

Studien zur Totalsynthese von Bilobalid

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Jens EMSERMANN

geboren in Bad Schwalbach

Mainz, 2016

Dekan:

Prof. Dr. [REDACTED]

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Till OPATZ

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. [REDACTED]

Tag der mündlichen Prüfung:

01.12.2016

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum
von Oktober 2012 bis September 2016
am Institut für Organische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
unter Anleitung von Prof. Dr. Till OPATZ angefertigt.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Erklärung	V
Mitwirkende Personen	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 <i>Ginkgo biloba</i>	1
1.1.1 Strukturaufklärung	3
1.1.2 Biosynthese	6
1.1.3 Totalsynthesen von Bilobalid	10
1.1.3.1 Totalsynthese von Bilobalid durch COREY und SU	10
1.1.3.2 Totalsynthese von Bilobalid durch CRIMMINS <i>et al.</i>	12
1.1.4 Pharmakologische Wirkungen	13
1.1.4.1 Bilobalid	14
1.1.4.2 Ginkgolide	15
1.2 Photochemie	19
1.2.1 <i>Meta</i> -Photocycloaddition	21
1.2.2 [2 + 2]-Photocycloaddition	26
1.2.3 PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion	30
2. Zielsetzung	33
3. Allgemeiner Teil	37
3.1 Weg A: <i>meta</i> -Photocycloaddition	37
3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung	37
3.1.2 Synthese des Enolethers 144	38

3.1.3 Synthese des Alkohols 145	42
3.1.4 Synthese des Precursors für die <i>meta</i> -Photocycloaddition	44
3.1.5 <i>Meta</i> -Photocycloaddition	45
3.1.5.1 NMR-Kinetik	48
3.1.5.2 Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung	50
3.1.5.3 Reaktionsoptimierung durch statistische Versuchsführung	52
3.1.5.4 Zusammenfassung <i>meta</i> -Photocycloaddition	54
3.1.6 Weitere Umsetzungen des Produktes der <i>meta</i> -Photocycloaddition	55
3.1.7 Fazit zur Syntheseroute A	59
3.1.8 Synthese eines Penifulvin-Derivates	59
3.2 Weg B: [2 + 2]-Photocycloaddition	61
3.2.1 Retrosynthetische Betrachtung	61
3.2.2 Synthese des Allenylethers 129	61
3.2.3 [2 + 2]-Photocycloaddition	68
3.2.4 Weitere Umsetzungen des [2 + 2]-Photoproduktes 128	70
3.2.5 Fazit zur Syntheseroute B	72
3.3 Weg C: formale Totalsynthese	75
3.3.1 Retrosynthetische Betrachtung	75
3.3.2. Darstellung des Alkins 225	75
3.3.3 Darstellung des Bilactons 224	76
3.3.4 Annelierungsreaktion	77
3.4 Weg D: radikalische Titan-induzierte Cyclisierung	81
3.4.1 Retrosynthetische Betrachtung	81
3.4.2 Versuche zur Synthese des Lactons 231	82
3.5 Weg E: PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion	89

3.5.1 Retrosynthetische Betrachtung	89
3.5.2 Synthese von <i>tert</i> -Butylvinylketon (275)	89
3.5.3 Synthese einer Modellverbindung mit Malonsäurediethylester	91
3.5.4 Versuche mit Maleinsäure-/Fumarsäureester	94
3.5.5 Versuche mit Maleimid	97
3.5.5.1 Rhodium(I)-katalysierte Arylierung	98
3.5.5.2 SUZUKI- und STILLE-Kupplung	100
3.5.5.3 Umsetzung mit <i>tert</i> -Butylvinylketon (275)	104
3.5.5.4 PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion	104
3.5.5.5 Weitere Umsetzungen des PATERNÒ-BÜCHI-Produktes	105
3.5.6 Fazit zur Syntheseroute E	113
3.6 Ringschlussmetathese/MCMURRY-Kupplung	115
3.6.1 Retrosynthetische Betrachtung	115
3.6.2 Versuche zur Synthese des Ketons 319/Olefins 320	115
4. Zusammenfassung und Ausblick	121
5. Experimenteller Teil	127
5.1 Allgemeines und Messgeräte	127
5.1.1 Reaktionen	127
5.1.2 Lösungsmittel und Chemikalien	127
5.1.3 Chromatographie	128
5.1.4 NMR-Spektroskopie	128
5.1.5 Massenspektrometrie	129
5.1.6 Schmelzpunkte	129
5.1.7 IR-Spektroskopie	129
5.1.8 Photoreaktionen	129

5.1.9 Mikrowellenreaktionen	130
5.1.10 Kristallstrukturanalyse	130
5.2 Versuche zur <i>meta</i> -Photocycloaddition	131
5.2.1 Synthese des Penifulvin-Derivats	156
5.3 Versuche zur [2 + 2]-Photocycloaddition	161
5.4 Versuche zur formalen Totalsynthese	173
5.5 Versuche zur radikalischen Cyclisierung	179
5.6 Versuche zur PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion	193
5.7 Versuche zur Ringschlussmetathese/MCMURRY-Kupplung	223
6. Literaturverzeichnis	227
7. Spektrenanhang	239
8. Kristallstrukturanalyse	279
9. Danksagung	283

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden nur Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit angegeben sind. Ich versichere, dass alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht wurden.

(Jens EMSERMANN)

Mitwirkende Personen

■■■■■■■■ optimierte während ihrer Bachelorarbeit die Reaktion des Precursors für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion. Weiterhin unterstützte mich ■■■■■■■■ durch die Synthese des zweiten Precursors für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion. Die Reaktionsoptimierung der *meta*-Photocycloaddition durch statistische Versuchsführung mit Hilfe des Programmes *Modde* wurde in Zusammenarbeit mit Dr. ■■■■■■■■ von der Firma *BASF* durchgeführt.

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Abs	Absorption
Ac	Acetyl
ber.	berechnet
BMS	Boran-Dimethylsulfid
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bpy	2,2'-Bipyridin
BTSP	Bis(trimethylsilyl)peroxid
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CDI	Carbonyldiimidazol
COD	Cyclooctadien
COSY	Correlation Spectroscopy
CuTC	Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat
Cy	Cyclohexyl
d, dd, ddd	Dublett, Dublett vom Dublett, Dublett vom Dublett von Dubletts
dba	Dibenzylidenaceton
DBAD	Azodicarbonsäuredi- <i>tert</i> -butylester (<i>Di-tert-butyl azodicarboxylate</i>)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
DMDO	Dimethyldioxiran
DME	Dimethoxyethan
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
ESI-MS	Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
FD-MS	Felddesorption-Massenspektrometrie
Fl	Fluoreszenz
FPP	Farnesylpyrophosphat
GA	Ginkgolid A
GAD	Glutaminsäuredecarboxylase
GB	Ginkgolid B
GC	Ginkgolid C
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat
GJ	Ginkgolid J
GM	Ginkgolid M
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
IC	Internal Conversion
IPP	Isopentenylpyrophosphat
IR	Infrarot
ISC	Intersystem Crossing
konz.	konzentriert
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDBB	Lithiumdi- <i>tert</i> -butyldiphenylid
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEP	Methylerythritolphosphat
MoOPH	Oxodiperoxymolybdän-pyridin-hexamethylphosphoramid
MS	Massenspektrometrie
MS	Molekularsieb
Ms	Mesyl
MW	Mikrowelle
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

P(<i>o</i> -tol) ₃	Tri(<i>o</i> -tolyl)phosphin
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PFP	Pentafluorphenol
Ph	Phenyl
phen	1,10-Phenanthrolin
Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
q	Quartett
(<i>R,R</i>)-Ph-bod*	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,5-Diphenylbicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien
<i>R</i> -BINAP	(<i>R</i>)-(+)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s _{br}	breites Singulett
SAR	Structure-Activity Relationship
Sdp	Siedepunkt
SR	Schwingungsrelaxation
t	Triplett
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i>	<i>tertiär</i>
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran

TIPS	Triisopropylsilyl
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TMS	Trimethylsilyl
Tr	Trityl
TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
TTL	Terpentrilacton
UV	Ultraviolett
VIS	visible
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 *Ginkgo biloba*

Ginkgo biloba

Dieses Baumes Blatt, der von Osten

Meinem Garten anvertraut,

Gibt geheimen Sinn zu kosten,

Wie´s den Wissenden erbaut.

Ist es ein lebendig Wesen,

Das sich in sich selbst getrennt?

Sind es zwei, die sich erlesen,

Dass man sie als eines kennt?

Solche Frage zu erwidern,

Fand ich wohl den rechten Sinn;

Fühlst du nicht an meinen Liedern,

Dass ich eins und doppelt bin?

(Johann Wolfgang VON GOETHE, 1815)

Johann Wolfgang VON GOETHE schrieb dieses Gedicht für seine späte Liebe Marianne VON WILLEMER und benutzte dabei die Blätter des Ginkgo-Baumes (*Ginkgo biloba*, chin. ginkyo = silberne Aprikose, lat. biloba = zweilappig) als Leitmotiv für ein Individuum und ein Paar als nicht zu unterscheidendes Wesen.

Die charakteristischen Merkmale des Ginkgobaumes sind zum einen die zweilappigen Blätter und zum anderen die gelben, faulig riechenden Samen mit einem essbaren silbrigen Kern (Abbildung 1). *Ginkgo biloba* ist diözisch (zweihäusig), es treten also unterschiedliche Exemplare mit rein männlichen oder weiblichen Blüten auf. Das Geschlecht lässt sich dabei erst im Alter von etwa 30 Jahren feststellen. Die Bäume können etwa 1000 Jahre alt werden und erreichen dabei eine Höhe von 40 Metern und einen Umfang von bis zu 10 Metern. Der Ginkgobaum existiert seit mehr als 170 Millionen Jahren und ist die einzig noch vorhandene Spezies der *Ginkgoaceae* und

wird deshalb auch als „lebendes Fossil“ bezeichnet. In neueren Untersuchungen wurden diese „lebenden Fossile“ verwendet, um prähistorische CO₂-Gehalte berechnen zu können.^[1-2] Ein paläontologischer Fund aus dem Jahr 2003 von Z. ZHOU und S. ZHENG zeigt, dass sich der Baum seit den Tagen der Dinosaurier kaum verändert hat.^[3] Der Baum selbst unterscheidet sich heute von allen lebenden Pflanzen und wird deshalb taxonomisch einer eigenen Gattung (*Ginkgophyta*) zugeordnet.



Abbildung 1: Blätter des Ginkgobaumes (links, eigene Aufnahme) und Samen (rechts).^[4]

Beheimatet ist der Ginkgo-Baum in China und Korea, vor knapp 800 Jahren wurde der Baum in Japan angepflanzt und im 18. Jahrhundert folgten Europa und Nordamerika. Der Ginkgo-Baum konnte aufgrund seiner guten regenerativen Eigenschaften und Resistenzen gegen externe Faktoren wie Insekten und Krankheiten überleben.^[5-6] Dies hat der Baum vor allem seinen Inhaltsstoffen zu verdanken.

Aufgrund dieser positiven Eigenschaften rückte der Baum bereits sehr früh in das Interesse der Menschen. Bereits im 14. Jahrhundert wurden in China die Früchte des Ginkgo-Baumes für medizinische Zwecke verwendet.^[7] Die Ginkgonuss wird gegrillt oder gekocht in der japanischen und chinesischen Küche verwendet. Übermäßiger Verzehr führt dabei allerdings zu Vergiftungserscheinungen, vermutlich durch das darin enthaltene Methylpyridoxin, ein krampfauslösender Wirkstoff, welcher die γ -Aminobuttersäure(GABA)-Synthese inhibiert.^[8-9]

Heute werden in der Medizin überwiegend Blattzubereitungen verwendet. Durch Extraktion getrockneter Ginkgo-Blätter mit einer Aceton/Wasser-Mischung wird ein Extrakt mit einem Gehalt von 6% Terpentrilactonen (3.1% Ginkgolide und 2.9% Bilobalid) und 24% Flavonoiden erhalten.^[7] Dieser standardisierte Extrakt wird als EGb761[®] bezeichnet und wird in der Medizin häufig verwendet.^[10] Durch dieses Verfahren werden die wirksamen Inhaltsstoffe der Blätter angereichert und der Anteil der unerwünschten Inhaltstoffe, wie z. B. Ginkgolsäure, verringert. Heute ist eine Vielzahl von *Ginkgo-biloba*-Produkten auf dem Markt erhältlich und die Extrakte gehören zu den weltweit meistverkauften pflanzlichen Arzneimitteln (z. B. Tebonin[®], Gingium[®],

Rökan® oder Ginkobil®). Diese werden überwiegend bei hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen, wie z. B. Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Tinnitus, Kopfschmerzen und Demenz, eingesetzt. Um diese große Menge an Extrakten herstellen zu können, werden vorwiegend in China, Frankreich und South Carolina Millionen Ginkgo-Bäume angebaut, um so ungefähr 8000 Tonnen getrocknete Blätter pro Jahr zu erhalten.^[11]

1.1.1 Strukturaufklärung

In den Ginkgo-Bäumen konnte eine Vielzahl von Naturstoffen, wie z. B. Flavonoide oder Ginkgolsäuren, identifiziert werden. Die meisten dieser Substanzen sind auch in anderen Pflanzen vorhanden. Einzigartig im Ginkgo-Baum hingegen sind die Ginkgolide (**1–5**) und Bilobalid (**6**) (Abbildung 2). Diese sogenannten Terpentriactone (TTL) sind die bislang einzig bekannten Naturstoffe, welche eine *tert*-Butyl Gruppe besitzen.

