



Eine konvergente Totalsynthese des Telomerase-Inhibitors (\pm)- γ -Rubromycin**

Michael Wilsdorf und Hans-Ulrich Reißig*

Herrn Professor Axel Zeeck zum 75. Geburtstag gewidmet

Abstract: Der Telomeraseinhibitor γ -Rubromycin wurde in seiner racemischen Form in einer Gesamtausbeute von 3.8 % hergestellt. Der Schlüsselschritt der Synthesesequenz ist eine effiziente säurekatalysierte Spiroketalisierung unter Aufbau der zentralen Spiroketaleinheit. Die Synthese des erforderlichen, elektronisch ausbalancierten Spiroketalvorläufers erfolgte durch das konvergente Zusammenführen eines naphthalen-substituierten Aldehyds, eines α -Methoxyallyl- γ -silyl-substituierten Phosphonats als zentralem C₃-Baustein und eines hoch funktionalisierten Aryl-Grignard-Reagens. Ein weiteres Merkmal der Synthese ist eine späte Isocumarinbildung bei gleichzeitiger Protodesilylierung zu einem als Methylarylether geschützten γ -Rubromycin-Vorläufer.

Die Entdeckungsgeschichte der Rubromycine begann in den 1950er Jahren durch Brockmann und Renneberg mit der Isolierung des β -Rubromycins (**1**) aus dem Mycel des Actinomyceten-Stammes *Streptomyces collinus*.^[1] Die Struktur des isolierten Naturstoffs wurde kurze Zeit später durch Derivatisierungen, Abbaureaktionen und NMR-spektroskopische Untersuchungen ermittelt; ein erster Strukturvorschlag sah eine *ortho*-chinoide Struktur vor.^[2] Im Jahr 2000 konnten jedoch Zeeck et al. mit neuen NMR-Methoden und durch ¹³C-Markierungsexperimenten eine *para*-chinoide Struktur des Naphthochinonparts belegen und die ursprünglich vorgeschlagene Formel revidieren.^[3] Neben dem β -Rubromycin wurden im Laufe der Jahre weitere Vertreter dieser interessanten Naturstoffklasse beschrieben, unter anderem das strukturell eng verwandte γ -Rubromycin (**2**), Purpuromycin (**3**) und Heliquinomycin (**4**, Abbildung 1).^[4] Biologische Studien belegen, dass es sich bei den Rubromycinen – neben ihrer Eigenschaft als wirksamen Antibiotika und als HIV-1-RT-Inhibitoren^[1,3] – um effiziente Inhibitoren menschlicher Telomerase handelt, deren hohe biologische Aktivität maßgeblich von dem [5,6]-bisbenzanellierten Spiroketal als zentralem Strukturmotiv abhängt.^[5,6]

Seit der Entdeckung der Rubromycine wurden verschiedene Synthesewege zu [5,6]-bisbenzanellierten Spiroketalen entwickelt,^[4,7] doch sind bis heute neben der Herstellung des

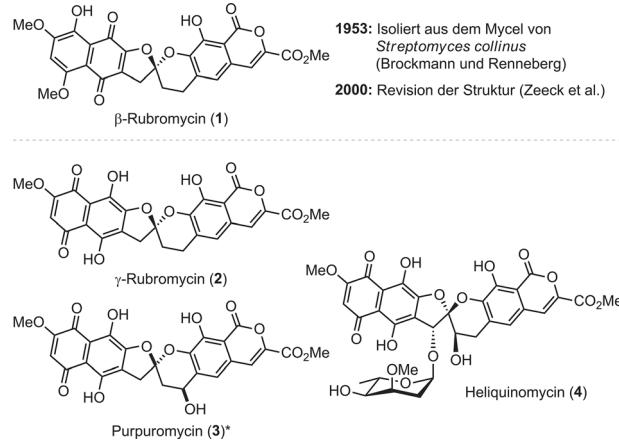


Abbildung 1. Prominente Vertreter aus der Naturstoffklasse der Rubromycine. * Die absolute Konfiguration von **3** ist nicht bekannt.

