

Totalsynthese

Stereoselektive Totalsynthese von (–)-Thallusin zur Bioaktivitätsprofilierung

Seema Dhiman, Johann F. Ulrich, Paul Wienecke, Thomas Wichard, und Hans-Dieter Arndt*

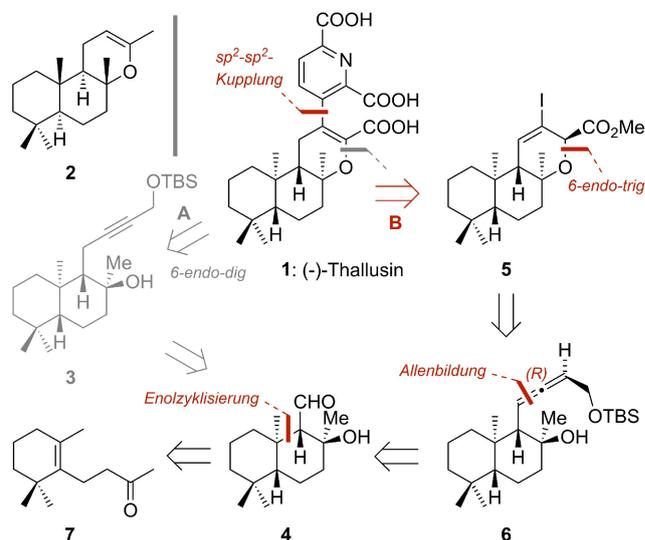
Professor Herbert Waldmann zum 65. Geburtstag gewidmet.

Abstract: Chemische Mediatoren sind Schlüsselverbindungen zur Kontrolle von Symbiosen in unserer Umwelt. Hier berichten wir über eine völlig stereoselektive Totalsynthese des Algendifferenzierungsfaktors (–)-Thallusin, die sich durchdachter 6-endo-Zyklisierungschemie und effektiver sp^2 – sp^2 -Kupplungen mittels Zinnfreier Reagenzien auf späten Stufen bedient. Durch quantitative phänotypische Profilierung wurde für die weit verbreitete Grünalge *Ulva mutabilis* (Chlorophyta) ein EC_{50} -Wert von 4.8 μ M ermittelt, was die enorme artenübergreifende Bioaktivität dieses von symbiotischen Bakterien produzierten Mediators aufzeigt. SAR-Untersuchungen weisen darauf hin, dass (–)-Thallusin mindestens zwei unterschiedliche Signalwege in *Ulva* auslöst, die durch chemische Editierung der Mediatorstruktur separiert werden können.

Chemosynthetische Symbiosen von Mikroorganismen sind für die Stabilität, Dynamik und Vielfalt mariner Ökosysteme von zentraler Bedeutung.^[1] Typische Beispiele dafür geben marine Gezeitenzonen besiedelnde Makroalgen.^[2] Insbesondere das Wachstum, die Differenzierung und die Morphogenese von Makroalgen hängen stark von ihrer Wechselwirkung mit symbiotischen Bakterien ab.^[3] Studien legen nahe, dass diese Symbionten hormonähnliche chemische Botenstoffe absondern, die dann die Makroalgen stimulieren.^[4,5] Sowohl für die Meeresökologie (Algenplagen)^[6] als auch für Anwendungen in der Algenbiotechnolo-

gie ist es von größter Bedeutung, solche Faktoren zu verstehen.^[7,8]

