gruppen um Giese^[8] und Trost^[9] publiziert. Zusätzlich gibt es Arbeiten von Sinnes und anderen, die über Partialsynthesen berichten.^[10] Aufgrund der bekannten Schwierigkeiten, den Aufbau der oben erwähnten Doppelbindung als zentrales Element für die Synthese zu nutzen, entschlossen wir uns, stattdessen eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion für das Endspiel der Synthese einzuplanen (Schema 2). Wie in Schema 3 dargestellt, nutzten wir für die Synthese von Verbindung 6 eine Kreuzmetathese.^[11]

Ausgehend vom bekannten chiralen Diol 1^[12] das in unserm Fall über eine Prolin-katalysierte α -Oxidation^[13] von 4-Pentenal^[14] hergestellt wurde, wurde durch selektive Schützung der primären OH-Gruppe und Methylether-Bildung Alken 2 für die oben erwähnte Kreuzmetathese mit (S)-1-Phenyl-3-buten-1-ol (3)^[15] hergestellt.

In Gegenwart von 1.5 Mol-% Grubbs-II-Katalysator verlief die Kreuzmetathese in guten Ausbeuten und lieferte das gewünschte Produkt. Eine sich anschließende Reduktion der Doppelbindung durch eine Imid-Reduktion^[16] oder durch heterogene Hydrierung lieferte den chiralen Alkohol 4, der als PMB-Ether (5) geschützt wurde. Schließlich wurde das westliche Segment 6 nach Entfernung der TBS-Gruppe mit CSA und anschließender Oxidation mit IBX^[17] erhalten. Für die Synthese des östlichen Segments (Schema 4) nutzten wir eine Kombination aus *syn*-Evans-Aldol-Reaktion^[18] und *anti*-Marshall-Reaktion^[19] ausgehend vom kommerziell erhältlichen (R)-Roche-Ester.

Die *syn*-Evans-Aldol-Reaktion von 7 mit Aldehyd 8^[20] ergab das entsprechende Produkt 9. Eine TBS-Schützung des sekundären Alkohols gefolgt von reduktiver Entfernung des chiralen Auxiliars ergab Alkohol 10, der wiederum zu Aldehyd 11 umgesetzt wurde.^[21] Schließlich generierte eine *anti*-selektive Marshall-Reaktion zwei zusätzliche Chiralitätszentren, und die Hydrozirconierung der so erhaltenen Dreifachbindung vervollständigte die Synthese von Segment 13.

Mit den beiden verfügbaren Segmenten konnte schließlich die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion in Angriff genom-

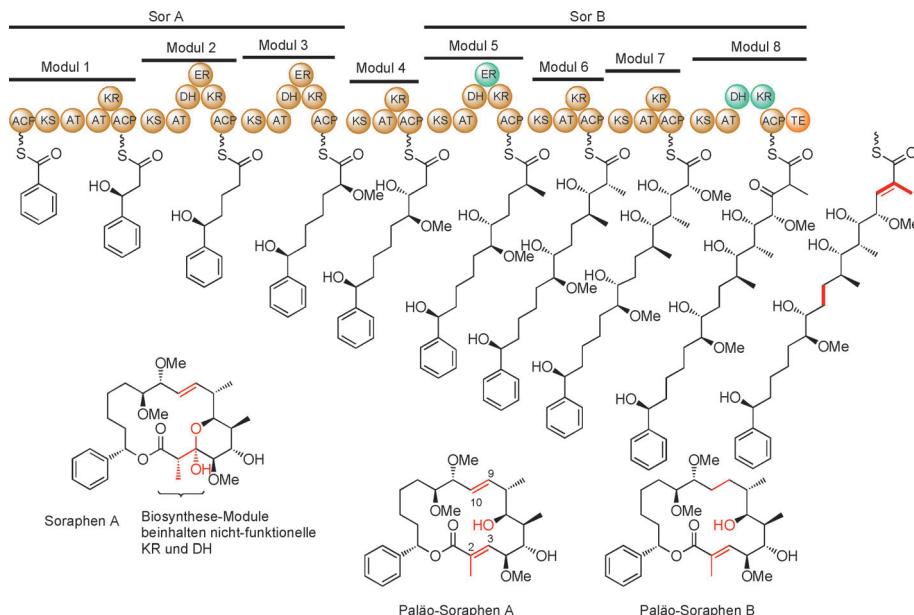
[*] Dr. H.-H. Lu, Dr. D. Landsberg, Prof. Dr. M. Kalesse
Institut für Organische Chemie und Biomolekulare Wirkstoffzentrum (BMWZ), Leibniz-Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
und

