

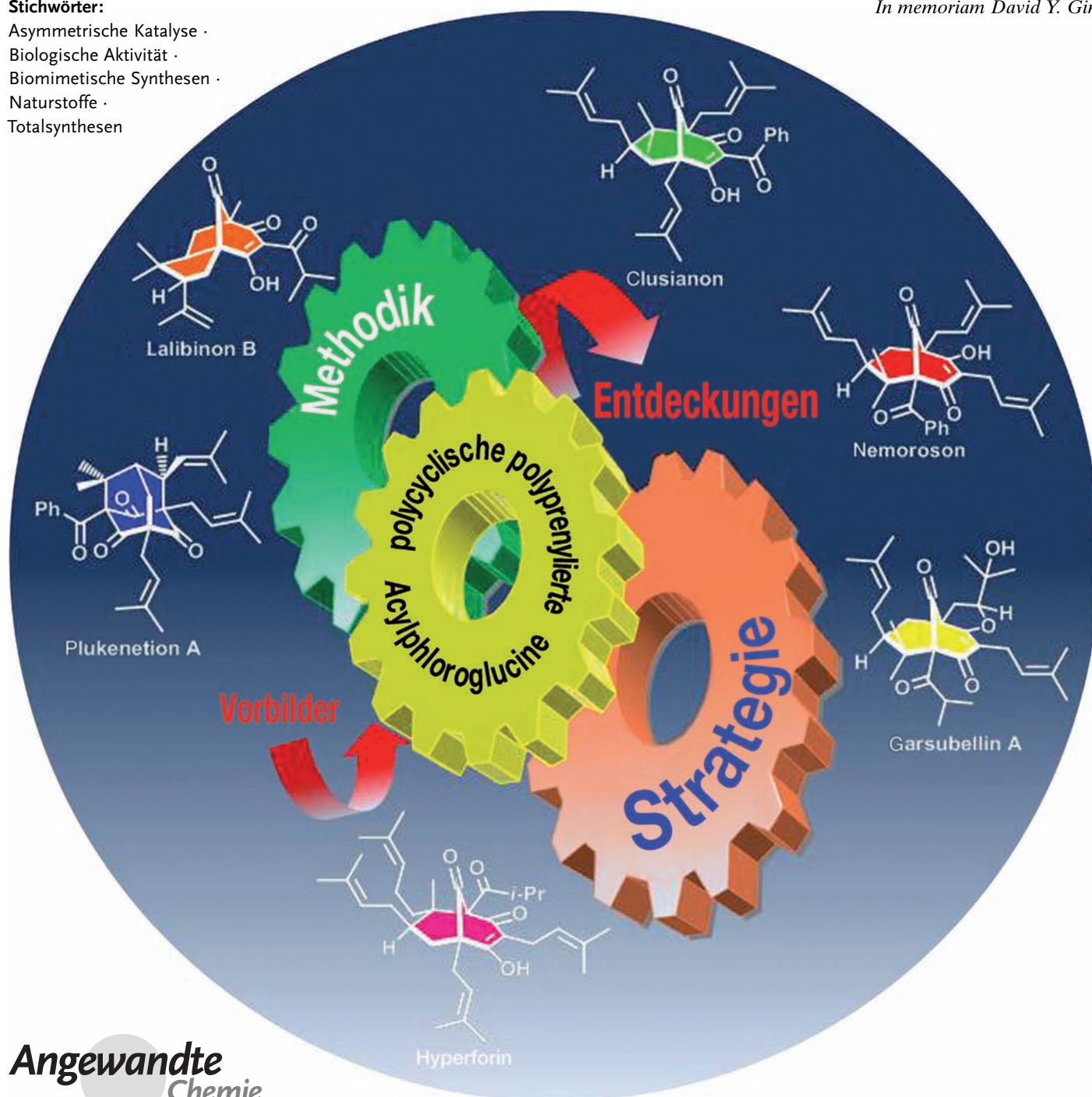
Die Chemie der polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucine

Jean-Alexandre Richard, Rebecca H. Pouwer und David Y.-K. Chen*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse ·
Biologische Aktivität ·
Biomimetische Synthesen ·
Naturstoffe ·
Totalsynthesen

In memoriam David Y. Gin



Mit ihren faszinierenden biologischen Profilen und erstaunlich komplexen Architekturen waren die polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucine (PPAPs) seit langem ein ertragreiches Gebiet für Organiker. Besonders das jüngste Aufkommen innovativer Synthesemethoden und -strategien, in Verbindung mit C-C-Bindungsbildungsreaktionen und der asymmetrischen Katalyse, hat dieses Gebiet stark wiederbelebt. Infolgedessen konnte nun Synthesen von PPAP-Zielstrukturen realisiert werden, die früher unmöglich erschienen. Ziel dieses Aufsatzes ist die Darstellung kürzlich kompletierter Totalsynthesen von PPAPs und der bemerkenswerten Methoden, die für die Konstruktion des Bicyclo[3.3.1]-Kernes dieser chemisch und biologisch faszinierenden Moleküle entwickelt wurden.

1. Einleitung

Die polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucine (PPAPs) stellen eine Naturstoff-Familie dar, deren antiseptische, antidepressive und antibiotische Eigenschaften seit Jahrhunderten bekannt sind. Das Interesse an diesen frühen therapeutischen Verwendungen wurde in den letzten Jahren wiedererweckt, nachdem die aktiven Bestandteile aus den Extrakten von traditionellen Heilmitteln isoliert wurden.^[1] Neben ihrer interessanten Bandbreite an biologischen Aktivitäten ist ihre faszinierende chemische Struktur aus einem Bicyclo[3.3.1]nona-2,4,9-trion- oder einem Bicyclo[3.2.1]octa-2,4,8-trion-Kern beachtenswert, der dicht mit Prenyl-, Geranyl- oder höher substituierten Seitenketten dekoriert ist. Bisher werden die PPAPs in Abhängigkeit ihrer isomeren Formen in drei Typen (A, B oder C) gegliedert. Alle PPAPs enthalten eine Acylgruppe (COR³) und ein quartäres Zentrum neben einem Brückenkopf-Kohlenstoffatom (C(R²)₂). Die Klassifizierung eines PPAP als Typ A, B oder C hängt von der relativen Position dieser beiden Gruppen zueinander ab: Typ-A-PPAPs tragen die Acylgruppe an der Brückenkopfposition neben dem quartären Zentrum, Typ-C-PPAPs tragen die Acylgruppe am gegenüberliegenden Brückenkopf des quartären Zentrums, und Typ-B-PPAPs haben Alkylgruppen (R¹, R⁴) an den Brückenkopf-Kohlenstoffatomen, während sich die Acylgruppe in α -Position zum β -Hydroxy-Enon befindet (Abbildung 1).^[2]

In Anbetracht der ähnlichen Strukturen von PPAPs ist das breite Spektrum an biologischen Aktivitäten, das diese Ver-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4613
2. Die Totalsynthesen von PPAPs	4614
3. Andere Strategien zum Aufbau des Bicyclo[3.3.1]nonan-Gerüst der PPAPs	4626
4. Zusammenfassung und Ausblick	4634

bindungen zeigen, besonders eindrucksvoll (Abbildung 2): Bis heute sind Aktivitäten gegen Krebs, HIV, Malaria, Geschwüre, sowie antidepressive, antibakterielle, antioxidative, entzündungshemmende und anti-neurodegenerative^[3] Wirkungen beschrieben worden. Es geht über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus, das biologische Profil der PPAPs ausführlich zu erörtern. Auch wurde die Strukturaufklärung bereits detailliert von Grossman und Ciochina besprochen.^[1a]

Vom synthetischen Standpunkt aus gesehen ist es nicht überraschend, dass die vielversprechenden biologischen Profile der PPAPs, zusammen mit ihren herausfordernden Strukturen, großes Interesse an ihrer Synthese geweckt haben. Für die Konstruktion des Bicyclo[3.3.1]nonan-Systems wurden verschiedene Strategien beschrieben und sowohl von Peters^[4] als auch erst kürzlich von Butkus^[5] besprochen. Obwohl die dort diskutierten Arbeiten sich größtenteils auf relativ wenig funktionalisierte Strukturen außerhalb des Kontextes der PPAPs konzentrierten, lieferten sie einige interessante Einblicke in Bezug auf die vorhersehbaren Herausforderungen solcher Synthesen. Grossman^[1a] und Singh^[1d] haben unabhängig voneinander Aufsätze über die frühen Syntheseansätze für PPAPs veröffentlicht. Trotzdem blieben beträchtliche Fortschritte unbesprochen, und dabei besonders diejenigen, die in den kürzlich realisierten Totalsynthesen sowohl der racemischen als auch der optisch aktiven Formen verschiedener Typ-A- und Typ-B-PPAPs mündeten. Ziel dieses Aufsatzes ist es, einen Überblick über die Totalsynthesen von PPAPs und die raffinierten Synthesemethoden zu geben, die in den letzten Jahren entwickelt worden sind, wobei die neuesten Synthesetechniken aber auch die derzeitigen Einschränkungen hervorgehoben werden sollen. Dieser Aufsatz soll eine Quelle der Inspiration für die Entwicklung

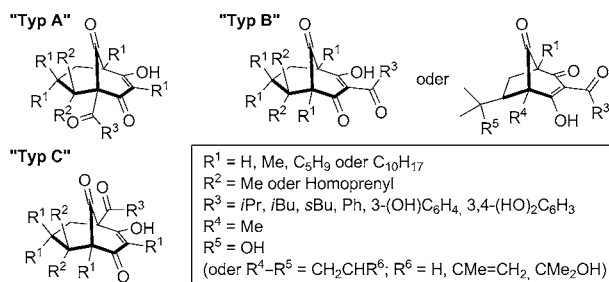


Abbildung 1. PPAPs vom Typ A, B und C.

[*] Dr. J.-A. Richard, Dr. R. H. Pouwer
 Chemical Synthesis Laboratory@Biopolis
 Institute of Chemical and Engineering Sciences (ICES)
 Agency for Science, Technology and Research (A*STAR)
 11 Biopolis Way, The Helios Block, #03-08
 Singapore 138667 (Singapur)
 Prof. Dr. D. Y.-K. Chen
 Department of Chemistry, Seoul National University
 Gwanak-1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-742 (Südkorea)
 E-Mail: davidchen@snu.ac.kr

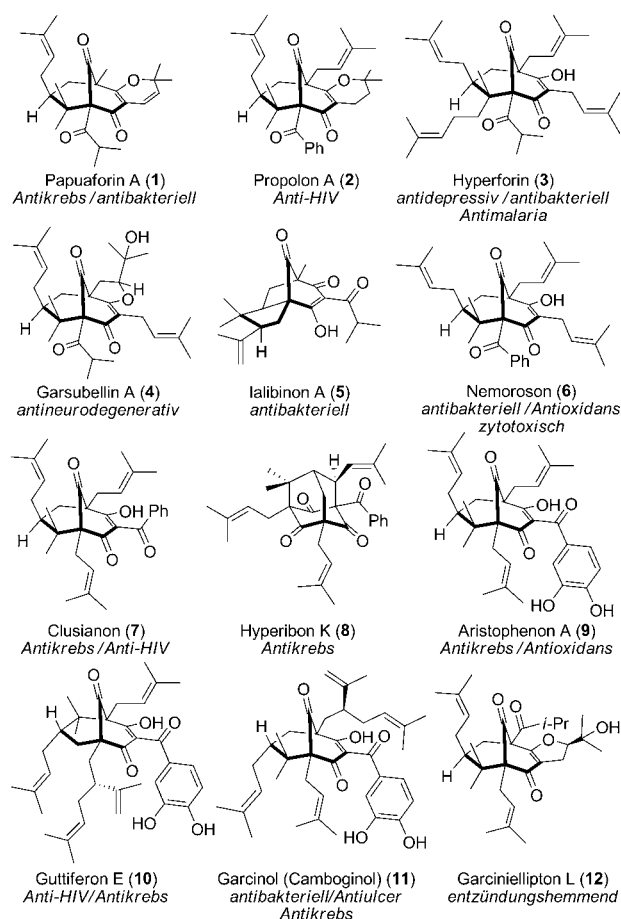


Abbildung 2. Molekülstrukturen ausgewählter PPAPs und ihre beschriebenen biologischen Aktivitäten.

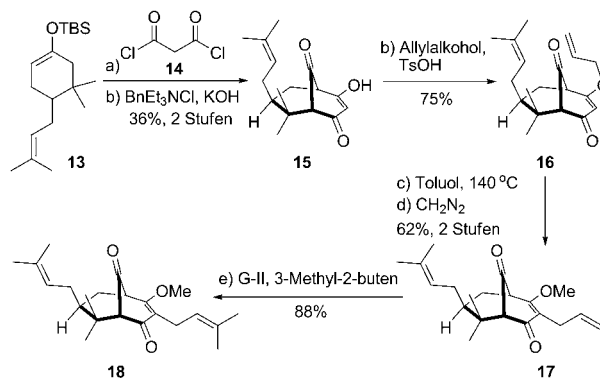
neuer Ideen sein und zur Suche nach größeren Fortschritten auf dem Gebiet der PPAPs ermutigen. In Anbetracht der umfangreichen Primärliteratur zur Synthese von PPAPs, entschuldigen wir uns im Voraus bei allen Wissenschaftlern, deren Arbeiten hier übersehen wurden oder nicht erwähnt sind.^[1e]

2. Die Totalsynthesen von PPAPs

2.1. Die Effenberger-Cyclisierungsstrategie

2.1.1. Die frühe Arbeit von Stoltz

Im Jahr 2002 haben Stoltz und Spessard eine der grundlegenden Studien zur Synthese von PPAPs veröffentlicht und erstmals die Anwendung der Effenberger-Anellierung^[6] für die Konstruktion des bicyclischen Grundgerüsts der PPAPs verwendet (Schema 1).^[7] In dieser Arbeit ermöglichte eine



Schema 1. Aufbau des PPAP-Kerns durch eine Effenberger-Cyclisierungsstrategie nach Stoltz und Spessard (2002).^[7]

Abwandlung von Effenbergers Originalprotokoll den Aufbau des Bicyclo[3.3.1]-Systems **15** aus dem TBS-Enolether **13** in 36 % Ausbeute (bezogen auf das Keton, aus dem der TBS-Enolether **13** erzeugt wurde) durch die kombinierte Einwirkung von Malonyldichlorid und KOH unter Phasentransferbedingungen. Trotz der bescheidenen Ausbeute war dieses einstufige Protokoll in Hinblick auf seine Zweckmäßigkeit besonders attraktiv, da die Ketonvorstufe für den Silylenolether **13** leicht zurückgewonnen und wiederverwendet werden konnte. Zusätzlich erwies sich dieser Anellierungsprozess als vollständig stereoselektiv, mit einer *anti*-Orientierung des Prenylsubstituenten im Bicyclus **15** relativ zu der neu gebildeten 1,3-Diketon-Einheit. An diesem bicyclischen Zwischenprodukt **15** konnte nun durch Überführung in den Allylenolether **16** und Claisen-Umlagerung eine zusätzliche Prenylgruppe installiert werden.^[8] Das Produkt der Umlage-



Jean-Alexandre Richard wurde 1982 in Tours (Frankreich) geboren. Er promovierte im Jahr 2008 über die Entwicklung von Lumineszenzsonden für die molekulare Bildgebung unter Anleitung von Professor Pierre-Yves Renard und Dr. Anthony Romieu. Seit 2009 arbeitet er als Forschungstipendiat in der Gruppe von Dr. David Y.-K. Chen im Chemical Synthesis Laboratory (CSL) @ Biopolis der Agency for Science, Technology and Research (A*Star; Singapur). Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Totalsynthese von Naturstoffen.

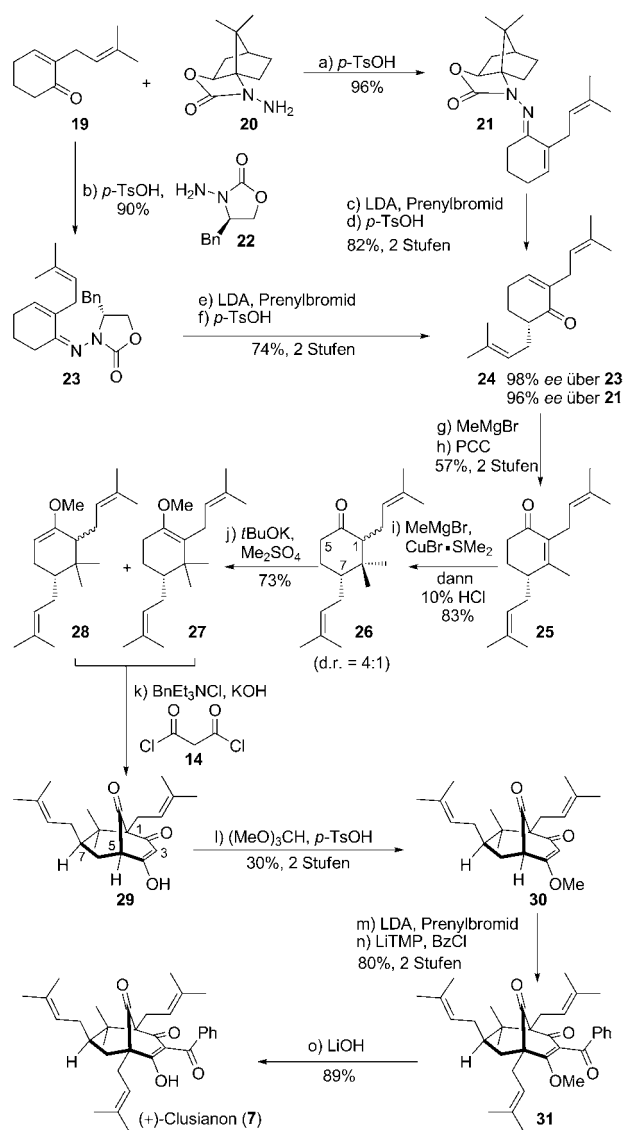


Rebecca Pouwer wurde im Jahr 1982 in Brisbane (Australien) geboren. Nach der Promotion an der University of Queensland unter Leitung von Dr. Craig M. Williams absolvierte sie ihren ersten Postdoc-Aufenthalt am Imperial College London in der Gruppe von Dr. D. Christopher Braddock. Im Jahr 2010 begann Rebecca einen zweiten Postdoc unter Leitung von Dr. David Y.-K. Chen im Chemical Synthesis Laboratory (CSL) @ Biopolis der Agency for Science, Technology and Research (A*Star; Singapur), wo sie derzeit an der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen arbeitet.

rung wurde dann einer weiteren Methylierung mit CH_2N_2 (62% Ausbeute ausgehend von **16**) und einer Olefin-Kreuzmetathese mit 3-Methyl-2-buten unterzogen (Grubbs-Katalysator der zweiten Generation; 88% Ausbeute)^[9]. Dadurch entstand der doppelt prenylierte Bicyclus **18**, der die wichtigsten Strukturelemente einer Vielzahl von PPAPs enthält. Obwohl die beschriebene Umwandlung nur als Modellstudie für die PPAP-Synthese diente, kann die Bedeutung dieser wegweisenden Arbeit nicht genug betont werden, da sie als Grundlage für viele zukünftige Syntheserversuche für PPAPs diente.

2.1.2. Die Totalsynthese von (+)-Clusianon nach Coltart (2010)

Inspiriert durch die von Marazano und Simpkins beschriebenen Ansätze (siehe Abschnitt 2.1.3–2.1.6), haben Coltart und Mitarbeiter eine asymmetrische Synthese von (+)-Clusianon (**7**) beschrieben (Schema 2).^[10] ihr Verfahren ist möglicherweise auf ein breites Spektrum natürlicher und künstlicher PPAPs anwendbar.^[11] In diesem Zusammenhang wurde die asymmetrische α -Alkylierung von chiralen cyclischen *N*-Aminocarbamat-Hydrasonen (**21** und **23**) angewendet, um Zugang zu dem enantiomerenangereicherten Cyclohexenonderivat **24** zu erhalten.^[12] Auf die Deprotonierung der Hydrazone **21** oder **23** mit LDA folgt die Alkylierung mit Prenylbromid, und nach hydrolytischer Abspaltung des chiralen cyclischen *N*-Aminocarbamat-Auxiliars wird **24** in 96% *ee* (82% Ausbeute) bzw. 98% *ee* (74% Ausbeute) erhalten. Die MeMgBr-vermittelte 1,2-Addition an **24**, gefolgt von einem oxidativen Carbonylaustausch mit PCC,^[13] führt zu einem Cyclohexanonderivat (**25**), an dem nun verschiedene Substituenten an der β -Position der PPAPs eingeführt werden können. Die Synthese von (+)-Clusianon (**7**) machte die Addition von Methylcuprat erforderlich, die nach hydrolytischer Desilylierung des intermediären TMS-Silylenolethers das Cyclohexanonderivat **26** als 4:1-Epimerenmischung an C1 lieferte. Die Konstruktion des bicyclischen Grundgerüsts von **7** verlangt geradezu nach einer Effenberger-Anellierung, in der das Cyclohexanon **26** in seine Methylenolether-Derivate (als Mischung der Regioisomere **27** und **28**) überführt wird. In Gegenwart von Malonyldichlorid unter Phasentransferbedingungen werden die Methylenolether **27** und **28** nacheinander alkyliert und der Bicyclus **29** erhalten. In **29** wurde das enolisierbare β -Diketon weiter methyliert, um das



Schema 2. Totalsynthese von (+)-Clusianon (**7**) nach Coltart et al. (2010).^[11]

bicyclische Diketon **30** in 30% Ausbeute über zwei Schritte zu erhalten. An diesem Punkt unterscheidet sich **30** lediglich durch das Fehlen der Prenyl- und Benzoylsubstituenten von (+)-Clusianon (**7**). Die verbliebenen Funktionalitäten wurden durch die Einwirkung von LDA/Prenylbromid bzw. LiTMP/BzCl eingeführt, und die Zielverbindung wurde nach Demethylierung mit LiOH in 71% Ausbeute (bezogen auf **30**) erhalten.