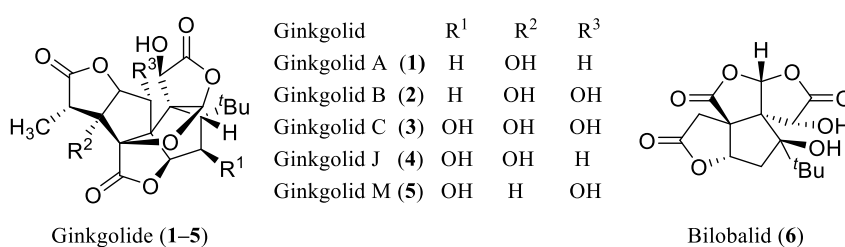


Abbildung 2: Ginkgolide (1–5) und Bilobalid (6).

Die Ginkgolide (**1–5**) sind hexacyclische Diterpene und bestehen aus einem carbocyclischen Spiro[4.4]nonan-Ring, drei Lacton-Ringen und einem Tetrahydrofuran-Ring. Die einzelnen Ginkgolide unterscheiden sich dabei in Anzahl und Position der Hydroxy-Gruppen.

Die ersten Inhaltsstoffe wurden 1932 von FURUKAWA aus getrockneten Blättern isoliert.^[12] Durch Aufkochen der Blätter und anschließendem Eindampfen wurde dabei eine braune Masse erhalten. Durch mehrfache unterschiedlichen Extraktionen mit Wasser und organischen Lösungsmitteln konnten so fünf kristalline Feststoffe erhalten. Von diesen Substanzen wurden die Summenformeln und Schmelzpunkte und einige funktionelle Gruppen anhand von charakteristischen Reaktionen bestimmt. Durch diese Versuche konnte er drei Substanzen als Ginnol, Sitosterol und Sitosterin D-Glycosid identifizieren.

Im Jahr 1967 isolierten MARUYAMA *et al.* dann Ginkgolid A (GA, **1**), Ginkgolid B (GB, **2**), Ginkgolid C (GC, **3**) und Ginkgolid M (GM, **5**) und klärten auch deren Struktur auf.^[13-17] Dabei

wurden aus 100 kg Wurzelrinde¹ durch Aufkochen mit Methanol und anschließender säulenchromatographischer Reinigung ein Gemisch aus den vier Ginkgoliden erhalten. Durch 10–15 fraktionierte Kristallisationen wurden 10 g Ginkgolid A (**1**), 10 g Ginkgolid B (**2**), 20 g Ginkgolid C (**3**) und 200 mg Ginkgolid M (**5**) erhalten. Die Trennung war dabei aufgrund der Tendenz von Ginkgolid A (**1**) zu Polymorphie sehr aufwendig. Durch spektroskopische (IR und NMR) und spektrometrische Methoden (HRMS) konnten die Autoren schnell feststellen, dass die Ginkgolide hexacyclisch sind, die Summenformel $C_{20}H_{24}O_{9-11}$ haben und eine *tert*-Butylgruppe und drei Lacton-Ringe besitzen und sich nur in der Anzahl und Position der Hydroxygruppen unterscheiden.^[13] Die Strukturen wurden anschließend mit Hilfe chemischer Reaktionen und durch spektroskopischen Untersuchungen von Derivaten ermittelt (Abbildung 3).

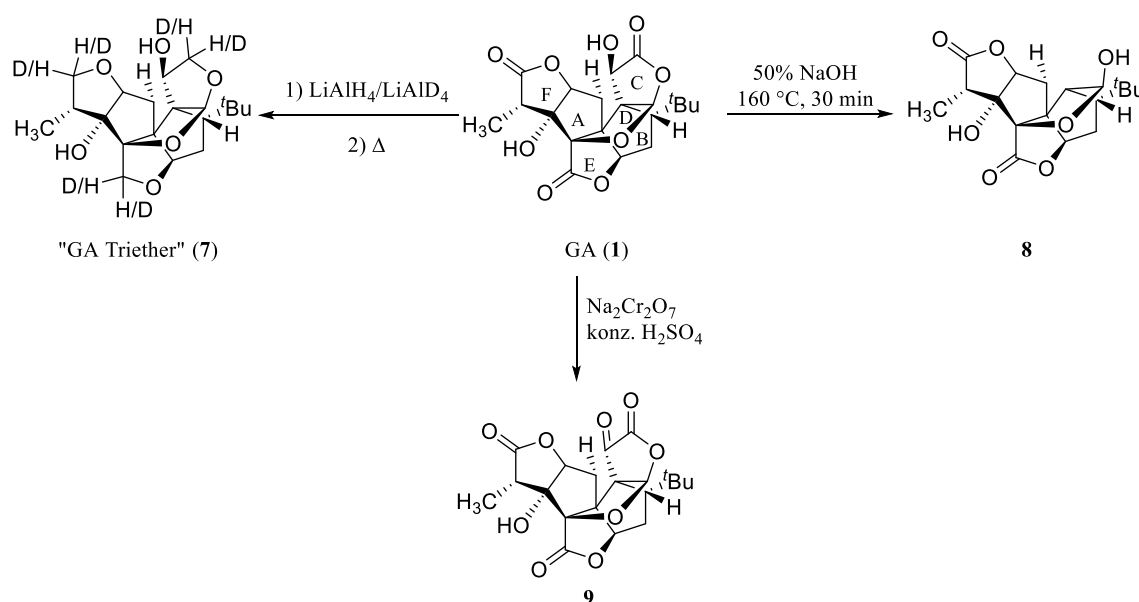


Abbildung 3: Umsetzungen von GA (**1**) für die Strukturaufklärung.

Eine Schlüsselrolle bei der Strukturaufklärung spielte dabei der „GA Triether **7**“ (eigentlich Tetraether). Durch Reduktion mit $LiAlH_4$ und anschließender Pyrolyse wurde der Triether **7** erhalten. Durch Auswertung der NMR-Spektren und Vergleich mit der deuterierten Spezies konnte gezeigt werden, dass bei der Reaktion ausschließlich die Lactone reduziert werden und das komplette Grundgerüst bestehen blieb.^[14] Auch die übrigen Umsetzungen von Ginkgolid A (**1**) zum Pentacyclus **8** durch NaOH und zum α -Ketolacton **9** mittels $Na_2Cr_2O_7$ zeigten, dass das Ginkgolid-Grundgerüst sehr stabil ist. Mit Hilfe der verschiedenen Umsetzungen und den

¹ Nur aufgrund eines Taifuns erhielten die Autoren die Erlaubnis eine solche große Menge an Wurzelrinde zu sammeln.^[18]

Beobachtungen daraus konnte die relative Konfiguration der insgesamt sieben Stereozentren bestimmt werden. Die absolute Konfiguration wurde anschließend mittels der Oktantenregel bestimmt.^[16]

Nahezu zeitgleich mit MARUYAMA *et al.* isolierten OKABE *et al.* Ginkgolid A (**1**), Ginkgolid B (**2**) und Ginkgolid C (**3**) aus den Blättern des Ginkgo-Baumes.^[19-20] Die Struktur von Ginkgolid A konnte dabei durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Dazu wurde Ginkgolid A mit *p*-Brombenzoylbromid zum 3-Mono-*p*-brombenzoat, welches geeignete Kristalle ergab, umgesetzt. Bei der Konfiguration einer funktionellen Gruppe von Ginkgolid B (**2**) und C (**3**) waren sich die Autoren zunächst nicht einig. Laut OKABE *et al.* ist die Hydroxy-Gruppe im A-Ring β -konfiguriert und laut MARUYAMA *et al.* ist die Hydroxy-Gruppe α -konfiguriert. Durch weitere NMR-Untersuchungen^[21] und Röntgenkristallstrukturen^[22-23] konnte aber letztendlich die α -Konfiguration der Hydroxygruppe bestätigt werden.

Erst im Jahr 1987 konnte dann Ginkgolid J (**4**) von WEINGES *et al.* aus den Blättern isoliert werden.^[24] Bemerkenswert ist, dass Ginkgolid J (**4**) wohl ausschließlich in den Blättern vorkommt, während Ginkgolid M (**5**) nur aus der Rinde gewonnen werden kann.

MAJOR isolierte 1967 aus den Blättern des Ginkgo-Baumes ebenfalls die Ginkgolide B (**2**) und C (**3**). Zusätzlich wurde dabei ein weiteres unbekanntes Hydroxy-Lacton mit der Summenformel C₁₅H₁₈O₈ isoliert.^[25] WEINGES und BÄHR isolierten zwei Jahre später ebenfalls dieses Sesquiterpen und bezeichneten dieses als Bilobalid A (**6**). Durch Umsetzungen und durch spektroskopische und spektrometrische Untersuchungen (NMR, MS) kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Substanz ebenfalls eine *tert*-Butylgruppe sowie zwei Hydroxy-Gruppen und drei Lacton-Ringe enthält.^[26] Die genaue Struktur wurde von WEINGES und BÄHR in Zusammenarbeit mit den Arbeitskreisen von NAKANISHI und MAJOR aufgeklärt.^[27-28] WEINGES *et al.* konnte schließlich 1987 die Struktur endgültig durch Röntgenstrukturanalyse beweisen.^[29]

Im Jahr 2016 konnten MA *et al.* aus einem Extrakt von den Blättern des Ginkgo-Baumes neun weitere bislang unbekannte Naturstoffe (Biginkgoside A–I, **10–18**) isolieren (Abbildung 4).^[30] Diese Substanzen sind dabei Dimere mit einem ungewöhnlichen Cyclobutan-Ring, welcher wohl durch eine [2 + 2]-Cycloaddition zwischen zwei symmetrischen (**10–14** und **16–18**) oder zwei unsymmetrischen (**15**) Flavonol-Coumaroyl-Glukorhamnosiden gebildet wird.

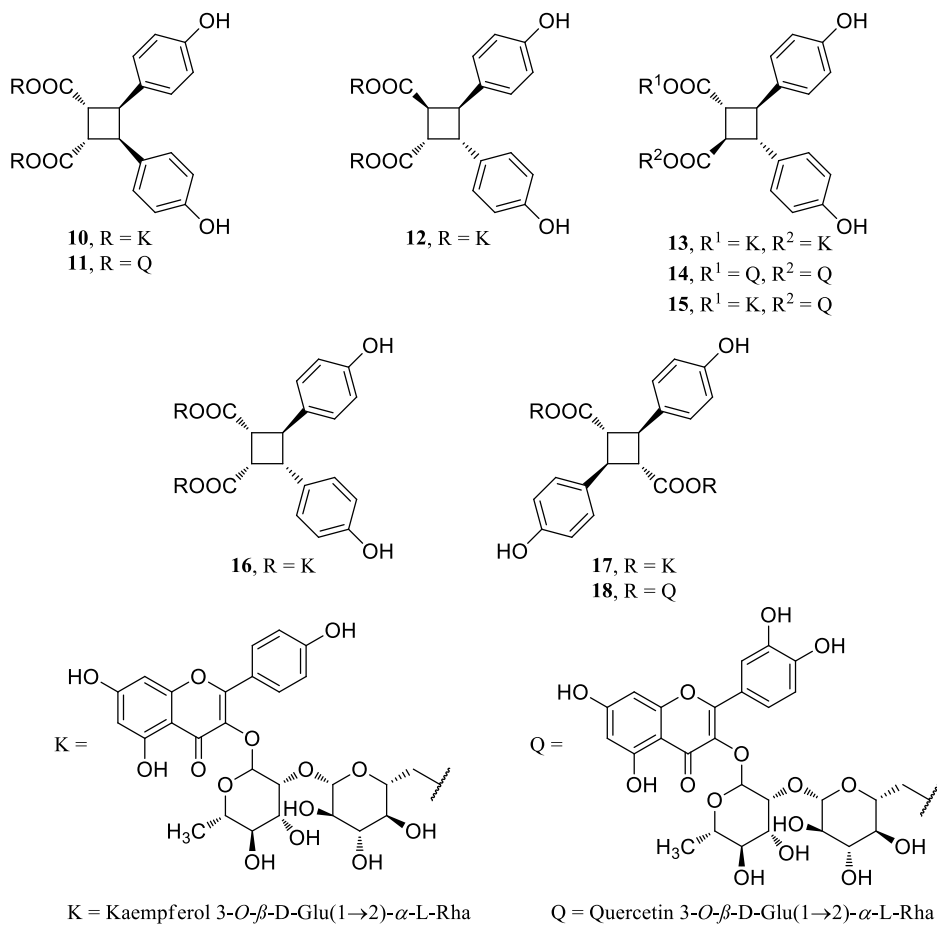


Abbildung 4: Bigingoside A–I.