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)
Inhoffenstraße 7, Braunschweig (Deutschland)
E-Mail: Markus.Kalesse@oci.uni-hannover.de

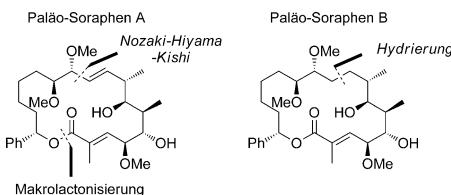
A. Raja, Dr. R. Franke, Dr. F. Sasse
Abteilung Chemische Biologie
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)
Inhoffenstraße 7, Braunschweig (Deutschland)

[**] Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium an H.-H.L.

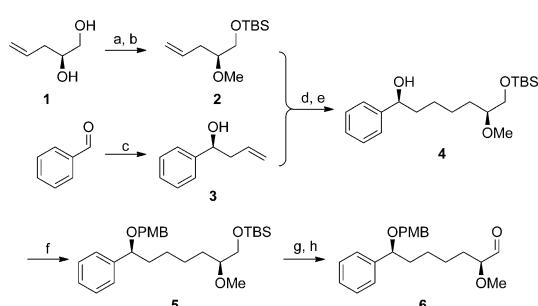
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201305331> zu finden.



Schema 1. Polyketid-Synthase von Soraphen A und Ketide, wie sie durch Einbau aller Domänen erhalten würden.



Schema 2. Retrosynthetische Analyse von Paläo-Soraphen A und B.

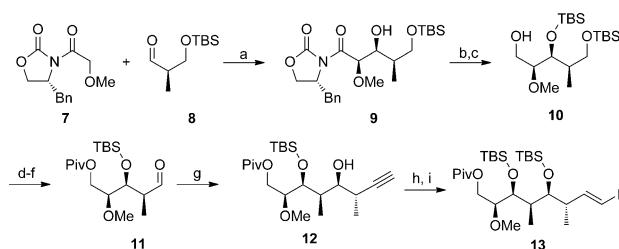


Schema 3. Synthese des westlichen Segments. a) TBSCl, Imidazol, DMF, RT; b) Me_3OBF_4 , Protonenschwamm, 4 Å MS, CH_2Cl_2 , 80% 2 Stufen; c) $(-)\text{-Ipc}_2\text{BOMe}$, AllylMgBr , Et_2O , -100°C , 75% (89% ee); d) 1.5 Mol-% Grubbs II, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 80%; e) NBSH, Et_3N , CH_2Cl_2 , 81%, RT oder PtO_2 , H_2 (1 atm), EtOAc , RT, 93%; f) KHMDS, TBAI, PMBCl, THF, RT, 73%; g) $(+)$ -CSA, $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C to RT, 81%; h) IBX, DMSO, RT, 100%. TBSCl = *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, Grubbs II = (1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden)-dichlor(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphin)ruthenium, NBSH = 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid, PMBCl = 4-Methoxybenzylchlorid, $(+)$ -CSA = $(+)$ -Camphersulfonsäure, IBX = 2-Iodoxybenzoësäure.

men werden (Schema 5).^[22] Die Verknüpfung beider Segmente führte zu einem Diastereomerenverhältnis von 2:1. Eine sich anschließende Sequenz von Oxidation und Chelat-

kontrollierter Reduktion mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ^[23] bei tiefen Temperaturen ergab schließlich den gewünschten Alkohol **15** in ausgezeichneten Ausbeuten und Selektivitäten. Methylierung und Behandlung mit DIBAL-H ergab den primären Alkohol **16**, der zu Verbindung **17** umgesetzt werden konnte. Unter Verwendung des Shiina-Protokolls zur Makrolactonisierung^[24] wurde das gewünschte Makrolacton **18** in 43% Ausbeute erhalten. Schließlich lieferte die Entfernung der TBS-Gruppe mit HF-Pyridin Paläo-Soraphen A (**19**).