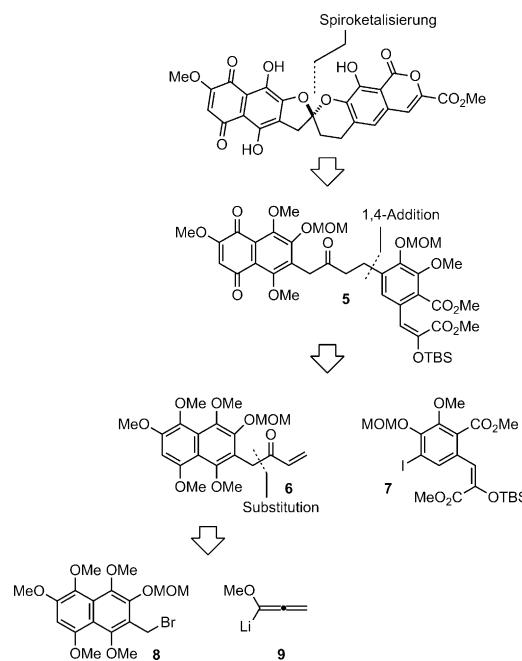
racemischen Aglycons von Heliquinomycin durch Danishefsky (2001)^[8] lediglich zwei Totalsynthesen des (\pm)- γ -Rubromycins durch Kita (2007)^[9] bzw. Pettus (2011)^[10] und eine Totalsynthese des (\pm)- δ -Rubromycins durch Li (2013)^[11] bekannt. Bemerkenswert ist, dass zum Aufbau der zentralen Spiroketaleinheit bisher keine dieser Totalsynthesen die naheliegende säureinduzierte Ketalisierung^[12] nutzt. Als Ursache für den Misserfolg einer solchen Strategie wurden die elektronischen Verhältnisse der verwendeten Spiroketalvorläufer verantwortlich gemacht, was unter anderem durch Arbeiten von Kozlowski^[13] und unserer Gruppe experimentell bestätigt werden konnte.^[14] So wird im Fall von Isocumarin-substituierten Substraten die säurekatalysierte Spiroketalisierung auf Grund einer herabgesetzten Nucleophilie des Phenolsauerstoffatoms nahezu vollständig gehemmt.^[4,15] Erst der Ersatz des Isocumarinfragments durch Synthese-äquivalente ermöglichte Brimble (2009)^[16] und Li (2012)^[17] säureinduzierte Spiroketalisierungen, was zu formalen Totalsynthesen von (\pm)- γ -Rubromycin führte.^[18] Wir berichten hier über unseren Weg zu diesem Naturstoff, welcher durch eine konvergente Vorgehensweise und hoch effiziente Reaktionsschritte das Zielmolekül auch in größeren Mengen zugänglich macht.

Unser Synthesekonzept sah von Beginn an eine säurekatalysierte Spiroketalisierung als Schlüsselschritt vor, die aber erst zu einem möglichst späten Zeitpunkt in der Synthesesequenz erfolgen sollte. Der Strategie von Brimble folgend sollte die Lactonbildung zur Vervollständigung des Isocumarinfragments nach der Spiroketalisierung erfolgen. Unsere

[*] Dr. M. Wilsdorf, Prof. Dr. H.-U. Reißig
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

[**] Wir danken Bayer HealthCare AG für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201400315> zu finden.

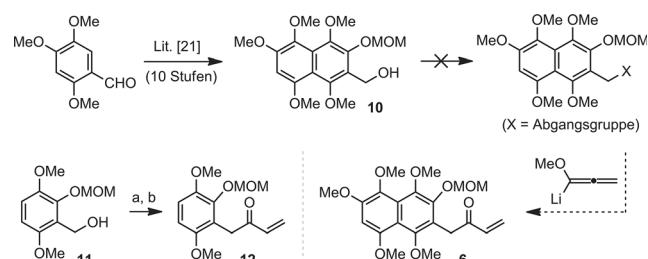


Scheme 1. Retrosynthetic analysis of (\pm) - γ -Rubromycin based on a acid-catalyzed spiroketalization of precursor 5.