1.1.2 Biosynthese

Bereits vier Jahre nach der Isolierung und Strukturaufklärung von GA (**1**), GB (**2**), GC (**3**) und GM (**5**) durch MARUYAMA *et al.*^[13-17] und OKABE *et al.*^[19-20] konnten NAKANISHI und HABAGUCHI anhand von Biosynthesestudien mit [2-¹⁴C]-Acetat und D,L-[2-¹⁴C]-Mevalonat zeigen, dass die Ginkgolide (**1–5**) terpenoider Herkunft sind.^[31]

Die Biosynthese von Terpenen lässt sich in drei Schritte unterteilen. Zunächst werden aus zwei einfachen C₅-Bausteinen Isopentenylpyrophosphat (IPP, **23**) und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP, **24**) gebildet. Durch wiederholenden Kondensierungen dieser beiden Bausteine werden daraus die Precursor Farnesylpyrophosphat (FPP, **25**) und Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP, **32**) gebildet. Im finalen Schritt werden durch Terpenoid-Synthasen und Cytochrom P450 (CYP 450) abhängigen Monooxygenasen, welche das Grundgerüst und das Oxidationsmuster des Produkts bestimmen, die Terpene gebildet.

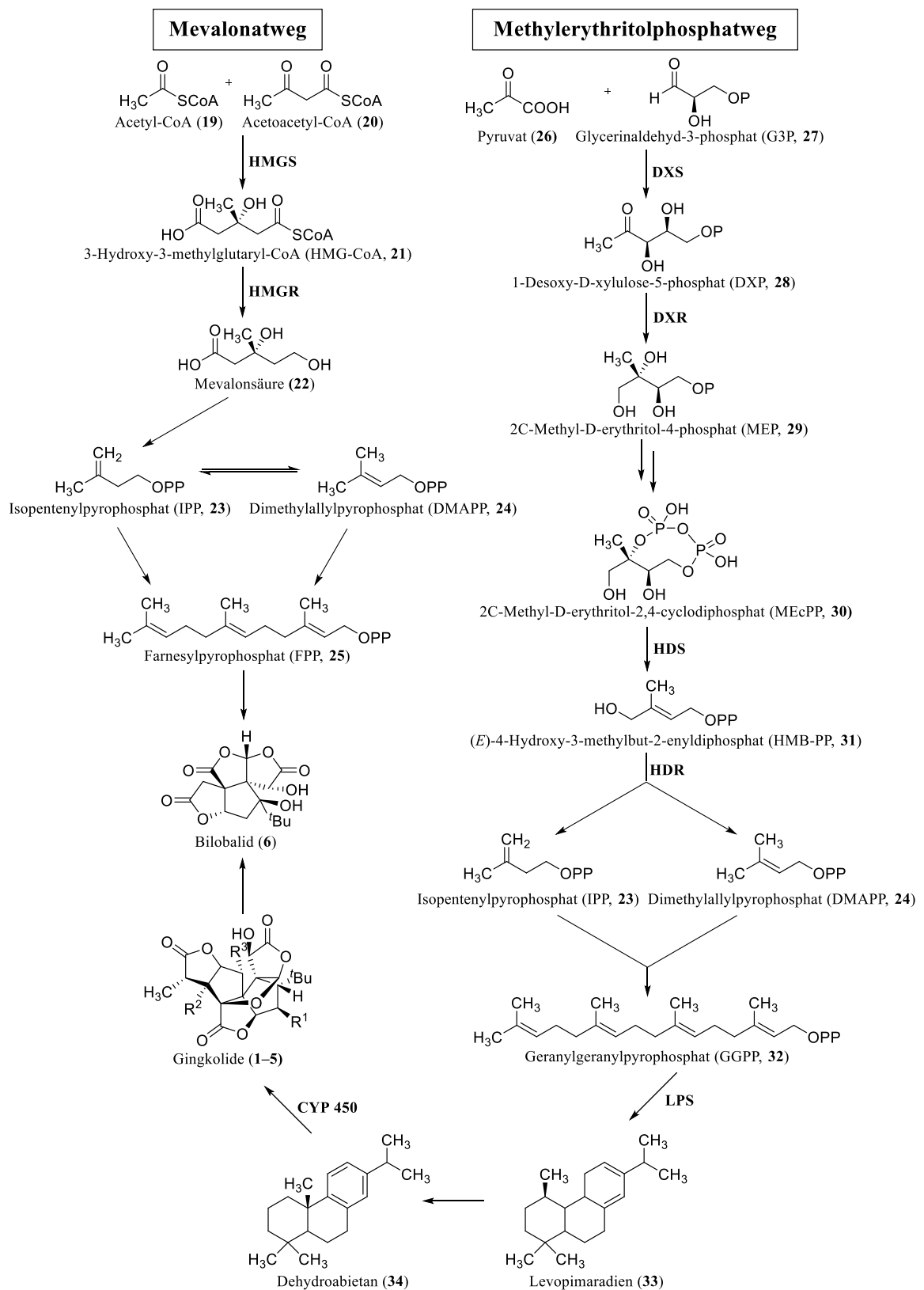


Abbildung 5: Biosynthese von Bilobalid (6) und Ginkgoliden (1-5), P = Phosphat, PP = Pyrophosphat.^[32]

Neben der klassischen Mevalonat-Route (MVA-Weg), welche im Zytosol und in den Peroxisomen stattfindet und bei der Isopentenylpyrophosphat (IPP, **23**) ausgehend von Acetyl-CoA gebildet wird, wurde 1999 von ROHMER mit Hilfe ¹³C-NMR-spektroskopischer Studien der Methylerythritolphosphatweg (MEP-Weg) entdeckt, bei der Isopentenylpyrophosphat (IPP, **23**) und Dimethylallyldiphosphat (DMAPP, **24**) ausgehend von Pyruvat (**26**) und Glycerinaldehyd-3-phosphat (G3P, **27**) gebildet werden (Abbildung 5).^[33] Dieser Weg findet in den Plastiden statt. Bei vielen Pflanzen gibt es daher eine Dichotomie bei der Biosynthese von Terpenen.

Bei der Biosynthese der Terpenlactone im Ginkgo-Baum gibt es verschiedene Ansichten, welcher Weg nun der tatsächlich stattfindende Weg ist. Die Synthese der Ginkgolide (**1–5**) wird dabei oftmals über den MEP-Weg beschrieben,^[34] einige Studien schlagen aber auch den MVA-Weg als dominierenden Weg vor.^[35-36] Die Synthese von Bilobalid (**6**) hingegen scheint durch den MVA-Weg zu erfolgen.^[37]

Der MVA-Weg und der MEP-Weg wurden in Angiospermen ausführlich untersucht, Gymnospermen hingegen sind nur Gegenstand sehr weniger Untersuchungen. Dennoch wurden im Ginkgo-Baum einige Enzyme charakterisiert und kloniert. Dabei sind alle Enzyme Bestandteile des MEP-Wegs (Tabelle 1). Einzige Ausnahme ist die HMG-CoA Reduktase, welche für den ersten Schritt im MVA-Weg notwendig ist.^[38] Bei der von HMG-CoA-Reduktase katalysierten Reaktion handelt es sich um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Synthese von Isopentenylpyrophosphat (IPP, **23**).^[38-40] Wie bereits oben erwähnt, erfolgt die Synthese der Ginkgolide erst im dritten Schritt in den Plastiden durch die Cyclisierung von Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP, **32**) zu Levopimaradien (**33**) durch die Levopimaradien-Synthase (LPS).^[41] Dieser Schritt war im Jahr 2001 der erste bewiesene Schritt in der Biosynthese der Ginkgolide. Die Dehydrierung von Levopimaradien (**33**) führt zu Dehydroabietan (**34**), welches dann durch eine Serie komplexer Reaktionen von Oxidationen und Umlagerungen, initiiert durch CYP-450, zum Ginkgolid führt.^[42] Die Bildung der einzelnen Ginkgolide erfolgt ausgehend von Ginkgolid A (GA, **1**) durch schrittweise Addition weiterer Hydroxy-Gruppen.^[43] Für die Biosynthese von Bilobalid (**6**) gibt es recht wenige Untersuchungen. Da Bilobalid (**6**) ein Sesquiterpen ist, wird davon ausgegangen, dass der Ursprung in Farnesylpyrophosphat (FPP, **25**) liegt. Einige Gruppen schlagen aber auch vor, dass es sich um ein Produkt des Ginkgolid-Metabolismus handelt. Durch Verlust von Kohlenstoffen ausgehend von Ginkgolid und durch Ringschluss der noch vorhandenen Hydroxy-Gruppen und Carboxyl-Gruppen zu Lactonen könnte ebenfalls Bilobalid (**6**) entstehen.^[44]

Tabelle 1: Geklonte und charakterisierte Enzyme aus dem Ginkgo-Baum.^[32]

	Enzym	Ort	Literatur
MEP-Weg	DXP Synthase (DXS)	Wurzeln, Stamm, Blätter, Perikarp, Samen	GONG <i>et al.</i> ^[45]
		Blätter, Wurzeln	KIM <i>et al.</i> ^[40]
	DXP Reduktisomerase (DXR)	Wurzeln, Stamm, Blätter, Perikarp, Samen	GONG <i>et al.</i> ^[39]
		Wurzeln, Blätter	KIM <i>et al.</i> ^[40]
	MEP Cytidyltransferase (MECT)	Wurzeln, Blätter	KIM <i>et al.</i> ^[46]
	CDP-ME Kinase (CMK)	Embryos	KIM <i>et al.</i> ^[47]
	MECDP Synthase (MECPS)	Wurzeln, Blätter, Samen	GAO <i>et al.</i> ^[48]
	HD Synthase (HDS)	Embryowurzeln	KIM und KIM ^[49]
	HD Reduktase (HDR)	Wurzeln, Blätter	KIM <i>et al.</i> ^[50]
		Wurzeln, Stamm, Blätter	LU <i>et al.</i> ^[51]
	Geranylgeranyldiphosphat Synthase (GGPPS)	Wurzeln, Stamm, Früchte, Blätter	WANG <i>et al.</i> ^[52]
	Levopimaradien Synthase (LPS)	Wurzeln	SCHEPMANN <i>et al.</i> ^[41]
		Wurzeln	KIM <i>et al.</i> ^[53]
MVA-Weg	HMG-CoA Reduktase (HMGR)	Wurzeln	SHEN <i>et al.</i> ^[38]

DXP: 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat, MEP: 2C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat, CDP-ME: 4-Phosphocytidyl-2C-methyl-D-erythritol, MECDP: 4-Phosphocytidyl-2C-methyl-D-erythritol, HD: 1-Hydroxy-2-methyl-2-(E)-butenyl-4-diphosphat, HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A

Auch der Ort, an dem die Biosynthese der Terpenlactone im Baum stattfindet, wird intensiv diskutiert. Die Terpenlactone kommen sowohl in den Blättern als auch in den Wurzeln vor, der genaue Ort der Biosynthese bleibt aber nach wie vor unklar. Basierend auf der Verteilung der Terpenlactone im Baum, postulierten HUH und STUBA 1993, dass die Biosynthese sowohl in den Blättern als auch in den Wurzeln stattfindet.^[54] Metabolische Studien von CARTAYRADE *et al.* zeigten aber, dass sich die Terpenlactone in den Blättern anreichern und die Biosynthese somit in den Wurzeln stattfinden müsste.^[43] Zudem konnten NEAU *et al.* zeigen, dass die Precursor für die Ginkgolide (**1–5**) ausschließlich in den Wurzeln gefunden werden.^[55] Da viele Enzyme, welche bei der Bildung von Isopentenylpyrophosphat (IPP, **23**) und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP, **24**) im MEP-Weg bzw. für die Bildung von Levopimaradien (**33**) notwendig sind, ausschließlich in den Wurzeln gefunden werden konnten (Tabelle 1),^[38, 47-48, 51] kann davon ausgegangen werden, dass die Biosynthese der Terpenlactone dort stattfindet. Im Gegensatz dazu steht aber, dass in den unteren Teilen des Ginkgo-Baumes, an denen die Konzentration der Ginkgolide (**1–5**) am höchsten ist, kein Bilobalid (**6**) vorhanden ist.^[56]

1.1.3 Totalsynthesen von Bilobalid

Aufgrund der guten regenerativen Eigenschaften und Resistenzen des Ginkgo-Baumes gegen externe Faktoren, wie Insekten und Krankheiten, rückten die Inhaltsstoffe sehr schnell auch in das Interesse von organisch-chemischen Arbeitsgruppen. Schon früh nach der Strukturaufklärung gab es erste Ergebnisse für die Totalsynthesen von den Terpentrilactonen.^[57-68]