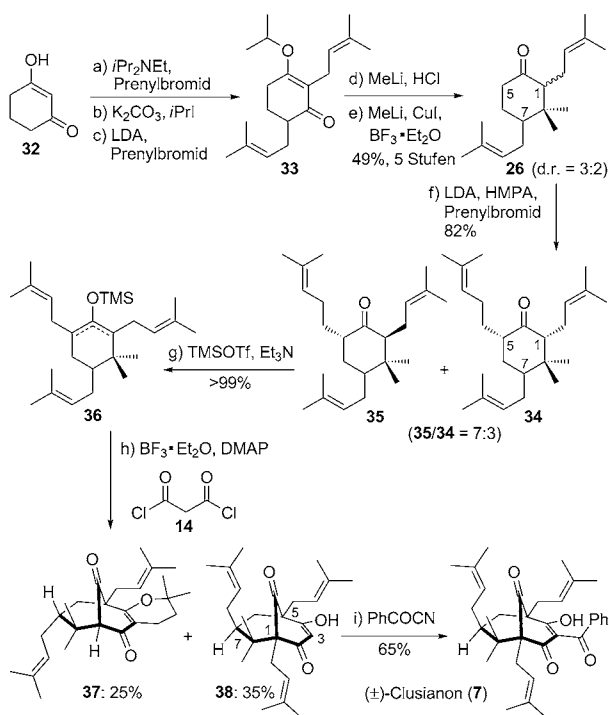
2.1.3. Die Totalsynthese von (±)-Clusianon nach Marazano (2007)

In der Synthese von (±)-Clusianon (**7**), die Marazano, Delpach und Mitarbeiter beschrieben haben, wird die Bicyclo[3.3.1]-Kernstruktur rasch und unter gleichzeitiger Einführung der quartären C1/C5-Zentren erhalten (Schema 3).^[14] Ihre Synthese beginnt mit sequenziellen Alkylierungen des 1,3-Cyclohexadion (**32**) zum doppelt preny-



David Yu-Kai Chen wurde 1976 in Taipei (Taiwan) geboren. Er promovierte im Jahr 2001 an University of Cambridge unter Anleitung von Professor Ian Paterson und setzte seine Forschung als Postdoc in der Gruppe von Professor K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute fort. Nach einer kurzen Forschungstätigkeit bei Merck (USA) wurde er 2005 Projektleiter des CSL @ Biopolis der Agency for Science, Technology and Research (A*Star; Singapur). 2011 wurde er zum Professor für Organische Chemie an der Seoul National University (Südkorea)

berufen. Seine Forschungsinteressen umfassen neue Strategien und Techniken für die Totalsynthese von Naturstoffen sowie die chemische Biologie.

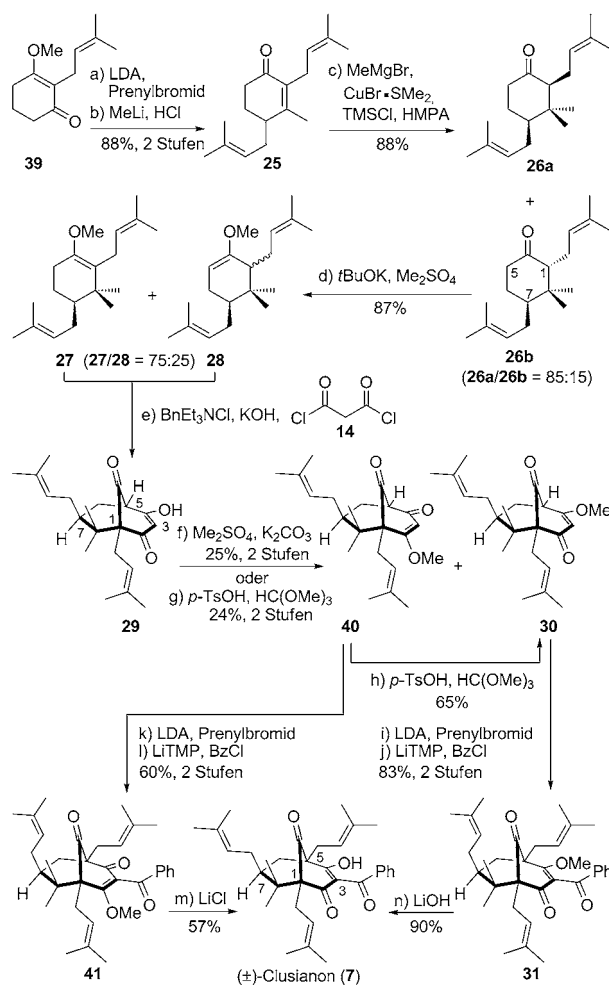


Schema 3. Totalsynthese von (±)-Clusianon (7) nach Marazano et al. (2007).^[14]

lierten Cyclohexenonderivat **33**. Die Einführung der *gem*-Dimethylsubstitution an C8 erfolgt problemlos durch Einwirkung von MeLi, saure Aufarbeitung und anschließende Cyclohexanone 26 in 49 % Gesamtausbeute ausgehend von **32** (Mischung der C7-Epimere, ca. 3:2). Die Einführung der C5-Prenylgruppe von Clusianon (**7**) gelang durch die Bildung des kinetischen Lithiumenolates von Cyclohexanon **26** und anschließende Umsetzung mit Prenylbromid, wodurch die diastereomeren Cyclohexanone **34** und **35** mit 82 % Gesamtausbeute (d.r. \approx 7:3) erhalten wurden. Die Behandlung der Cyclohexanone **34** und **35** mit TMSOTf/Et₃N lieferte eine Regioisomerenmischung der TMS-Silylenolether **36** und schaffte die Voraussetzung für die Konstruktion des bicyclischen Systems durch eine Effenberger-Anellierung. Die optimierten Bedingungen hierfür bestehen in der Behandlung des TMS-Silylenolethers **36** mit Malonyldichlorid in Gegenwart von BF₃·OEt₂, wodurch der Bicyclus **38** in 35 % Ausbeute zusammen mit dem tricyclischen Diketon **37** (25 % Ausbeute) entsteht; die Cyclohexanone **34** und **35** werden in 22 % Ausbeute zurückgewonnen. Trotz der bescheidenen Ausbeute ist die zeitgleiche Konstruktion der beiden quartären Zentren an C1 und C5 bemerkenswert. Die Synthese von (±)-Clusianon (**7**) wurde durch eine C-Acylierung mit Benzoylcyanid abgeschlossen. Die gesamte Sequenz lieferte das Produkt ausgehend von Cyclohexanon **32** nach nur neun chemischen Umsetzungen in 9 % Gesamtausbeute.

2.1.4. Die Totalsynthese von (+)-Clusianon nach Simpkins (2006)

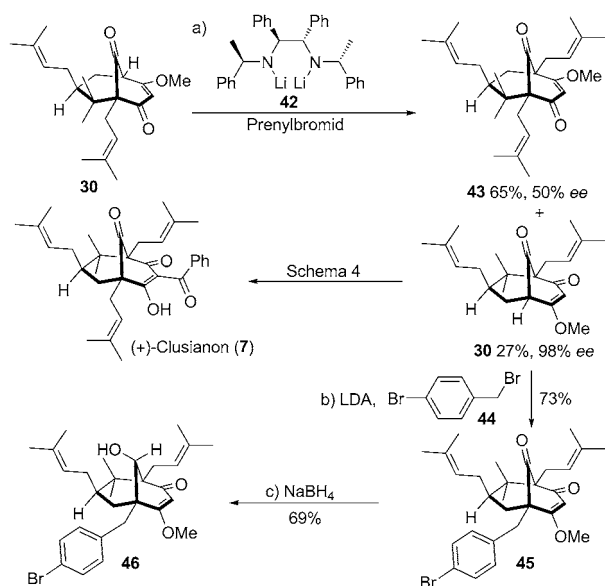
Parallel zum Erscheinen der Arbeiten von Marazano und Mitarbeitern veröffentlichte die Gruppe um Simpkins eine Reihe von Berichten über die Herstellung von racemischem und enantiomerenreinem Clusianon (**7**); ihre Synthesestrategie beruhte auf einer Effenberger-Anellierung zum Aufbau der Bicyclo[3.3.1]-Kernstruktur (Schema 4).^[15] Die Prenylierung des Cyclohexadionderivats **39** in Gegenwart von LDA und Prenylbromid, gefolgt von einer MeLi-vermittelten 1,2-Addition und saurer Aufarbeitung, lieferte das doppelt prenylierte Cyclohexanon **25** in 88 % Ausbeute über diese zwei Schritte. Die 1,4-Addition der Methylgruppe an **25** konnte durch den Einsatz sorgfältig ausgewählter Reagentien (MeMgBr, TMSCl, HMPA und CuBr·SMe₂) erreicht werden. Dabei wurde eine Mischung der Diastereomere **26a** und **26b** (ca. 85:15) in 88 % Ausbeute erhalten. In Vorbereitung der geplanten Effenberger-Cyclisierung wurden die Cyclohexanone **26a** und **26b** in ihre Methylenolether **27** und **28** überführt, und durch die Umsetzung von **27** und **28** mit Malonyldichlorid unter Phasentransferbedingungen (KOH, BnEt₃NCl) wurde das erwartete bicyclische System **29** als



Schema 4. Totalsynthese von (±)-Clusianon (7) nach Simpkins et al. (2006).^[15]

einziges Isomer erhalten (ca. 30% Rohmaterial). In gleicher Weise erwies sich der kinetische TBS-Silylenolether des Cyclohexanons **26a** unter den modifizierten Effenberger-Anellierungsbedingungen als reaktiv, und der Bicyclus **29** wurde mit ähnlichen Ergebnissen erhalten, wie sie für die Methylenolether **27** und **28** gefunden wurden. Trotz beträchtlichen Experimentierens fanden Simpkins und Mitarbeiter aber keine Reaktionsbedingungen, die den bisher beschriebenen überlegen sind.^[7] Die Methylierung des enolisierbaren 1,3-Diketons **29** ergab unter basischen Bedingungen eine Mischung der Methylether **30** und **40** in 25% Gesamtausbeute (ca. 1:1), wobei **40** unter sauren Bedingungen (HC(OMe)_3 , TsOH) in **30** überführt werden kann. Wahlweise kann ausschließlich der Methylether **30** aus **29** unter sauren Bedingungen (HC(OMe)_3 , TsOH) in 24% Ausbeute erhalten werden. Um die Totalsynthese von racemischem Clusianon (**7**) zu vervollständigen, erfolgte die sequenzielle Prenylierung und Benzylierung an der C5- und C3-Position der Bicyclen **30** und **40** unabhängig voneinander, wodurch die Methylether **31** und **41** in 83% bzw. 60% Ausbeute über die zwei Schritte erhalten wurden. Die abschließende Demethylierung mit LiOH bzw. LiCl bei erhöhter Temperatur führte schließlich sowohl für **31** als auch für **41** zu (\pm)-Clusianon (**7**), das aus einer Mischung der Enolautomere besteht.

Die entwickelte Sequenz war auch für eine asymmetrische Synthese geeignet. Dabei wurde ein spätes Zwischenprodukt einer kinetischen Racematspaltung unterzogen, um das optisch aktive Material zu erhalten (Schema 5).^[16] In diesem Zusammenhang wurde statt der LDA-vermittelten Deprotonierung des bicyclischen Diketons **30** mit nachfolgender Prenylierung das chirale Bis(lithiumamid) **42** verwendet, um das prenylierte Produkt **43** in 65% Ausbeute mit 50% ee zu erhalten, während das Diketon **30** in 24–27% Ausbeute mit hoher Enantiomerenreinheit (>98% ee) zurückgewonnen wurde.^[17] Das enantiomerenangereicherte Diketon **30** wurde

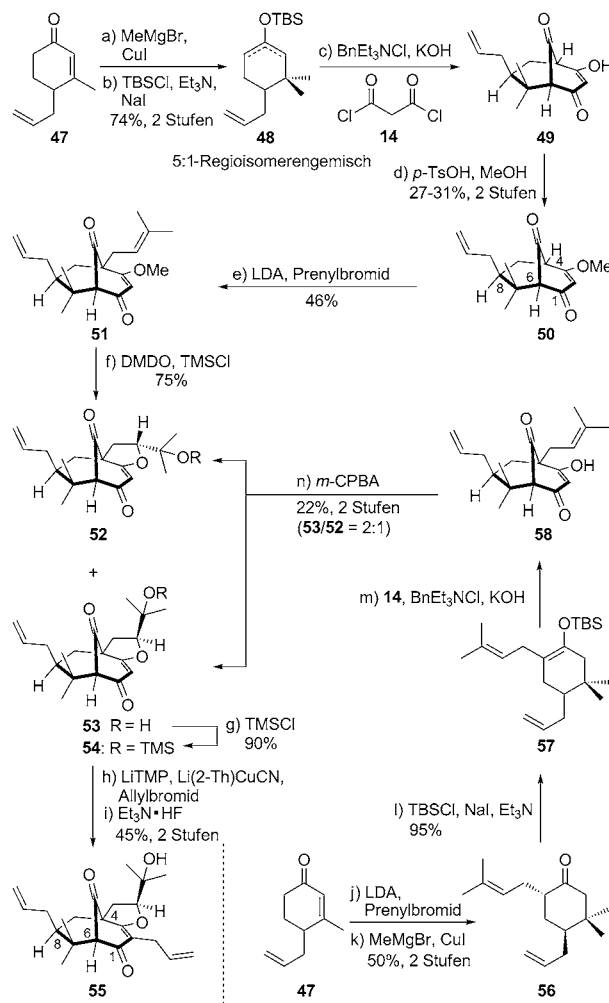


Scheme 5. Racematspaltung von (\pm)-**30** für die Totalsynthese von (+)-Clusianon (**7**) nach Simpkins et al. (2007).^[16]

dann mit *p*-Brombenzylbromid am Brückenkopf benzyliert und mit NaBH₄ reduziert. Das gebildete Derivat **46** war kristallin, was die Bestätigung seiner absoluten Konfiguration ermöglichte. In gleicher Weise wurde (+)-Clusianon (**7**) gemäß der Synthesesequenz für das racemische Produkt aus dem enantiomerenangereicherten Diketon **30** hergestellt.

2.1.5. Die Formalsynthese von (\pm)-Garsubellin nach Simpkins (2007)

In der Formalsynthese von Garsubellin A (**4**)^[18] von Simpkins erwiesen sich die Erfahrungen aus Studien zu verwandten PPAPs als besonders wertvoll (Schema 6).^[15b] Die Synthese beginnt mit der Herstellung des Vorstufe **48** für die Effenberger-Anellierung aus dem Cyclohexanon **47** durch eine 1,4-Addition von Methylcuprat, gefolgt von einer TBS-Silylenoletherbildung in 74% Ausbeute über zwei Schritte. Die Effenberger-Anellierung in Gegenwart von Malonyldichlorid unter Phasentransferbedingungen (KOH, BnEt₃NCl) verlief problemlos zum Bicyclus **49**, dessen Methanolyse unter sauren Bedingungen zum Methylether **50** (einziges Regioisomer in 27–31% Ausbeute ausgehend von **49**) führte.



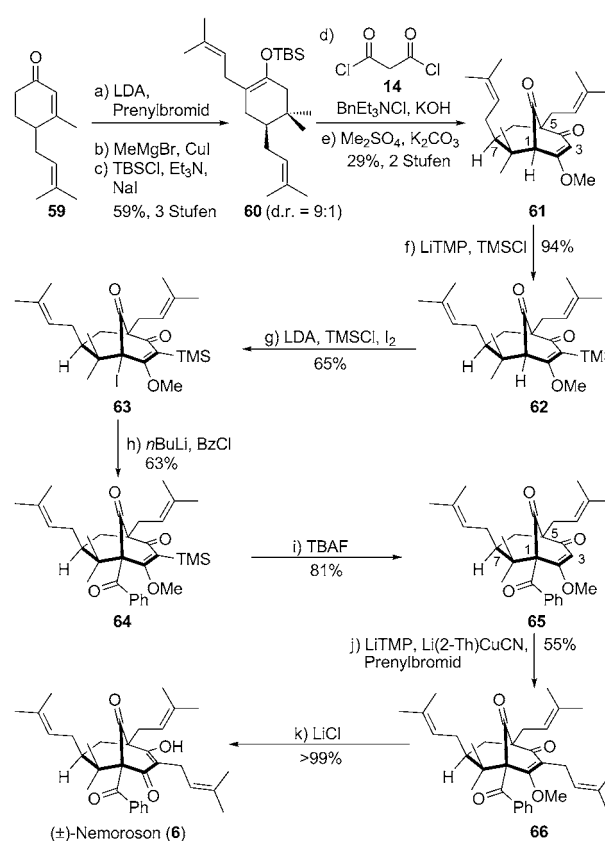
Scheme 6. Formalsynthese von (\pm)-Garsubellin A (**4**) (Simpkins et al., 2007).^[15b]

Der Bicyclus **50** konnte mit LDA und Prenylbromid in 46 % Ausbeute prenyliert werden, wobei die Gegenwart anderer möglicher Alkylierungspositionen (C2 und C6) nicht störte. Die Einführung des THF-Motivs erforderte, besonders in Hinblick auf die Gegenwart von zwei potenziell konkurrierenden Olefinen und den stereochemischen Ausgang der Oxygenierung, gewissenhafte Überlegung. Die elektrophile Oxidation des Bicyclus **51** mit DMDO fand selektiv am elektronenreicheren Prenylolefin in Gegenwart des terminalen Olefins der Allylseitenkette statt. Leider war die Oxidation nicht diastereoselektiv und führte nach Behandlung des diastereomeren Epoxid-Zwischenprodukts mit TMSCl zu einer Mischung der tricyclischen Tetrahydrofurane **52** und **53** (ca. 1:1) in 75 % Gesamtausbeute. Die tertiären Alkohole **52** und **53** wurden silyliert, und das gewünschte Stereoisomer **54** wurde abgetrennt, mit einem Cupratreagens allyliert und mit $\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ desilyliert, wodurch **55** in 45 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten wurde. Somit war eine späte Zwischenstufe (**55**) in der Totalsynthese von Garsubellin A (**4**) erreicht, die zuvor von Danishefskys Gruppe (siehe Abschnitt 2.2.7) beschrieben worden war, und die Formalsynthese war abgeschlossen.

Auf der Suche nach einer Verbesserung ihrer ursprünglichen Formalsynthese von Garsubellin A (**4**) wurde die C4-Prenylgruppe vor der Effenberger-Anellierung eingeführt. In diesem Fall ergibt die Prenylierung von Enon **47** mit LDA und Prenylbromid, gefolgt von einer Methylcuprat-Addition an das intermediäre Enon, das substituierte Cyclohexanon **56** in 50 % Ausbeute über diese zwei Schritte. Die Effenberger-Anellierung des TBS-Enoetherderivates **57** führt in ca. 29 % Ausbeute zu dem bicyclischen Diketon **58**, wobei das ursprüngliche Cyclohexanon **56** in 58 % Ausbeute zurückgewonnen wird. Die Epoxidierung und nachfolgende THF-Bildung mit dem ungeschützten Enol **58** ermöglichte den direkten Zugang zu den tricyclischen tertiären Alkoholen **52** und **53** in 22 % Ausbeute (ausgehend von **57**), mit einer leichten Präferenz für das gewünschte Diastereomer (**53/52** ca. 2:1).

2.1.6. Die Totalsynthese von (\pm)-Nemoroson nach Simpkins (2010)

Während ihrer Studien zu einem allgemeingültigen Zugang zu PPAPs über die Brückenkopfalkylierung entdeckten Simpkins und Mitarbeiter ein unerwartetes Reaktivitätsprofil in der Totalsynthese von Nemoroson (**6**; Schema 7).^[19] In diesem Fall konnte der doppelt prenylierte Bicyclus **61** leicht aus dem Cyclohexanon **59** über α -Prenylierung, Methylcuprat-vermittelte 1,4-Addition, thermodynamische TBS-Silylenoetherbildung, Effenberger-Anellierung und Methylierung hergestellt werden. Während jedoch die C3-Prenylierung von **61** mit einem gemischten höheren Cuprat glatt ablief, erfolgte die nachfolgende Metallierung bevorzugt am neu eingeführten C3-Prenylsubstituenten statt am C1-Brückenkopf. Dieses unerwartete Problem wurde durch eine C3-Silylierung mit LiTMP und TMSCl umgangen, wodurch die nachfolgende C1-Lithiierung mit entweder LDA oder LiTMP möglich wurde. Übereinstimmend mit den Beobachtungen von Danishefsky (siehe Abschnitt 2.2.6) war die



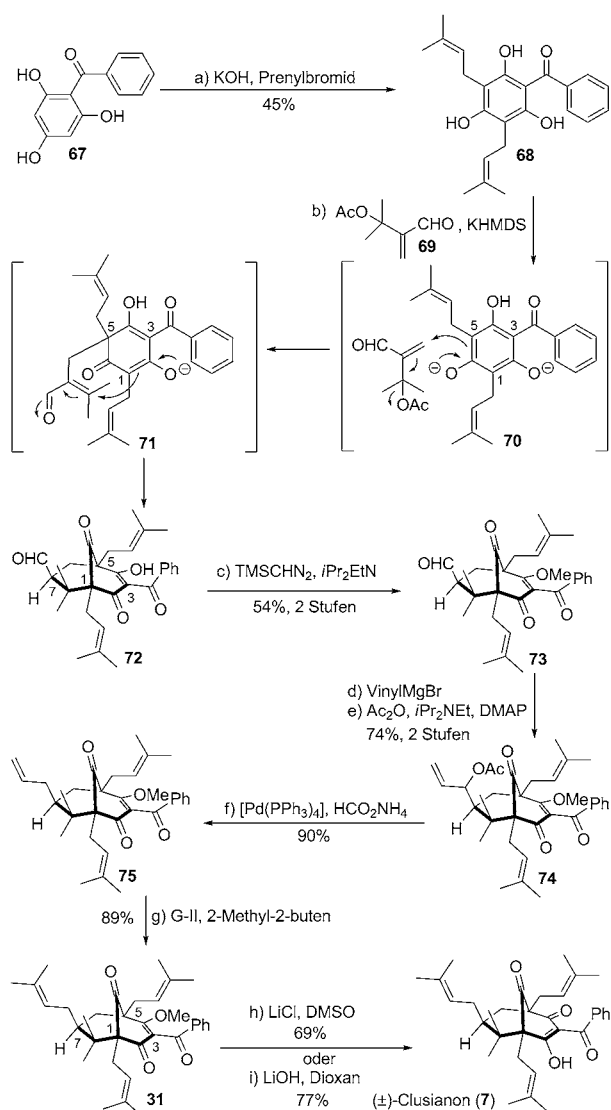
Schema 7. Totalsynthese von (\pm)-Nemoroson (**6**) nach Simpkins et al. (2010).^[19a]

Alkylierung des C1-lithiierten **62** mit einer Reihe von Kohlenstoffelektrophilen nicht erfolgreich, und die Iodierung fand nur in Gegenwart von TMSCl statt, das sich als äußerst wichtig für diesen Vorgang erwies. Der Halogen-Metall-Austausch des Iodids **63** mit $n\text{BuLi}$, gefolgt von einer Reaktion mit Benzoylchlorid ergab das bicyclische Triketon **64** (41 % Gesamtausbeute), dessen TMS-Gruppe durch Behandlung mit TBAF entfernt wurde (81 % Ausbeute). Die C3-Prenylierung mit einem Cupratreagens, gefolgt von nucleophiler Demethylierung (LiCl), vervollständigte schließlich die Totalsynthese von Nemoroson (**6**; 55 % Ausbeute ausgehend von **65**).