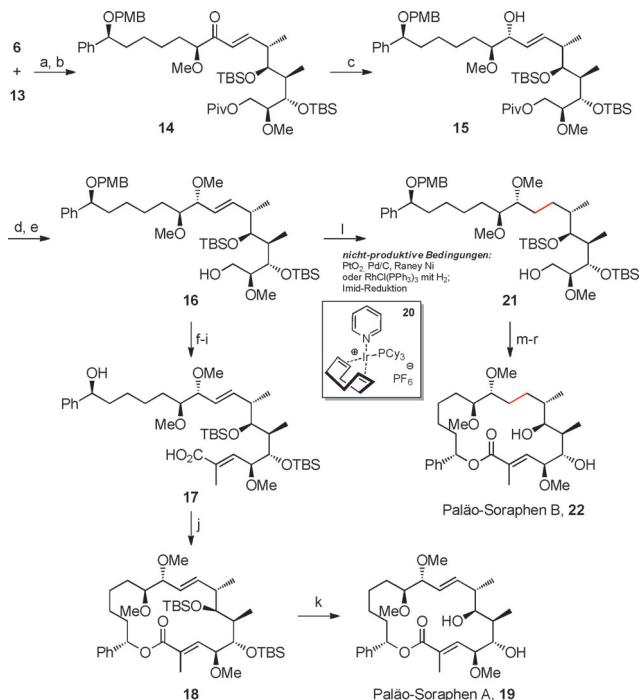
Die Synthese von Paläo-Soraphen B (**22**) folgte prinzipiell der gleichen Route und unterschied sich lediglich bei der Transformation von Verbindung **16** (Schema 5). Die Reduktion der Doppelbindung stellte sich dabei als nicht-trivial



Schema 4. Synthese des östlichen Segments: a) Bu_2BOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , 85%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 90%; c) LiBH_4 , THF, 88%; d) PivCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 95%; e) $(+)$ -CSA, $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C to RT, 81%; f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , 61% 3 Stufen; g) (R) -But-3-in-2-yl-methansulfonat, $[\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2]$, InI , THF-HMPA, 75%; h) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 95%; i) $[\text{Cp}_2\text{ZrHCl}]$, I_2 , CH_2Cl_2 , Bu_2BOTf = *tert*-Butyldimethylsilyl triflat, PivCl = Pivaloylchlorid, $[\text{Cp}_2\text{ZrHCl}]$ = Zirconocenhydrochlorid.

heraus. Es war schließlich der Crabtree-Katalysator (**20**), mit dem die Reduktion zu Verbindung **21** erfolgreich durchgeführt werden konnte. Andere Reduktionsmittel ergaben entweder keine Transformation oder erzielten schlechte Selektivitäten bei der Reduktion der Doppelbindung im Vergleich zur Reduktion der benzylienen Position an C17. Von Verbindung **21** an folgte die Synthese des Paläo-Soraphens B (**22**) der vorher beschriebenen Route.

Die biologische Aktivität der Paläo-Soraphene im Vergleich zu Soraphen A wurde mit drei Pilzstämmen getestet. Tabelle 1 zeigt, dass die Paläo-Soraphene ebenfalls antifungische Aktivitäten besitzen. Diese sind aber viel schwächer als beim Soraphen A. Zur Untersuchung cytotoxischer Effekte auf Säugerzellen wurden eine Mausfibroblasten- (L-929) und eine Cervixkarzinom-Zelllinie (KB-3-1) getestet. Während Soraphen A bis in den nm-Bereich wirksam war (IC_{50} 40 ng mL⁻¹), zeigten die Paläo-Soraphene bis zur



Schema 5. Endspiel der Synthesen von Paläo-Soraphene A und B.
 a) NiCl₂, CrCl₂, DMSO, RT; b) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 58% 2 Stufen; c) Zn(BH₄)₂, Et₂O, -55 °C, 90% (d.r. > 25:1); d) Me₃OBf₄, Protonen-schwamm, CH₂Cl₂, RT; e) DIBAL, THF, -50 °C, 83% 2 Stufen; f) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 92%; g) Ph₃P=C(CH₃)CO₂Et, CH₂Cl₂, RT, 95%; h) DDQ, pH-7-Puffer, CH₂Cl₂, MeOH, 0 °C, 100%; i) LiOH, THF/MeOH/H₂O, RT, 94%; j) MNBA, DMAP, Toluol, 4 Å MS, 43%; k) 70% HF, THF, 0 °C to RT, 89%; l) 10 Mol-% Crabtree-Kat. 20, CH₂Cl₂, H₂ (atm), 89%; m) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 67%; n) Ph₃P=C(CH₃)CO₂Et, CH₂Cl₂, RT, 85%; o) DDQ, pH-7-Puffer, CH₂Cl₂, MeOH, 0 °C, 74%; p) LiOH, THF-MeOH-H₂O, RT, 90%; q) MNBA, DMAP, Toluol, 4 Å MS, 26%; r) 70% HF, THF, 0 °C bis RT, 45%. DMP = Dess-Martin-Periodinan, DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, MNBA = 2-Methyl-6-nitrobenzoësäure, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Tabelle 1: Antifungische Wirkung der Paläo-Soraphene im Vergleich zu Soraphene A.