Erfahrungen in vorangegangenen Modellstudien ließen hoffen,^[14,19] dass sich Rubromycin aus Spiroketalvorläufern wie 5 (Schema 1) herstellen lässt. Derartige Verbindungen sind nicht nur attraktiv, da sie bereits alle zum Aufbau des Isocumarinfragments benötigten funktionellen Gruppen enthalten, sondern auch wegen ihres Oxidationsgrades als Naphthochinon. Die Verbindung 5 führt auf das Pentamethoxynaphthalen-substituierte Enon 6 zurück, welches als Akzeptor für ein aus dem Aryliodid 7 erzeugtes Normant-Cuprat dient. Das Enon 6 sollte aus der Umsetzung des Bromids 8 mit lithiertem Methoxyallen (9)^[20] hervorgehen (Schema 1).

Unsere Synthese begann mit dem Aufbau des Pentamethoxynaphthalen-substituierten Alkohols 10, der nach einer von uns modifizierten Methode von Kozlowski^[21] ausgehend von 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyd in 10 Stufen im Multigramm-Maßstab zugänglich war. Es gelang allerdings nicht, den Alkohol 10 in eine Verbindung mit einer geeigneten Abgangsgruppe, z.B. das Bromid 8, zu überführen (Schema 2). Wegen des sehr elektronenreichen Naphthalinsystems ist die hohe Labilität des entstehenden Elektrophils nachvollziehbar. Die ursprünglich an einfacheren benzyl-substituierten Modellsystemen ausgearbeitete Strategie zum Aufbau der Enon-Komponente (siehe die Transformation 11–12) unter Verwendung von lithiertem Methoxyallen (9) als Acylanion-Äquivalent konnte daher nicht realisiert werden (Schema 2).

Bei der Suche nach einem Weg aus dieser Sackgasse fanden wir das α -Methoxyallyl-substituierte Phosphonat 13.^[22] Das durch Metallierung von 13 erhaltene ambidente Allylanion liefert bei Addition an Arylaldehyde und Eliminierung in einer Horner-Wittig-Reaktion 2-Methoxybuta-1,3-diene, welche durch saure Hydrolyse des Enolethers in die



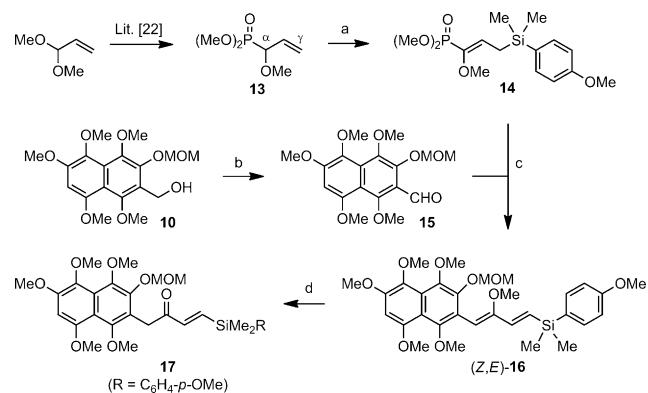
Scheme 2. Versuche zur Synthese von 6 und Modellreaktion 11–12.

Reagenzien und Bedingungen: a) NBS, Ph₃P, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h, 98%; b) H₂C=C(OMe)Li, -78°C–0°C; dann 5 % wässr. H₂SO₄, 86%.

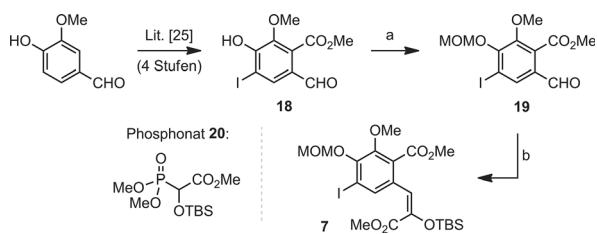
NBS = N-Bromsuccinimid.