2.2. Die Desaromatisierungsstrategie

2.2.1. Die Totalsynthese von (\pm)-Clusianon nach Porco (2007)

Inspiziert durch Biosynthesestudien^[2] haben Porco und Mitarbeiter eine äußerst lehrreiche Synthesemethode für PPAPs entwickelt, die letztlich die Totalsynthese von (\pm)-Clusianon (**7**) ermöglichte (Schema 8).^[20] In dieser Arbeit wurde die bicyclische Kernstruktur der PPAPs über eine alkylierende Desaromatisierung und eine Anellierung erzeugt. Die Sequenz geht von dem Acylphloroglucin **67** aus, das durch doppelte C-Prenylierung zu Clusiaphenon B (**68**) umgesetzt wird (45 % Ausbeute).^[21] Eine Reihe von α -Acetoxyacrylaten, α -Acetoxyacrylnitrilen und α -Acetoxyvinyl-



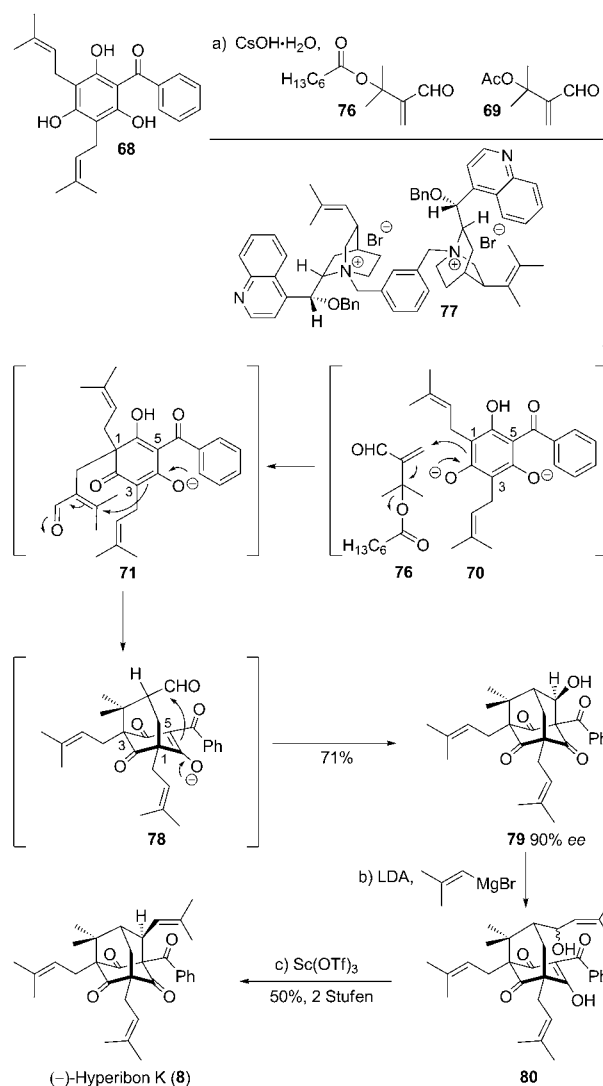
Scheme 8. Totalsynthese von (±)-Clusianon (7) nach Porco und Qi (2007).^[20]

sulfonen wurden in der alkylierenden Desaromatisierung und Anellierung von Clusiaphenon B (**68**) untersucht. In Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen und der elektronischen und sterischen Umgebung des Michael-Akzeptors verlief die vorgeschlagene Schlüsselreaktion zum monoalkylierten Desaromatisierungsprodukt in guten Ausbeuten und mit hoher Stereoselektivität. In der Synthese von (±)-Clusianon (**7**) führte die Reaktion von α-Acetoxyenal **69** mit Clusiaphenon B (**68**) zum Anellierungsprodukt **72**, das mit TMSCHN₂ methyliert wurde, um die Abtrennung des folgenden bicyclischen Zwischenproduktes **73** zu erleichtern, das in 54% Gesamtausbeute (ausgehend von **68**) erhalten wurde. Die Umsetzung der Aldehydgruppe in **73** zur letzten fehlenden Prenylgruppe in (±)-Clusianon (**7**) wurde durch eine vierstufige Sequenz erreicht. Dabei ergab die Grignard-Vinyladdition an den Aldehyd **73**, gefolgt von einer Acetylierung des intermediären Allylalkohols, das Allylacetat **74** in 74% Gesamtausbeute. Die Palladium-vermittelte Desacet-

oxylierung^[22] und nachfolgende Olefin-Kreuzmetathese mit 2-Methyl-2-buten in Gegenwart des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation ermöglichte die Installation des C7-Prenylsubstituenten von (±)-Clusianon (**7**) (80% Ausbeute über zwei Schritte). Zum Schluss wird der Methylether **31** entweder mit LiOH oder LiCl bei erhöhter Temperatur behandelt, und durch die nucleophile Demethylierung erhält man (±)-Clusianon (**7**) als Mischung der Enolautomere (ca. 4:3) in 77% bzw. 69% Ausbeute.

2.2.2. Die Totalsynthese von (–)-Hyperibon K nach Porco (2010)

Angelehnt an die Strategie, die sie für die Synthese von (±)-Clusianon (**7**) entwickelt hatten, nutzten Porco und Mitarbeiter eine kombinierte asymmetrische alkylierende Desaromatisierung und Anellierung für die enantioselektive Synthese von Hyperibon K (**8**), ein PPAP vom Typ B mit Adamantan-Gerüst (Schema 9).^[23] Beginnend mit Clusiaphenon B (**68**), wurde seine enantioselektive Desaromatisie-

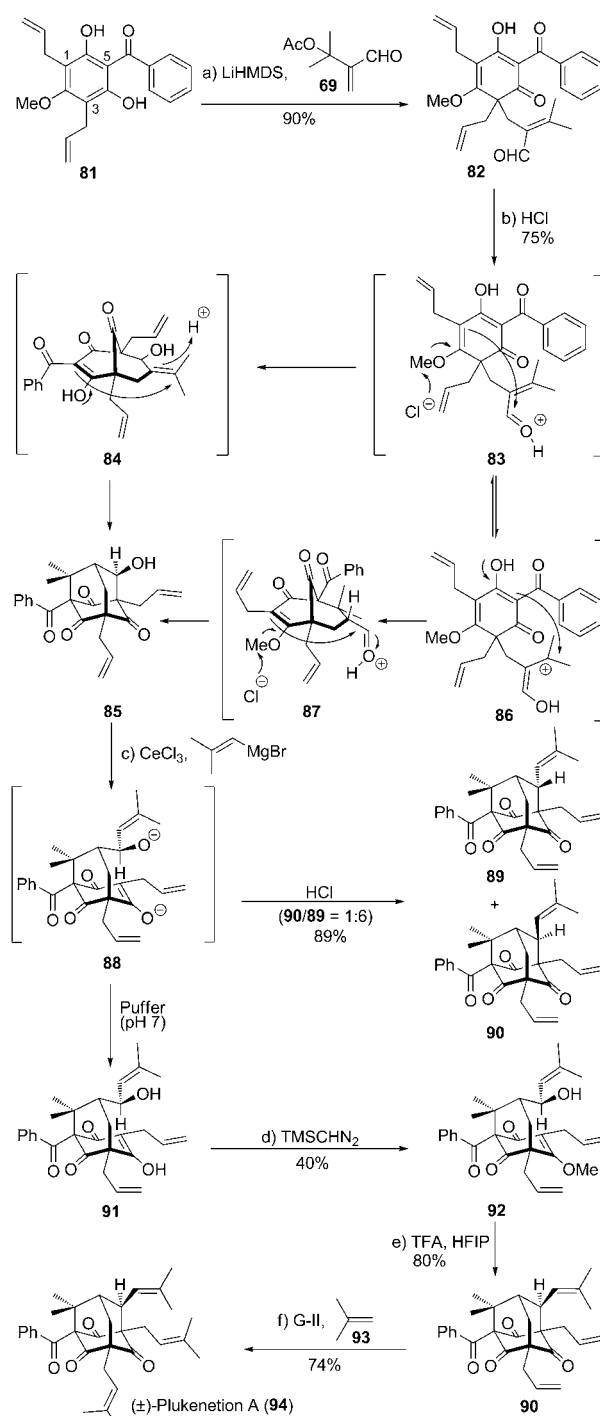


Scheme 9. Totalsynthese von (–)-Hyperibon K (**8**) nach Porco et al. (2010).^[23a]

ring-Alkylierung mit dem Enal **69** (oder **76**) unter Phasentransferkatalyse in Gegenwart eines chiralen Cinchona-Alkaloids ausführlich untersucht.^[24] Dabei erwies sich das dimere Cinchona-Alkaloid **77**^[25] als der erfolgreichste Katalysator, der, in Kombination mit dem reaktiveren Heptanoat-Aldehyd **76**, das Adamantanderivat **79** in 71 % Ausbeute mit 90 % *ee* lieferte. Die Struktur und absolute Konfiguration des Hydroxyadamantans **79** wurde durch Röntgenstrukturanalyse seines Brombenzoatderivates gesichert, während NMR-Studien und Rechnungen angewendet wurden, um die Wirkungsweise des Phasentransfer(-Ionenpaar)-Katalysators aufzuklären. Die weitere Ausarbeitung der Hydroxyadamantan-Kernstruktur **79** erforderte eine Retroaldol-Additions-Sequenz,^[26] die leicht durch Behandlung des Hydroxytetraons **79** mit LDA, gefolgt von 2-Methyl-2-propenylmagnesiumbromid erreicht wurde, wodurch eine Epimerenmischung der Allylalkohole **80** erhalten wurde. Die intramolekulare Cyclisierung von **80** unter neuerlicher Bildung der Adamantan-Kernstruktur wurde durch die Einwirkung von Sc(OTf)₃^[27] erreicht. Dieser Prozess läuft hoch diastereoselektiv ab (> 20:1) und liefert (–)-Hyperibon K (**8**) in 50 % Ausbeute (ausgehend von Adamantan **79**). Der erfolgreiche Abschluss der Totalsynthese diente auch der Bestätigung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs.

2.2.3. Die Totalsynthese von (±)-Plukenetion A nach Porco (2010)

Als Erweiterung ihrer Synthesestudien für PPAPs durch die alkylierende Desaromatisierung und Anellierung von Clusiaphenon B (**68**) haben Porco und Mitarbeiter später gezeigt, dass eine regioselektive Alkylierung den Zugang zum Typ-A-Adamantan-PPAP Plukenetion A (**94**) ermöglicht, das bezüglich der C3-Benzoyl- und C5-Prenylgruppen ein Regioisomer von Hyperibon K (**8**) ist (Schema 10).^[28] In diesem Zusammenhang wurde der Clusiaphenon-B-Methylether **81** mit der Absicht verwendet, die alkylierende Desaromatisierung eher an C3 und C5 statt an C1 und C3 zu erreichen, was schon zuvor in der Synthese von (±)-Clusianon (**7**) und (+)-Hyperibon K (**8**) beobachtet wurde. Folglich wurde **81** in Gegenwart des α -Acetoxyenal **69** mit LiHMDS behandelt, aber statt des erwarteten Anellierungsproduktes wurde das monoalkylierte Desaromatisierungsprodukt **82** in 90 % Ausbeute erhalten. Das Fehlen des erwarteten doppelt alkylierten Bicyclo[3.3.1]-Produktes lag vermutlich an einem einfachen und reversiblen Retro-Michael-Prozess unter basischen Bedingungen. Eine Reihe von Untersuchungen an **82** ergab schließlich, dass durch die Behandlung mit konzentrierter HCl weitere intramolekulare Alkylierungen stattfinden, die letztlich zum Adamantanalkohol **85** als einzigem Diastereomer in 75 % Ausbeute führen. Zwei Mechanismen, die sich lediglich in der Reihenfolge der C1- und C5-Alkylierungen unterscheiden, wurden vorgeschlagen, um die Bildung von Adamantan **85** zu erklären. Da das Adamantan **85** schon die Kernstruktur von Plukenetion A (**94**) repräsentiert, erschien eine erneute Untersuchung der zuvor beschriebenen Retroaldol-Alkenyladditions-Sequenz (**79** → **8**, Schema 9) notwendig. Dazu wurde die CeCl₃-vermittelte Addition von 2-Methyl-2-propenylmagnesiumbromid^[29] mit anschließender saurer Aufarbeitung durchgeführt, die eine Diastereomeren-



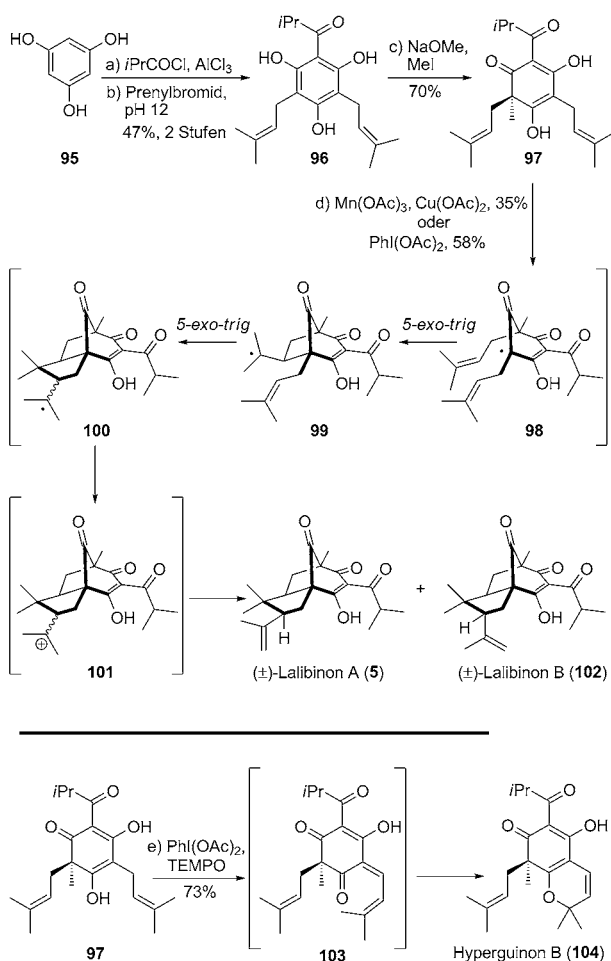
Schema 10. Totalsynthese von (±)-Plukenetion A (**94**) nach Porco et al. (2010).^[28a]

mischung der Adamantanderivate **89** und **90** in 89 % Gesamtausbeute lieferte, die aber vor allem aus dem unerwünschten Isomer bestand (**89/90** ca. 6:1). Dieser Rückschlag im späten Synthesestadium wurde letztlich durch die Isolierung des Alkenyl-Additionsproduktes **91** und anschließende Methylierung mit TMSCHN₂ überwunden (40 % Gesamtausbeute). Die Behandlung des resultierenden Allylalkohols **92** mit TFA/HFIP^[30] lieferte dann das Adamantan **90** als

einziges Diastereomer in 80 % Ausbeute. Die abschließende Umsetzung der Allylseitenketten zu Prenylgruppen erfolgte ohne Probleme mithilfe des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation und Isobutylen, wodurch die äußerst effiziente und stereoselektive Totalsynthese von Plukenetion A (**94**) vervollständigt wurde.

2.2.4. Die Totalsynthese von (\pm)-Ialibinon A und B nach Simpkins (2010)

Um die Leistungsfähigkeit von Reaktionskaskaden in der Synthese von PPAPs zu demonstrieren,^[31] haben Simpkins und Mitarbeiter eine nützliche Synthese der Ialibinone A (**5**) und B (**102**) durch eine Mn^{III}-vermittelte Dominocyclisierung entwickelt (Schema 11).^[32] Das doppelt prenylierte Acylphloroglucin **96** wurde über eine Friedel-Crafts-Acylierung, gefolgt von einer doppelten Prenylierung, aus Phloroglucin (**95**) gewonnen. Dieser Zweistufenprozess verlief mit 47 % Gesamtausbeute. Die regioselektive Einführung der Methylgruppe mit gleichzeitiger Desaromatisierung wurde mit MeI/NaOMe erreicht und lieferte in 70 % Ausbeute das substituierte Acylphloroglucin **97**, das in seinen tautomeren



Schema 11. Totalsynthesen von (\pm)-Ialibinon A (**5**) und B (**102**) nach Simpkins und Weller (2010) und George et al. (2010) sowie von Hyperguinon B (**104**) nach George et al. (2010).^[32a, 34]

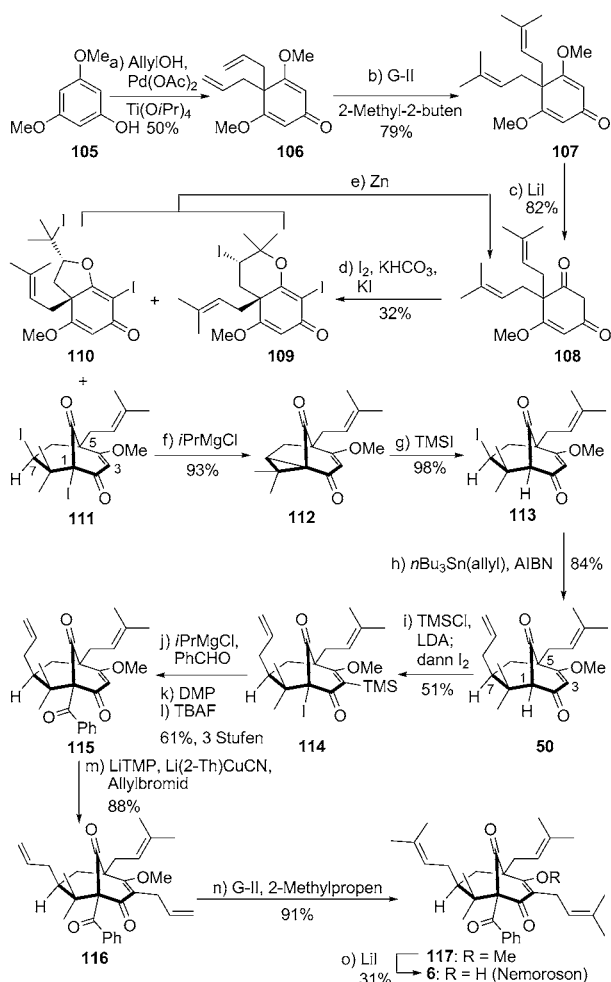
Formen vorkommt. **97** konnte mit Mn(OAc)₃/Cu(OAc)₂ problemlos in die Ialibinone A (**5**) und B (**102**) überführt werden (35 % Gesamtausbeute; **5**/**102** ca. 41:59); dieser Prozess beinhaltet eine sequenzielle 5-*exo-trig*-Cyclisierung. Trotz der bescheidenen Ausbeute ist der schnelle Aufbau des polycyclischen Gerüsts, der den biosynthetischen Weg kopiert, bemerkenswert. Ein Grund für die schlechte Massenbilanz während dieses abschließenden Prozesses ist Überoxidation.

2.2.5. Die Totalsynthese von (\pm)-Ialibinon A und B und Hyperguinon B nach George (2010)

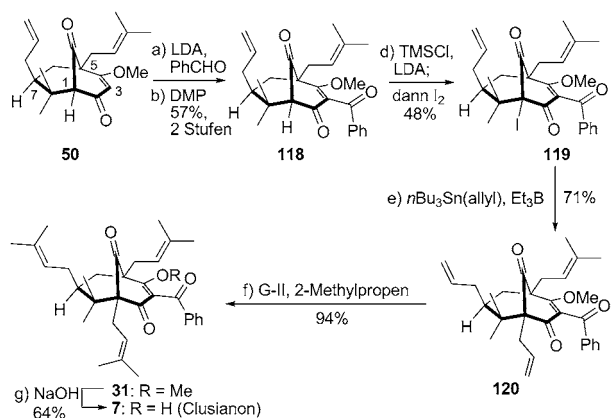
Unabhängig davon haben George und Mitarbeiter eine identische radikalische Dominocyclisierung beschrieben, in der PhI(OAc)₂ als Oxidationsmittel verwendet wurde. Die Ialibinone A (**5**) und B (**102**) wurden dadurch mit einer verbesserten Ausbeute erhalten (58 %, als ca. 1:1-Diastereomerenmischung).^[34] Interessanterweise wurde bei Zugabe von TEMPO^[35] zur Reaktionsmischung statt der vorher beobachteten Ialibinone A (**5**) und B (**102**) nun das (\pm)-Hyperguinon B (**104**)^[36] in 73 % Ausbeute als ca. 3:1-Mischung der Enolautomere erhalten. Eine 6- π -Elektrocyclisierung des oxidierten *o*-Chinonmethids **103** wurde vorgeschlagen, um diesen alternativen Reaktionsweg zu erklären. Die selektive Bildung von (\pm)-Hyperguinon B (**104**) ist insofern bemerkenswert, als sie in Gegenwart von zwei Prenylsubstituenten und drei phenolischen Sauerstoffatomen stattfindet (Schema 11).