Hierbei ist (–)-Thallusin (**1**, Schema 1) ein starkes Morphogen, das bei *Monostroma oxyspermum* (vor kurzem zu *Gayralia oxyspermum* umklassifiziert) eine stabile Thallusbildung auslöst.^[9] In der weiter verbreiteten Alge *Ulva mutabilis* fördert Thallusin stattdessen Zellwand- und Rhizoidbildung, was auf eine artabhängige phänotypische Aktivität dieses chemischen Mediators hinweist.^[10,11] Zusammen mit dem symbiotischen Bakterium *Roseovarius* sp. MS2 bewirkt Thallusin die vollständige Morphogenese.^[3,5] Ohne Thallusin treten bei *Ulva* Zellwandausstülpungen auf und es wird kein Rhizoid gebildet. Thallusin selbst wird von symbiotischen Bakterien wie dem *Cytophaga* sp. Stamm YM2-23, *Zobellia* spp. oder *Maribacter* spp. sezerniert, die das dreigliedrige Konsortium komplettieren.^[9–11] Bislang kann Thallusin durch Fermentation nicht realistisch gewonnen werden (Ausbeute < 1 μ g L⁻¹), was seine Erforschung und Anwendung stark erschwert.



Schema 1. (–)-Thallusin (**1**) und retrosynthetische Planung über 6-endo-Ringschlüsse. Abkürzungen: ACN = CH₃CN, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMAP = Dimethylaminopyridin, DMF = Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, Im = Imidazol, NIS = *N*-Iodosuccinimid, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid, NOE = Kern-Overhauser-Effekt, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, THF = Tetrahydrofuran, TMS = Trimethylsilyl, TPAP = Tetra-*n*-Propylammonium-Perruthenat.

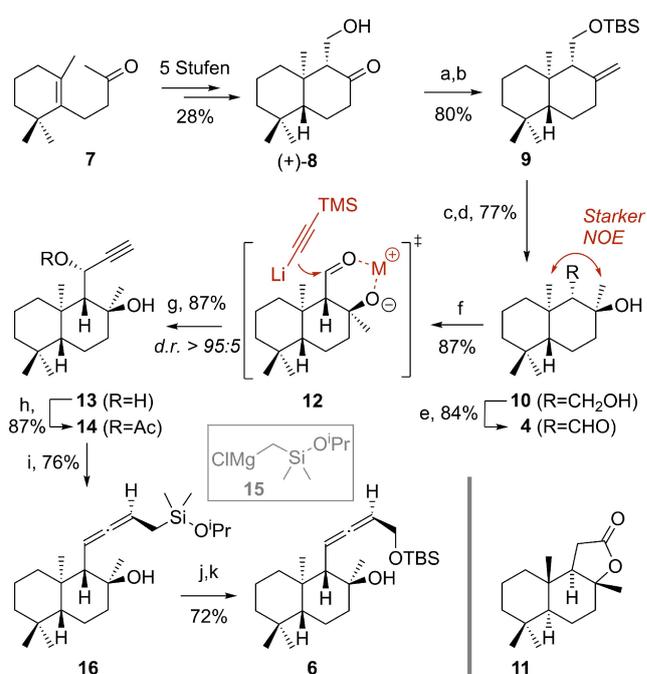
[*] Dr. S. Dhiman, P. Wienecke, Prof. Dr. H.-D. Arndt
Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
Humboldtstr. 10, 07743 Jena (Deutschland)
E-mail: hd.arndt@uni-jena.de
J. F. Ulrich, PD Dr. T. Wichard
Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Lessingstr. 8, 07743 Jena (Deutschland)

© 2022 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

Der erste Bericht über eine chemische Synthese machte (+)-Thallusin aus Sclareoxid (**2**, Schema 1) zugänglich, einem Abbauprodukt des leicht verfügbaren (-)-Sclareols.^[12] Diese Arbeit belegte die Stereochemie von **1**, ergab aber *ent*-Thallusin, das in *M. oxyspermum* nicht biologisch aktiv war. Racemisches Thallusin wurde dann mittels einer Hg²⁺-vermittelten Polyolefin-Zyklisierung synthetisiert.^[13] Racematspaltung auf einer späten Stufe ermöglichte später den Zugang zu enantiomerenreinem (-)-Thallusin.^[14] Hier berichten wir über die erste vollständig stereoselektive Synthese von (+)- und (-)-**1**, die neue Chemie nutzt. Die Bioaktivität von Thallusin-Derivaten wurde dann in einem Modellsystem für die Morphogenese von Makroalgen (*U. mutabilis*) untersucht.^[10] Wir präsentieren die ersten SAR-Daten, die auf eine pfadselektive Aktivität von (-)-Thallusin hinweisen.