Verbindung	Pythium debaryanum	Botrytis cinerea	Mucor hiemalis
	IC ₅₀ [µg mL ⁻¹] ^[a]		
Paläo-Soraphene A (19)	0.4	> 40	21
Paläo-Soraphene B (22)	> 40	> 40	16
Soraphene A	0.045	0.0035	0.0006

[a] Die IC₅₀-Werte wurden nach 2-tägiger Inkubation mit seriellen Verdünnungen der Verbindungen mithilfe eines WST-1-Tests bestimmt.

höchsten getesteten Konzentration von 1.2 µg mL⁻¹ keine deutlichen Aktivitäten.

Es gilt als gesichert, dass Soraphene A ein Inhibitor der eukaryotischen ACC ist. Wir wollten aber die Hypothese überprüfen, dass es möglicherweise während der Evolution eine Verschiebung im Wirkmechanismus der Soraphene gab. Wir haben deshalb die Wirkung der beiden Paläo-Soraphene (in der höchsten möglichen Konzentration von 8.3 µg mL⁻¹)

und Soraphene A (83 ng mL⁻¹) mittels Impedanzmessung charakterisiert. Die Grundlage dieser Methode ist der Befund, dass Verbindungen mit einem ähnlichen Wirkmechanismus ähnliche zeitabhängige Impedanzkurven erzeugen. L-929-Mausfibroblasten wurden in den Vertiefungen einer 96er E-Platte mit Soraphene A, 19 und 22 inkubiert. In die Böden der Vertiefungen waren Goldelektroden integriert, über die der Impedanzverlauf in der Kultur in Echtzeit gemessen wurde (Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Die gewonnenen Kurven für Soraphene A, 19 und 22 wurden mit einem Satz von Referenzverbindungen verglichen, die ein breites Wirkspektrum haben. Wir verwendeten eine kubische Smoothing-Splines-Methode für die Kurvenanpassung und nutzten die Spline-Koeffizienten für die statistische Analyse (siehe Hintergrundinformationen). Das Ergebnis einer hierarchischen Clusteranalyse zeigt Paläo-Soraphene 19 in direkter Nachbarschaft zu Soraphene A, während Verbindung 22 sich zusammen mit Camptothecin in einem entfernten Cluster befindet (Abbildung 1).^[25] Dies

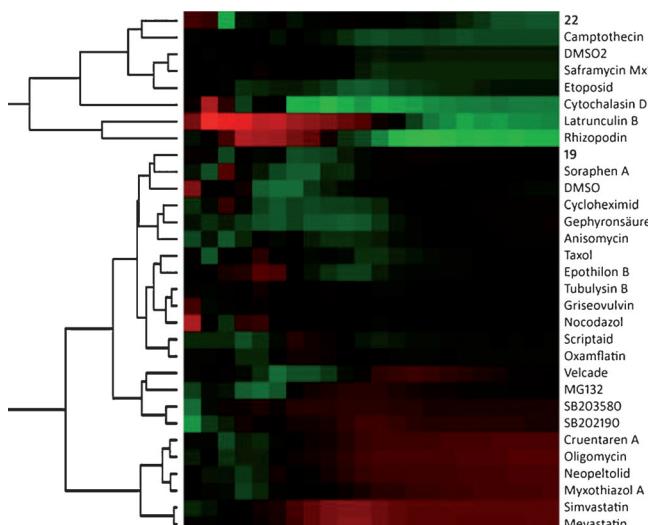


Abbildung 1. Hierarchische Clusteranalyse von Impedanzkinetiken. Soraphene A, 19 und 22 wurden mit L-929-Mausfibroblasten inkubiert und die Ergebnisse mit Referenzverbindungen verglichen. Die Impedanz in jeder Kultur wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen mit einem xCellelligence-System verfolgt. Die Basiskoeffizienten einer Splines-Kurvenanpassung wurden für eine Clusteranalyse benutzt. Als Ergebnis sieht man Verbindungen mit einem ähnlichen Wirkmechanismus in enger Nachbarschaft zueinander.

zeigt, dass bei 22 offensichtlich ein Wirkmechanismus vorhanden ist, der sich von dem der beiden anderen Soraphene unterscheidet (zu Einzelheiten der Camptothecin-Aktivitäten der Verbindung 22 siehe Hintergrundinformationen).