2.2.6. Die Totalsynthese von (\pm)-Nemoroson und (\pm)-Clusianon nach Danishefsky (2007)

Parallel zu den frühen Untersuchungen zur Synthese von Clusianon (**7**) von Porco und Mitarbeitern, hat Danishefskys Gruppe eine divergente Synthesestrategie erfunden, die letztlich sowohl die Synthese von Nemoroson (**6**) als auch Clusianon (**7**) ermöglichte (Schema 12 und 13).^[37] Das gemeinsame Zwischenprodukt **50**, an dem sich die Synthesewege für die beiden natürlichen PPAPs teilen, wurde über eine allylierende Desaromatisierung sowie eine iodierende Cyclisierung erhalten, die von der Gruppe entwickelt worden waren. Zunächst wurde 3,5-Dimethoxyphenol (**105**) durch eine π -Allyl-Palladium-Transformation in Gegenwart von Allylalkohol, Ti(O^{*i*}Pr)₄ und Pd(OAc)₂ in das desaromatisierte, doppelt allylierte Produkt **106** überführt (50 % Ausbeute).^[38] Die Umwandlung der beiden Allylsubstituenten in Prenylseitenketten gelang leicht mithilfe des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten, und das so erhaltene doppelt prenylierte Cyclohexadienon **107** wurde mit LiI und 2,4,6-Collidin zur Bildung von **108** monodemethyliert (65 % Ausbeute über zwei Schritte). Somit waren die Voraussetzungen für die Konstruktion des Bicyclo[3.3.1]-Systems geschaffen: Das doppelt prenylierte Dion **108** wurde einer iodierenden Cyclisierung unterzogen, die den gewünschten Bicyclus **111** (32 % Ausbeute) lieferte. Zusätzlich entstanden die anellierten bicyclischen Nebenprodukte **109** und **110** (29 % bzw. 24 % Ausbeute), die aber mit Zn bequem in 78 % (**109**) bzw. 87 %



Schema 12. Totalsynthese von (±)-Nemoroson (**6**) nach Danishefsky et al. (2007).^[37]



Schema 13. Totalsynthese von (±)-Clusianon (**7**) nach Danishefsky et al. (2007).^[37]

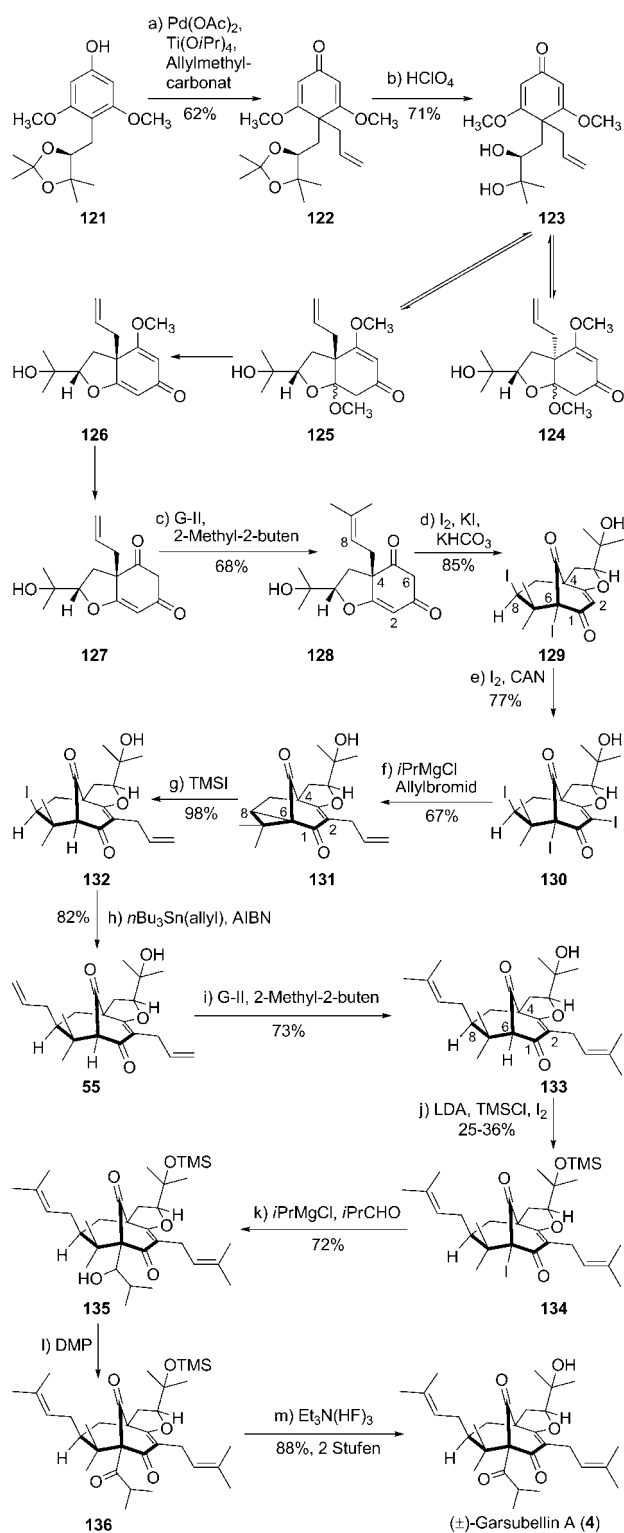
Ausbeute (**110**) wieder zum Cyclohexadion **108** reduziert werden konnten. Das Diiodid **111** wurde über die Zwischenstufe des Cyclopropan **112** in einem zweistufigen Prozess mit *i*PrMgBr und TMSI in das Monoiodid **113** überführt

(91 % Gesamtausbeute). Der Iodsubstituent in **113** vereinfachte die nachfolgende radikalische Alkylierung mit Allyltributylzinn und AIBN, die diastereoselektiv in 84 % Ausbeute ablief.^[39] Die Funktionalisierung des Bicyclus **50** wurde besonders in Hinblick auf die Alkylierung an C1 und C3 ausführlich untersucht. In der Totalsynthese von Nemoroson (**6**) wurde das Iodid **114** durch eine neuartige TMSCl-vermittelte Deprotonierung des Bicyclus **50** und darauf folgenden oxidatives Abfangen mit Iod in 51 % Ausbeute zu erhalten. Nach dem Halogen-Metall-Austausch von **114** mit *i*PrMgCl^[40] wurde die C1-Benzoylgruppe von Nemoroson (**6**) durch elektrophiles Abfangen der intermediären Organomagnesiumspezies mit Benzaldehyd und anschließende Oxidation mit DMP^[41] installiert. Daraufhin wurde das so erhaltene bicyclische TMS-Silan mit TBAF desilyliert, um das Triketon **115** in 61 % Ausbeute über die drei Schritte zu erhalten. Als nächstes erforderte die Einführung des C3-Substituenten die Addition eines Cupratreagens, und die gleichzeitige Alkylierung mit Allylbromid lieferte den doppelt allylierten Bicyclus **116** in 88 % Ausbeute. Die Allylseitenketten wurden durch die Umsetzung mit 2-Methylpropen unter Einwirkung des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation problemlos in Prenylsubstituenten umgewandelt, und die Demethylierung des Methylethers **117** mit LiI und 2,4,6-Collidin schloss die Totalsynthese von Nemoroson (**6**) ab.

Ausgehend vom bicyclischen Zwischenprodukt **50** konnte auch die Synthese von Clusianon (**7**) vervollständigt werden. Die Benzoylierung an C3 durch Einwirkung von LDA-Benzaldehyd, gefolgt von einer Oxidation mit DMP, lieferte **118** in 57 % Gesamtausbeute. Das bicyclische Intermediat **118** ging keine direkte Alkylierung ein, sodass die Umsetzung zum Iodderivat **119** mit LDA, TMSCl und I₂ notwendig wurde, dessen radikalische Alkylierung mit Allyltributylzinn und Et₃B die C1-alkylierte Verbindung **120** ergab (34 % Ausbeute ausgehend von **118**). Die Verwendung einer doppelten Olefin-Kreuzmetathese zur Installation der beiden Prenylsubstituenten erwies sich auch hier als äußerst effektiv (94 % Ausbeute). Die so erhaltene Verbindung **31** wurde einer abschließenden Demethylierung unter weniger drastischen Bedingungen als in der Synthese von Nemoroson (**6**) unterzogen (wässriger NaOH-Lösung; 64 % Ausbeute), was die Totalsynthese von Clusianon (**7**) vollendete.

2.2.7. Die Totalsynthese von (±)-Garsubellin nach Danishefsky (2006)

Die Totalsynthese von Garsubellin A (**4**) von der Gruppe um Danishefsky ist zugleich elegant und lehrreich (Schema 14).^[42] In dieser Synthese wurde das leicht zugängliche substituierte Phloroglucin **121** einer π -Allyl-Palladium-vermittelten Desaromatisierung in Gegenwart von Allylcarbonat, Ti(OiPr)₄ und Pd(OAc)₂ unterzogen, die das Cyclohexadion **122** in 62 % Ausbeute ergab. Der Aufbau der THF-Substruktur in Garsubellin A (**4**) gelang durch die Spaltung der Acetonideinheit von **122** unter sauren Bedingungen. Die Verbindungen **123**–**125** liegen im Gleichgewicht vor und reagieren schließlich zum bicyclischen Dienon **126**, das anschließend zum Diketon **127** demethyliert wurde (71 %



Schema 14. Totalsynthese von (±)-Garsubellin A (**4**) nach Danishefsky und Siegel (2006).^[42]

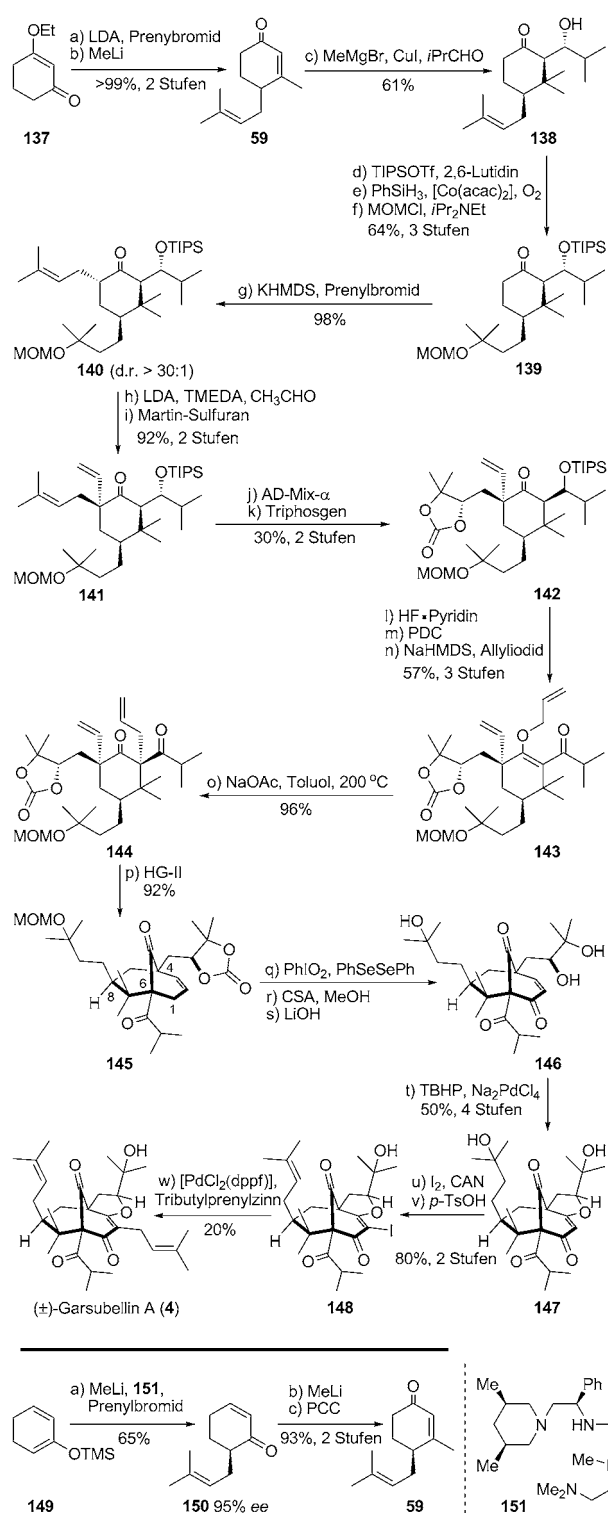
Ausbeute). Dann wurde der Allylsubstituent von **127** durch Olefin-Kreuzmetathese mit 2-Methyl-2-buten (Grubbs-Katalysator der zweiten Generation) in die Prenylgruppe umgewandelt. Deren terminale Methylgruppen ließen sich leicht zum *gem*-Dimethylsubstituenten am bicyclischen Gerüst von

Garsubellin A (**4**) umsetzen, nachdem das prenylierte Dike-ton **128** einer iodierenden Cyclisierung (85 % Ausbeute) unterzogen worden war. Die weitere oxidative Iodierung von **129** unter dem Einfluss von I_2 und CAN führte einen zusätzlichen Iodsubstituenten an C2 ein, der die Alkylierung an dieser Position durch Halogen-Metall-Austausch, Transmetallierung und elektrophiles Abfangen mit Allylbromid vereinfacht. Diese C2-Allylierung von **130** erfolgt unter gleichzeitiger Bildung des intermediären Cyclopropan **131** (67 % Ausbeute). Die Behandlung von **131** mit TMSI regeneriert das Bicyclo[3.3.1]-System unter Einführung eines Iodsubstituenten für weitere Transformationen. Tatsächlich konnte das Iodid **132** einer diastereoselektiven radikalischen Allylierung mit AIBN und Allyltributylzinn unterzogen werden, wobei das in 82 % Ausbeute erhaltene doppelt allylierte Addukt **55** leicht mithilfe einer Olefin-Kreuzmetathese zu seinem Prenylderivat **133** umgesetzt werden kann. An diesem Punkt ist es allein die Einführung der Isopropylcarbonyl-Seitenkette an C6 von Garsubellin A (**4**), die die Verbindung **133** vom Zielmolekül trennt. Dies gelang über die Iodierung zu **134** mit LDA, TMSCl und I_2 , von dem aus Halogen-Metall-Austausch und elektrophiles Abfangen mit Isobutyraldehyd den Alkohol **135** lieferten (18–26 % Ausbeute über zwei Stufen). Abschließend ergab die Oxidation von **135** mit DMP und die Desilylierung mit $Et_3N(HF)_3$ den Naturstoff in 88 % Ausbeute ausgehend von **135**.

2.3. Die Totalsynthesen von Shibasaki

2.3.1. Die Totalsynthese von (±)-Garsubellin A (2005)

Nachdem bereits eine Reihe von einleitenden Studien^[43] wichtige Einblicke bezüglich der Realisierbarkeit und des stereochemisch kontrollierten Aufbaus der Bicyclo[3.3.1]-Kernstruktur sowie des THF-Motivs gegeben hatten, beschrieben Shibasaki und Mitarbeiter die erste Totalsynthese von (±)-Garsubellin A (**4**; Schema 15).^[44] Ihre erfolgreiche Synthese beginnt mit dem Cyclohexadionderivat **137**, das einer α -Prenylierung und MeLi-vermittelten 1,2-Addition unterzogen wird, um das Cyclohexanon **59** in quantitativer Ausbeute über die zwei Stufen zu erhalten. Die 1,4-Addition von Methylcuprat an das Enon **59**, gefolgt durch In-situ-Abfangen des intermediären Magnesiumenolats mit Isobutyraldehyd liefert das *anti*-Aldolprodukt **138** in 61 % Ausbeute. Zur Vorbereitung des zweiten Prenylierungsschrittes wurde eine Reihe von funktionellen Gruppen umgewandelt, und zwar durch Silylierung des Alkohols **138**, eine Alkenhydratisierung mit $PhSiH_3$, $[Co(acac)_2]$ und O_2 und nachfolgende MOM-Schutzung des resultierenden tertiären Alkohols **139** ermöglichte die Bildung des Ketons **140** mit hoher Diastereoselektivität (> 30:1) und Effizienz (98 % Ausbeute). An der weniger sterisch gehinderten α -Position des Ketons **140** fand eine zweite Aldolreaktion mit Acetaldehyd unter Einfluss von LDA-TMEDA statt, wodurch, nach Dehydratisierung des intermediären sekundären Alkohols mit Martin-Sulfuran^[45] das α -Vinylketon **141** in 92 % Ausbeute erhalten wurde. Die zwei olefinischen Doppelbindungen in **141** wurden durch eine Sharpless-Dihydroxylierung^[46] differen-



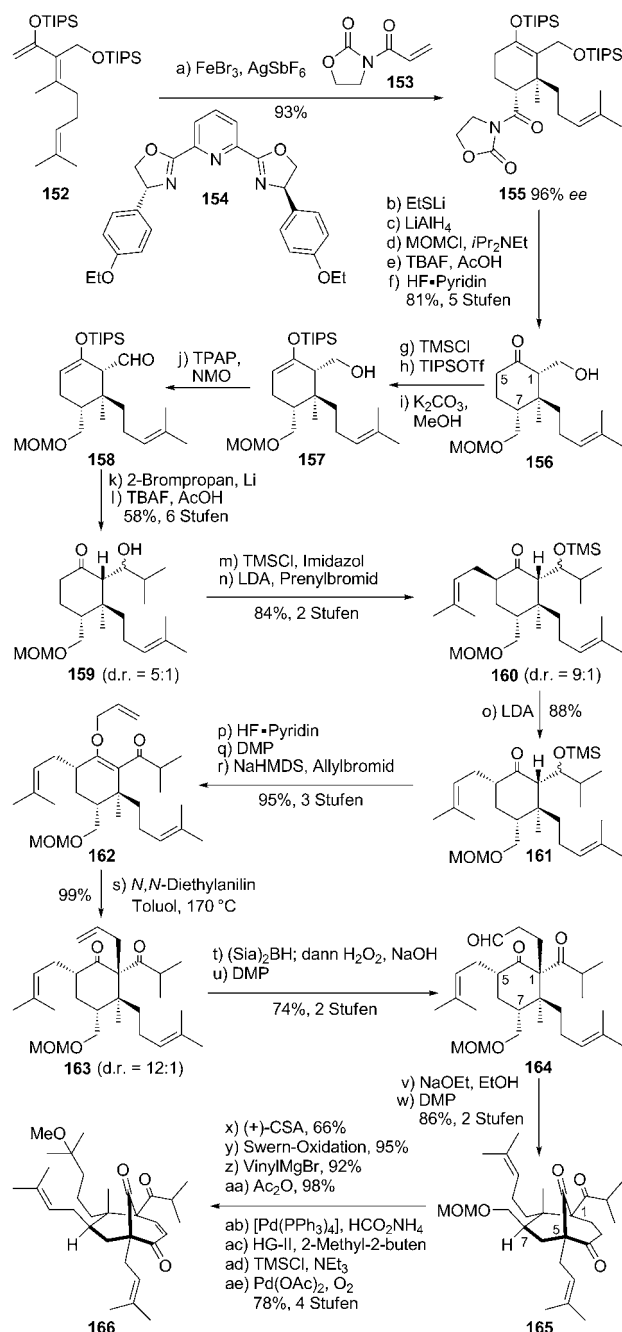
Scheme 15. Die Totalsynthese von (±)-Garsubellin A (**4**) und der Ansatz für eine asymmetrische Version nach Shibasaki et al. (2005).^[44]

ziert (d.r. 1:1), auf die eine cyclische Carbonatbildung mit Triphosgen folgte (30% Ausbeute über zwei Schritte), wobei der erste Prozess gleichzeitig zur Oxidation des Prenylolefins für die spätere Bildung des THF-Rings diente. Ursprünglich hatte Shibasaki Gruppe eine intramolekulare Aldolreaktion

für den Aufbau des Bicyclo[3.3.1]-Kerns entwickelt,^[43c] die sich für das tatsächliche System aber als ungeeignet erwies. In einer alternativen Strategie wurde der TIPS-Ether **142** problemlos zum Allylenolether **143** umgesetzt (HF-Pyridin, PDC, NaHMDS-Allyliodid; 57% Ausbeute über die drei Schritte), dessen thermisch induzierte Claisen-Umlagerung das Dien **144** in 96% Ausbeute lieferte.^[8] Nachdem die Voraussetzungen für die Konstruktion des Bicyclo[3.3.1]-Systems durch die Ringschluss-Metathese geschaffen worden waren,^[47] konnte das Dien **144** unter Einfluss des Hoveyda-Grubbs-Katalysators problemlos mit 92% Ausbeute in den überbrückten Bicyclus **145** umgewandelt werden.^[48] Die Bildung des THF-Rings in Garsubellin A (**4**) gelang durch eine intramolekulare oxidative Cyclisierung nach Wacker.^[49] Dafür wurde die Vorstufe **146** durch allylische Oxidation des Alkens **145** mit (PhSe)₂ und PhIO₂, anschließende Freisetzung des MOM-geschützten tertiären Alkohols und Hydrolyse des cyclischen Carbonats hergestellt. Die oxidative Cyclisierung des Dihydroxyenons **146** verläuft dann problemlos unter Palladiumkatalyse (50% Ausbeute über vier Schritte) und wird von einer Iodierung und säurevermittelten Dehydratisierung gefolgt, um die Prenylgruppe wiederherzustellen (80% Ausbeute über zwei Schritte). Schließlich vervollständigt die Anbindung der verbleibenden Prenylgruppe über eine Stille-Kupplung die Totalsynthese von Garsubellin A (**4**). Shibasaki Gruppe konnte zusätzlich zeigen, dass das enantiomerenangereicherte Cyclohexenon **59** mit der asymmetrischen Alkylierungsmethode von Koga hergestellt werden kann, womit der Weg für eine asymmetrische Synthese von Garsubellin A (**4**) bereitet war.^[50]