Die Struktur von Thallusin (**1**) besteht aus einem stereochemisch reichen Terpenfragment, das über eine annelierte Dihydropyrancarbonsäure mit einer Pyridin-2,6-Dicarbonsäure verknüpft ist (Schema 1). Unser Synthesepfad konzentrierte sich auf eine Annelierung des Dihydropyrans an das Terpengerüst mittels einer 6-*endo*-Veretherung. Eine vielsprechender Bindungsbruch durch eine Veretherungs-Arylierungskaskade^[15] mittels eines 6-*endo-dig*-Ringeschlusses ergibt das Alkin **3**, das leicht aus dem β -Hydroxyaldehyd **4** gewonnen werden könnte (Weg A). Alternativ führt die Vereinfachung durch sp²-sp²-Kupplung und Isomerisierung zum Vinyljodid **5**, das aus dem Allen **6** durch eine 6-*endo-trig*-Reaktion gewonnen werden könnte (Weg B).^[16] Der Aldehyd **4** sollte als Allen-Ausgangsstoff aus Dihydro- β -ionon (**7**) durch eine Enolzyklisierung, chirale Derivatisierung und Umfunktionalisierung erhältlich sein.^[17]

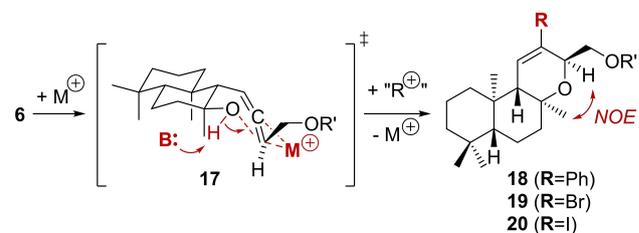
Bei der anfänglichen Untersuchung von 6-*endo-dig* arylierenden Zyklisierungen von 5-Hydroxyalkinen (vgl. 3, Weg A) beobachteten wir für relevante Substrate nur 5-*exo*-Reaktionen zu Tetrahydrofuranen.^[18] Wir wandten uns daher Weg B zu. Die erforderliche Vorstufe wurde aus Dihydro- β -ionon (**7**, Schema 2) synthetisiert und zu Keton (+)-**8** umgesetzt.^[17] Dessen Enantiomer war ebenfalls im Grammmaßstab verfügbar (Hintergrundinformationen). Um den äquatorialen tertiären Alkohol zuverlässig zu installieren wurde das Hydroxyketon **8** geschützt und zum exocyclischen Alken **9** methenylert (80% Ausbeute). Die selektive α -seitige Epoxidierung des Alkens **9**, gefolgt von reduktiver Öffnung, ergab ausschließlich den Alkohol **10** (77% Ausbeute), für den NOE-Experimente die Stereochemie der Methylgruppen bestätigten. Der Schlüsselaldehyd **4** wurde durch Swern-Oxidation erhalten.^[19] Sein Enantiomer war alternativ durch Abbau von Sclareolid (**11**) verfügbar (Hintergrundinformationen). Direkte Umwandlungsversuche zu einem Allen (vgl. **6**) blieben leider erfolglos (Hintergrundinformationen). Die chelatkontrollierte (**12**), diastereoselektive Addition von lithiiertem TMS-Acetylen ergab jedoch den Propargylalkohol **13** als einziges Isomer. Eine Mosher-Ester-Analyse^[20] bestätigte dessen Stereochemie (*R*, Hintergrundinformationen). Die Umwandlung in das Acetat **14** und die anschließende S_N2'-Substitution mit einem vom Grignard-Reagenz **15** abgeleiteten Cuprat ergab Allen **16** als