entsprechenden Enone umgewandelt werden können. Die in unserem Fall zu erwartenden Probleme von konkurrenzender α - und γ -Addition lösten wir durch Silylierung der γ -Position^[23] mit Chlor(4-methoxyphenyl)dimethylsilan^[24] zum Phosphonat 14. Die Wahl fiel hierbei auf den 4-Methoxyphenyl-substituierten Silylrest, da zu erwarten war, dass dieser in der Synthesesequenz später leichter durch eine säureinduzierte Protodesilylierung zu entfernen sein sollte. Nach Metallierung von 14 mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) und Addition an den Naphthaldehyd 15 – glatt durch Oxidation des Alkohols 10 hergestellt – wurde das (Z,E)-2-Methoxybuta-1,3-dien 16 in guter Ausbeute erhalten. Die effiziente Hydrolyse der Enoether-Einheit zum β -Silyl-substituierten Enon 17 gelang unter schwach sauren Bedingungen mit Trichloressigsäure in feuchtem Dichlormethan (Schema 3). Die Sequenz 15–17 zeigt, dass mit dem Reagens 14 eine interessante Alternative zu Methoxyallen als C₅-Baustein gefunden wurde, der auch in anderen Synthesen sehr nützlich sein sollte.

Mit dem Enon 17 stand nun ein Äquivalent für den benötigten Baustein 6 zur Verfügung (Schema 1), allerdings mit der sterisch anspruchsvollen Silylgruppe versehen, deren Eignung für die Folgeschritte unklar war. Der zweite Bau-



Scheme 3. Reagenzien und Bedingungen a) *n*BuLi, -78°C, 10 min, dann Chlor(4-methoxyphenyl)dimethylsilan, -78°C–RT, 64%; b) IBX, DMF, RT, 1 h, 85%; c) KHMDS, THF, -40°C, 15 min; dann Naphthaldehyd 15, -78°C–RT, 82%; d) TCA, CH₂Cl₂/H₂O (25:1), RT, 45 min, 94%. IBX = 2-Iodoxybenzoic acid, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, TCA = Trichloressigsäure.

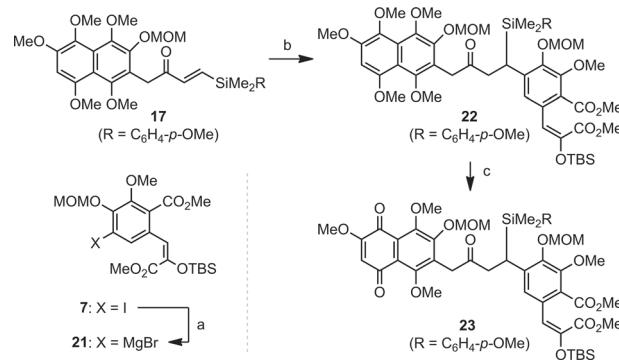


Scheme 4. Reagentien und Bedingungen: a) MOMCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF, RT, 1 h, 83%; b) 1.2 Äquiv. **20**, LiHMDS, -78°C , 5 min; dann Zugabe von **19**, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 90%. MOMCl = Methoxymethylchlorid, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid.

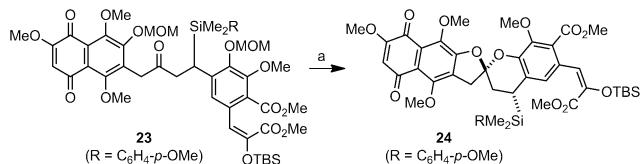
stein, das hoch substituierte Aryliodid **7**, war mit Standardreaktionen rasch zugänglich: in vier bekannten Schritten wurde ausgehend von Vanillin der aromatische Aldehyd **18**^[25] hergestellt, der als Methoxymethylether **19** mit dem Carbanion von Phosphonat **20**^[26] Baustein **7** in hoher Ausbeute ergab (Schema 4).