1.1.3.1 Totalsynthese von Bilobalid durch COREY und SU

Die erste erfolgreiche Totalsynthese von Bilobalid (Abbildung 6) gelang COREY und SU 1987.^[59] Ausgehend von *cis*-1,2-Dicyclohex-4-endicarbonsäuredimethylester (**35**) wurde in einer dafür von COREY *et al.* entwickelten Annelierungsreaktion mit Phenyl-3-*tert*-butylpropiolat das bicyclische Keton **36** hergestellt.^[58] Dieses Keton **36** enthält bereits alle notwendigen Kohlenstoffe für das Zielmolekül Bilobalid (**6**). Das Keton wurde anschließend mit NaBH₄ zum Alkohol **37** reduziert. Durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung wurde intermediär der Dialdehyd erhalten, welcher direkt weiter zum Lactol **37** cyclisiert. Die noch freie Aldehydgruppe und das Lactol wurden zunächst in das Acetal **39** überführt und im Anschluss wurden die beiden Estergruppen mit LiAlH₄ zum Diol reduziert und durch eine SWERN-Oxidation wurde der Dialdehyd **40** erhalten. Umsetzung mit verdünnter Salzsäure führte zu epimeren Lactolen und durch Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) konnte der Tetracyclus **41** erhalten werden. Dieser Tetracyclus **41** ist strukturell schon sehr nahe am Zielmolekül Bilobalid (**6**) und konnte in nur acht Stufen synthetisiert werden. Durch Behandlung mit wässriger Kaliumhydroxid-Lösung, Ethanol und THF konnte selektiv die Methoxygruppe in **41** gegen eine Hydroxygruppe ausgetauscht werden. Durch Mesylierung und anschließender Eliminierung wurde im Anschluss der Enolether **43** erhalten. Mit Hilfe von 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure wurden anschließend die beiden Doppelbindungen stereoselektiv epoxidiert (**44**). Eine der beiden Epoxidgruppen wurde dann selektiv mit wässriger Salzsäure zum Diol geöffnet und anschließend mit Essigsäureanhydrid acetyliert (**45**). Durch Oxidation des geschützten Lactols **45** mit *m*CPBA wurde das Dilacton **46** erhalten. Bei diesem Dilacton wurde nun eine Acetylgruppe selektiv mit Salzsäure gespalten und das entstehende Lactol wurde im Anschluss mit PDC zum Trilacton **47** oxidiert. Eine weitere Desacetylierung und Hydrogenolyse der noch vorhandenen Epoxidgruppe würde formell zu Bilobalid (**6**) führen, allerdings ist diese Umsetzung auf diesem Weg nicht möglich. Deshalb wurde zunächst das Epoxid zum Anhydrobilobalidacetat (**48**) mit Triethylsilan desoxygeniert. Die Doppelbindung wurde anschließend mit Osmiumtetroxid zum 1,2-Diol (**49**) dihydroxyliert. Die nicht gewünschte Hydroxy-Gruppe wurde anschließend mit Methoxalylchlorid verestert und durch Umsetzung mit Tributylzinnchlorid wurde Bilobalid-6-acetat erhalten. Durch Hydrolyse der

acetylierten Hydroxygruppe mit verdünnter Salzsäure konnte schließlich Bilobalid (**6**) racemisch in 22 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 4.8% dargestellt werden.

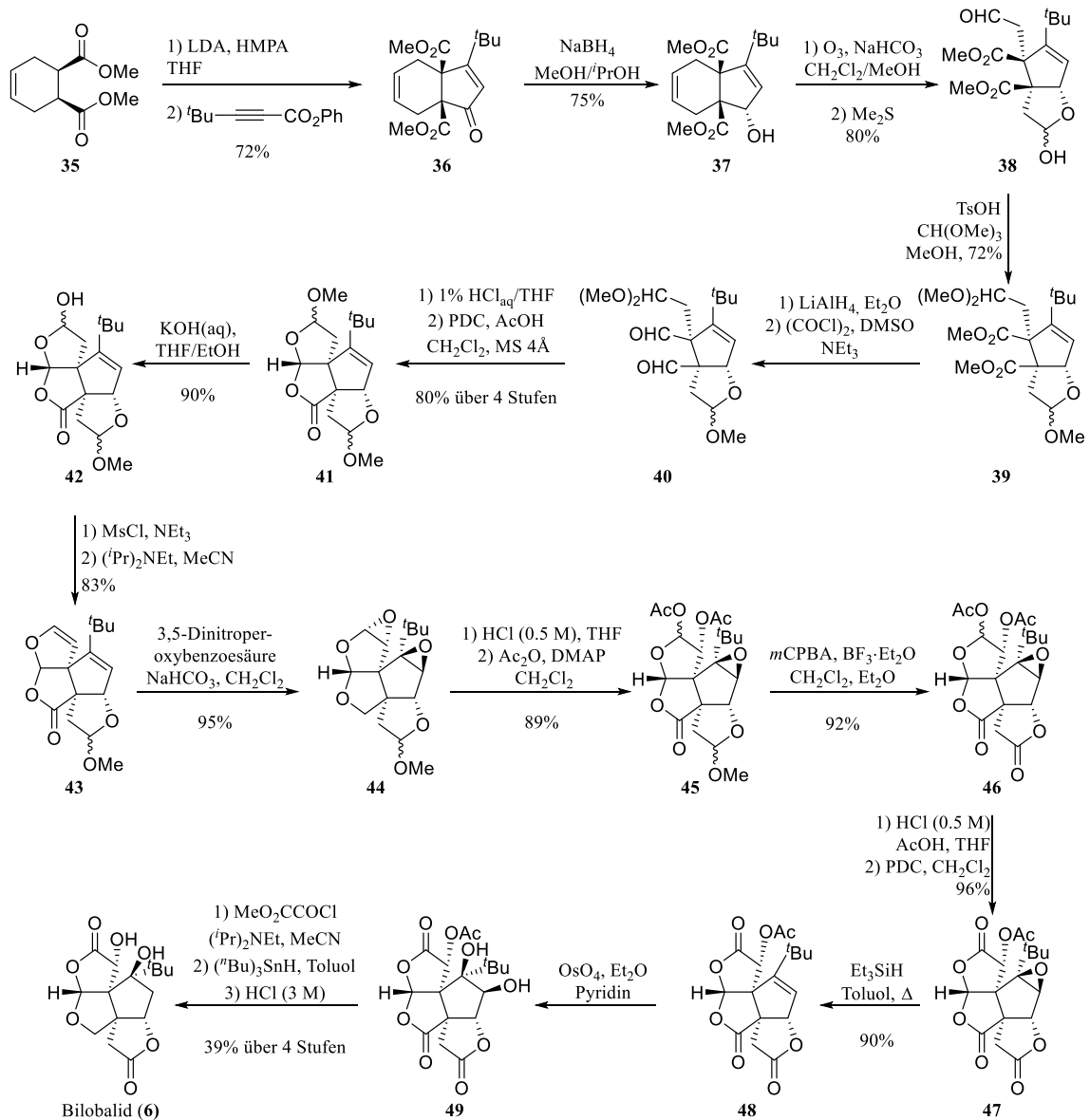


Abbildung 6: Totalsynthese von Bilobalid durch COREY und SU.^[59]

Nur ein Jahr später publizierte COREY und SU eine enantioselektive Synthese.^[63] Hierbei wurde statt dem Methyl ester **35** ein Diester mit (+)-Menthol als chirales Auxilar verwendet. Dadurch konnte der Bicyclus **36** (als Menthoxyester) enantioselektiv hergestellt werden.

1.1.3.2 Totalsynthese von Bilobalid durch CRIMMINS *et al.*

Die zweite erfolgreiche Totalsynthese von Bilobalid (**6**) stammt von CRIMMINS *et al.* aus dem Jahr 1992.^[65-66] Der Schlüsselschritt hierbei ist eine stereoselektive intramolekulare [2 + 2]-Photocycloaddition und eine regioselektive BAEYER-VILLIGER-Oxidation.

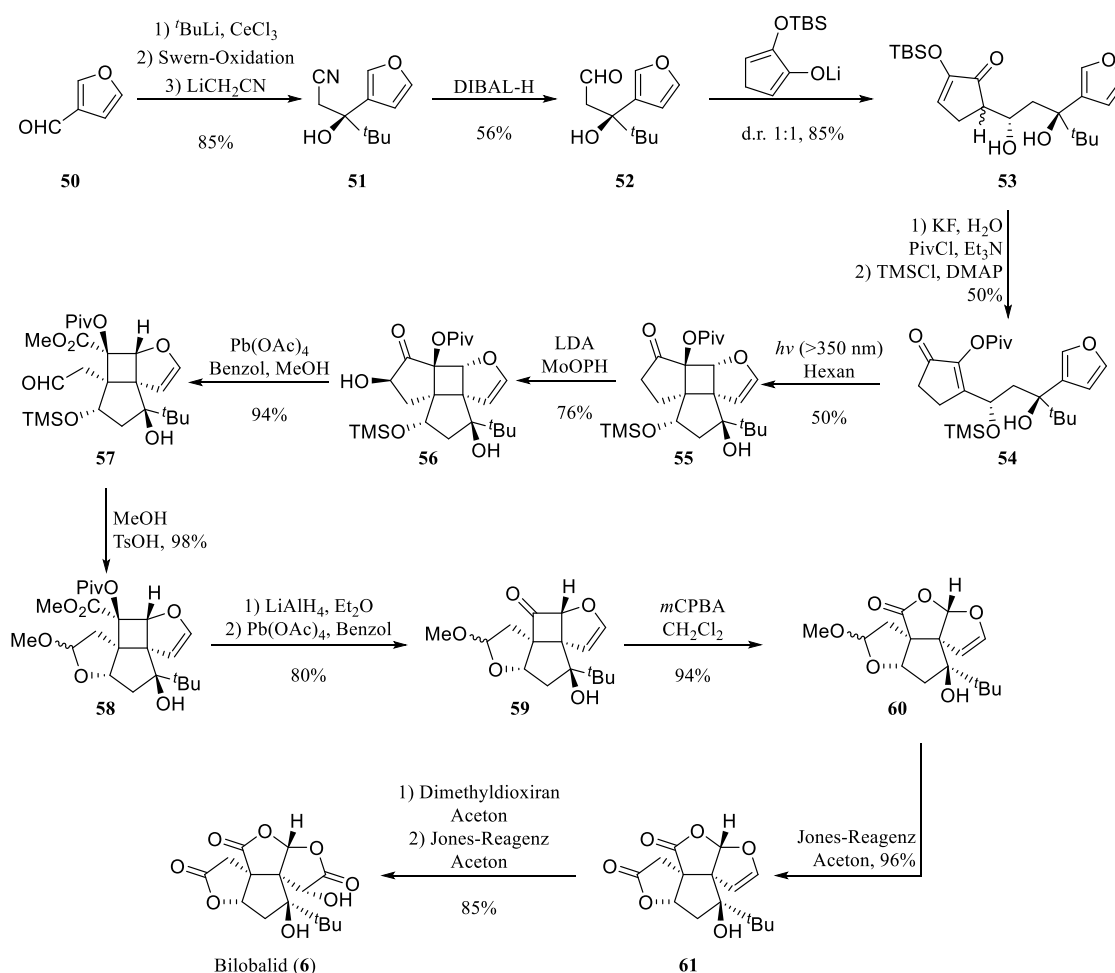


Abbildung 7: Totalsynthese von Bilobalid durch CRIMMINS *et al.*^[65]

Ausgehend von 3-Furylaldehyd (**50**) wurde zunächst mit *tert*-Butyllithium der *tert*-Butylalkohol hergestellt, welcher anschließend direkt mittels einer SWERN-Oxidation wieder zum Aldehyd oxidiert wurde. Mit Lithiumacetonitril wurde im Anschluss das Nitril **51** erhalten. Das Nitril **51** wurde anschließend mit DIBAL zum Aldehyd **52** reduziert, welcher dann mit dem Lithiumenolat zu einem Diastereomerengemisch des Alkohols **53** führt. Aufgrund der nachfolgenden Enolisierung ist das Diastereomerengemisch aber kein Problem für die weitere Synthese. Bei den Diastereomeren haben die beiden Hydroxy-Gruppen bereits die gewünschte *anti*-Konfiguration. Dies kann mit Hilfe des sesselförmigen, sechsgliedrigen Übergangszustands

des Lithium-Enolats, bei dem die *tert*-Butylgruppe eine äquatoriale Position einnimmt und das Enolat von der bevorzugten pseudoäquatorialen Seite angreift, erklärt werden. Mit Kaliumfluorid wurde im Anschluss zunächst die TBS-Schutzgruppe abgespalten und anschließend isomerisiert der Enolether zum stabileren tetrasubstituierten Enolether. Die Enol-Hydroxy-Gruppe wurde selektiv mit Pivaloylchlorid geschützt und durch Schützung des sekundären Alkohols mit TMSCl wurde der Precursor **54** für die Photocycloaddition erhalten. Durch Bestrahlung von **54** in Hexan mit $\lambda > 350$ nm (mit Hilfe eines Uranglas-Filters) entstand mit einer Ausbeute von 50% der Tetracyclus **55**. Als Nebenprodukt entstand mit 25% Ausbeute das Photoprodukt mit der weniger substituierten Furan-Doppelbindung. Mit LDA und Oxodiperoxymolybdänpyridinhexamethylphosphorsäuretriamid (MoOPH) wurde anschließend selektiv in α -Position zum Keton eine Hydroxy-Gruppe eingeführt (**56**). Durch eine oxidative Spaltung mit Bleitetraacetat in Benzol und Methanol konnte im Anschluss der Aldehyd **57** erhalten werden. Durch Umsetzung mit *para*-Toluolsulfonsäure in Methanol konnte das Acetal **58** synthetisiert werden. Die beiden Estergruppen wurden anschließend mit LiAlH_4 zum Diol reduziert und durch eine Glycolspaltung mit Bleitetraacetat wurde das Cyclobutanon **59** erhalten. Durch eine regioselektive BAEYER-VILLIGER-Oxidation mit *m*CPBA wurde anschließend das Lacton **60** erhalten. Bei Verwendung von H_2O_2 oder *t*BuOOH in Gegenwart von Triton B hingegen wurde das unerwünschte Lacton erhalten. Durch JONES-Oxidation wurde das Dilacton **61** erhalten und nach Epoxidierung mit Dimethyldioxiran und anschließender erneuter JONES-Oxidation wurde Bilobalid (**6**) racemisch erhalten. Die Totalsynthese von CRIMMINS *et al.* ist mit 17 Stufen deutlich kürzer als die Totalsynthese von COREY und SU, allerdings ist die Gesamtausbeute mit 4.3% niedriger.