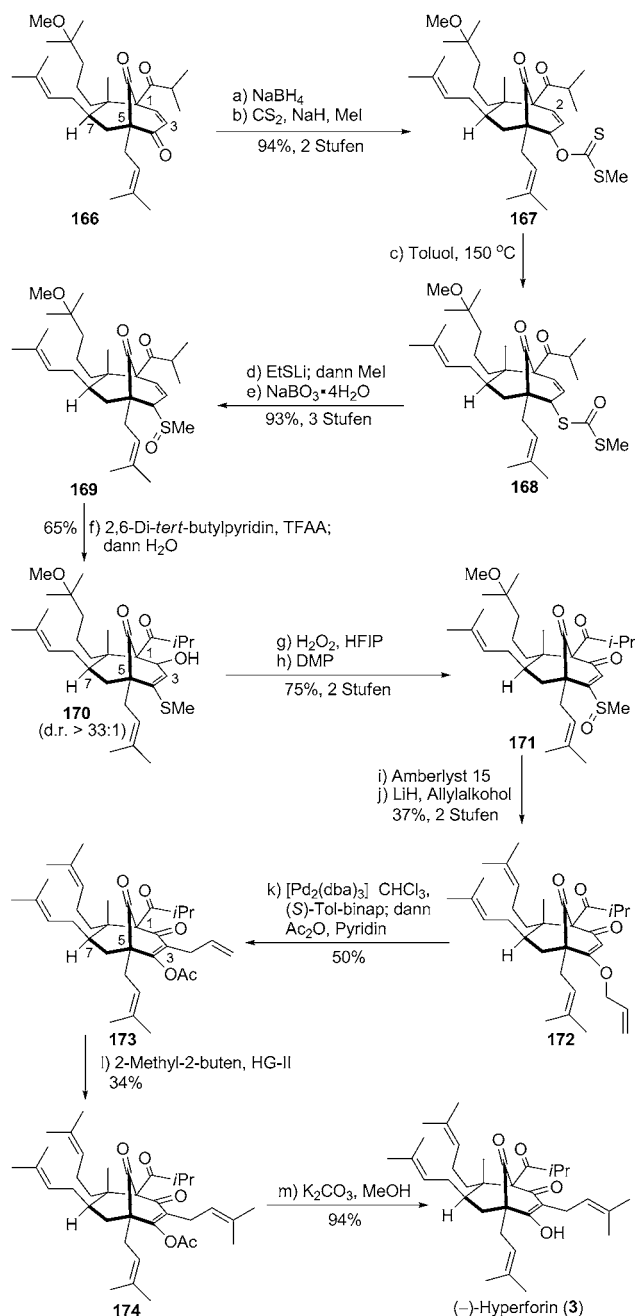
2.3.2. Die Totalsynthese von (–)-Hyperforin (2010)

Von allen Fortschritten, die auf dem Gebiet der PPAP-Synthese erreicht worden sind, gilt die asymmetrische Totalsynthese von Hyperforin (**3**)^[51] als der bekannteste Erfolg (Schema 16 und 17).^[52] Sie wurde im Jahr 2010, fast 30 Jahre nach der ersten Isolierung des Naturstoffes, von Shibasaki Gruppe beschrieben. Diese elegante Arbeit stellt die modernsten Techniken der asymmetrischen Katalyse heraus und veranschaulicht raffinierte Lösungen, die für das herausfordernde Kohlenstoffgerüst und die funktionellen Gruppen dieser historischen Zielverbindung gefunden wurden. Die Synthese beginnt mit einer asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion zwischen dem TIPS-Enolether **152** (Dien) und dem Oxazolidinon-Acrylamid-Derivat **153** (Dienophil), die von dem kationischen Eisen-Pybox-Komplex **154** vermittelt wird und das substituierte Cyclohexan **155** in ausgezeichneter Ausbeute und mit hoher Isomerenreinheit (96% *ee*, d.r. > 33:1) liefert.^[53] Diese Reaktion, die von Shibasaki Gruppe eingeführt wurde, erzeugt in einem Schritt die beiden benachbarten quartären und tertiären Zentren und hat sich auch im 20-g-Maßstab mit durchschnittlich 89% *ee* als sehr leistungsfähig erwiesen. Ausgehend von dem substituierten Cyclohexan **155** ergab eine Reihe von Umsetzungen der funktionellen und Schutzgruppen das β-Hydroxyketon **156** als Mischung der Diastereomere mit dem epimeren Zentrum an C1 (ca. 1:1). Beide C1-Epimere des Ketons **156** nehmen an der nachfolgenden Umsetzung mit vergleichbarer Effizienz



Scheme 16. Synthese des Zwischenproduktes **166** in der Totalsynthese von (–)-Hyperforin (**3**) nach Shibasaki et al. (2010).^[52]

teil. Darum werden die Synthese und die folgenden Diskussionen nur auf das Diastereomer **156** bezogen. Weil das Hydroxyketon **156** einer direkten Oxidation zum Ketoaldehyd mit anschließender Einführung der Isopropylgruppe nicht zugänglich war, musste die Ketogruppe von **156** als TIPS-Enolether geschützt werden, bevor der Alkohol **157** mit TPAP und NMO oxidiert und mit Isopropyllithium behandelt werden konnte. Nach Desilylierung wurde dann das β -Hydroxyketon **159** erhalten (d.r. \approx 5:1). Diese lange Sequenz zur Einführung einer zusätzlichen Isopropylgruppe verläuft erstaunlich effizient mit 58% Gesamtausbeute (für die sechs-



Scheme 17. Totalsynthese von (–)-Hyperforin (**3**) nach Shibasaki et al. (2010).^[52]

stufige Umwandlung von **156** zu **159**). Die Prenylierung des aus **159** erhaltenen TMS-Ethers aus (94% Ausbeute) unter Einwirkung von LDA, HMPA und Prenylbromid liefert **160** diastereoselektiv und in 89% Ausbeute als angereicherte 9:1-Mischung der C10-Epimere.

Nach den Erfahrungen aus früheren PPAP-Syntheseversuchen in Shibasakis Gruppe wurde an diesem Punkt und eine intramolekulare Aldolreaktion angestrebt, um den Bicyclo-[3.3.1]-Kern von Hyperforin (**3**) zu erzeugen. Die Vorstufe **164** für die intramolekulare Aldolreaktion, die das quartäre C1-Zentrum enthielt, wurde mithilfe einer Claisen-Umlagerung^[8] erhalten, wobei Modellstudien vermuten ließen, dass

der stereochemische Ausgang dieses Prozesses sehr stark von der Stereochemie der C5-Prenylgruppe abhängt.^[43] Somit wurde das α -Prenylketon **160** durch Behandlung mit LDA und Aufarbeitung mit wässriger NH_4Cl -Lösung epimerisiert (d.r. > 33:1), und das resultierende substituierte Cyclohexanon **161** wurde durch Desilylierung und DMP-Oxidation (96 % Ausbeute über zwei Schritte) und O-Allylierung mit NaHMDS und Allylbromid (> 99 % Ausbeute) in den Allylenolether **162** umgewandelt. Dieser ließ sich in der geplanten Claisen-Umlagerung mit erstaunlicher Effizienz (> 99 % Ausbeute) und Diastereoselektivität (d.r. \approx 12:1) umsetzen, wobei die Zugabe von *N,N*-Diethylanilin als Säurefänger ausschlaggebend war. Die chemoselektive Hydroborierung des endständigen Olefins von **163** (81 % Ausbeute), gefolgt von der DMP-Oxidation zum Aldehyd **164** (91 % Ausbeute) schaffte die Voraussetzungen für die intramolekulare Aldolreaktion, die problemlos in Gegenwart von NaOEt stattfand. Das resultierende Aldolprodukt wurde zum Keton **165** oxidiert (DMP), das in 86 % Gesamtausbeute erhalten wurde. Das Triketon **165** wurde ferner mit zusätzlichen funktionellen Gruppen, die in Hyperforin (**3**) vorkommen, und reaktiven Gruppen für weitere Syntheseschritte ausgestattet. So wurde das Zwischenprodukt **166** hergestellt, das bereits sowohl die beiden Prenylsubstituenten (eingeführt über π -Allylpalladiumchemie^[20,22] und nachfolgende Olefin-Kreuzmetathese) als auch das Enon-Motiv (eingeführt durch Palladium-Enolatoxidation)^[55] enthält.

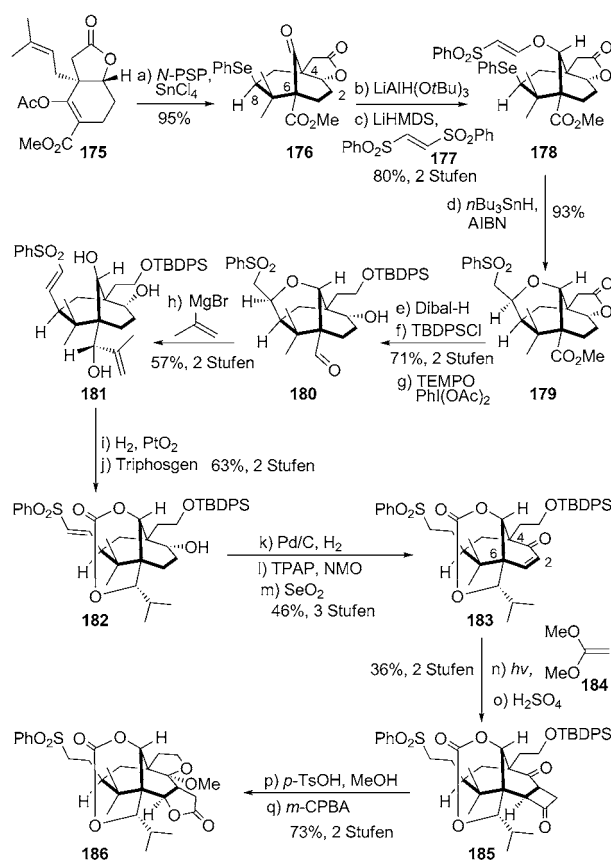
Die wenig elegante Umwandlung der Enoneinheit in **166** zum entsprechenden enolisierbaren 1,3-Diketon erwies sich als die schwierigste Aufgabe in Shibasakis Synthese von Hyperforin (**3**; Schema 17). Verschiedene inter- und intramolekulare Strategien wurden mit wenig Erfolg probiert. Letztlich wurde das Problem durch die Anwendung einer vinylogenen Pummerer-Umlagerung gelöst.^[56] In diesem Zusammenhang sollte das Enon **166** mit dem Ziel der C2-Funktionalisierung durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung zum Xanthat **167** umgesetzt werden, wobei jedoch unerwarteterweise das Dithioat **168** durch eine [1,3]-sigmatrope Umlagerung erhalten wurde.^[57] Seine Hydrolyse, gefolgt von einer Methylierung mit MeI und Oxidation lieferte das Allylsulfoxid **169**, das nun für den Schlüsselschritt verwendet werden konnte. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit Verwendung der sterisch anspruchsvollen Base 2,6-Di-*tert*-butylpyridin war die vinyloge Pummerer-Umlagerung des Allylsulfoxids **169** gegenüber der normalen Pummerer-Umlagerung (4:1) bevorzugt, und man erhielt problemlos den Allylalkohol **170** in 65 % Ausbeute. Letzterer wurde nachfolgend durch sequenzielle Oxidationen mit H_2O_2 und DMP (75 % Gesamtausbeute) zum Enonsulfoxid **171** umgesetzt. Der fehlende C3-Prenylsubstituent am Gerüst von Hyperforin (**3**) wurde durch eine Claisen-Umlagerung des Allylenolethers **172** eingeführt, der durch einen Additions-Eliminierungs-Prozess aus **171** erhalten wurde. Die Palladium-vermittelte Claisen-Umlagerung von **172** verläuft vermutlich über eine π -Allylpalladium-Spezies, wobei das resultierende enolisierbare 1,3-Diketon zeitweise durch Umsetzung mit Ac_2O und Pyridin als sein Enolacetat **173** maskiert wurde (50 % Ausbeute). Die Allylseitenkette von **173** wurde durch Olefin-Kreuzmetathese in die entsprechende Prenylgruppe umgesetzt und das 1,3-Di-

keton nach Desacetylierung mit K_2CO_3 in MeOH freigesetzt. Auf diese Weise wurde die erste Totalsynthese von (–)-Hyperforin (**3**) realisiert, das sich durch Messungen der optischen Drehung als Antipode des Naturstoffs herausstellte.

3. Andere Strategien zum Aufbau des Bicyclo-[3.3.1]nonan-Gerüst der PPAPs

3.1. Die Selen-vermittelte Cyclisierung von Nicolaou

Bereits im Jahr 1999 hatten Nicolaou und Mitarbeiter einen Ansatz zum Aufbau der hoch funktionalisierten [3.3.1]-Kernstruktur von Garsubellin A beschrieben (Schema 18).^[58] In dieser Arbeit wird ausgehend von dem Enolacetat **175** durch Behandlung mit *N*-(Phenylseleno)phthalimid (*N*-PSP) und SnCl_4 der Bicyclus **176** in 95 % Ausbeute erhalten. In diesem außergewöhnlichen Prozess werden gleichzeitig zwei benachbarte quartäre Zentren durch eine 6-*endo*-Cyclisierung erzeugt und zusätzlich der Selenylrest so installiert, dass er für weitere Umsetzungen genutzt werden kann. Die Reduktion des Ketons im Bicyclus **176** mit $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$, gefolgt von der Behandlung des resultierenden sekundären Alkohols mit **177**, ergibt das Alkenylsulfon-Intermediat **178**, das für die Funktionalisierung seiner C8-Position durch eine intramolekulare radikalische Cyclisierung bereit ist. Tatsächlich erfolgt durch Behandlung des Selenids **178** mit *n* Bu_3SnH und AIBN

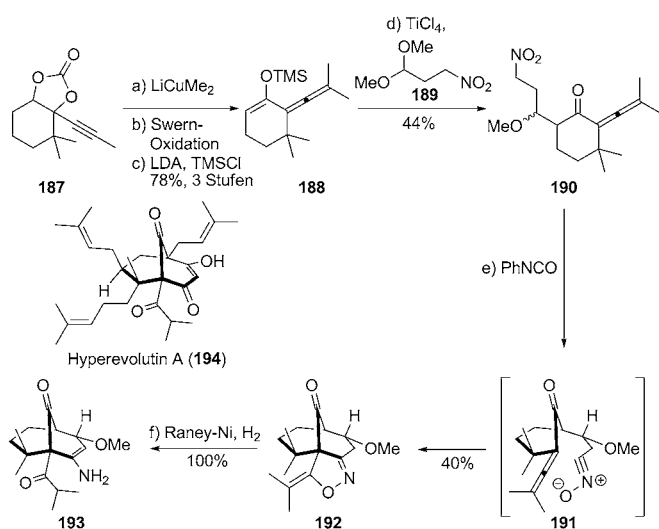


Schema 18. Aufbau des Kerns von Garsubellin A (**4**) durch eine Selen-vermittelte Cyclisierung nach Nicolaou et al. (1999).^[58a]

bei erhöhten Temperaturen problemlos die gewünschte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung zum tetracyclischen Sulfon **179** in 93 % Ausbeute. Auf die Anpassung von Oxidationszustand und Schutzgruppen folgt dann die Einführung der Isopropenyleinheit durch eine Grignard-Addition an den Aldehyd **180**, die überdies eine Retro-Hetero-Michael-Reaktion der β -Alkoxysulfon-Gruppe verursacht. In das resultierende bicyclische Sulfon **181** wurde ein cyclisches Carbonat eingeführt, und eine SeO_2 -vermittelte Oxidation ergab die Enon-Einheit von **183**. An diesem Punkt wurde eine neuartige Strategie für die C1/C2-Funktionalisierung angewendet, die eine photochemische [2+2]-Cycloaddition des Enons **183** mit 1,1-Dimethoxyethen beinhaltet. Nach saurer Aufarbeitung wird das Cyclobutanon **185** in 36 % Gesamtausbeute erhalten. Um diese Studie abzuschließen, wurde **185** durch eine Methanolyse unter sauren Bedingungen, gefolgt von einer Baeyer-Villiger-Oxidation, zum tetracyclischen Lacton **186** in 73 % Gesamtausbeute umgesetzt. Dieses Intermediat weist bereits einen Großteil der Kernstruktur von Garsubellin A (**4**) auf.

3.2. Die intramolekulare Allen-Nitriloxid-Cycloaddition von Young

In Studien zur Totalsynthese von Hyperevolutin A (**194**)^[59] haben Young und Zeng mit der Verwendung einer Allen-Nitriloxid-Cycloaddition als Schlüsselschritt einen neuartigen Zugang zur Bicyclo[3.3.1]-Kernstruktur der PPAPs gezeigt (Schema 19).^[60] Beginnend mit dem Carbonat **187**, liefert die Behandlung mit Gilman-Reagens,^[61] gefolgt von einer Swern-Oxidation,^[62] das entsprechende Keton, das durch die Einwirkung von LDA und TMSCl in seinen TMS-Enolether (**188**) überführt wurde (78 % Gesamtausbeute ausgehend von **187**). Die Mukaiyama-Aldolreaktion von **188** mit Dimethylacetal **189** liefert das Nitroallen **190** in 44 % Ausbeute (ca. 1:1-Mischung der Diastereomere).^[63] Die Behandlung von **190** mit Phenylisocyanat erzeugt den 1,3-Dipol



Schema 19. Aufbau des PPAP-Kerns durch eine intramolekulare Allen-Nitriloxid-Cycloaddition nach Young und Zeng (2002).^[60a]

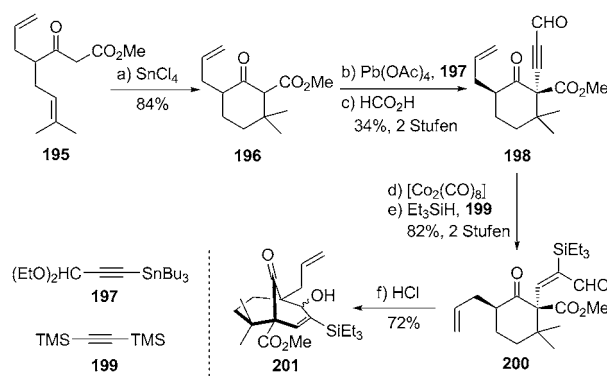
191 als kurzlebige Spezies, die in der beabsichtigten intramolekularen [3+2]-Cycloaddition mit der nahen Alleneinheit zum Isoxazolin **192** in 40 % Ausbeute reagiert.^[64] Abschließend liefert die reduktive Spaltung mit H_2 an Raney-Nickel des Isoxazolins **192** das Bicyclo[3.3.1]-System **193** und setzt gleichzeitig das Brückenkopf-Isopropylketon frei.

3.3. Die Alkinylierungs-Aldol-Strategie nach Grossman

In den Studien zur Synthese von PPAPs bauten Grossman und Mitarbeiter das Bicyclo[3.3.1]-System durch eine Strategie auf, die der Anbindung von *cis*- β -Chloracrolein an C2 und C6 von Cyclohexanon äquivalent ist (Schema 20).^[65] In diesem Zusammenhang wurde das Cyclohexanon **196** aus dem β -Ketoester **195** durch eine 6-*endo*-Cyclisierung unter Zusatz der Lewis-Säure SnCl_4 gewonnen (84 % Ausbeute).^[66] Für die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung an C2 des β -Ketoesters **196** wurde eine $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -vermittelte Alkinylierung mit dem Alkynylzinnreagens **197**^[67] verwendet, das nach Desacetalisierung des Kupplungsprodukts mit HCO_2H den Alkynylaldehyd **198** in 34 % Ausbeute über die zwei Schritte lieferte. In Vorbereitung des Ringschlusses zur Bildung des Bicyclo[3.3.1]-Systems war eine selektive partielle Reduktion der Alkynyleinheit von **198** unter besonderer Berücksichtigung des ungeschützten terminalen Olefins vonnöten. Schließlich konnte eine vollständig regio- und stereo-selektive *syn*-Hydrosilylierung des $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -Komplexes des Alkins **198** in 82 % Ausbeute (von **198**) erreicht werden.^[68] Die intramolekulare Aldolreaktion des Alkenylaldehyds **200** ergab problemlos die gewünschte [3.3.1]-Kernstruktur der PPAPs mit den zwei quartären Brückenkopfzentren in **201** als Diastereomerenmischung der Alkohole.

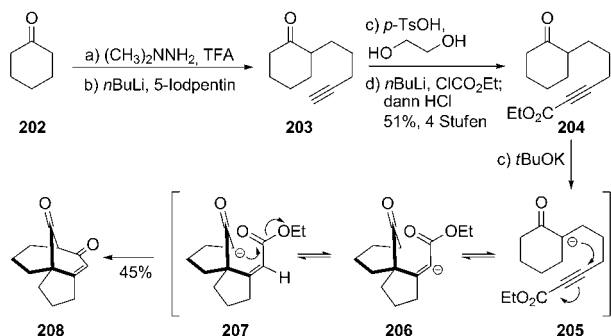
3.4. Die Reaktionskaskade aus intramolekularer konjugierter Addition und Dieckmann-Cyclisierung von Miesch

Bei Studien zum Reaktivitätsprofil von acetylenischen ω -Ketoestern unter basischen Bedingungen entdeckten Miesch und Mitarbeiter, dass in Abhängigkeit von der verwendeten Base und der Länge der anhängenden Alkinseitenkette eine



Schema 20. Aufbau des PPAP-Kerns durch eine Alkinylierungs-Aldol-Strategie nach Grossman und Ciochina (2003).^[65]

Reihe von polycyclischen Strukturen über Kaskadensequenzen erhalten werden können (Schema 21).^[69] Im Fall des Cyclohexanons **204** führte die Behandlung mit *t*BuOK zur Bildung des tricyclischen Ketoenons **208** (45 % Ausbeute), das

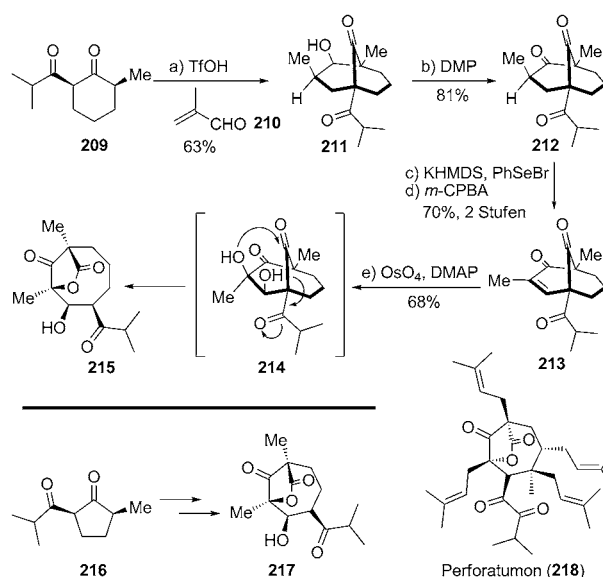


Schema 21. Synthese des PPAP-Kerns durch eine intramolekulare konjugierte Addition an den Acetylenester, gefolgt von einer Dieckmann-Cyclisierungskaskade nach Miesch und Klein (2003).^[69]

das PPAP-Kerngerüst enthält. Mechanistisch wird diese mehrstufige Reaktionskaskade vermutlich durch die intramolekulare 1,4-Addition des Carbanions in **205** an die anhängende Alkinylester-Seitenkette eingeleitet. Das anionische spirocyclische Enoat **206** wird durch einen internen Protonentransfer in das *Z*-Alken **207** umgewandelt, dessen anionische Ladung die Durchführung der abschließenden Dieckmann-Cyclisierung ermöglicht.