Die Herstellung des Grignard-Reagens **21** erfolgte nach Knochel et al. durch Umsetzung von **7** mit $i\text{PrMgBr}$ ^[27] bei -40°C in einem $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ -Gemisch (4:1).^[28] Der Halogen-Metall-Austausch erfolgte rasch (< 5 min) und quantitativ. Die Cu^1 -katalysierte 1,4-Addition^[29] von **21** an das β -silylierte Enon **17** lieferte nach saurer Hydrolyse des intermediären Silylenolethers das arylsubstituierte Produkt **22** in sehr guter Ausbeute (Schema 5). Mit dem Aryliodid **7** kommt hier ein bemerkenswert hoch funktionalisiertes Substrat zum Einsatz, das mit den Bedingungen des Halogen-Metall-Austauschs offenbar voll kompatibel ist. Das generierte Grignard-Reagens verfügt über eine ausreichende Stabilität, zu der wahrscheinlich die Komplexierung des Metalls durch die in *ortho*-Position befindliche Methoxymethylethergruppe einen wesentlichen Beitrag leistet. Die Oxidation des Pentamethoxy-substituierten Naphthylfragments von **22** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon erfolgte regioselektiv zum γ -Naphthochinon **23**. Mit dieser Verbindung wurde ein nicht oxidationsempfindlicher Spiroketalvorläufer hergestellt, der im Unterschied zur ursprünglich angestrebten Verbindung **5** nun über einen zusätzlichen Silylsubstituenten in β -Position verfügt (Schema 5).

Die Synthese sollte nun mit der kritischen Spiroketalisierung von **23** zu Verbindung **24** fortgesetzt werden. In Modellstudien konnten wir katalytische Mengen an Trifluormethansulfonsäure (TfOH) in MeCN bereits als effiziente Reagentienkombination für eine glatte Spiroketalisierung von MOM-geschützten Substraten identifizieren.^[30,31] Es gelang, das Keton **23** in sehr guter Ausbeute und hoher Chemo- und Diastereoselektivität in das hoch funktionalisierte Spiroketal **24** zu überführen (Schema 6). Die Spaltung der MOM-Ether erfolgte chemoselektiv, während der potentiell säurelabile TBS-Enoether unter diesen Bedingungen (0.2 Äquivalente TfOH, MeCN, $-25^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) erhalten blieb. Letzteres war eine wichtige Voraussetzung für das Gelingen dieser Reaktion. Bemerkenswert ist, dass die Umsetzung von **23** zu Spiroketal **24** hoch diastereoselektiv (d.r. $> 97:3$) erfolgte und zudem verlässlich auch in 1-g-Maßstab durchgeführt werden konnte. Darüber hinaus handelt es sich hierbei



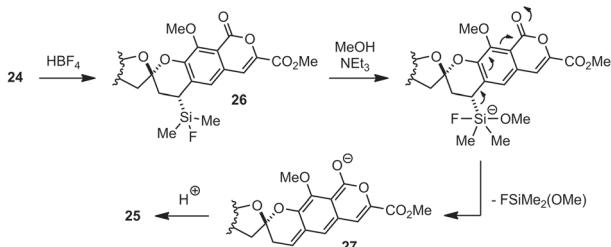
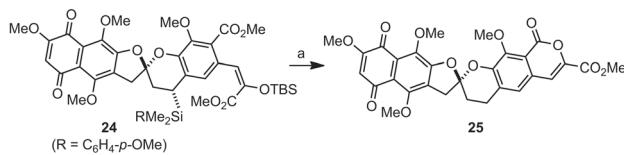
Scheme 5. Reagentien und Bedingungen: a) $i\text{PrMgBr}$, $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ (4:1), -40°C , 5 min; b) 1.4 Äquiv. **21**, 0.15 Äquiv. $\text{Cu}^{1,2}\text{LiCl}$ (0.20 M in THF), 6.0 Äquiv. TMSCl , $\text{Et}_2\text{O}/\text{HMPA}$ (10:1), $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min; dann 5% wässr. H_2SO_4 , THF, RT, 20 min (85%, zwei Stufen); c) DDQ, MeCN/ H_2O (4:1), 0°C , 20 min, 91%. HMPA = Hexamethylphosphorsäure-triamid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.