Scheme 2. Synthese des terpenoiden Gerüsts. Reagenzien und Bedingungen: a) TBSCl (1.1 Äquiv.), Im (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C, 1 h; b) PPh₃MeBr (2.5 Äquiv.), *n*-BuLi (2.4 Äquiv.), THF, 0 °C → 25 °C, 3 h; c) *m*-CPBA (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, -10 °C, 2 h; d) LiAlH₄ (1.5 Äquiv.), Et₂O, rfx., 8 h; e) (COCl)₂ (2.5 Äquiv.), DMSO (5.0 Äquiv.), Et₃N (10.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C → -40 °C, 3 h; f) TMS-CCH (2.5 Äquiv.), *n*-BuLi (2.4 Äquiv.), -78 °C → -30 °C, 4 h; g) TBAF (1 M in THF) (1.1 Äquiv.), THF, 25 °C, 2 h; h) Ac₂O (1.2 Äquiv.), Et₃N (2.2 Äquiv.), DMAP (1 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C to 25 °C, 1 h; i) **15** (2.0 Äquiv.), CuI (4.0 Äquiv.), LiBr (4.0 Äquiv.), THF, 0 °C → 25 °C, 2 h; j) H₂O₂ (30% in H₂O), KF (2.0 Äquiv.), KHCO₃ (1.0 Äquiv.), MeOH/THF (1:1), 20 °C, 8 h; k) TBSCl (1.1 Äquiv.), Im (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C, 1 h.

einziges Isomer. Das gewünschte Allen **6** wurde durch Tamao-Oxidation^[21] und Silylierung erhalten.

Die Aktivierung eines Allens durch weiche Lewis-Säuren sollte in einer 6-*endo-trig*-Reaktion ein funktionalisiertes Dihydropyran ergeben (Schema 3).^[22] Eine pseudo-äquatoriale Anordnung der Substituenten müsste trotz der erheblichen sterischen Hinderung durch die axialen Methylgruppen die Annelierung ermöglichen, wobei der seitlich η^2 -koordinierte Komplex **17** mit einer verzerrten Briefumschlagkonformation durchlaufen werden sollte.



Scheme 3. Lewis-Säure vermittelte 6-*endo-trig*-Veretherung. Reagenzien und Bedingungen: Tabelle 1; R' = TBS; B = Base.

(Hintergrundinformationen) und lieferte das Kupplungsprodukt **22** in 82 % Ausbeute, bei vergleichsweise niedriger Katalysatorbeladung. Die säurevermittelte Desilylierung ergab den Alkohol **23** (73 % Ausbeute), der bei der Oxidation empfindlich gegen β -Spaltung war und nur das Lacton **24** ergab (74 % Ausbeute unter Griffith-Ley-Bedingungen).^[29] Die Hydrolyse des Diesters **23** lieferte jedoch das stabile Dicarboxylat **25** in quantitativer Ausbeute. Interessanterweise ergab die TBAF-vermittelte Desilylierung ein Monocarboxylat **26** (86 % Ausbeute). Das intermediär gebildete Lacton **27** konnte isoliert werden (69 % Ausbeute, Hintergrundinformationen), war jedoch oberhalb von 0 °C nicht stabil.

Alternativ konnte der durch Entschützen des TBS-Ethers **20** und Swern-Oxidation entstehende, instabile Aldehyd **28** mit einer Pinnick-Oxidation^[30] und Umsetzung mit Diazomethan direkt in den stabilen Methylester **5** umgewandelt werden (76 %, 4 Stufen, Schema 4). Die Negishi-Kupplung mit dem Reagenz **21** ergab dann effizient den Triester **29**, der durch Behandlung mit DBU sauber zum konjugierten Enolether **30** isomerisierte. Anzumerken ist, dass Versuche von sp^2 - sp^2 -Kupplungen (Stille, Suzuki, Negishi), bei denen anstelle von dekonjugierten Zwischenprodukten wie **5** konjugierte Enolether-Zwischenstufen eingesetzt wurden, in unseren Händen erfolglos waren, was auf elektronische Deaktivierung und die unvermeidbare Überfrachtung tetra-substituierter Alkenylhalogenide hinweist.^[31] Die Verseifung lieferte schließlich (–)-Thallusin (**1**) als Trinatriumsalz, dessen spektroskopische Eigenschaften mit denen der Literatur übereinstimmen^[9] und das mittels LC-HRMS nicht von einer Probe des racemischen Thallusins zu unterscheiden war.^[13] Die enantiomeren Substanzen wurden ausgehend vom Aldehyd (+)-**4** auf demselben Weg synthetisiert.