3.5. Nicolaous Ansatz mit Michael-Addition, Aldolreaktion und Oxidation für die Synthese von Perforatumon A

Zur Herstellung einer Reihe von natürlichen oder konstruierten überbrückten polycyclischen Systeme, wie sie zum Beispiel in Hyperforin (**3**) und Perforatumon (**218**) vorkommen, haben Nicolaou und Mitarbeiter eine interessante Strategie entwickelt (Schema 22).^[70] In ihren Studien begründet sich die Synthesesequenz auf einfachen cyclischen Ketonen, die eine Reihe von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen durchlaufen, um stereoselektiv die gewünschten polycyclischen Gerüste zu erzeugen. Zum Beispiel wurde das Diketon **209** einer TfOH-vermittelten Sequenz aus Michael-Addition und intramolekularer Aldolreaktion mit Methacrolein unterzogen. Dadurch entsteht das bicyclische Hydroxydiketon **211** (63 % Ausbeute), das das in einer Reihe von PPAPs präsente Bicyclo[3.3.1]-Strukturmotiv enthält. Die DMP-Oxidation des Alkohols **211** (81 % Ausbeute), gefolgt von der regioselektiven Einführung einer Doppelbindung (KHMDs, PhSeBr; *m*-CPBA) schaffte die Voraussetzungen für den zweiten Schlüsselschritt. Tatsächlich führte die OsO₄-katalysierte Dihydroxylierung von Enon **213** in Gegenwart von DMAP über eine Umlagerungssequenz, wie sie in der Struktur **214** dargestellt ist, schließlich zum bicyclischen Lacton **215** (68 % Ausbeute). Es ist klar zu erkennen, dass das bicyclische Lacton **215** im Vergleich zur Perforatumon-Kernstruktur ein



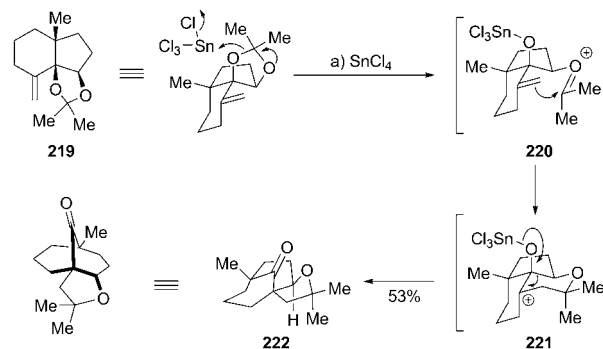
Schema 22. Aufbau des Kerns von Perforatumon A (**218**) durch eine Michael-Additions-Aldol-Oxidations-Strategie nach Nicolaou et al. (2005).^[70a]

zusätzliches Kohlenstoffatom enthält. Folglich wurde die entwickelte Synthesesequenz ohne weitere Änderungen auf das Cyclopentanonderivat **216** angewendet und das bicyclische Diketolacton **217** erhalten.

3.6. Die kationische Cyclisierungskaskade von Barriault

Während ihrer Studien zur Synthese von hochfunktionalisierten Bicyclo[*m.n.1*]alkanonen haben Barriault und Mitarbeiter eine raffinierte Lewis-Säure-vermittelte dreifache Dominoreaktion ausgearbeitet und erfolgreich angewendet, die eine Diels-Alder-/Prins-/Pinacol-Reaktionskaskade umfasst.^[71] Dieser Prozess ermöglicht den Aufbau einer Reihe von überbrückten polycyclischen Strukturen, die den Kernstrukturen verschiedener Naturstoffe sehr ähnlich sind (Schema 23).^[72]

Dabei lieferte die Behandlung des 5,6-bicyclischen Alkenylketals **219** mit SnCl₄ problemlos das überbrückte tricy-

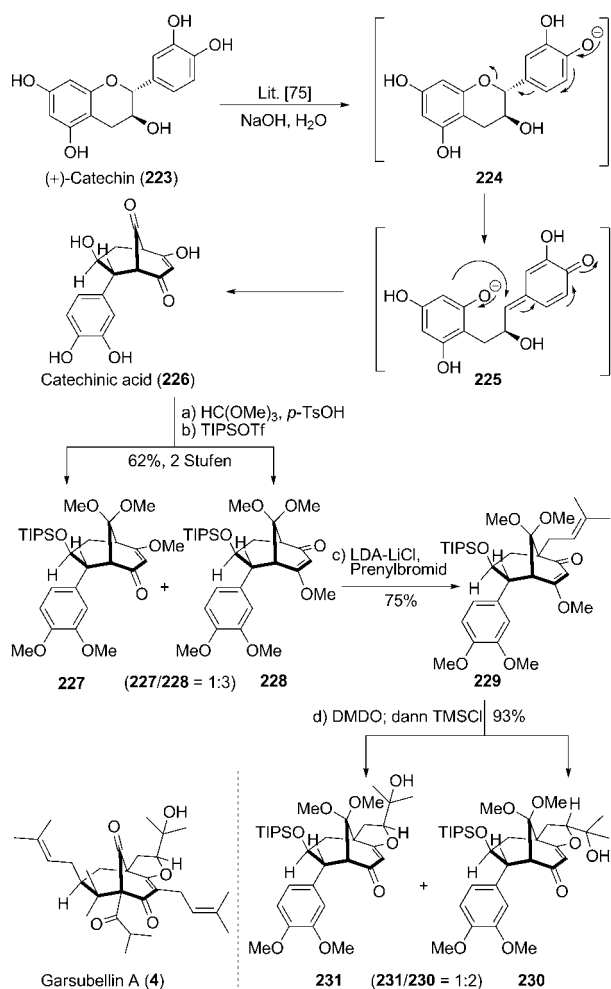


Schema 23. Aufbau des PPAP-Kerns durch eine kationische Cyclisierungskaskade nach Barriault et al. (2005).^[72]

elische Keton **222** in 53 % Ausbeute. Die Gruppe schlug einen Mechanismus vor, der die Erzeugung einer Oxoniumspezies **220**, gefolgt von der intramolekularen Prins-Cyclisierung und einer abschließenden Pinacol-Umlagerung des kationischen Zwischenprodukte umfasst, der schließlich den gewünschten [3.3.1]-System liefert.^[73] Dieser raffinierte Ansatz, in dem gleichzeitig die drei Ringe und zwei quartäre Brückenkopfzentren in **222** aus dem leicht synthetisierbaren 5,6-Bicyclus **219** gebildet werden, ist besonders bemerkenswert.

3.7. Die „Chiral-Pool“-Methode ausgehend von (+)-Catechin nach Simpkins

In einem Ansatz, der sich von ihren Effenberger-Anelierungsstrategien stark unterscheidet, haben Simpkins und Mitarbeiter gezeigt, dass eine basevermittelte Umlagerung von (+)-Catechin (**223**) einen neuartigen Zugang zu den Bicyclo[3.3.1]-Systemen der PPAPs bietet (Schema 24).^[74] Die vor fast 40 Jahren von Sears und Mitarbeitern entdeckte Umsetzung^[75] von (+)-Catechin (**223**) zu Catechinsäure (**226**) unter Einfluss von wässriger NaOH-Lösung, die vermutlich über **224** und **225** verläuft, ist eine außergewöhnliche Um-

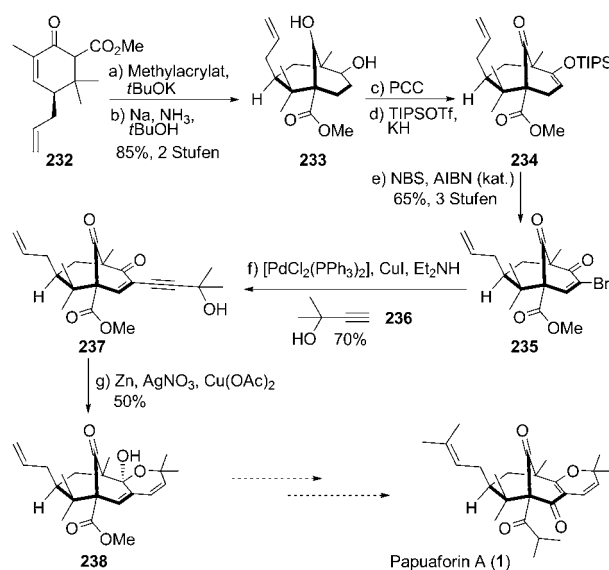


Schema 24. Aufbau des PPAP-Kerns durch eine basevermittelte Umlagerung von (+)-Catechin (**223**) nach Simpkins et al. (2007).^[74]

setzung, die bis dahin wenig untersucht worden war. Nachdem das Bicyclo[3.3.1]-Gerüst abgesichert war, konnte die Methylierung der Catechinsäure (**226**) unter sauren Bedingungen (HC(OMe)_3 , TsOH) mit gleichzeitiger Dimethylester-Bildung durchgeführt werden. Die anschließende Silylierung mit TIPSOTf ergab eine trennbare Mischung der Methylester **227** und **228** in 62 % Gesamtausbeute (**227/228** ca. 1:3). Für die Brückenkopfalkylierung des Methylethers **228** wurde schließlich eine geeignete Lösung gefunden: Nach Deprotonierung mit LDA-LiCl und Abfangen mit Prenylbromid wird das Alkylierungsprodukt **229** in 75 % Ausbeute erhalten. Unter Berücksichtigung ihrer Untersuchungen zur Synthese von Garsubellin (**4**) erfolgte die Einführung der THF-Einheit durch Behandlung von **229** mit DMDO; die anschließende Umsetzung des Rohepoxids mit TMSCl ergab eine Mischung von **230** und **231** (ca. 2:1) in 93 % Gesamtausbeute.

3.8. Die Methode mit Michael-Addition, Birch-Reduktion und Cyclisierung nach Kraus zur Synthese von Papuaforin A

Papuaforin A (**1**) ist ein PPAP mit einer 2H-Pyran-Einheit und mäßiger Zytotoxizität gegen die KB-Zelllinie sowie bescheidener antibakterieller Aktivität gegen *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Bacillus cereus*.^[36] In der Studie zur Totalsynthese von Papuaforin A (**1**) bauten Kraus und Mitarbeiter das Bicyclo[3.3.1]-System durch eine Michael-Addition des Cyclohexenonderivats **232** an Methylacrylat und eine nachfolgende Birch-Reduktion/Cyclisierung^[76] auf, die das Diol **233** in 85 % Ausbeute über die zwei Schritte lieferte (Schema 25).^[77] Zur Vorbereitung der Bildung der 2H-Pyran-Einheit wurde das Diol **233** zum entsprechenden Diketon oxidiert und anschließend unter Einfluss von KH und TIPSOTf in den TIPS-Silylenolether **234** umgewandelt. Um die nötige funktionelle Gruppe für die

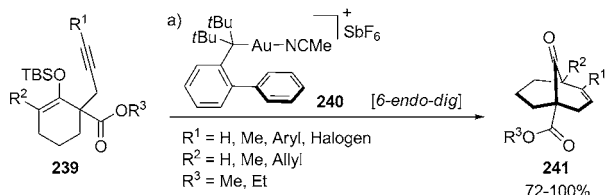


Schema 25. Aufbau des Kerns von Papuaforin A (**1**) durch Michael-Addition, Birch-Reduktion und Cyclisierung nach Kraus et al. (2008).^[77a]

Konstruktion des 2*H*-Pyran-Motivs einzuführen, wurde die substratabhängige Bromierung des TIPS-Enoethers **234** und verwandter Verbindungen sowohl unter thermischen als auch unter photolytischen Bedingungen gründlich untersucht. Letztlich ergab die Umsetzung des TIPS-Enoethers **234** mit NBS/AIBN bei erhöhter Temperatur das α -Bromenon **235** in 75 % Ausbeute. Die erfolgreiche Sonogashira-Reaktion zwischen **235** und dem Propargylalkohol **236** erforderte die Verwendung von Diethylamin als Lösungsmittel. Das erhaltene Kreuzkuppelungsprodukt **237** konnte dann einer stereoselektiven partiellen Reduktion der Alkylgruppe mit Zn, AgNO₃ und Cu(OAc)₂^[78] unterzogen werden, woraufhin das Pyran-Halbketal **238** erhalten wurde (35 % Ausbeute über zwei Schritte), das eine wichtige Zwischenstufe für die Synthese von Papuaforin A (**1**) ist.

3.9. Die Gold-katalysierte Cyclisierung nach Barriault

Die jüngst aufkommenden Gold-katalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildungsreaktionen^[79] bieten verlockende Möglichkeiten für den Aufbau der polycyclischen Kernstruktur der PPAPs. Ein solches Verfahren wurde zuerst von Barriault und Mitarbeitern angewendet (Schema 26).^[80] Nach sorgfältiger Untersuchung der Reaktionsbedingungen wurde gefunden, dass die Kombination des Katalysators **240** mit Aceton als Lösungsmittel die besten Ausbeuten (72–100 %) und hohe Selektivitäten für das 6-*endo-dig*-Cyclisierungsprodukt ergibt. Dieser milde und effiziente Prozess, der die Bicyclo[3.3.1]-Struktur der PPAPs erzeugt, zeigte besonders in den Cyclisierungen eine hohe Substituententoleranz, die zu überbrückten Bicyclen mit zwei quartären Brückenkopzentren führen.

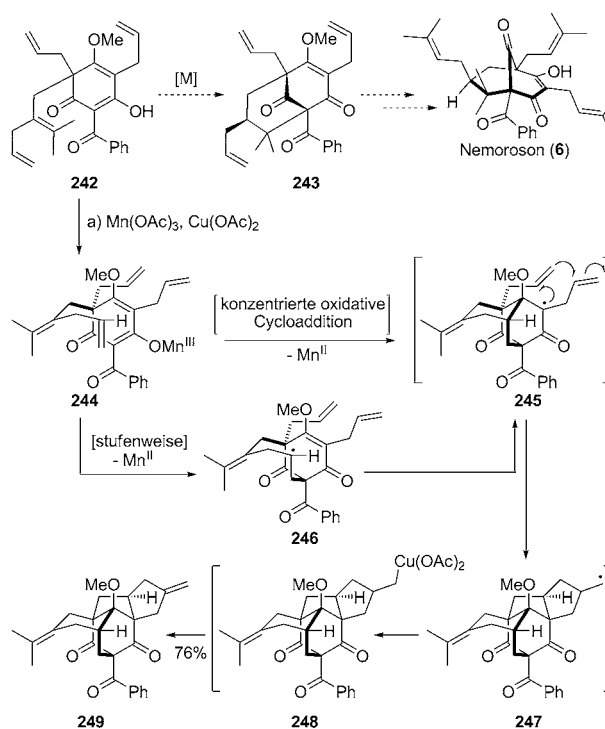


Schema 26. Aufbau des PPAP-Kerns mithilfe einer Gold-katalysierten 6-*endo-dig*-Cyclisierung nach Barriault et al. (2009).^[80]

3.10. Die radikalische Cyclisierungskaskade von Porco

Nachdem sie ihre Strategie mit alkylierender Desaromatisierung und Anellierung so erfolgreich in den Totalsynthesen von (\pm)-Clusianon (**7**) und (+)-Hyperibon K (**8**) anwenden konnten, war die Gruppe von Porco daran interessiert, eine verwandte Strategie für die Synthese von Nemoroson (**6**), einem Isomer von Clusianon (**7**), zu entwickeln (Schema 27).^[81]

In diesem Rahmen sollte zunächst eine Enolat/Enol-Oxidation angewendet werden, wobei erwartet wurde, dass das desaromatisierte Produkt **242** unter Behandlung mit geeigneten Metallionen wie Mn^{III}, Cu^{II}, Fe^{III} und Ce^{IV} ein Ra-

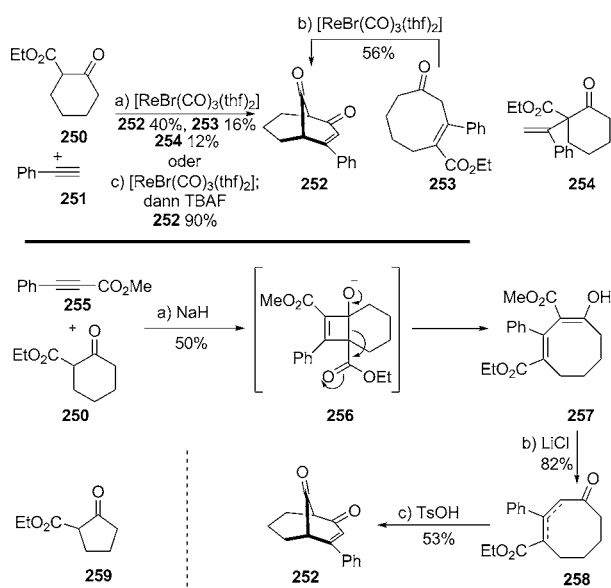


Schema 27. Aufbau des PPAP-Kerns über eine Mn(OAc)₃/Cu(OAc)₂-vermittelte Kaskade nach Porco und Mitasev (2009).^[81]

dikal erzeugt. Die nachfolgende Cyclisierung würde dann das Intermediat **243** erzeugen, das ein Schlüsselvorstufe für Nemoroson (**6**) ist. Indes wurde zufälligerweise statt des erwarteten Bicyclo[3.3.1]-Triketons **243** die überbrückte pentacyclische Verbindung **249** in 76 % Ausbeute als einziges Produkt isoliert. Zwei mechanistische Vorschläge wurden zur Erklärung dieses unerwarteten Ergebnisses diskutiert. Beim konzentrierten Weg könnte nach Bildung des Manganenolats **244** eine oxidative Cycloaddition stattfinden, die das Radikal **245** erzeugt, woraufhin an seinen beiden Allylseitenketten eine sequenzielle 5-*exo*-Cyclisierung zum Produkt **249** stattfindet. Alternativ können schrittweise radikalische Cyclisierungen mit dem Zwischenprodukt **246** nicht ausgeschlossen werden, wobei **246** auch in die identische radikalische Spezies **245** und dann in das Produkt **249** übergehen könnte. Obwohl diese Methode nicht direkt in Zusammenhang mit der PPAP-Synthese angewendet werden kann, wurde sie weiter erforscht, und eine große Substratbandbreite konnte in der Synthese einer Reihe von komplexen polycyclischen Gerüsten demonstriert werden.

3.11. Die Ringüberbrückungsstrategie von Takai

Nach einem grundsätzlich verschiedenen Konzept, nämlich durch die Ringüberbrückung einer makrocyclischen Vorstufe^[82] unter Einführung der Carbonylbrücke, haben die Gruppen um Kuninobu und Takai sowie um Dixon unabhängig voneinander das Bicyclo[3.3.1]-System aufgebaut (Schema 28).^[83] Kuninobu, Takai und Mitarbeiter entdeckten, dass durch die Behandlung einer Reaktionsmischung aus dem



Schema 28. Aufbau des PPAP-Kerns über Reaktionen von Alkinen mit cyclischen β -Ketoestern nach Kuninobu, Takai et al. (2009) sowie Dixon et al. (2011).^[83, 86]

cyclischen β -Ketoester **250** und dem endständigen Alkin **251** mit katalytischen Mengen $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{thf})_2]$ das Bicyclo[3.3.1]-Ketoenon **252** (40% Ausbeute) zusammen mit dem Cyclooctanon **253** (16% Ausbeute) und einem α,α' -disubstituierten β -Ketoester **254** (12% Ausbeute) erhalten wird. Es wird angenommen, dass die Reaktion über eine anfängliche Rhenium-vermittelte Insertion des endständigen Alkins **251** in den β -Ketoester **250** stattfindet,^[84] der von einer Tautomerisierung und anschließenden Ringüberbrückung zum Bicyclus **252** gefolgt wird. Tatsächlich führt die erneute Umsetzung des Cyclooctanon **253** unter diesen Reaktionsbedingungen zum Bicyclus **252** in 56% Ausbeute. Die Effizienz des Gesamtprozesses konnte in hohem Maße durch die Behandlung der rohen Reaktionsmischung mit TBAF verbessert werden, was die Bildung des Bicyclus **252** in 90% Gesamtausbeute ergab.