Mit der hier vorgestellten Synthese konnten wir zwei potentielle evolutive Vorläufer des Soraphens A synthetisieren. Unser ursprüngliches Interesse bestand darin, zu sehen, welche Änderungen in der biologischen Aktivität als Konsequenz der strukturellen Änderungen auftreten und ob diese Ergebnisse mit der Vorstellung einer evolutiven Optimierung kongruent sind. Tatsächlich beobachteten wir, dass Paläo-Soraphene A weiterhin ein Inhibitor der eukaryotischen

Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) ist, jedoch mit reduzierter Aktivität, was dem Konzept der evolutiven Optimierung entsprechen würde. Im Gegensatz dazu zeigt Paläo-Soraphen B ein grundsätzlich unterschiedliches Verhalten. Bei Impedanzmessungen zeigt es Ähnlichkeiten mit dem Topoisomerase-Inhibitor Camptothecin. Zu diesem Zeitpunkt ist nicht klar, ob diese Beobachtung ein zufälliges Ergebnis ist oder aber mit horizontalem Gen-Transfer (HGT) und natürlichen biokombinatorischen Prozessen^[26] erklärt werden kann. Die Tatsache, dass die Paläo-Soraphene keine Hetero-Michael-Addition eingehen, was im Vergleich zu Soraphen A zu strukturell ähnlicheren Verbindungen führen würde, nehmen wir als Indiz, dass die Inaktivierung der Ketoreduktase nicht das Ergebnis einer spontanen Halbacetal-Bildung ist. Obwohl auch gentechnische Methoden die von uns beschriebenen Verbindungen erzeugen könnten,^[27a] sind wir der Meinung, dass die Synthese genetisch manifestierter Verbindungen ein attraktives Betätigungsgebiet für die synthetische organische Chemie ist. Die Synthese kann mit der Generierung „genetischer“ Verbindungen mit potentiell neuen Aktivitäten ein neues Feld erschließen, im Gegensatz zu Naturstoffen, die oft effektiver aus natürlichen Quellen oder durch Fermentation bereitgestellt werden können. Die hier vorgestellten, unerwarteten Ergebnisse liefern einen Vorschlag, wie Naturstoffe mit Hinblick auf ihre biologische Aktivität hin optimiert werden können. Gleichzeitig zeigen wir hier eine neue Strategie auf, wie nach medizinisch interessanten Verbindungen gesucht und das Feld der Paläoenzymologie^[27b-e] von peptidischen Targets auf Sekundärmetabolite erweitert werden kann.

Eingegangen am 20. Juni 2013,
veränderte Fassung am 9. September 2013
Online veröffentlicht am 7. November 2013

Stichwörter: Acetyl-CoA-Carboxylase · Evolution ·
Paläo-Soraphene · Polyketide · Tumortherapeutika