1.1.4 Pharmakologische Wirkungen

Pflanz Zubereitungen vom Ginkgo-Baum werden in der chinesischen Medizin für die Behandlung verschiedener Krankheiten bereits seit über 5000 Jahren verwendet. Heute gehören die Extrakte vom Ginkgo-Baum zu den meistgenutzten pflanzlichen Arzneimitteln. Außerdem sind die Extrakte Gegenstand vieler wissenschaftlicher Studien. Die Extrakte werden vor allem verwendet, um altersbedingte kognitive Probleme wie z. B. Gedächtnisstörungen, zerebrovaskuläre Insuffizienz oder Demenz (Alzheimer), zu behandeln. Zusätzlich konnte durch Studien gezeigt werden, dass verschiedene Inhaltsstoffe im Extrakt schützend gegen neuronale Degeneration durch ischämische Vorfälle wirken.^[69-70]

Über die tatsächliche Wirkung der *Ginkgo-biloba*-Extrakte gibt es kontroverse Diskussionen. Das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führte 2009 eine umfangreiche Studie durch und kam dabei zu einem positiven Ergebnis bei der Wirkung

der Extrakte. Zudem hat der Extrakt nur sehr wenige Nebenwirkungen und wird von den Patienten gut angenommen.^[71] Auch andere Studien belegen eine positive Wirkung von standardisierten Extrakten.^[72-74] Es gibt aber auch Studien, die negative Ergebnisse beinhalten.^[75-76] In einem Review von KASPER und SCHUBERT werden die Unterschiede zwischen den Studien von IQWiG^[71] und von BIRKS *et al.*^[76] diskutiert. Bei der Studie von BIRKS *et al.* wurden auch Versuche mit nicht-standardisierten Extrakten schlechter Qualität durchgeführt. Außerdem wurden die Studien auch mit Patienten durchgeführt, die anstatt an Demenz an normalen altersbedingten kognitiven Problemen litten. Dies könnte erklären, warum BIRKS *et al.* zu einem negativen Ergebnis bei der Beurteilung der Ginkgo-Extrakte gekommen sind.

1.1.4.1 Bilobalid

Bilobalid (**6**) ist das mengenmäßig häufigste Terpenlacton im standardisierten *Ginkgo-biloba*-Extrakt Egb 761[®]. Aufgrund der erhöhten Labilität im Vergleich zu den Ginkgoliden ist die Chemie sehr begrenzt. Bisher wurden nur Acetylierungen an der freien Hydroxy-Gruppe beschrieben.^[26-29] Für Bilobalid (**6**) wurde noch kein pharmakologisches Target gefunden, weshalb auch noch keine SAR-Studien (structure activity relations) durchgeführt wurden. Dennoch gibt es zahlreiche pharmakologische Hinweise, dass Bilobalid (**6**) wichtige neuroregulative Eigenschaften besitzt.^[77]

Einige Studien zeigten, dass Bilobalid (**6**) auf die wichtigsten Neurotransmitter im Gehirn, also Glutamat und γ -Aminobuttersäure (GABA), einwirkt. Es konnte gezeigt werden, dass Bilobalid (**6**) eine krampflösende, hemmende Wirkung bei Konvulsionen hat, welche durch Isoniazid, Pentetrazol und Ginkgotoxin (Methylpyridoxin) ausgelöst wurden.^[78-79] Später konnte festgestellt werden, dass dieser Effekt wohl darauf zurückzuführen ist, dass Bilobalid die Reduktion der GABA- und Glutaminsäuredecarboxylase(GAD)-Aktivität in unterschiedlichen Bereichen im Gehirn einer Maus unterbindet.^[80-81] Zusätzlich induziert Bilobalid (**6**) im Hippocampus bei Ratten eine erhöhte Erregbarkeit und eine Erniedrigung der inhibitorischen Wirkung von Muscimol, einem potenten GABA_A-Agonisten. Dementsprechend reduziert Bilobalid (**6**) die GABA verbundene Transmission.^[82]

Im Jahr 2003 konnte von IVIC *et al.* gezeigt werden, dass Bilobalid (**6**) ein GABA_A-Antagonist ist. In neocortikalen Bereichen im Gehirn einer Ratte ist Bilobalid (**6**) ein schwacher nichtkompetitiver Antagonist ($IC_{50} = 46 \mu M$).^[83] Allerdings ist Bilobalid (**6**) potenter bei rekombinanten $\alpha_1\beta_1\gamma_{2L}$ -GABA_ARs und zeigte dabei einen gewissen Grad an kompetitiven Antagonismus.^[84] Da Antagonisten von GABA_ARs konvulsiv sind, könnte dies ein Risiko sein bei

der Einnahme von *Ginkgo-biloba*-Extrakten. Dieses Risiko wurde belegt durch eine Studie mit zwei Patienten mit Epilepsie. Bei Einnahme des Extraktes hatten die beiden Patienten eine erhöhte Anzahl an Krämpfen. Sobald die Einnahme des Extraktes gestoppt wurde, sank die Anzahl der Krämpfe wieder auf das normale Niveau.^[85] Dementsprechend sollten Personen, die eine geringe Anfallsschwelle haben, auf die Einnahme von *Ginkgo-biloba*-Extrakten verzichten.

Im kortikalen Hirnbereichen der Ratte verringerte Bilobalid (**6**) unter hypoxischen bzw. hypoglykämischen Bedingungen die Freisetzung von Glutamat. Die neuronalen Schutzwirkungen von Bilobalid (**6**) beruhen daher wohl auf einen verringerten Glutamat-Ausstrom und eine daraus folgende verringerte Excitotoxizität.^[86] Zudem reduziert Bilobalid (**6**) die von Kalium- und Veratridin induzierte Freisetzung stimulierender Aminosäuren. Außerdem blockiert Bilobalid (**6**) die Wirkung des GABA-Inhibitors NO-711.^[87] Weitere Targets von Bilobalid (**6**) sind die Phospholipase A₂, bei der Bilobalid (**6**) die Gehirn-PLA₂-Aktivierung inhibiert,^[88-89] und die mitochondriale Respiration, bei der Bilobalid (**6**) vor allem unter ischämischen Bedingungen beteiligt ist.^[90]

1.1.4.2 Ginkgolide

Bei den Ginkgoliden (**1–5**) gibt es deutlich mehr Studien zu einzelnen Targets. Bereits 1985 konnte festgestellt werden, dass die Ginkgolide, vor allem Ginkgolid B (**2**), Antagonisten des PAF-Rezeptors (Plättchenaktivierender Faktor, platelet activating factor) sind.^[91-92] Aus diesem Grund wurden intensiv Untersuchungen für die klinische Anwendung als PAFR-Antagonist durchgeführt. Allerdings wurden die Ginkgolide (**1–5**), wie bei allen anderen PAF-Rezeptoren, aufgrund der geringen Wirkung nicht als Medikament eingetragen. Bei diesen Studien war aber bereits erkennbar, dass die Ginkgolide (**1–5**) nur sehr wenige Nebenwirkungen haben. Die meisten Untersuchungen bezüglich der pharmakologischen Wirkung der Ginkgolide (**1–5**) behandeln die Wechselwirkung von Ginkgolid B (**2**) mit dem PAF-Rezeptor.

PAF (Plättchenaktivierender Faktor) ist der Trivialname für das Phospholipid **62** (1-*O*-Alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholin, Abbildung 8) und basiert auf der Fähigkeit eine Thrombozytenaggregation auszulösen. Das Phospholipid wurde bereits in vielen Zellen und im zentralen Nervensystem (ZNS) identifiziert und hat dort eine Vielzahl an unterschiedlichen Wirkungen. PAFR-Antagonisten haben eine antiinflammatorische Wirkung und wurden deshalb als Wirkstoffe für die Behandlung vorgeschlagen und ausführlich getestet. Allerdings gibt es bislang noch kein PAFR-Antagonist als Medikament. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen könnte aber eine Kombination aus einem PAFR-Antagonist und einem

Antibiotika hilfreich sein.^[93] Der PAF-Rezeptor wurde auch als Target für die Verzögerung des Fortschreitens bei neurodegenerativen Krankheiten vorgeschlagen. Deshalb ist PAF ein wichtiger Bestandteil bei der Untersuchung der neuroregulatorischen Wirkungen der Terpenlactone.

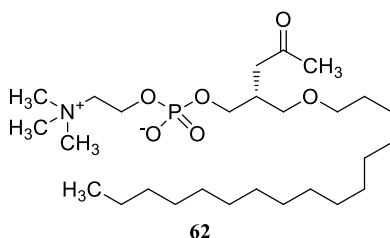


Abbildung 8: Struktur von PAF.

Aus diesem Grund wurden ausführliche SAR-Studien zu den Ginkgoliden (**1–5**) durchgeführt, bei denen auch eine große Anzahl an synthetisierten Derivaten untersucht wurden. Dabei konnte festgestellt werden, dass Ginkgolid B (**2**) das potenteste Terpenlacton ($IC_{50} = 0.25 \mu M$) ist.^[91] Ginkgolid A (**1**) ist auch noch recht wirksam ($IC_{50} = 0.74 \mu M$), Ginkgolid C (**3**, $IC_{50} = 7.1 \mu M$) hingegen hat eine sehr geringe Wirkung und ist somit ein sehr schwacher Antagonist.^[91] Durch Umsetzung der Hydroxy-Gruppen an C-1 und C-10 von Ginkgolid A (GA, **1**), Ginkgolid B (GB, **2**) und Ginkgolid C (GC, **3**) mit Diazoalkanen wurden Methoxy- und Ethoxyderivate synthetisiert. Dabei war die Wirksamkeit von 1-MeGB ($IC_{50} = 0.66 \mu M$) und 10-MeGB ($IC_{50} = 0.29 \mu M$) ähnlich gut wie bei GB (**2**). Die entsprechenden Ethoxyderivate sind allerdings weniger wirksam (1-EtGB: $IC_{50} = 1.1 \mu M$, 10-EtGB: $IC_{50} = 7.2 \mu M$). Die Derivate von GA (**1**) sind deutlich weniger aktiv (10-MeGA: $IC_{50} = 13 \mu M$, 10-EtGA: $IC_{50} = 62 \mu M$), die Derivate von GC (**3**) hingegen sind in der gleichen Größenordnung wie der Naturstoff selbst (1-MeGC: $IC_{50} = 4.2 \mu M$, 10-MeGC: $IC_{50} = 3.0 \mu M$, 1-EtGC: $IC_{50} = 8.5 \mu M$, 10-EtGC: $IC_{50} = 9.3 \mu M$).^[94] Nachdem die Totalsynthesen von Ginkgolid A (**1**)^[61] und Ginkgolid B (**2**)^[62] durch COREY *et al.* publiziert wurden, wurden sämtliche Zwischenstufen auf deren Aktivität untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass der Lactonring F für die Aktivität keine wichtige Rolle spielt und deshalb durch lipophilere Gruppen ersetzbar ist.^[95] Die in Naturstoffen einzigartige *tert*-Butylgruppe hingegen ist für die Aktivität essentiell.^[64] Bereits vor den ersten publizierten Totalsynthesen gab es synthetische Studien für eine Totalsynthese. Bei einer Studie von VILHAUER und ANDERSEN wurde ein tricyclisches System synthetisiert, welches dem CDE-Ringsystem der Ginkgolide entspricht.^[96] Dieses System war aber als PAFR-Antagonist unwirksam. Dennoch konnten hierdurch wichtige Informationen für wichtige strukturelle Eigenschaften gewonnen werden. Die größte Anzahl an Derivaten wurde von PARK *et al.* synthetisiert.^[97] Dabei wurden mehr als 200 Derivate dargestellt und biologisch getestet. Beim größten Teil wurde die Hydroxy-Gruppe an

C-10 mit einer Base deprotoniert und anschließend mit einem Benzylhalogenid umgesetzt. Die meisten dieser Derivate waren wirksamer als Ginkgolid B (**2**). So ist z. B. die Aktivität von (3,5-Dimethyl-2-pyridinyl)methoxy-GB ($IC_{50} = 0.0245 \mu M$) um den Faktor zehn höher als die Aktivität von GB (**2**). Eliminierungsprodukte von Ginkgolid B (**2**) beziehungsweise 1-10-verbrückte Derivate hingegen haben eine deutlich geringere Wirkung.^[98] Eine Aufklärung der molekularen Wechselwirkungen zwischen den Ginkgoliden und dem PAF-Rezeptor ist mit Hilfe von Photomarkierungen möglich. Hierfür wurden von STRØMGAARD *et al.* photoaktivierbare Derivate von Ginkgolid B (**2**) und Ginkgolid C (**3**) hergestellt. Die aktivsten Derivate mit K_i -Werten von 90–150 nM waren die Derivate mit 4-(Brommethyl)benzophenon-, Trifluormethyldiazirin- und Tetrafluorphenylazid-Gruppen an der Hydroxy-Gruppe an C-10.^[99] In einer weiteren Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine 7-Cl-Substitution die Aktivität im Vergleich zu Ginkgolid B (**2**) deutlich erhöht. Bei Einführung einer Hydroxy-Gruppe hingegen sinkt die Aktivität.^[100]

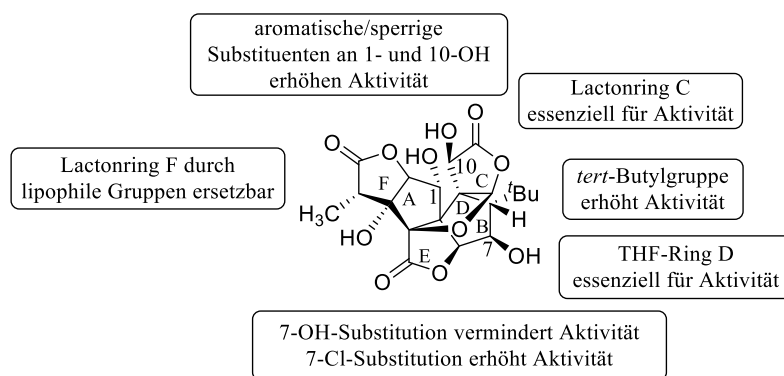


Abbildung 9: Zusammenfassung der SAR-Studien zu Ginkgoliden und PAFR.