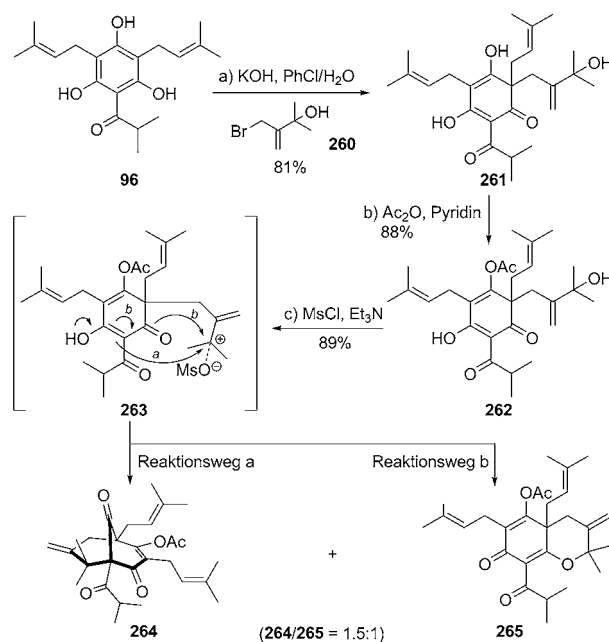
3.12. Die Ringüberbrückungsstrategie von Dixon

Die Synthese des Bicyclus **252** nach Dixon entspringt einer unerwarteten Entdeckung während ihrer Studien zur Synthese von Daphniyunnin D.^[85] In diesem Zusammenhang wurde das Cyclooctanon **258** durch eine Reihe von optimierten Bedingungen erzeugt, die eine formale [2+2]-Cycloaddition zwischen dem β -Ketoester **250** und Alkin **255** beinhaltet, die wiederum von einer Grob-Fragmentierung des erhaltenen bicyclischen Zwischenproduktes **256** und der Decarboxylierung von **257** mit LiCl gefolgt wird. Die sorgfältige Studie der Reaktionsbedingungen zeigte, dass die Ringüberbrückung des Ketoesters **258** unter sauren Bedingungen das bicyclische Ketoenon **252** in 53% Ausbeute liefert. Es ist bemerkenswert, dass diese Reaktionen auch ohne weiteres auf das Cyclopentanonderivat **259** angewendet werden können, während die Rhenium-vermittelte Reaktion nach

Kuninobu und Takai mit dem Substrat **259** fehlschlug (Schema 28).^[86]

3.13. Die biomimetische Desaromatisierungsmethode von Couladouros zur Synthese von PPAPs des Typs A

Mit der Idee eines biomimetischen Ansatzes zur Synthese von PPAPs des Typ A haben Couladouros und Mitarbeiter eine nützliche Synthese des hochfunktionalisierten bicyclischen Intermediats **264** durch eine Strategie erreicht, die den bahnbrechenden Arbeiten von Porco sehr ähnelt (Schema 29).^[87]



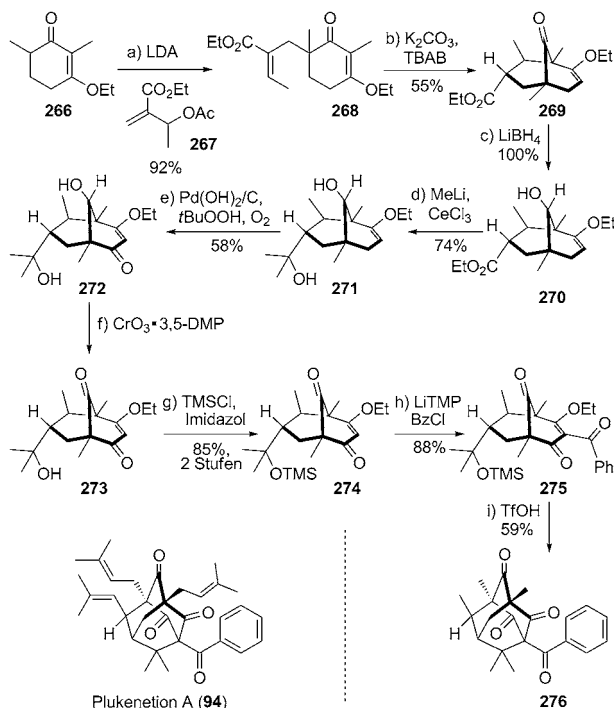
Schema 29. Aufbau des PPAP-Kerns durch C-Alkylierung und Kationen-cyclisierung nach Couladouros et al. (2009).^[87]

In diesem Zusammenhang wurde eine alkylierende Desaromatisierung und Anellierung von Acylphloroglucin **96** mit dem tertiären Alkohol **260** bei sorgfältig kontrolliertem pH-Wert durchgeführt, die nach selektiver Acetylierung das Colopulon-Analogon **262** in 71% Gesamtausbeute ergab. Während ihre anfänglichen Versuche scheiterten, das Zwischenprodukt **262** über ein säureinduziertes Carbokation zu cyclisieren, ermöglichte die Umsetzung des tertiären Alkohols **262** zum entsprechenden Mesylat die spontane Bildung der Bicyclo[3.3.1]-Struktur **264** und des O-Alkylierungsproduktes **265** (im Verhältnis ca. 1.5:1) in 89% Gesamtausbeute.

3.14. Die Strategie mit Michael-Addition und Cyclisierung nach Takagi zur Synthese von Plukenetion

In den Studien von Takagi und Mitarbeitern zur Konstruktion des hochfunktionalisierten Adamantankerns von Plukenetion-PPAPs^[88] erwies sich eine Strategie als erfolg-

reich, die sequenzielle Michael-Additionen und eine anschließende säurekatalysierte intramolekulare Cyclisierung vorsieht (Schema 30).^[89] Die Synthese beginnt mit dem Cyclohexenonderivat **266**, und dessen Behandlung mit LDA, gefolgt vom Acrylat **267** ergibt das Alkylierungsprodukt **268** in 92 % Ausbeute. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen erfolgt die zweite 1,4-Addition intramolekular nach Behandlung von **268** mit K_2CO_3 und TBAB und ergibt den



Schema 30. Aufbau des Kerns von Plukenetion (**94**) über Michael-Addition und Cyclisierung nach Takagi et al. (2008).^[89]

Ketoester **269** in 55 % Ausbeute. Die Umwandlung der Ethylesterfunktion in **269** erforderte die kurzzeitige Reduktion der Ketoneinheit mit $LiBH_4$ zu dem entsprechenden sekundären Alkohol (100 % Ausbeute), und der resultierende Hydroxyethylester **270** wurde erschöpfend mit MeLi methyliert, um den tertiären Alkohol **271** in 74 % Ausbeute zu erhalten. Die sequenzielle Oxidation des Dihydroxyenoethers **271** (erst mit $Pd(OH)_2/C$, $tBuOOH$ und O_2 , dann mit CrO_3 und 3,5-Dimethylpyrazol) liefert glatt das Ketoenon **273** und legt damit die Grundlage für die Einführung der Benzoylgruppe, die für Plukenetion A (**94**) erforderlich ist.

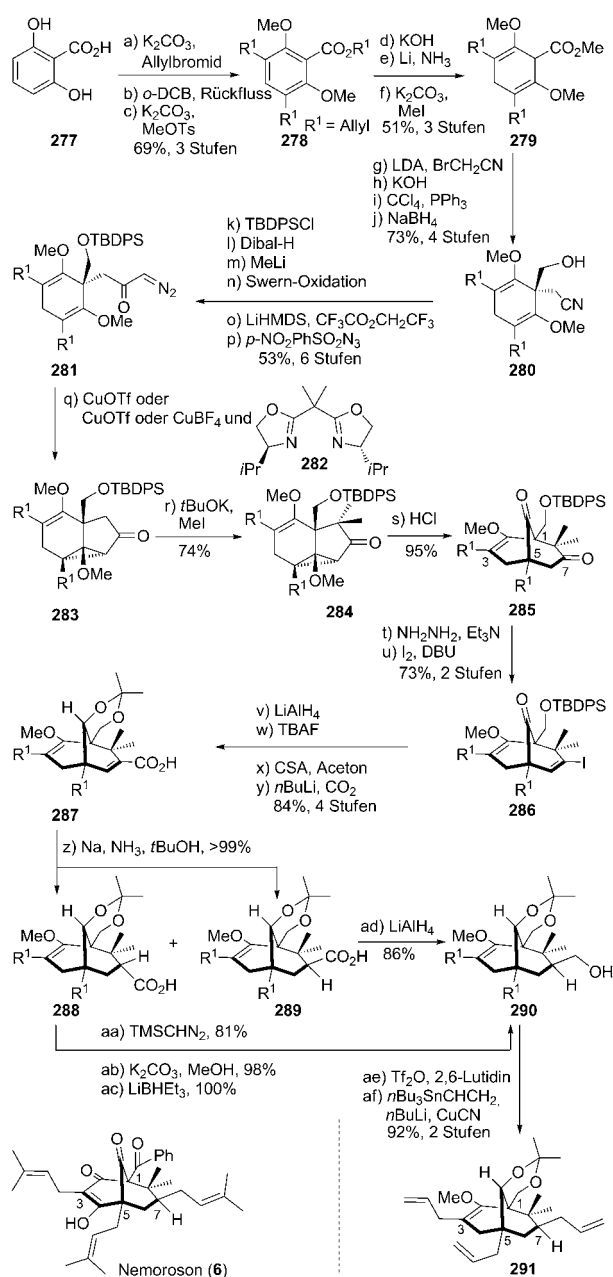
Die anfänglichen Alkylierungsversuche mit dem ungeschützten 1,3-Diketon von **273** oder durch eine intramolekulare Hetero-Michael-Addition mit der tertiären Alkoholeinheit in **273** und nachfolgendem Abfangen mit Benzoylchlorid/-cyanid ergaben nur Spuren des gewünschten benzylierten Produktes. Letztendlich erforderte die Lösung dieses Problems im späten Synthesestadium die kurzzeitige Schützung des tertiären Alkohols **273**, woraufhin die Lithiierung des resultierenden TMS-Ethers **274** mit LiTMP, gefolgt von der Behandlung mit Benzoylchlorid, das Triketon **275** in 88 %

Ausbeute liefert. Als die Voraussetzungen für die Herstellung des Adamantankerns von Plukenetion A (**94**) geschaffen worden waren, konnte unter optimierten Reaktionsbedingungen tatsächlich der tertiäre TMS-Alkohol durch Behandlung mit TfOH und in einer nachfolgenden intramolekularen Cyclisierung zum Adamantan **276** in 59 % Ausbeute umgesetzt werden. Das vollständig substituierte, hochfunktionalisierte Triketon **276** unterscheidet sich von Plukenetion A (**94**) nur noch durch das Fehlen der Prenylgruppen.

3.15. Die intramolekulare Cyclopropanierung nach Nakada zur Synthese von Nemoroson

Nakada und Mitarbeiter beschrieben in einer Reihe von Studien einen neuartigen Ansatz zum Aufbau der Kernstruktur der PPAPs. Dieser Ansatz beinhaltet eine raffinierte intramolekulare Cyclopropanierung, die von einer Lewis-Säure-vermittelten regioselektiven Cyclopropanöffnung gefolgt wird und damit das Bicyclo[3.3.1]-System liefert (Schema 31).^[90] Während dieser Studien wurden die Substratbandbreite und die Reaktionsbedingungen systematisch untersucht, und die entwickelte Strategie erwies sich auch für die asymmetrische Synthese als geeignet. In ihrer bemerkenswertesten Studie wurde in dem tricyclischen Acetonid **291** eine hochfunktionalisierte Kernstruktur erreicht, die dem Naturstoff Nemoroson (**6**) ähnelt. Die Synthese der Vorstufe **281** für die intramolekulare Cyclopropanierung beginnt mit der Herstellung des Diallyldimethoxymethylesters **278** durch O-Allylierung, gefolgt von einer doppelten Aryl-Claisen-Umlagerung und O-Methylierung (69 % Gesamtausbeute von **277**). Die Hydrolyse des Methylesters **278**, anschließende Birch-Reduktion der resultierenden Säure und neuerliche Methylierung lieferten das Cyclohexadienderivat **279** (51 % Ausbeute über drei Schritte), das anschließend mit LDA und $BrCH_2CN$ alkyliert wurde (81 % Ausbeute). Die Methylestereneinheit wurde über das Säurechlorid zum entsprechenden primären Alkohol reduziert (90 % Gesamtausbeute), und das Cyclohexadienderivat **280** wurde durch einen sechsstufigen Prozess, der mit einer Diazotransferreaktion endet, zum α -Diazoketon **281** in 53 % Ausbeute umgewandelt.

Die intramolekulare Cyclopropanierung des α -Diazoketon **281** verlief unter Einfluss von $CuOTf$ mit der beachtlichen Ausbeute von 97 %, woraufhin das resultierende tricyclische Keton **283** mit 74 % Ausbeute doppelt methyliert wurde. Die HCl-induzierte Spaltung der Cyclopropaneinheit im Tricyclus **284** ergab den Bicyclus **285** in 95 % Ausbeute, der nun für weitere Syntheseschritte zur Ausgestaltung der Bicyclo[3.3.1]-Kernstruktur vorbereitet ist. Es ist auch bemerkenswert, dass nach einer aufwändigen Untersuchung von Reaktionsbedingungen das α -Diazoketon **281** einer asymmetrischen intramolekularen Cyclopropanierung in Gegenwart des Bis(oxazolin)-Liganden **282** unterzogen werden konnte und das tricyclische Zwischenprodukt **283** in 80 % *ee* lieferte. Zur Einführung einer Kohlenstoffseitenkette an C7 wurden sequenzielle Kohlenstoffhomologisierungen durchgeführt, die erst durch die Lithiierung des Iodids **286** und Reaktion mit Kohlendioxid (wobei die Säure **288** über ihren entsprechenden Methylester epimerisiert werden konnte) und dann durch

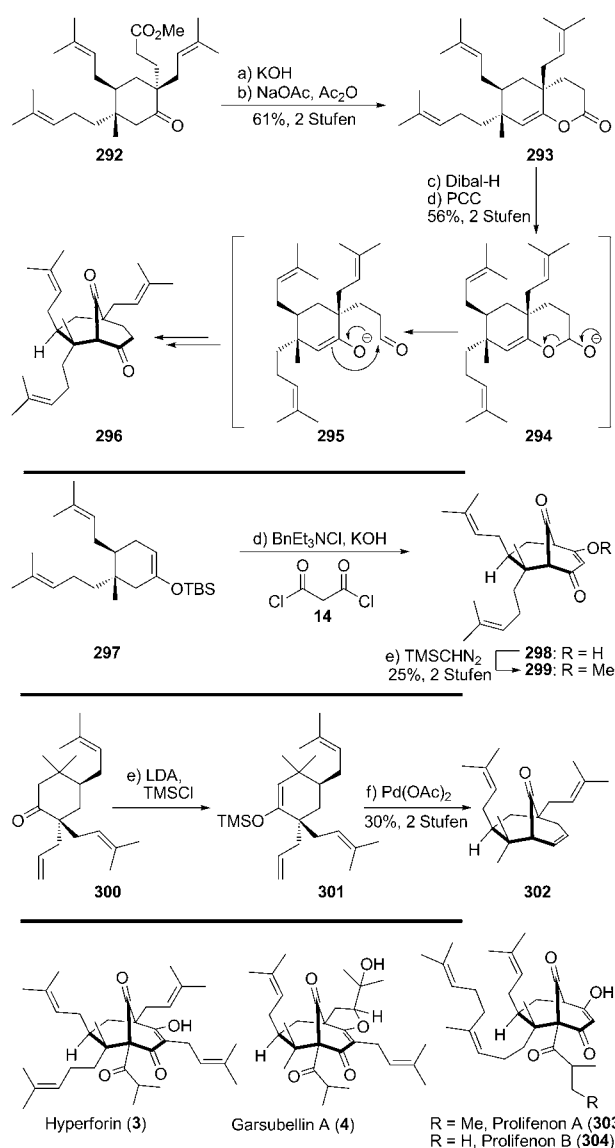


Triflierung des Alkohols **290** und Ersatz des Triflats mit Vinylolithium erreicht wurden.

3.16. Mehtas Ansätze zum Aufbau des PPAP-Kerns

Mehta und Mitarbeiter haben grundlegende Beiträge zu den Synthesestudien bezüglich mehrerer Mitglieder der PPAP-Familie geleistet. Während ihrer Studien haben sie eine Fülle an Informationen über die stereoselektive Herstellung von substituierten Cyclohexanonbausteinen gesammelt, und sie konnten zeigen, dass die Bicyclo[3.3.1]-Kernstruktur durch eine Reihe von Strategien hergestellt werden

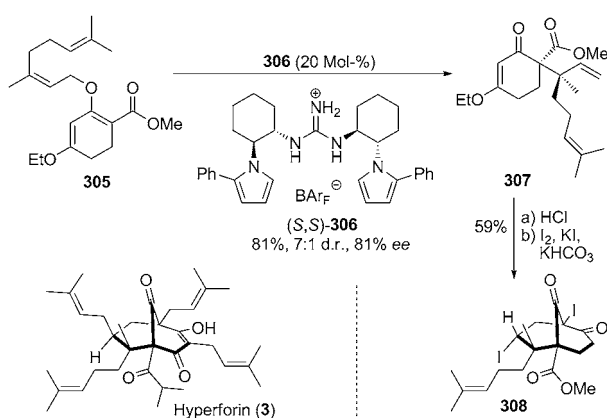
kann (Schema 32). In diesem Zusammenhang war die Schlüsselreaktion in einer Reihe von Synthesansätzen eine „rekonstruktive Aldolreaktion“.^[91] Zur Illustration dieses Ansatzes wurde der Ketoester **292** in den entsprechenden anellierten bicyclischen Enolester **293** umgewandelt (61 % Gesamtausbeute). Nach Reduktion des Lactons **293** mit Dibal-H und anschließender Oxidation mit PCC wurde der Bicyclus **296** in 56 % Gesamtausbeute erhalten. Es wird angenommen, dass die Reaktion über ein intermediäres Lactolanion **294** verläuft, das in einer Retro-Acetalisierung zum Aldehyd **295** mit einem internen Enolat und anschließend in einer intramolekularen Aldolreaktion reagiert. In einer separaten Studie konnten Mehta und Mitarbeiter analog zu den Ergebnissen anderer Gruppen auch die Anwendbarkeit der Effenberger-Anellierung (**297** zu **299**, 25 % Ausbeute über die zwei Schritte) in ihren Arbeiten zur Totalsynthese der Prolifenone (**303** und **304**) und von Hyperforin (**3**) zeigen.^[92]



Letztlich konnten frühere Studien zur enantiospezifischen Synthese von Garsubellin A (**4**) von Mehta, beginnend mit dem aus α -Pinen gewonnenen Cyclohexanon-Zwischenprodukt **300**, die Anwendbarkeit von Übergangsmetallvermittelten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen demonstrieren. In diesem Fall wurde der TMS-Enolether **301** einer Kende-Cyclisierung^[93] zur Bicyclo[3.3.1]-Struktur **302** unterzogen (30 % Ausbeute über zwei Schritte).^[94]

3.17. Die katalytische enantioselective Claisen-Umlagerung nach Jacobsen

Jacobsen und Mitarbeiter erhielten ein optisch aktives Bicyclo[3.3.1]-System durch ihre kürzlich entwickelte katalytische enantioselective Claisen-Umlagerung von *O*-Allyl- β -ketoestern (Schema 33).^[95] In ihren vorausgehenden Unter-



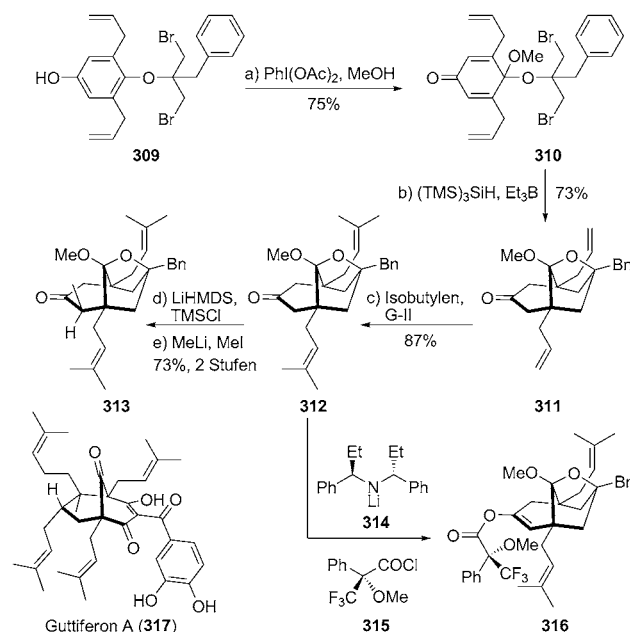
Schema 33. Aufbau des PPAP-Kerns über eine katalytische enantioselective Claisen-Umlagerung nach Jacobsen et al. (2010).^[95]

suchungen konnte die Claisen-Umlagerung einer Reihe von substituierten Allylvinylen durch achirale Guanidinium-Tetraarylborat-Ionenpaare katalysiert werden.^[96] Dieses Verfahren wurde später auf eine asymmetrische Synthese angewendet, in der durch die Behandlung des Enolethers **305** mit dem Katalysator (*S,S*)-**306** das C-alkylierte Produkt **307** in 81 % Ausbeute als eine ca. 7:1-Mischung der Diastereomere mit 81 % *ee* für das Hauptisomer erhalten werden konnte. Die weitere Modifizierung des Claisen-Umlagerungsproduktes **307** erfolgte durch eine iodidvermittelte Cyclisierung, die die Bicyclo[3.3.1]-Kernstruktur **308** in 59 % Ausbeute lieferte, in der die Konfiguration der benachbarten quartären Zentren mit der von Hyperforin (**3**) übereinstimmt.^[97]

3.18. Doppelte radikalische Cyclisierung und Desymmetrisierung nach Njardarson für die Synthese von Guttiferon A

Eine sorgfältige Untersuchung der PPAP-Komponenten zeigte, dass verschiedene ihrer Mitglieder und dabei besonders die der Guttiferon-Familie, eine lokale Symmetrie aufweisen, die in Synthesen ausgenutzt werden kann. Njardar-

sons Gruppe hat basierend auf diesem Konzept eine elegante Strategie entwickelt, die eine Desymmetrisierungsreaktion im späten Synthesestadium vorsieht und einen möglichen Zugang zu einer großen Sammlung von natürlichen und künstlichen PPAPs darstellt (Schema 34).^[98] Zur Demonstration wurde das Phenylderivat **309** mit einer hypervalenten



Schema 34. Aufbau des PPAP-Kerns durch doppelte radikalische Cyclisierung und Desymmetrisierung nach Njardarson et al. (2011).^[98]

Iodverbindung in Gegenwart von MeOH zum Cyclohexadienon **310** desaromatisiert (75 % Ausbeute), das dann in einer durch die beiden Bromsubstituenten ausgelösten intramolekularen Tandem-Radikalcyclisierung mit $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ und Et_3B das polycyclische Zwischenprodukt **311** in 73 % Ausbeute liefert. Die beiden Allylseitenketten von **311** wurden durch Olefin-Kreuzmetathese in die entsprechenden Prenylgruppen umgewandelt. Das erhaltene Keton **312** kann über sein Lithiumenolat erfolgreich einer Desymmetrisierung und nachfolgender Alkylierung mit Methyljodid unterzogen werden, wodurch das α -Methylketon **313** (73 % Ausbeute) erhalten wird. Diese Reaktion belegt auch die bevorzugte Alkylierung des Ketons **312** auf einer Seite. Letztlich ermöglichte die Anwendung der chiralen Aminbase **314** eine enantioselective Enolisierung des Ketons **312** (d.r. \approx 10:1; festgestellt durch die Bildung des chiralen Enolesters **316**). Somit war nachgewiesen, dass mithilfe dieses Verfahrens enantiomerenangereichertes Material für weitere Syntheseschritte erhalten werden kann.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Das vielversprechende biologische Profil der PPAPs hat den jüngsten Aufschwung bei Untersuchungen dieser faszinierenden Naturstoff-Familie verursacht. Leider bleibt nach

wie vor vieles unbekannt, das die Struktur-Aktivitäts-Beziehung dieser Moleküle betrifft, was sich auch in einem mangelnden Verständnis ihrer biologischen Wirkungsweise und in ihrem begrenzten klinischen Erfolg niederschlägt.^[99] Ein Hauptgrund für dieses mangelhafte Verständnis auf molekularer Ebene liegt in der schwierigen Synthese sowohl der natürlichen Substanzen als auch ihrer rationell entwickelten Analoga. Frühe Syntheseveruche beruhten hauptsächlich auf zwei Strategien: 1) auf der Effenberger-Cyclisierung, oder allgemeiner gesagt, der Verwendung von substituierten Cyclohexanonen als Vorstufe für die Bicyclo[3.3.1]-Systeme, und 2) auf der alkylierenden Desaromatisierung von substituierten Phenolen. PPAP-Synthesen, die auf der ersten Strategie aufbauen, führen oft zu Problemen durch die geringen Ausbeuten der Effenberger-Cyclisierungen von hochfunktionalisierten Vorstufen und/oder durch die Erfordernis aufwändiger Umwandlungen von funktionellen Gruppen an einem sehr vereinfachten Bicyclo[3.3.1]-System. Die letztere Strategie scheint generell mehr zu versprechen, was vermutlich an der Tatsache liegt, dass sie den biomimetischen Weg der Natur zur Synthese der PPAPs nutzt. Zusätzlich könnte die Desaromatisierungsstrategie die versteckte Symmetrie des Zielmoleküls ausnutzen, um die Zahl der Syntheseschritte drastisch zu verringern. Viele beeindruckende und innovative Strategien sind entwickelt worden, die über die Effenberger-Cyclisierung und die alkylierende Desaromatisierung hinausgehen und unterschiedlich erfolgreich waren. Außerdem kann die Bedeutung der jüngsten Fortschritte in der asymmetrischen Katalyse, die den Zugang zu optisch aktiven PPAPs erleichtert, nicht genug betont werden. Zweifellos wird das Gebiet der PPAPs, beflügelt durch die Entwicklung neuer Synthesetechniken und -strategien, weiterhin gedeihen und neue Höhen erreichen – nicht nur in Hinblick auf die organische Synthese, sondern auch auf Biologie und Medizin.