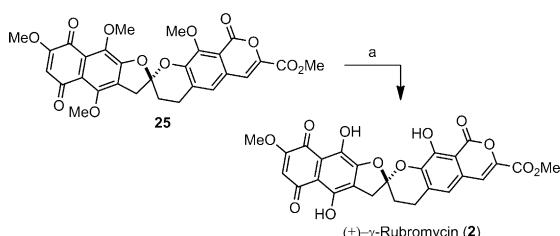
Scheme 6. Reagentien und Bedingungen: a) 0.2 Äquiv. TfOH, MeCN, $-25^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 90 min, 80%, d.r. $> 97:3$. TfOH = Trifluormethansulfonsäure.

um das erste Beispiel, in dem die Spiroketalisierung eines Rubromycinderivates auf der Oxidationsstufe eines Naphthochinons gelang (Schema 6).

Die abschließende Lactonbildung zum Isocumarin erfolgte unter sauren Reaktionsbedingungen:^[32] Das Einwirken von Tetrafluorborsäure-Etherat (ca. 10 Äquivalente $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) in CH_2Cl_2 bei 50°C bewirkte die sofortige Hydrolyse des TBS-Enoethers, gefolgt von einer Bildung des Isocumarinrings. Unter diesen Bedingungen fand auch eine vollständige Dearlylierung des Silylsubstituenten statt (Schema 7).^[33] Die nachfolgende Behandlung des intermediären Fluorsilans **26** mit Persäuren (z.B. mit *m*-CPBA) führte jedoch nicht zu einer Tamao-Fleming-Oxidation des Silylsubstituenten, sondern sie hatte eine rasche Protodesilylierung zum γ -Rubromycin-Vorläufer **25** zur Folge. Dieses unerwartete Verhalten kann durch den elektronenziehenden Effekt des Isocumarinfragments erklärt werden, welches die Desilylierung durch Ausbildung eines stabilisierten Enolates **27** erleichtert.^[34] Die Ausbeute der Transformation des Spiroketals **24** zum γ -Rubromycin-Vorläufer **25** wurde in einem Ein-Topf-Verfahren erheblich gesteigert: Nach säure-induzierter Dephenylierung wurde auf die Isolierung von **26** verzichtet und die Mischung unter basischen Bedingungen (MeOH/ Et_3N) aufgearbeitet, was eine rasche Methanolat-induzierte Protodesilylierung zur Folge hatte. Nach Säulen-chromatographie wurde Spiroketal **25** als gelber Feststoff in 66% Gesamtausbeute und mit hoher Reinheit isoliert.



Schema 7. Lactonbildung und Protodesilylierung von Verbindung **24** zu γ -Rubromycin-Vorläufer **25**: Reagenzien und Bedingungen:
a) 10.0 Äquiv. HBF₄-Et₂O, CH₂Cl₂, 50°C, 15 min; dann 0°C, MeOH/NEt₃, 0°C → RT, 15 min, 66%.



Schema 8. Demethylierung von Vorläufer **25** zu (±)- γ -Rubromycin (**2**). Reagenzien und Bedingungen: a) 6.0 Äquiv. BBr₃, CH₂Cl₂, -78–0°C, 90 min, 40–50%.

Der Abschluss der Synthese zum (±)- γ -Rubromycin (**2**) erfolgte durch selektive O-Demethylierung der Methylaryl-ether-Einheiten von **25** mit einem Überschuss an Bortribromid. Der Naturstoff wurde in mehreren Experimenten in 40–50 % Ausbeute (Reinheit jeweils ca. 90%)^[35] in seiner racemischen Form als tiefroter Feststoff erhalten (Schema 8). Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten von (±)-(**2**) stimmen bestens mit den publizierten Daten von Kita,^[9] Pettus^[10] und Zeeck^[3] überein. Zudem decken sich die ¹³C-NMR-Daten unserer synthetischen Probe vollständig und exakt mit den von Zeeck et al. publizierten Daten.^[3]