Neben der Wechselwirkung der Ginkgolide mit dem PAF-Rezeptor sind noch weitere Targets bekannt. Zum einen konnte festgestellt werden, dass Ginkgolid B (**2**) ein potenter und selektiver Antagonist von Glycin-Rezeptoren (GlyRs) ist.^[83, 101-102] Zudem konnte eine Wechselwirkung der Ginkgolide mit dem peripheren Benzodiazepin-Rezeptor (PBRs) gezeigt werden.^[103-107]

Neben den bereits erwähnten Targets (PAFR, GlyRs und PBRs) haben die Ginkgolide eine Vielzahl weiterer pharmakologischer Wirkungen. So konnte durch Studien gezeigt werden, dass die Ginkgolide eine Wirkung bei Beeinträchtigungen im zentralen Nervensystem, wie z. B. Ischämie, zerebrovaskuläre und traumatische Hirnverletzungen und Entzündungen, haben.^[108] Hierbei wird davon ausgegangen, dass Ginkgolid B (**2**) die post-ischämische Produktion freier Sauerstoff-Radikale einschränkt.^[109] Zudem konnte gezeigt werden, dass Ginkgolid A (**1**) und

Ginkgolid B (2) die durch Glutamat induzierte Schädigung hippocampaler und neuronaler Zellen vermindert.^[110]

1.2 Photochemie

Durch die Anregung von Bindungselektronen durch Licht entstehen nicht nur sämtliche Farben in unserer Umgebung, sie ist auch die Grundlage von photochemischen Reaktionen. Die klassische Photochemie beinhaltet die Reaktionen, welche durch Absorption von Photonen im UV-Bereich (100–400 nm), im sichtbaren Bereich (400–750 nm) oder im IR-Bereich (750–2500 nm) ausgelöst werden. Bei Photochemie mit energiereicheren Quanten haben sich die Begriffe Röntgenphotochemie und Hochenergiephotochemie etabliert. Hierbei wird für die Chemie Synchrotronstrahlung verwendet.

Photochemische Reaktionen stehen dabei immer in Konkurrenz zu photophysikalischen Photoprozessen. Die unterschiedlichen Vorgänge lassen sich dabei sehr gut mit Hilfe des Jablonski-Diagramms (Abbildung 10) erklären. Ausgehend vom Grundzustand S_0 kann ein Molekül bei Einstrahlung elektromagnetischer Wellen durch Absorption der Energie in einen energetisch höherliegenden Zustand S_n ($n > 0$) angeregt werden ($k_{Abs} \approx 10^{15} \text{ s}^{-1}$). Für die Abgabe von Energie bis hin zum Grundzustand zurück gibt es anschließend verschiedene Möglichkeiten. Die Schwingungsrelaxation (SR, $k_{SR} \approx 10^{12} \text{ s}^{-1}$) ist die Abgabe von Energie an die Umgebung in Form von Wärme (strahlungslose Desaktivierung). Hierbei wird die Energie an niedrigere Translations-, Rotations- und Schwingungszustände der umgebenden Teilchen abgegeben. Die Fluoreszenz hingegen ist eine strahlende Deaktivierung, bei der ein Photon vom niedrigsten angeregten Zustand S_n ($n = 1, 2, 3 \dots$) in den Grundzustand S_0 ($k_{Fl} \approx 10^9 \text{ s}^{-1}$) emittiert wird. Eine weitere strahlende Desaktivierung ist die Phosphoreszenz. Hierbei findet eine Lichtemission ($k_{ph} \approx 10^4\text{--}10^{-1} \text{ s}^{-1}$) ausgehend vom niedrigsten angeregten Triplett-Zustand T_1 in den Singulett-Grundzustand S_0 statt. Die sehr viel höhere Lebensdauer der Lichtemission bei der Phosphoreszenz beruht auf den eigentlich Spin-verbotenen Übergang vom Triplettzustand T_1 in den Grundzustand S_0 . Neben der Schwingungsrelaxation gibt es noch zwei weitere strahlungslose Übergänge. Zum einen gibt es strahlungslose Übergänge zwischen verschiedenen angeregten Zuständen gleicher Multiplizität (IC, internal conversion, $k_{IC} \approx 10^{12} \text{ s}^{-1}$) und zum anderen gibt es strahlungslose Übergänge zwischen angeregten Zuständen unterschiedlicher Multiplizität (ISC, intersystem crossing, $k_{ISC} \approx 10^9 \text{ s}^{-1}$). Durch Vergleich der Geschwindigkeiten der einzelnen Vorgänge ist erkennbar, dass die Abgabe eines Photons durch Fluoreszenz oder Phosphoreszenz fast ausschließlich aus dem niedrigsten angeregten Zustand S_1/T_1 erfolgt (Kasha-Regel).

Die Geschwindigkeit photochemischer Prozesse ist ebenfalls geringer als die Geschwindigkeiten der strahlungsfreien Vorgänge, und somit finden diese Vorgänge ebenfalls fast ausschließlich ausgehend von den Grundzuständen S_1/T_1 statt.

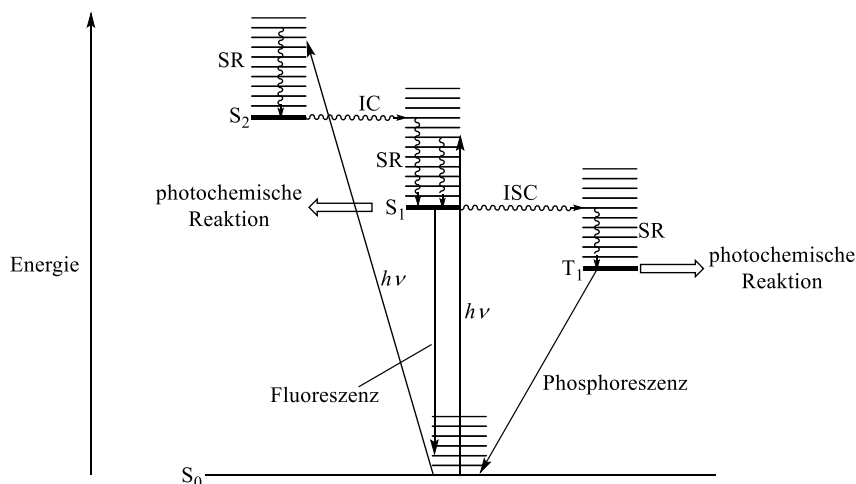


Abbildung 10: Jablonski-Diagramm.

Photochemische Reaktionen sind chemische Umsetzungen, die durch Einwirkung von Licht initiiert werden. Voraussetzung hierfür ist die Absorption von Licht durch das Edukt oder einen Photosensibilisator, welcher durch Licht angeregt wird und die aufgenommene Energie an das zu reagierende Substrat überträgt. Da die Reaktionen von angeregten Zuständen ausgehen, können Reaktionen durchgeführt werden, welche ausgehend vom Grundzustand des Moleküls nicht erlaubt sind (WOODWARD-HOFFMANN-Regeln). Dadurch ist es möglich komplexe und gespannte Systeme schnell und günstig zu synthetisieren. Die Grundlagen der Photochemie werden durch das GROTTIUS-DRAPER-Gesetz und das STARK-EINSTEIN-Gesetz beschrieben. Damit eine photochemische Reaktion stattfinden kann, muss eine chemische Substanz Licht absorbieren (GROTTIUS-DRAPER-Gesetz). Zudem kann das Photon, welches von der Substanz absorbiert wurde, nur einen einzigen Prozess (Fluoreszenz, Phosphoreszenz, photochemische Reaktion) auslösen (STARK-EINSTEIN-Gesetz). Die Anteile der jeweiligen Prozesse bei einer photochemischen Reaktion werden dabei mit der Quantenausbeute wiedergegeben.

Photochemische Reaktionen lassen sich in der Regel sehr gut und unkompliziert durchführen. Zu Beginn ist es wichtig zu wissen, welche Wellenlänge gebraucht wird, um das Edukt elektronisch anzuregen. Dies kann entweder mittels Literaturrecherche ermittelt werden oder durch Aufnahme eines UV-VIS-Spektrums. Die Lichtquelle muss eine ausreichende Leistung haben und je nach Lichtquelle ist es sinnvoll, nicht benötigte Wellenlängen heraus zu filtern, um Nebenreaktionen auszuschließen. Zudem muss das verwendete Lösungsmittel transparent sein für die entsprechende Wellenlänge (außer das Lösungsmittel fungiert als Triplett-Sensibilisator) und es darf nicht als Quencher wirken. Da Sauerstoff auch elektronisch leicht angeregt werden kann, werden photochemische Reaktionen meist unter Inertgas-Bedingungen in entgastem Lösungsmitteln durchgeführt. Da die Eindringtiefe elektromagnetischer Wellen im UV-Bereich

sehr gering ist (wenige mm, LAMBERT-BEERSches-Gesetz) ist zudem auf eine gute Durchmischung der Reaktionslösung zu achten. Außerdem ist die Glaswahl sehr wichtig, da z. B. das laborübliche Borosilikat-Glas nur für Licht mit einer Wellenlänge $\lambda > 300$ nm transparent ist.

Photochemische Umsetzungen besitzen heute in der organischen Synthese einen sehr hohen Stellenwert, da mit Hilfe dieser Reaktionen Strukturen aufgebaut werden können, die auf dem thermischen Weg sehr kompliziert oder unmöglich sind. HOFFMANN hat 2008 ein Review über photochemische Schlüsselschritte in der organischen Synthese publiziert und BACH und HEHN publizierten 2011 ein Review über photochemische Schlüsselschritte bei Totalsynthesen von Naturstoffen.^[111-112] Auch in unserem Alltag und in der Natur sind photochemische Prozesse allgegenwärtig. Essentiell für das Leben auf der Erde ist die Photosynthese, bei der energiereiche Biomoleküle aus energieärmeren Stoffen mit Hilfe von Lichtenergie aufgebaut werden. Auch das Sehen mit dem menschlichen Auge basiert auf einem photochemischen Vorgang, und zwar auf der *cis-trans*-Isomerisierung von Retinal. Ein weiteres Beispiel ist die Bildung von Vitamin D beim Menschen durch Sonnenlicht.

1.2.1 *Meta*-Photocycloaddition

Die *meta*-Photocycloaddition ([3 + 2]-Photocycloaddition) wurde erstmals 1966 unabhängig voneinander von WILZBACH und KAPLAN^[113] beziehungsweise von BRYCE-SMITH, GILBERT und ORGER^[114] publiziert. Ein sehr umfangreicher Übersichtsartikel über die *meta*-Photocycloaddition wurde 1993 von CORNELISSE veröffentlicht.^[115] Einfachstes Beispiel für eine *meta*-Photocycloaddition ist die Umsetzung von Benzol mit Ethen zum Tricyclus **68** (Abbildung 11). Zunächst wird Benzol (**63**) angeregt ($\lambda = 254$ nm) und anschließend entsteht mit Ethen der Exciplex **65**. Die beiden neuen C–C-Einfachbindungen werden dabei konzertiert gebildet. Der weitere Mechanismus ist nicht komplett aufgeklärt. Zum einen kann die Bildung des Tricyclus über die Spezies **66** erklärt werden, bei der der Brückenkopf-Kohlenstoff leicht positiv polarisiert ist und die beiden allylischen Kohlenstoffe negativ geladen sind. Zum anderen kann aber auch die Bildung des Tricyclus **68** mit Hilfe des Biradikals **67** erklärt werden. Beide Möglichkeiten erklären dabei die Regioselektivität bei unsymmetrischen Arenen.