Kürzlich haben wir festgestellt, dass Thallusin in *U. mutabilis* sowohl die Rhizoidbildung (Haftorgan) als auch die Zellwandentwicklung stark anregt,^[10] während es in *M. oxyspermum* zur Thallusausbildung (vegetatives Gewebe) führt.^[9] Daher untersuchten wir die Bioaktivität aller synthetischen Substanzen in *Ulva*, wobei wir sowohl das Algenwachstum als auch die Morphogenese anhand etablierter Bioassays für dieses Modellsystem charakterisierten (Abbildung 1). Wir fanden, dass (–)-**1** vollständig bioaktiv war und die Bildung von Rhizoiden und Zellwänden in *Ulva* induzierte (Abbildung 1A–C), während sein Enantiomer (+)-**1** selbst bei höheren Konzentrationen völlig inaktiv blieb (Abbildung S1), was der Beobachtung in *M. oxyspermum* ähnelt.^[9, 13]

Mittels quantitativer Phänotypanalyse wurde bei *Ulva* eine Dosisabhängigkeit festgestellt. Mit zunehmender Konzentration von (–)-**1** nahm die Anzahl der Ausstülpungen ab und der Anteil der voll entwickelten Keimlinge wuchs. Einzelne voll entwickelte Keimlinge wurden zum ersten Mal bei einer minimalen wirksamen Konzentration (MEC) von 2 pM beobachtet (Abbildung 1). Für die Aktivierung wurde ein EC_{50} -Wert von 4.9 ± 0.1 pM und ein EC_{90} -Wert von 7.6 ± 0.1 pM ermittelt (Abbildung 1B,C). Der EC_{50} -Wert von racemischem **1** war doppelt so hoch wie der von (–)-**1**. Diese Daten bestätigen eine außergewöhnlich hohe Wirksamkeit von (–)-**1** in *U. mutabilis*.^[13]