- [1] a) 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; b) P. Caffrey, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 654–657; c) 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; d) D. H. Kwan, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 829–838; e) A. T. Keatinge-Clay, R. M. Stroud, *Structure* **2006**, *14*, 737–748; f) A. Kitsche, M. Kalesse, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 851–861.
- [2] a) D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4985–4988; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898–4901; b) D. Menche, F. Arikan, O. Perlova, N. Horstmann, W. Ahlbrecht, S. C. Wenzel, R. Jansen, H. Irschik, R. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14234–14243; c) C. Jahns, T. Hoffmann, S. Müller, K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Müller, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5330–5334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5239–5243; d) S. Essig, S. Bretzke, R. Müller, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19362–19365.
- [3] a) H. Reichenbach, G. Höfle, H. Augustiuiak, N. Bedorf, E. Forche, K. Gerth, H. Irschik, R. Jansen, B. Kurze, F. Sasse, H. Steinmetz, W. Trowitzsch-Kienast, EP 282455 [*Chem. Abstr.* **1988**, *111*, 1325871]; b) N. Bedorf, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1017–1021; c) K. Gerth, N. Bedorf, H. Irschik, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antimicrob. Chemotherapy* **1994**, *47*, 23–31.
- [4] a) K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233–253; b) H. F. Vahlensieck, L. Pridzun, H. Reichenbach, A. Hinnen, *Curr. Genet.* **1994**, *25*, 95–100; c) Y. Shen, S. L. Volrath, S. C. Weatherly, T. D. Elich, L. Tong, *Mol. Cell* **2004**, *16*, 881–891; d) S. C. Weatherly, S. L. Volrath, T. D. Elich, *Biochem. J.* **2004**, *380*, 105–110.
- [5] A. Beckers, S. Organe, L. Tinneermans, K. Scheyens, A. Peeters, K. Brusselmans, G. Verhoeven, J. V. Swinnen, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 8180–8187.
- [6] a) T. Schupp, C. Toupet, B. Cluzel, S. Neff, S. Hill, J. J. Beck, J. M. Ligon, *J. Bacteriol.* **1995**, *177*, 3673–3679; b) J. Ligon, S. Hill, J. Beck, R. Zirkle, I. Monar, J. Zawodny, S. Money, T. Schupp, *Gene* **2002**, *285*, 257–267.
- [7] S. C. Wenzel, R. M. Williamson, C. Grunanger, J. Xu, K. Gerth, R. A. Martinez, S. J. Moss, B. J. Carroll, S. Grond, C. J. Unkefer, R. Müller, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14325–14336.
- [8] a) S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2522–2523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2466–2468; b) S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Synthesis* **1999**, *188*–197.
- [9] B. M. Trost, J. D. Sieber, W. Qian, R. Dhawan, Z. T. Ball, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5586–5589; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5478–5481.
- [10] a) B. Loubinoux, J. L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 122–128; b) B. Loubinoux, J. L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, T. Winkler, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 953–959; c) B. Loubinoux, J. L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, T. Winkler, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3549–3558; d) B. Loubinoux, J. L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 521–525; e) H. W. Lee, Y. J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1996**, *17*, 1107–1108; f) M. K. Gurjar, A. S. Mainkar, P. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5967–5968; g) G. Vincent, D. J. Mansfield, J.-P. Vors, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2791–2794.
- [11] Übersichtsartikel zur Kreuzmetathese von Olefinen: a) S. E. Gibson, S. P. Keen, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 155–181; b) S. J. Connan, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923.
- [12] R. Chênevert, S. Gravil, J. Bolte, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2081–2086.
- [13] a) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808–10809; b) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379–4382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247–4250.
- [14] 4-Pentalen ist kommerziell erhältlich. Alternativ kann es auch über eine [3.3]-sigmatrope-Umlagerung von Allylvinylether erhalten werden: L. K. Montgomery, J. W. Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6556–6564. Siehe Hintergrundinformation für die Details zur Synthese von Diol 1.
- [15] a) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404; b) B. J. Melancon, N. R. Perl, R. E. Taylor, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1425–1428.
- [16] M. H. Haukaas, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1771–1774.
- [17] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.
- [18] a) D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129; b) G. E. Keck, A. Palani, S. F. McHardy, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113–3122.
- [19] J. A. Marshall, C. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8214–8219.
- [20] I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535–9544.
- [21] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185.

- [22] a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284; b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646.
- [23] J. A. Marshall, R. Sedrani, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5496–5498.
- [24] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822–1830.
- [25] E. Elias, N. Lalun, M. Lorenzo, L. A. Blache, P. Chelidze, M. F. O'Donohue, D. Ploton, H. Bobichon, *Mol. Cell* **2003**, *11-12*, 176–188.
- [26] a) H. Jenke-Kodama, E. Dittmann, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1858–1866; b) H. Jenke-Kodama, A. Sandmann, R. Müller, E. Dittmann, *Mol. Biol. Evol.* **2005**, *22*, 2027–2039.
- [27] a) K. M. Fisch, W. Bakeer, A. A. Yakasai, Z. S. Song, J. Pedrick, Z. Wasil, A. M. Bailey, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, R. J. Cox, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16635–16641; b) R. Perez-Jimenez, A. Ingles-Prieto, Z.-M. Zhao, I. Sanchez-Romero, J. Alegre-Cebollada, P. Kosuri, S. Garcia-Manyes, T. J. Kappock, M. Tanokura, A. Holmgren, J. M. Sanchez-Ruiz, E. A. Gaucher, J. M. Fernandez, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2011**, *18*, 592–599; c) E. A. Gaucher, J. M. Thomson, M. F. Burgan, S. A. Benner, *Nature* **2003**, *425*, 285–288; d) J. W. Thornton, E. Need, D. Crews, *Science* **2003**, *301*, 1714–1717; e) J. M. Thomson, E. A. Gaucher, M. F. Burgan, D. W. De Kee, T. Li, J. P. Aris, S. A. Benner, J. M. Thomson, *Nat. Genet.* **2005**, *37*, 630–635.