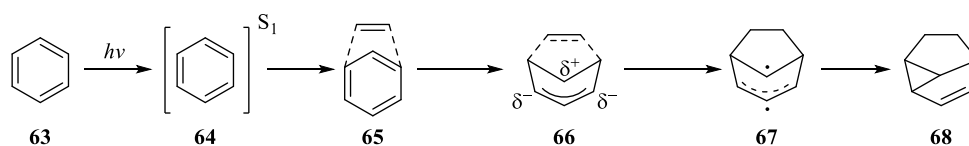


Abbildung 11: *Meta*-Photocycloaddition von Benzol und Ethen.^[116]

Bei der *meta*-Photocycloaddition werden insgesamt drei neue C–C-Einfachbindungen gebildet und je nach Startmaterial werden bis zu sechs neue Stereozentren selektiv aufgebaut. Durch substituierte Arene und komplexere Olefine ist dabei eine sehr große Anzahl unterschiedlichster Substanzen darstellbar.

Das Produkt der *meta*-Photocycloaddition wird durch zwei wichtige Faktoren bezüglich der Regioselektivität beeinflusst. Der erste Faktor ist das Substitutionsmuster am Aren (Abbildung 12). Die Selektivität kann dabei gut mit Hilfe des Intermediats **66** (Abbildung 11) erklärt werden. Elektronenschiebende Substituenten führen zu einer 2,6-Addition des Alkens, was zu einem positiv polarisierten Brückenkopf-C-Atom führt. Elektronenziehende Substituenten hingegen führen zu einer 2,4-Addition und liefern ein negativ polarisiertes Brückenkopf-C-Atom.

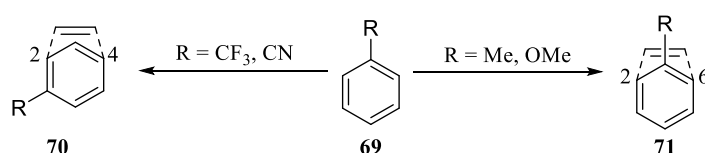


Abbildung 12: Regioselektivität durch elektronenziehende und -schiebende Substituenten.

Der zweite Faktor für die Regioselektivität hat seine Ursache im letzten Schritt der Reaktion. Die Rekombination des Biradikals **67** (Abbildung 11) im letzten Schritt führt zu zwei Regioisomeren, sobald ein Olefin mit unterschiedlichen Substituenten eingesetzt wird oder der Aromat weitere Substituenten hat.

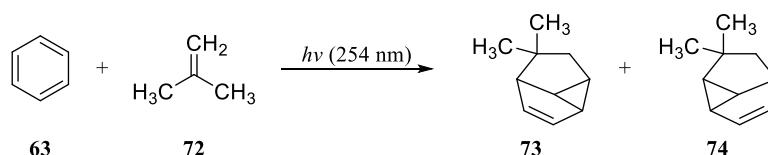


Abbildung 13: Entstehung von Regioisomeren bei Verwendung von Olefinen mit unterschiedlichen Substituenten.^[117]

Sobald das Olefin einen Substituenten trägt, gibt es auch stereoselektive Aspekte bei der *meta*-Photocycloaddition. Die Addition von *cis*-Olefinen an den Aromaten kann nämlich entweder vom *endo*- oder *exo*-Exciplex erfolgen. Bei der Photocycloaddition von Anisol (**75**) und Cyclopenten (**76**) entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt **77** (Abbildung 14).^[118] Diese Stereoselektivität kann mit Hilfe der sekundären Orbitalwechselwirkungen analog der DIELS-ALDER-Reaktion erklärt werden (Abbildung 14).^[119]

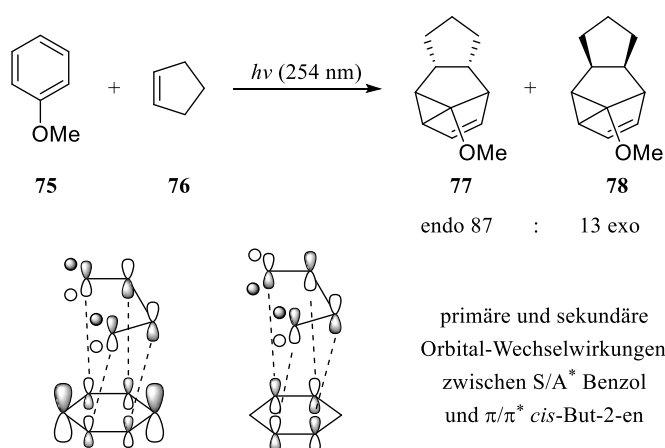


Abbildung 14: *Endo*-Selektivität bei *meta*-Photocycloaddition von Anisole (75) und Cyclopenten (76).^[119]

Die intramolekulare *meta*-Photocycloaddition ist für Totalsynthesen von Naturstoffen wesentlich interessanter als die intermolekulare Photocycloaddition. Bei den intramolekularen Photoreaktionen spielen für die Stereoselektivität noch andere Faktoren eine Rolle, sodass die oben erwähnte *endo*-Selektivität meist nicht vorhanden ist. Die erste intramolekulare *meta*-Photocycloaddition wurde 1969 von MORRISON und FERREE durch Bestrahlung von 6-Phenylhex-2-en publiziert.^[120] Die intramolekulare Variante verläuft dann vielversprechend, wenn zwischen dem Aromaten und dem Olefin drei Atome liegen. Sobald vier Atome zwischen dem Aromat und dem Olefin liegen, sinkt die Quantenausbeute bis auf wenige Ausnahmen drastisch.^[121]

Bei der intramolekularen Addition kann eine 2,6-Addition (**80**) oder eine 1,3-Addition (**81/82**) stattfinden (Abbildung 15).^[122] In der Regel findet die 1,3-Addition statt, sobald ein elektronenschiebender Substituent in *ortho*-Position am Aromaten ist. Zudem fördert ein *cis*-Alken die 1,3-Addition aufgrund sterischer Hinderungen.

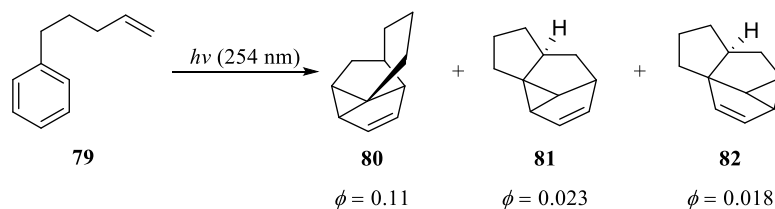


Abbildung 15: Mögliche Produkte bei der intramolekularen *meta*-Photocycloaddition.

Wie in Abbildung 15 bereits erkennbar, liefern intramolekulare 1,3-Additionen zwei verschiedene Isomere, zum einen das angulare System **85** und zum anderen das lineare System **84** (Abbildung 16).^[123] Vor einer Synthese ist es möglich, zunächst durch Berechnungen die Verteilung zwischen dem linearen und dem angularen System ungefähr zu bestimmen. Sind keine

Substituenten vorhanden, so sind die linearen Isomere etwas stabiler.^[121] Es gibt aber auch Beispiele, bei denen das angulare System das stabilere Isomer ist.^[124]

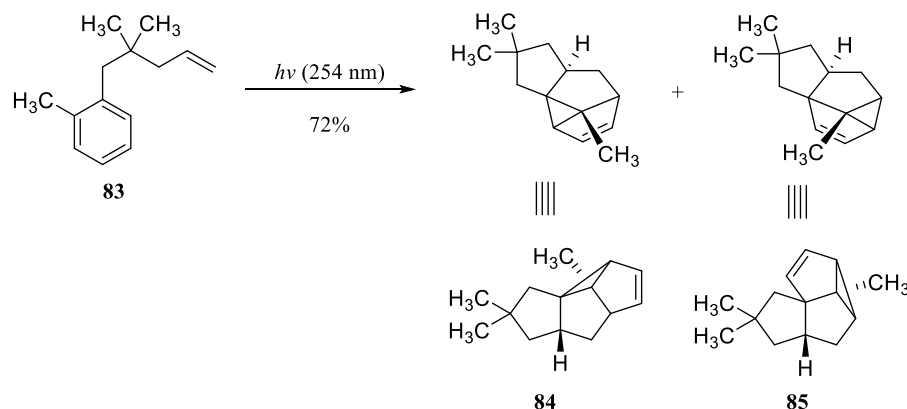


Abbildung 16: Bildung des linearen und angularen Isomers bei der 1,3-Addition bei der *meta*-Photocycloaddition.^[123]

Die erste Totalsynthese eines Naturstoffes mit einer *meta*-Photocycloaddition als Schlüsselschritt publizierten 1981 WENDER und HOWBERT (Abbildung 17).^[125] Mit der Totalsynthese von α -Cedren (**91**) rückte die *meta*-Photocycloaddition auch in den Fokus weiterer Forschungsgruppen. Ausgehend von dem Chlorkresol **86** und dem Keton **87** konnte in einer zweistufigen Synthese das Edukt **88** für die *meta*-Photocycloaddition dargestellt werden. Durch Bestrahlung mit einer 450 W Hanovia-Lampe mit einem Vycor-Filter wurden dann die beiden Isomere **89a** und **89b** gebildet. Durch selektive Bromierung und Öffnung der Cyclopropanbindung und anschließender Dehalogenierung von 10 α - und 10 β -Bromcedren-11-on mit Tributylstannan konnten aus den beiden Isomeren **89a** und **89b** das Keton **90** gebildet werden. Sobald das Vinylcyclopropansystem hingegen mit HCl/Aceton (4 M) geöffnet wird, entsteht sowohl das Keton **90** als auch das entsprechende Δ^9 -Isomer. Durch anschließende WOLFF-KISHNER-Reduktion wurde das Sesquiterpen α -Cedren (**91**) in nur sechs Stufen erhalten.

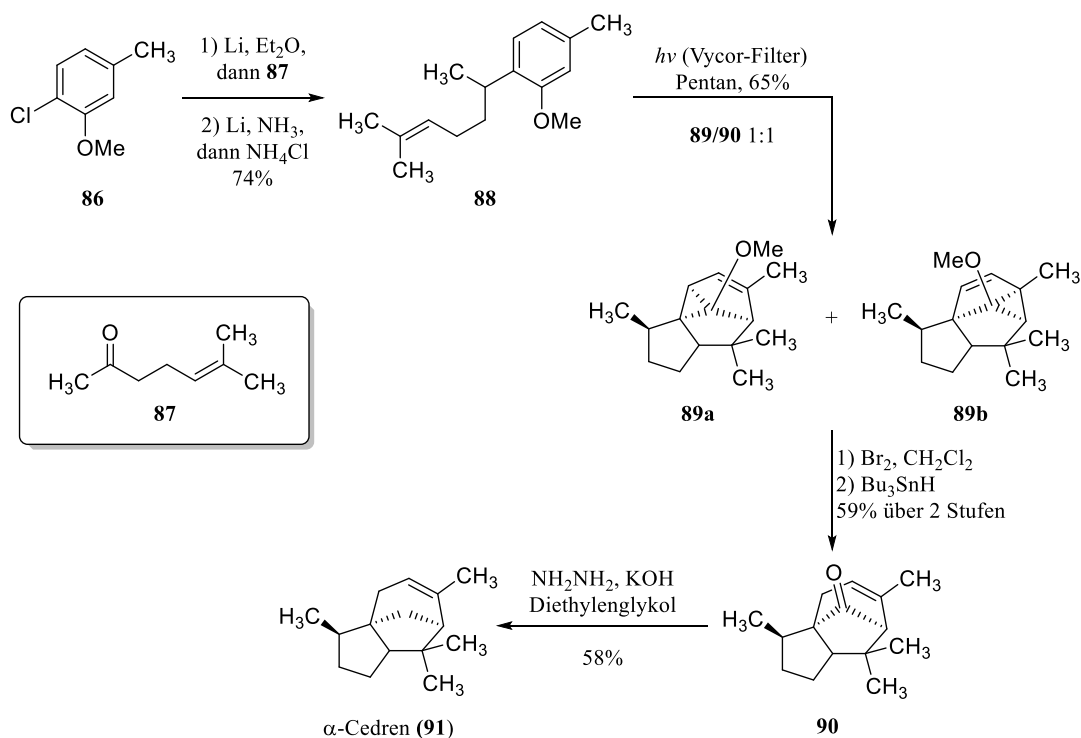


Abbildung 17: Totalsynthese von α -Cedren (92) durch WENDER und HOWBERT.^[125]