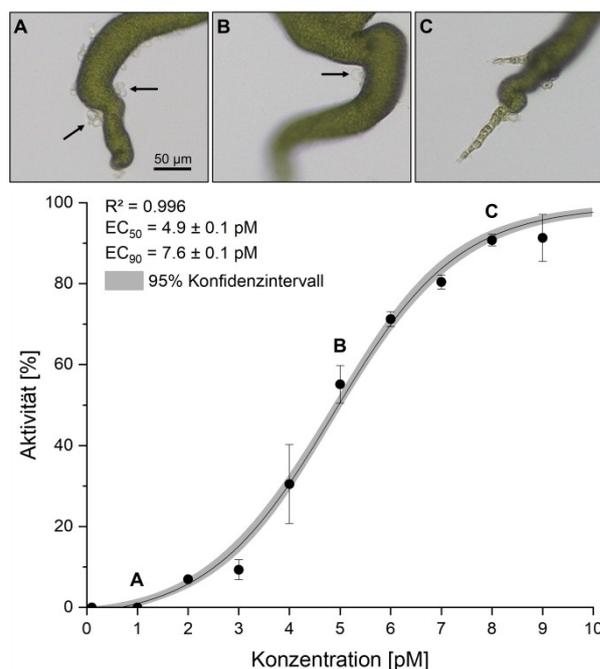


Abbildung 1. Dosis-Wirkungs-Studie von (–)-Thallusin in *Ulva mutabilis*. Die Bildung von Zellwandausstülpungen (A, B, Pfeile) weist auf unzureichende Mengen von (–)-**1** in der Kultur von axenischer *U. mutabilis* hin, die nur mit *Roseovarius* sp. beimpft war. Die mikroskopischen Bilder (A–C) sind repräsentative Beispiele für die dosisabhängige Wirkung von (–)-Thallusin. Die Fehlerbalken stellen den Mittelwert \pm Standardabweichung dar ($N=3$). Insgesamt wurden pro biologischer Wiederholung für jeden Datenpunkt 45 ± 6 Exemplare untersucht.

Anschließend untersuchten wir die wachstumsinduzierenden Eigenschaften von synthetischem Thallusin und seinen Derivaten im Vergleich zu Algenkulturen, die in Gegenwart und Abwesenheit von *Maribacter* sp. angezogen wurden (Abbildung 2). Darüber hinaus analysierten wir die verschiedenen Phänotypen mit Hilfe der Zellmikroskopie im Detail (Hintergrundinformationen, Abbildungen S1, S2). Wir fanden drei verschiedene Aktivitätskategorien: (I) keine phänotypische Aktivität, (II) Induktion der Zellwand- und Rhizoidbildung, (III) mäßige Stimulierung des Längenwachstums zusätzlich zur wachstumsfördernden Aktivität von *Roseovarius* sp. Alle (+)-Thallusin-Derivate und ein großer Teil der (–)-Thallusin-Derivate waren inaktiv, vor allem diejenigen mit alkylierten Carboxylatgruppen. Bemerkenswert ist, dass der Triester (–)-**30** in *U. mutabilis* völlig inaktiv war, während er in *M. oxyspermum* noch eine schwache Aktivität zeigte.^[13] Die Carboxylate sind für die Aktivität in *Ulva* offenbar zwingend erforderlich.

Bemerkenswerterweise behielt die zu (–)-**1** isomere Verbindung **31** die Eigenschaften von (–)-Thallusin bei, was darauf hindeutet, dass die Geometrie der Carbonsäure nicht vollständig festgelegt ist. Mit Interesse stellten wir dann fest, dass der primäre Alkohol **25** zwar immer noch das Wachstum von *Ulva* induzierte, nicht aber die Rhizoidbildung oder die Zellwandentwicklung (Abbildung S2). Innerhalb der verfügbaren SAR-Daten für Thallusin^[13, 32] deutet dieser