Mit der hier vorgestellten Route zum (±)- γ -Rubromycin (**2**) haben wir eine neue Totalsynthese dieses Naturstoffs beschrieben. Sie ist konvergent und in den einzelnen Schritten sehr effizient und macht **2** in 18 Stufen (längste lineare Sequenz) bei einer Gesamtausbeute von 3.8 % zugänglich. Als Schlüsselschritte dieser Synthese sind neben der chemoselektiven 1,4-Addition des hoch funktionalisierten Grignard-Reagens **21** und der effizienten Ketalisierung des Intermediates **23** zum Spiroketal **24** auch die darauffolgende säureinduzierte Protodesilylierung und Isocumarinbildung zum γ -Rubromycin-Vorläufer **25** hervorzuheben. Die erarbeiteten Vorschriften sind sehr robust und in größerem Maßstab durchführbar und sie sind für die Synthese von Rubromycinanaloga geeignet. Darüber hinaus sollte unsere Strategie auch eine asymmetrische Synthese von γ -Rubromycin ermöglichen, da enantioselektive 1,4-Additionen funktionali-

sierter Aryl-Grignard-Reagentien an β -silylierte Enone bekannt sind.^[36]

Eingegangen am 11. Januar 2014
Online veröffentlicht am 12. März 2014

Stichwörter: 1,4-Additionen · Naturstoffsynthesen · Spiroketalisierungen · Telomerase-Inhibitoren · γ -Rubromycin

- [1] a) H. Brockmann, K. H. Renneberg, *Naturwissenschaften* **1953**, *40*, 59–60; b) H. Brockmann, K. H. Renneberg, *Naturwissenschaften* **1953**, *40*, 166–167.
- [2] a) H. Brockmann, W. Lenk, G. Schwantje, A. Zeeck, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3525–3530; b) H. Brockmann, W. Lenk, G. Schwantje, A. Zeeck, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 126–151; c) H. Brockmann, A. Zeeck, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1709–1726.
- [3] C. Puder, S. Loya, A. Hizi, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 729–735.
- [4] Übersichtsartikel: M. Brasholz, S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3801–3814.
- [5] T. Ueno, H. Takahashi, M. Oda, M. Mizunuma, A. Yokoyama, Y. Goto, Y. Mizushina, K. Sakaguchi, H. Hayashi, *Biochemistry* **2000**, *39*, 5995–6002.
- [6] a) M. Chino, K. Nishikawa, A. Yamada, M. Ohsono, T. Sawa, F. Hanaoka, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 480–486; b) Y. Ishimi, T. Sugiyama, R. Nakaya, M. Kanamori, T. Kohno, T. Enomoto, M. Chino, *FEBS J.* **2009**, *276*, 3382–3391; c) T. Sugiyama, M. Chino, T. Tsurimoto, N. Nozaki, Y. Ishimi, *J. Biochem.* **2012**, *151*, 129–137.
- [7] Übersichtsartikel: a) J. Sperry, Z. E. Wilson, D. C. K. Rathwell, M. A. Brimble, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1117–1137; b) M. C. McLeod, D. C. K. Rathwell, Z. E. Wilson, T.-Y. Yuen, M. A. Brimble, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1379–1390; c) J. C. Green, G. L. Burnett IV, T. R. R. Pettus, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1621–1631.
- [8] a) D. Qin, R. X. Ren, T. Siu, C. Zheng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4845–4849; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4709–4713; b) T. Siu, D. Qin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4849–4852; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4713–4716.
- [9] S. Akai, K. Kakiguchi, Y. Nakamura, I. Kuriwaki, T. Dohi, S. Harada, O. Kubo, N. Morita, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7602–7605; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7458–7461.
- [10] K.-L. Wu, E. V. Mercado, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6114–6117.
- [11] W. Wang, J. Xue, T. Tian, J. Zhang, L. Wei, J. Shao, Z. Xie, Y. Li, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2402–2405.
- [12] a) F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617–1661; b) J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406–4440.
- [13] S. P. Waters, M. W. Fennie, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3243–3246.
- [14] C. Venkatesh, H.-U. Reißig, *Synthesis* **2008**, 3605–3614.
- [15] Bisher sind lediglich zwei Beispiele einer säurekatalysierten Spiroketalisierung mit vollständigem Isocumarin-Fragment bekannt. In unseren Studien zur Totalsynthese von Rubromycinen wurde die Synthese von dimethyliertem (±)-3-Hydroxy- β -rubromycin mit nur 7 % Ausbeute im Spiroketalisierungsschritt realisiert: S. Sörgel, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2006**; siehe auch Lit. [4]. Zudem berichteten Kozlowski et al. von einer Spiroketalisierung mit Isocumarin-substituierten Substraten unter sehr drastischen Bedingungen. Die angestrebte Totalsynthese von Purpuromycin konnte jedoch nicht realisiert werden: A. N. Lowell, M. W. Fennie, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6488–6502.