Abkürzungen

Ac	Acetat
acac	Acetylacetonat
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
BAr _F	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthalin
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Ammoniumcyanid
CSA	10-Camphersulfonsäure
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenacetone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
Dibal-H	Diisobutylaluminiumhydrid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
G-II	Grubbs-Katalysator der zweiten Generation
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol

HMPA	Hexamethylphosphoramid
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LiTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
<i>o</i> -DCB	1,2-Dichlorbenzol
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
PPAP	Polycyclisches polyprenyliertes Acylphloroglucin
Pr	Propyl
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
pybox	Pyridinbisoxazolin
Sia	<i>sec</i> -Isoamyl
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxid
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethylenediamin
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperoxyruthenat
Ts	4-Toluolsulfonyl

Die Autoren danken A*STAR, Singapore für die finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 7. Juni 2011

Online veröffentlicht am 29. März 2012

Übersetzt von Dr. Juliane Keilitz, Toronto

- [1] Einige Aufsätze über polycyclische polyprenylierte Acylphloroglucine und Phloroglucine natürlichen Ursprungs und ihre entsprechenden biologischen Aktivitäten: a) R. Ciochina, R. B. Grossman, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963–3986; b) I. P. Singh, S. B. Bharate, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 558–591. Einblick bezüglich ihrer Biosynthese: c) *Polyprenylated Phloroglucinols and Xanthones*, M. Dakanali, E. A. Theodorakis in *Biomimetic Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Poupon, B. Nay), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**. Zu einigen Aspekten der Synthese: d) I. P. Singh, J. Sidana, S. B. Bharate, W. J. Foley, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 393–416. Während der Begutachtung dieses Aufsatzes erschien ein anderer Übersichtsartikel zur Chemie der PPAPs: e) J. T. Njardarson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7631–7666.

- [2] O. Cuesta-Rubio, H. Velez-Castro, B. A. Frontana-Urbe, J. Cárdenas, *Phytochemistry* **2001**, 57, 279–283.
- [3] Eine Diskussion über die Verwendung von PPAPs in der Behandlung degenerativer Krankheiten: L. Verotta, *Phytochem. Rev.* **2002**, 1, 389–407.
- [4] J. A. Peters, *Synthesis* **1979**, 321–336.
- [5] E. Butkus, *Synlett* **2001**, 1827–1835.
- [6] K.-H. Schönwälder, P. Kollat, J. J. Stezowski, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3280–3296.
- [7] S. J. Spessard, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1943–1946.
- [8] a) L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3157–3166. Aufsätze über die Claisen-Umlagerung: b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423–1452; c) A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939–3002; d) *The Claisen Rearrangement* (Hrsg.: M. Hiersemann, U. Nubbemeyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [9] Ein Aufsatz über die Olefin-Kreuzmetathese: a) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900–1923; das ursprüngliche Protokoll von Grubbs mit dem Grubbs-Katalysator zweiter Generation: b) A. K. Chatterjee, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1939–1942.
- [10] Isolierung: a) L. E. McCandlish, J. C. Hanson, G. H. Stout, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1976**, 32, 1793–1801; b) Revision der Struktur von Clusianon (**7**) und Beschreibung seiner Anti-HIV-Aktivität: A. L. Piccinelli, O. Cuesta-Rubio, M. B. Chica, N. Mahmood, B. Pagano, M. Pavone, V. Barone, L. Rastrelli, *Tetrahedron* **2005**, 61, 8206–8211. Zu seinen Antikrebs-Eigenschaften: c) C. Ito, M. Itoigawa, Y. Miyamoto, S. Onoda, K. S. Rao, T. Mukainaka, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 206–209.
- [11] M. R. Garnsey, D. Lim, J. M. Yost, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5234–5237.
- [12] a) D. Lim, D. M. Coltart, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5285–5288; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5207–5210; b) S. E. Wengryniuk, D. Lim, D. M. Coltart, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8714–8720.
- [13] a) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2647–2650; b) J. H. Babler, M. J. Coghlan, *Synth. Commun.* **1976**, 6, 469–474; c) W. G. Dauben, D. M. Michno, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 682–685.
- [14] a) P. Nuhant, M. David, T. Pouplin, B. Delpéch, C. Marazano, *Org. Lett.* **2007**, 9, 287–289; b) T. Pouplin, B. Tolon, P. Nuhant, B. Delpéch, C. Marazano, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5117–5125. Biomimetische Betrachtungen der gleichen Gruppe: c) S. Brajeul, B. Delpéch, C. Marazano, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5597–5600; d) S. B. Raikar, P. Nuhant, B. Delpéch, C. Marazano, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1358–1369.
- [15] a) V. Rodeschini, N. M. Ahmad, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5283–5285; b) N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, A. J. Blake, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4803–4815.
- [16] V. Rodeschini, N. S. Simpkins, C. Wilson, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4265–4267.
- [17] Beispiele von dieser Gruppe zur asymmetrischen Desymmetrierung von Brückkopf-Ketonen: a) A. J. Blake, G. M. P. Giblin, D. T. Kirk, N. S. Simpkins, C. Wilson, *Chem. Commun.* **2001**, 2668–2669; b) G. M. P. Giblin, D. T. Kirk, L. Mitchell, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1673–1675.
- [18] Zur Isolierung von Garsubellin (**4**) und zur Beschreibung seiner neurotrophen Aktivität: a) Y. Fukuyama, A. Kuwayama, H. Minami, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 947–949; b) Y. Fukuyama, H. Minami, A. Kuwayama, *Phytochemistry* **1998**, 49, 853–857.
- [19] a) N. S. Simpkins, J. D. Taylor, M. D. Weller, C. J. Hayes, *Synlett* **2010**, 639–643. Isolierung: b) J. Lokvam, J. F. Braddock, P. B. Reichardt, T. P. Clausen, *Phytochemistry* **2000**, 55, 29–34; c) O. Cuesta-Rubio, H. Velez-Castro, B. A. Frontana-Urbe, J. Cárdenas, *Phytochemistry* **2001**, 57, 279–283.
- [20] J. Qi, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12682–12683.
- [21] M. Mondal, V. G. Puranik, N. P. Argade, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2068–2076.
- [22] G. Hughes, M. Lautens, C. Wen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 107–110.
- [23] a) J. Qi, A. B. Beeler, Q. Zhang, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13642–13644. Zur Isolierung von Hyperibon K (**8**) und seiner bescheidenen Zytotoxizität: b) N. Tanaka, Y. Takaishi, Y. Shikishima, Y. Nakanishi, K. Bastow, K.-H. Lee, G. Honda, M. Ito, Y. Takeda, O. K. Kodzhimatov, O. Ashurmetov, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1870–1875.
- [24] Veröffentlichungen über Phasentransferkatalyse: a) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 506–517; b) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 518–525; c) P. V. Ramachandran, S. Madhi, L. Bland-Berry, M. V. Ram Reddy, M. J. O'Donnell, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13450–13451.
- [25] Beispiele zur Verwendung von dimeren Cinchona-Alkaloiden in Katalysen: a) S.-S. Jew, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, H. Huh, H.-G. Park, *Chem. Commun.* **2001**, 1244–1245; b) S.-S. Jew, J.-H. Lee, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, M.-J. Kim, Y.-J. Lee, J. Lee, S.-H. Choi, K. Lee, M. S. Lah, H.-G. Park, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1407–1409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1383–1385; c) M. B. Andrus, M. A. Christiansen, E. J. Hicken, M. J. Gainer, K. D. Bedke, K. C. Harper, S. R. Mikkelsen, D. S. Dodson, D. T. Harris, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4865–4868; d) J.-H. Lee, M.-S. Yoo, J.-H. Jung, S.-S. Jew, H.-G. Park, B.-S. Jeong, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7906–7915.
- [26] Beispiele: a) Y. Quesnel, L. Toupet, L. Duhamel, P. Duhamel, J.-M. Poirier, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1015–1018; b) P. R. Carlier, C. W. S. Lo, M. M. C. Lo, N. C. Wan, I. D. Williams, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2443–2445.
- [27] M. Noji, Y. Konno, K. Ishii, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5161–5167.
- [28] a) Q. Zhang, B. Mitasev, J. Qi, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14212–14215. Isolierung: b) G. E. Henry, H. Jacobs, C. M. Sean Carrington, S. McLean, W. F. Reynolds, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8663–8666. Antitumoraktivität: c) D. Díaz-Carballo, S. Malak, W. Bardenheuer, M. Freistuehler, H. P. Reusch, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9635–9643. Biosynthetische Entstehung: d) C. M. A. de Oliveira, A. L. M. Porto, V. Bittrich, A. J. Marsaioli, *Phytochemistry* **1999**, 50, 1073–1079; e) L.-H. Hu, K.-Y. Sim, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1379–1386.
- [29] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392–4398.
- [30] Zu nucleophilen und Solvatationseffekten in fluorierten Alkoholen: a) T. W. Bentley, G. Llewellyn, Z. H. Ryu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4654–4659. Ein Aufsatz über fluoridierte Lösungsmittel: b) I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Börner, *Synthesis* **2007**, 2925–2943.
- [31] Ein Aufsatz über Reaktionskaskaden in der organischen Synthese: a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; c) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; d) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134–7186; e) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2993–3009.
- [32] a) N. S. Simpkins, M. D. Weller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4823–4826. Der Kern der Ialibonone wurde auch mithilfe einer Ringschlussmetathese-Strategie erreicht: b) A. Srikrishna, B. Beeraiah, V. Gowri, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2649–2654. Zur Isolierung der Ialibonone A (**5**) und B (**102**) und zur Beschreibung ihrer antibakteriellen Aktivität: c) K. Winkelmann, J. Heilmann, O. Zerbe, T. Rali, O. Sticher, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 104–108.
- [33] Zu Mn^{III}-vermittelten oxidativen Radikalcyclisierungen, einschließlich der Synthese von Bicyclo[3.3.1]-Systemen: a) B. McCarthy Cole, L. Han, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1996**, 61,

- 7832–7847; b) Ein Aufsatz ist hier zu finden: B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–364; c) Einblicke in den Mechanismus: B. B. Snider, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10738–10744.
- [34] J. H. George, M. D. Hesse, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3532–3535.
- [35] Ein Aufsatz zu den Anwendungen von TEMPO in der Synthese: T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979–1993.
- [36] Informationen zur Isolierung von Hyperguinon B (**104**), seine Zytotoxizität und antibakterielle Aktivität: K. Winkelmann, J. Heilmann, O. Zerbe, T. Rali, O. Sticher, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 701–706.
- [37] C. Tsukano, D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8996–9000; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8840–8844.
- [38] T. Satoh, M. Ikeda, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4877–4879.
- [39] G. E. Keck, J. B. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829–5831.
- [40] Ein Aufsatz über den Halogen-Magnesium-Austausch: P. Knöchel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438–4456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320.
- [41] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [42] D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1048–1049.
- [43] a) H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 859–862; b) H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3621–3624; c) Y. Shimizu, A. Kuramochi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4173–4177.
- [44] A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14200–14201.
- [45] a) J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327–4329; b) R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003–5010.
- [46] Aufsätze: a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; b) P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421–433. Der Nobel-Vortrag: c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.
- [47] Aufsätze über die Verwendung der Metathesereaktion in der Synthese von Naturstoffen: a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; b) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101.
- [48] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- [49] Aufsätze: a) J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369–384; b) R. Jira, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9196–9199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034–9037.
- [50] M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829–8830.
- [51] Zur Isolierung von Hyperforin (**3**): a) N. S. Bystrov, B. K. Chernov, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2791–2794. Die vorgeschlagene Biosynthese: b) P. Adam, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4786–4793. Zum Mechanismus der antidepressiven Wirkung von *Hypericum perforatum*: c) T. Mennini, M. Gobbi, *Life Sci.* **2004**, *75*, 1021–1027. Ein Aufsatz über die Chemie, Pharmakologie und klinischen Eigenschaften von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) und Hyperforin (**3**): d) J. Barnes, L. A. Anderson, J. D. Phillipson, *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 583–600; e) C. Quiney, C. Billard, C. Salanoubat, J. D. Fourneron, J. P. Kolb, *Leukemia* **2006**, *20*, 1519–1525; f) M. A. Medina, B. Martínez-Poveda, M. I. Amores-Sánchez, A. R. Quesada, *Life Sci.* **2006**, *79*, 105–111. Ein Highlight über die Geschichte von Hyperforin (**3**) und seine Eigenschaften: g) L. Beerhues, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2201–2207.
- [52] a) Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1121–1124; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1103–1106; b) Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6569–6584.
- [53] H. Usuda, A. Kuramochi, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4387–4390.
- [54] a) W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627. Ein Aufsatz: b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [55] a) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013; b) R. C. Larock, T. R. Hightower, G. A. Kraus, P. Hahn, D. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423–2426.
- [56] a) K. S. Feldman, M. D. Fodor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14964–14965. Ausgewählte Aufsätze über die Pummerer-Reaktion: b) S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401–2432; c) K. S. Feldman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003–5034; d) L. H. S. Smith, S. C. Coote, H. F. Sneddon, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5968–5980; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5832–5844.
- [57] Zur thermischen Umlagerung von Xanthaten zu Dithiolcarbonaten: T. Taguchi, Y. Kawazoe, M. Nakao, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 131–135.
- [58] a) K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, S. Kim, H. X. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4724–4725; b) K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, S. Kim, J. Kessabi, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 807–810.
- [59] L. A. Decosterd, H. Stoeckli-Evans, J.-C. Chapuis, J. D. Msonthi, B. Sordat, K. Hostettmann, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 464–471.
- [60] a) D. G. J. Young, D. Zeng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3134–3137. Einige frühe Beispiele für Allen-Nitriloxid-Cycloadditionen: b) G. Zecchi, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2796–2798; c) L. Bruche, M. L. Gelmi, G. Zecchi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3206–3208. Ein Aufsatz über intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition in der zielgerichteten Synthese: d) V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247–12275.
- [61] a) H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630–1634; b) J. P. Kutney, A. H. Ratcliffe, *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 47–52.
- [62] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185.
- [63] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.
- [64] T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339–5342.
- [65] R. Ciochina, R. B. Grossman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4619–4621.
- [66] J. D. White, R. W. Skeean, G. L. Trammell, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1939–1948.
- [67] M. G. Moloney, J. T. Pinhey, E. G. Roche, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 333–341.
- [68] a) S. Hosokawa, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2609–2612; b) K. Kira, H. Tanda, A. Hamajima, T. Baba, S. Takai, M. Isobe, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6485–6492.
- [69] A. Klein, M. Miesch, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4483–4485.
- [70] a) K. C. Nicolaou, G. E. A. Carenzi, V. Jeso, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3963–3967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3895–3899. Isolierung: b) J. Wu, X.-F. Cheng, L. J. Harrison, S.-H. Goh, K.-Y. Sim, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9657–9659.
- [71] Aufsätze über Reaktionskaskaden in der Totalsynthese und besonders pericyclische Reaktionskaskaden in der Naturstoffsynthese: a) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206; b) S. Arns, L. Barriault, *Chem. Commun.* **2007**, 2211–2221.
- [72] R. M. A. Lavigne, M. Riou, M. Girardin, L. Morency, L. Barriault, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5921–5923.
- [73] a) M. H. Hopkins, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4748–4749. Eine Beschreibung der Prins-/Pinacol-Reaktion in

- der Totalsynthese: b) L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7143–7157.
- [74] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, C. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1924–1934.
- [75] K. D. Sears, R. L. Casebier, H. L. Hergert, G. H. Stout, L. E. McCandlish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3244–3247.
- [76] R. K. Boeckman, Jr., A. Arvanitis, M. E. Voss, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2737–2739.
- [77] a) G. A. Kraus, I. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 286–288. Eine radikalische Cyclisierungsmethode zur Herstellung von PPAPs: b) G. A. Kraus, T. H. Nguyen, I. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 659–661; c) G. A. Kraus, E. Dneprovskaya, T. H. Nguyen, I. Jeon, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8975–8978.
- [78] A. Durant, J. L. Delplancke, V. Libert, J. Reisse, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2845–2851.
- [79] Ausgewählte Aufsätze zur Goldkatalyse: a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896–7936; b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180–3211; c) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449; d) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395–403; e) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333–346; f) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326–3350. Ein Aufsatz über Goldkatalyse in der Totalsynthese: g) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1766–1775.
- [80] F. Barabe', G. Be'tournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4236–4238.
- [81] B. Mitasev, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2009**, 11, 2285–2288.
- [82] Ein Aufsatz über Ringüberbrückungsreaktionen in der Naturstoffsynthese: P. A. Clarke, A. T. Reeder, J. Winn, *Synthesis* **2009**, 691–709.
- [83] Y. Kuninobu, J. Morita, M. Nishi, A. Kawata, K. Takai, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2535–2537.
- [84] Y. Kuninobu, A. Kawata, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11368–11369.
- [85] H. Zhang, S.-P. Yang, C.-Q. Fan, J. Ding, J.-M. Yue, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 553–557.
- [86] I. N. Michaelides, B. Darses, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2011**, 13, 664–667.
- [87] E. A. Couladouros, M. Dakanali, K. D. Demadis, V. P. Vidali, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4430–4433.
- [88] Für die frühen Arbeiten zu Domino-Michael-Additionen in der Synthese von Adamantanen und Bicyclo[3.3.1]nonanen, die den PPAPs verwandt sind: a) R. Takagi, T. Nerio, Y. Miwa, S. Matsumura, K. Ohkata, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7401–7405; b) R. Takagi, Y. Miwa, S. Matsumura, K. Ohkata, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8587–8589; c) R. Takagi, Y. Miwa, T. Nerio, Y. Inoue, S. Matsumura, K. Ohkata, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 286–300.
- [89] R. Takagi, Y. Inoue, K. Ohkata, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9320–9325.
- [90] a) M. Abe, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6347–6351; b) M. Abe, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4873–4877; c) M. Abe, A. Saito, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1298–1302.
- [91] a) G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 689–692; b) G. Mehta, M. K. Bera, S. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1121–1124; c) G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1417–1420; d) G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3519–3522.
- [92] G. Mehta, T. Dhanbal, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5302–5305.
- [93] A. S. Kende, B. Roth, P. J. Sanfilippo, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1784–1785.
- [94] G. Mehta, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1113–1116.
- [95] C. Uyeda, A. R. Rötheli, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9947–9950; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9753–9756.
- [96] C. Uyeda, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9228–9229.
- [97] Ausgewählte Aufsätze über die anspruchsvolle Erzeugung von quartären Zentren: a) S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, 36, 419–460; b) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037–2066; c) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388–401; d) I. Denisova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10105–10146; e) E. A. Peterson, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11943–11948; f) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473–1482; g) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley, Weinheim, **2005**; h) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396.
- [98] N. A. McGrath, J. R. Binner, G. Markopoulos, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 209–211.
- [99] Zu bisher beschriebenen PPAP-Analoga: a) L. Verotta, G. Appendino, J. Jakupovic, E. Bombardelli, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 412–415; b) L. Verotta, G. Appendino, E. Belloro, F. Bianchi, O. Sterner, M. Lovati, E. Bombardelli, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 433–438; c) M. Gartner, T. Müller, J. C. Simon, A. Giannis, J. P. Sleeman, *ChemBioChem* **2005**, 6, 171–177; d) L. Verotta, G. Appendino, E. Bombardelli, R. Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1544–1548; e) C. Gey, S. Kyrylenko, L. Hennig, L.-H. D. Nguyen, A. Büttner, H. D. Pham, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5311–5314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5219–5222; f) M. Rothley, A. Schmid, W. Thiele, V. Schacht, D. Plaumann, M. Gartner, A. Yektaoglu, F. Bruyère, A. Noël, A. Giannis, J. P. Sleeman, *Int. J. Cancer* **2009**, 125, 34–42.