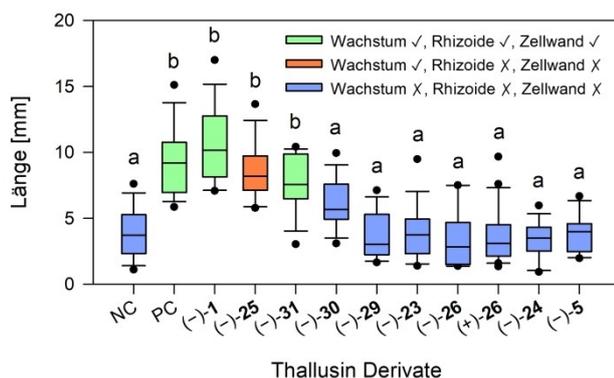


Abbildung 2. Längswachstum von *Ulva mutabilis* in Anwesenheit und Abwesenheit von Thallusin und seinen Derivaten, die *Maribacter* sp. im dreigliedrigen Konsortium *Ulva-Roseovarius-Maribacter* ersetzen. Die Verbindungen (–)-1 und (–)-31 (grün) förderten das Wachstum und die Zelldifferenzierung wie die Positivkontrolle (siehe auch Abbildung S2), während (–)-25 nur das zusätzliche Wachstum förderte (orange). Alle anderen getesteten Verbindungen waren inaktiv (blau). NC (Negativkontrolle): Axenische *U. mutabilis* + *Roseovarius* sp.; PC (positive Kontrolle): Dreiergemeinschaft *Ulva-Roseovarius-Maribacter*. Kasten-Antennen-Diagramme zeigen das 90/10 Perzentil an den Antennen, die 75/25 Perzentile an den Kästen und den Median in der Mittellinie. Mehrfachvergleiche mit NC wurden mit dem Dunnett-Test durchgeführt ($N = 10\text{--}20$, $p \leq 0.05$). Gleiche Buchstaben zeigen keine signifikanten Unterschiede an.

Befund darauf hin, dass der schwer zu fassende Rezeptor oder Signalweg, der das chemische Signal verarbeitet, in *Ulva* zwei unterschiedliche Wirkungen hat. Diese können durch niedermolekulare Liganden selektiv angesteuert werden.

Zusammenfassend haben wir eine neuartige, vollständig stereoselektive Synthese von Thallusin entwickelt, bei der ein Hydroxyaldehyd (**4**) als potenziell austauschbares Schlüsselintermediat eingesetzt wird. Die Dihydropyran-Annelierung wurde durch stereoselektive Alkenbildung und eine einzigartige 6-*endo*-Veretherung realisiert. Die späte Funktionalisierung mit einer Dipyridincarbonsäure wurde auf die Verwendung von zinnfreien Reagenzien und geringen Mengen an Pd in zuverlässigen Kreuzkopplungen hin optimiert. Die in *U. mutabilis* gewonnenen Daten zur Bioaktivität deuten darauf hin, dass Thallusin in verschiedenen Algenarten unterschiedliche Wirkung hat. Wir kommen zu dem Schluss, dass Thallusin in *Ulva* spp. mindestens zwei verschiedene Signalfade aktivieren muss, nämlich sowohl die Induktion des Längenwachstums als auch die Differenzierung zur Rhizoid- und Zellbildung. Die hier beschriebene Synthese wird den Weg für eine weitergehende Untersuchung dieses hochinteressanten chemischen Mediators ebnen.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Europäischen Kommission (Marie-Curie-Stipendium Nr. 796194 THALLMORPHAL, an S.D.) und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft

(SFB 1127 ChemBioSys, an H. D. A. und T.W., Teilprojekte A01 und C03; Gerätezuschuss INST 275/442-1 FUGG) unterstützt. Doktorandenstipendien der Konrad-Adenauer-Stiftung (an J.F.U.) und der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (an P.W.) werden dankend anerkannt. Wir danken Dr. Yoshihide Matsuo (Japan) für eine analytische Probe von racemischem Thallusin und Dr. Bernd Hölscher (Symrise AG, Holzminden) für wertvolle Diskussionen. 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: Algen • Biologische Aktivität • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen • Terpene • Totalsynthese