- [16] D. C. K. Rathwell, S.-H. Yang, K. Y. Tsang, M. A. Brimble, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8140–8144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7996–8000.
- [17] L. Wei, J. Xue, H. Liu, W. Wang, Y. Li, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5302–5305.
- [18] Beide formale Totalsynthesen führen zu einem Intermediat aus Kitas Synthese des (\pm)- γ -Rubromycins, siehe Lit. [9].
- [19] S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4875–4878.
- [20] Aktueller Übersichtsartikel: R. Zimmer, H.-U. Reißig, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, DOI: 10.1039/C3CS60429B.
- [21] A. N. Lowell, M. W. Fennie, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1911–1918.
- [22] K. Fettes, L. McQuire, A. W. Murray, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2123–2127.
- [23] Dies wurde von Murray am Beispiel von Phosphinoxiden erarbeitet: M. D. Ironside, A. W. Murray, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1691–1694.
- [24] A. Deally, F. Hackenberg, G. Lally, H. Müller-Bunz, M. Tacke, *Organometallics* **2012**, *31*, 5782–5790.
- [25] M. Brasholz, X. Luan, H.-U. Reißig, *Synthesis* **2005**, 3571–3580.
- [26] a) D. Horne, J. Gaudino, W. J. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3529–3532; b) H. Itoh, T. Kaneko, K. Tanami, K. Yoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3356–3358.
- [27] L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801–1803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701–1703.
- [28] Während die 1,4-Addition vom Aryl-Grignard-Reagens **21** an das benzylsubstituierte Enon **12** (Schema 2) im Lösungsmittel THF glatt verlief, war für die erfolgreiche Umsetzung von **21** mit dem naphthalen-substituierten Enon **17** der Wechsel zu einem Et₂O/THF-Gemisch erforderlich. In reinem THF erfolgte in diesem Fall keine 1,4-Addition.
- [29] a) G. Varchi, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2727–2731; b) M. T. Reetz, A. Kindler, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, C5–C7.
- [30] Die Verwendung von TMSOTf und TESOTf zur Spaltung von MOM-Ethern ist zwar bekannt, jedoch wird hierbei mit einem Überschuss an Base (Pyridin oder Bipyridin) gearbeitet: H. Fujioka, Y. Minamitsuji, O. Kubo, K. Senami, T. Maegawa, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2949–2960.
- [31] M. Wilsdorf, D. Leichnitz, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2494–2497.
- [32] Die Verwendung von TBAF führte zur überraschenden Fragmentierung des TBS-Enolethers unter Bildung von Arylaldehyden: M. Wilsdorf, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2013**.
- [33] Bei Verwendung eines Phenyldimethylsilyl-Substituenten wurde unter gleichen Bedingungen keine Fluoridephenylierung des Silylsubstituenten beobachtet: M. Wilsdorf, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2013**.
- [34] Versuche zur Oxidation des Silylrestes zu Purpuromycin-Vorläufern blieben bisher ohne Erfolg.
- [35] Wir haben beobachtet, dass sich der Naturstoff bei Raumtemperatur langsam in unbekannte Produkte zersetzt.
- [36] Zur enantioselektiven 1,4-Addition von Grignard-Reagentien siehe z.B.: a) Übersichtsartikel: T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039–1075; b) Addition an β -Silyl- α,β -ungesättigte Ketone: M. A. Kacprzynski, S. A. Kazane, T. L. May, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3187–3190.