- [1] N. Dubilier, C. Bergin, C. Lott, *Nat. Rev. Microbiol.* **2008**, *6*, 725–740.
- [2] H. S. Hayden, J. Bloomster, C. A. Maggs, P. C. Silva, M. J. Stanhope, J. R. Waaland, *Eur. J. Phycol.* **2003**, *38*, 277.
- [3] T. Wichard, *Front. Plant Sci.* **2015**, *6*, 86.
- [4] I. Joint, K. Tait, M. E. Callow, J. A. Callow, D. Milton, P. Williams, M. Cámara, *Science* **2002**, *298*, 1207.
- [5] M. Spoerner, T. Wichard, T. Bachhuber, J. Stratmann, W. Oertel, *J. Phycol.* **2012**, *48*, 1433–1447.
- [6] V. Smetacek, A. Zingone, *Nature* **2013**, *504*, 84–88.
- [7] B. Charrier, M. H. Abreu, R. Araujo, A. Bruhn, J. C. Coates, O. de Clerck, C. Katsaros, R. R. Robaina, T. Wichard, *New Phytol.* **2017**, *216*, 967–975.
- [8] A. Moreira, S. Cruz, R. Marques, P. Cartaxana, *Rev. Aquacult.* **2022**, *14*, 5–26.
- [9] Y. Matsuo, H. Imagawa, M. Nishizawa, Y. Shizuri, *Science* **2005**, *307*, 1598.
- [10] T. Alsufyani, G. Califano, M. Deicke, J. Grünenberg, A. Weiss, A. H. Engelen, M. Kwantes, J. F. Mohr, J. F. Ulrich, T. Wichard, *J. Exp. Bot.* **2020**, *71*, 3340–3349.
- [11] A. Weiss, R. Costa, T. Wichard, *Bot. Mar.* **2017**, *60*, 197–206.
- [12] X. Gao, Y. Matsuo, B. Snider, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2123–2126.
- [13] M. Nishizawa, T. Iyenaga, T. Kurisaki, H. Yamamoto, M. Sharfuddin, K. Namba, H. Imagawa, Y. Shizuri, Y. Matsuo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4229–4233.
- [14] H. Yamamoto, Y. Takagi, T. Oshiro, T. Mitsuyama, I. Sasaki, N. Yamasaki, A. Yamada, H. Kenmoku, Y. Matsuo, Y. Kasai, H. Imagawa, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8850–8855.
- [15] Y. Matsuda, T. Koyama, M. Kato, T. Kawaguchi, Y. Saikawa, M. Nakata, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2134–2148.
- [16] a) S. Ma, W. Gao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6104–6112; b) Y. Deng, J. E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3217–3221; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3299–3303.

- [17] a) N. Furuichi, T. Hata, H. Soetjipto, M. Kato, S. Katsumura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8425–8442; b) T. Laube, J. Schröder, R. Stehle, K. Seifert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4299–4309.
- [18] S. Dhiman, H.-D. Arndt, *Manuskript in Vorbereitung*.
- [19] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- [20] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451–2458.
- [21] K. Tamao, N. Ishida, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2120–2122.
- [22] E. M. Barreiro, L. A. Adrio, K. K. Hii, J. B. Brazier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1027–1039.
- [23] J. le Bras, J. Muzart, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3003–3040.
- [24] B. Dong, H. Peng, S. E. Motika, X. Shi, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11093–11099.
- [25] C. Jonasson, A. Horváth, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9600–9609.
- [26] B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485–4488.
- [27] Eine dem Ringschluss vorausgehende Ionisierung zu 2-metallierten Allylkationen kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt zwar nicht ausgeschlossen werden, sollte aber zur Epimerisierung des Allens, zur Bildung von Diastereomeren und zu weiteren Nebenprodukten führen. Nichts dergleichen konnten wir bei der Verwendung von Au^I beobachten. Zu kinetischen Untersuchungen der Isomerisierung von Au^I-Allenkomplexen und deren Lösungsmittelabhängigkeit siehe: a) T. J. Brown, A. Sugie, M. G. D. Leed, R. A. Widenhofer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6959–6971; b) R. J. Harris, K. Nakafuku, R. A. Widenhofer, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12245–12254.
- [28] A. Krasovskiy, V. Malakov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040–6044; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186–6190.
- [29] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [30] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [31] Andere berichten von der Verwendung von Chlorpyridin-Vorläufern, hohen Katalysatorbeladungen und hohen Umsetzungstemperaturen, was für die geringe Reaktivität der Vinyl-(Pseudo-)Halogenid-Vorläufern symptomatisch ist (vgl. Lit. [12–14,31]).
- [32] H. Yamamoto, Y. Takagi, N. Yamasaki, T. Mitsuyama, Y. Kasai, H. Imagawa, Y. Kinoshita, N. Oka, M. Hiraoka, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 7173–7178.

Manuskript erhalten: 8. Mai 2022

Akzeptierte Fassung online: 28. Juli 2022

Endgültige Fassung online: 24. August 2022