Eine weitere Anwendung der *meta*-Photocycloaddition bei der Totalsynthese von Naturstoffen ist die Synthese von Penifulvin A, B (97) und C durch GAICH und MULZER (Abbildung 18).^[126-127] Der Precursor 92 für die Photocycloaddition wurde zunächst ausgehend von 5-Brom-2-methyl-2-penten in vier Stufen selektiv hergestellt. Durch Bestrahlung mit einer Mitteldruck-Quecksilberlampe wurden dann das lineare Photoprodukt 93 und das gewünschte angulare Photoprodukt 94 in einer Ausbeute von 64% und einem Verhältnis von 1:2 erhalten. Das angulare Produkt 94 konnte säulenchromatographisch vom linearen Produkt 93 getrennt werden. Unter BIRCH-Bedingungen wurde der Cyclopropanring geöffnet und anschließend wurde der Alkohol mit IBX zum Aldehyd oxidiert und durch eine PINNICK-Oxidation wurde die Carbonsäure 95 erhalten. Durch eine ozonolytische Spaltung mit reduktiver Aufarbeitung mit Thioharnstoff entsteht zunächst intermediär der Dialdehyd. Die freie Carbonsäure greift anschließend aber nukleophil am Aldehyd an und dessen Sauerstoff wiederum greift die zweite Aldehydgruppe an, sodass das Lactol 96 erhalten wurde. Durch Oxidation mit PDC wurde das Lactol 96 in das Lacton überführt und durch Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit HF/Pyridin wurde der Naturstoff Penifulvin B (97) erhalten. Penifulvin C ist das C-5-Epimer von Penifulvin B (97) und konnte durch die analoge Synthese durch Verwendung des *Z*-Isomers statt dem *E*-Isomers 92 hergestellt werden.^[127] Penifulvin A hingegen hat an der 5-Position zwei Methylgruppen und konnte

ausgehend von *o*-Tolylessigsäure in fünf Stufen (racemisch) beziehungsweise acht Stufen (enantiomerenrein) synthetisiert werden.^[126]

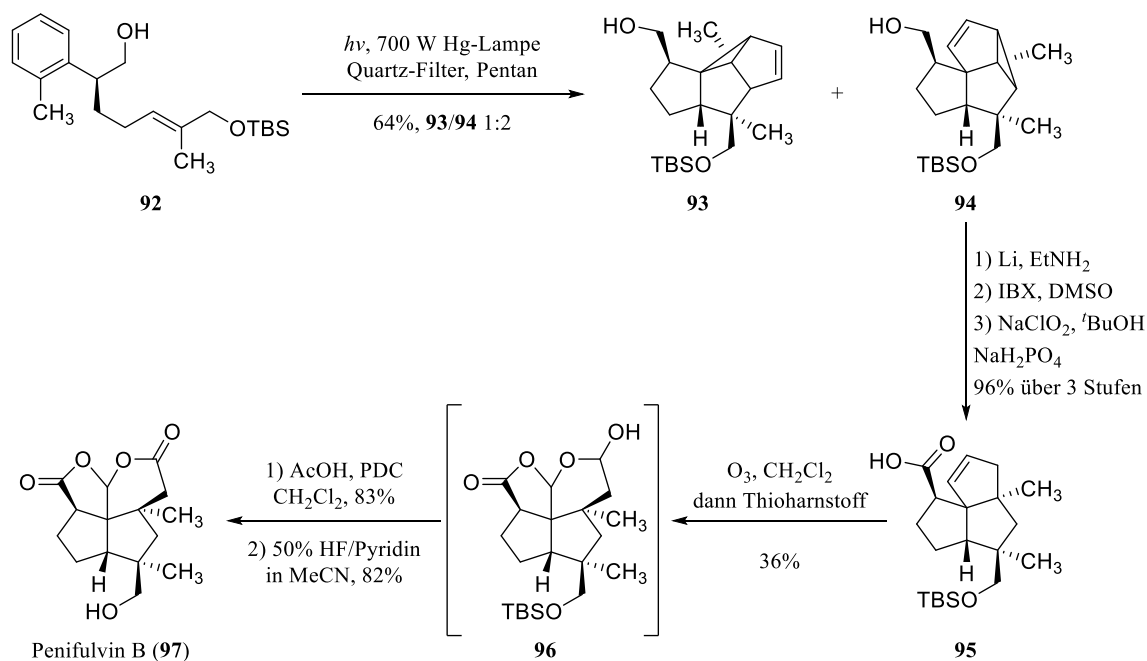


Abbildung 18: Totalsynthese von Penifulvin B durch GAICH und MULZER.^[127]

1.2.2 [2 + 2]-Photocycloaddition

Die [2 + 2]-Photocycloaddition ist die wohl am häufigsten verwendete Photoreaktion bei der Totalsynthese von Naturstoffen. Die dabei entstehenden Cyclobutan-Ringsysteme sind in vielen Naturstoffen enthalten. Zudem kann der Cyclobutan-Ring nach der Photocycloaddition auch durch weitere Reaktionen funktionalisiert beziehungsweise gespalten werden, um so komplexe Strukturen aufbauen zu können. Die erste [2 + 2]-Photocycloaddition wurde 1908 von CIAMICIAN und SILBER beobachtet.^[128] Dabei konnte festgestellt werden, dass Carvon (**96**) unter Einfluss der „italienischen Sonne“ zum Campher-Derivat **97** umgesetzt wird (Abbildung 19).

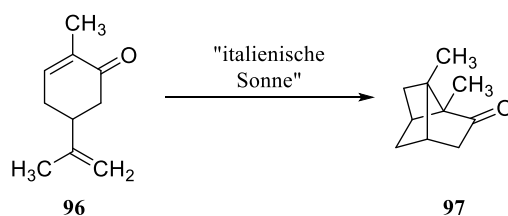


Abbildung 19: Erste beobachtete [2 + 2]-Photocycloaddition.^[128]

Bei der Durchführung einer [2 + 2]-Photocycloaddition gibt es drei verschiedene Wege. Die häufigsten verwendeten Substrate sind α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (oftmals cyclische Verbindungen), welche durch photochemische Anregung über einen kurzlebigen Singulettzustand in den recht stabilen $\pi\pi^*$ -Triplettzustand gelangen. Ausgehend von diesem Triplettzustand kommt es dann zur Bildung der ersten C–C-Einfachbindung, anschließend entsteht das Cyclobutan über einen Ringschluss. Das Erreichen des Triplett-Zustandes kann aber auch durch Triplett-Sensibilisatoren erreicht werden. Typische Sensibilisatoren sind Aceton, Benzophenon oder Acetophenon. Dadurch können auch Olefine mit geringer Triplettenergie (Diene, Styrole) angeregt werden. Die dritte Möglichkeit ist die Verwendung von Kupfersalzen als Katalysator. Durch Anregung der Charge-Transfer-Bande ($\lambda \approx 250$ nm) ist ebenfalls eine [2 + 2]-Photocycloaddition möglich. Diese Möglichkeit wird aber in der Regel nur bei 1,6-Dienen eingesetzt. Ähnlich wie bei der *meta*-Photocycloaddition gibt es auch bei der [2 + 2]-Photocycloaddition Grenzen bei der intermolekularen Variante bezüglich der Stereo- und Regioselektivität. Werden z. B. substituierte Olefine eingesetzt, können verschiedene Isomere entstehen („head to head“ oder „head to tail“).

Wie bereits erwähnt, ist in vielen Naturstoffen eine Cyclobutan-Einheit enthalten und dementsprechend kommt die [2 + 2]-Photocycloaddition sehr häufig bei Totalsynthesen vor. So wurde z. B. bei dem Naturstoff (\pm)-Punctaporonin (**102**) mit Hilfe dieser Photocycloaddition der Cyclobutanring durch Bestrahlung des α,β -ungesättigten Lactons **99** erhalten (Abbildung 20).^[129]

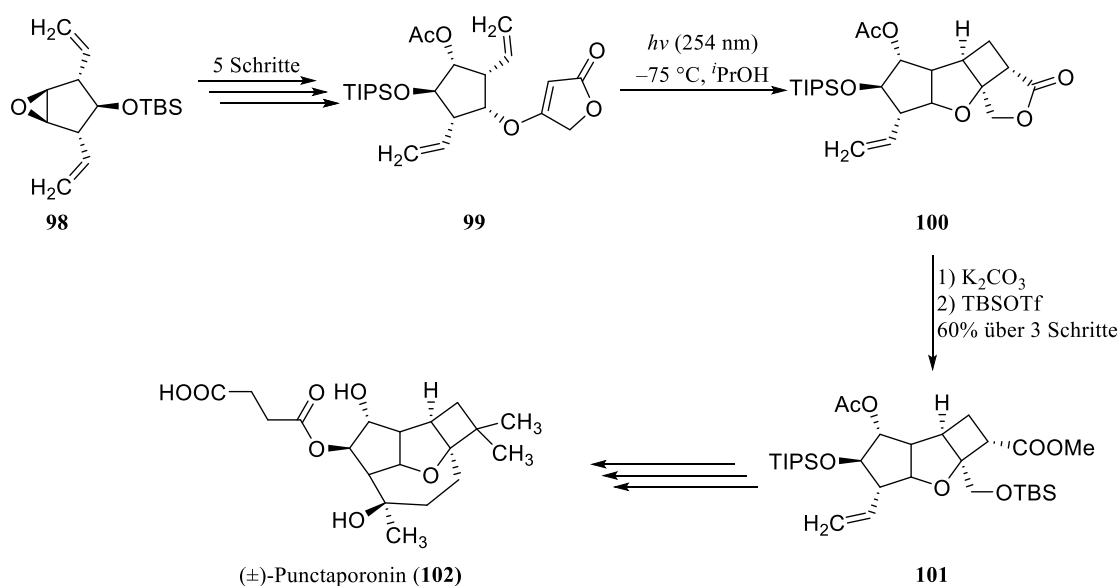


Abbildung 20: Verwendung der [2 + 2]-Photocycloaddition bei der Synthese von (\pm)-Punctaporonin (**102**).^[129]

Ein weiteres Beispiel ist die Synthese von (+)-Lactiflorin (**105**, Abbildung 21). Auch hier wird ausgehend von dem α,β -ungesättigten Lacton **103** der Tricyclus **104** mit der Cyclobutan-Einheit erhalten. Bei beiden Synthesen werden die Cyclobutan-Einheiten sehr früh aufgebaut und bleiben in den anschließenden Reaktionen unversehrt.^[130]

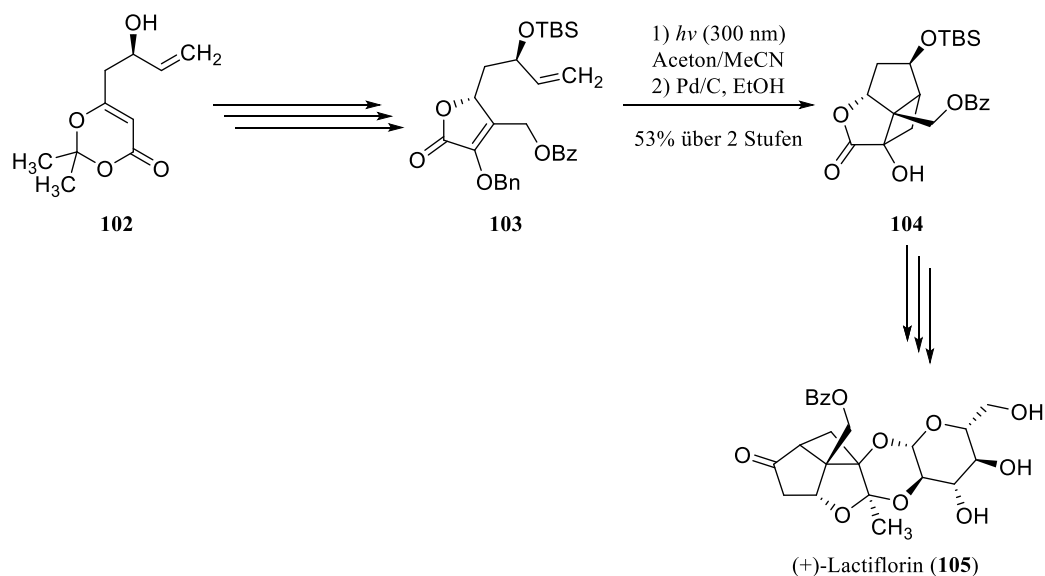


Abbildung 21: Verwendung der [2 + 2]-Photocycloaddition bei der Synthese von (+)-Lactiflorin.^[130]

Wie bereits erwähnt, werden aber auch in vielen Totalsynthesen Cyclobutane durch eine [2 + 2]-Photocycloaddition aufgebaut, um diese dann für weitere Funktionalisierungen wieder zu verwenden. Ein Beispiel hierfür ist die Totalsynthese von Bilobalid (**6**) von CRIMMINS *et al.* (siehe 1.1.3.2).^[65] Dort wurde zunächst das Cyclobutan-Derivat in ein Cyclobutanon überführt und anschließend mittels BAEYER-VILLIGER-Oxidation in ein Lacton überführt. Diese Totalsynthese stellte auch die Grundlage für die Totalsynthese von Ginkgolid B (**2**) durch CRIMMINS *et al.* dar.^[68] Ausgehend von 3-Furaldehyd (**50**) wurde zunächst in acht Stufen das α,β -ungesättigte Keton **106** hergestellt. Durch eine intramolekulare [2 + 2]-Photocycloaddition wurde dann der Tetracyclus **107** stereoselektiv mit quantitativer Ausbeute synthetisiert. Der Cyclobutan-Ring wurde anschließend im Laufe der Synthese unter sauren Bedingungen geöffnet, wodurch eine weitere notwendige Hydroxy-Gruppe eingeführt wurde. Durch diesen Schlüsselschritt gelang es CRIMMINS *et al.* schließlich Ginkgolid B (**2**) in insgesamt 25 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2.5% zu synthetisieren.

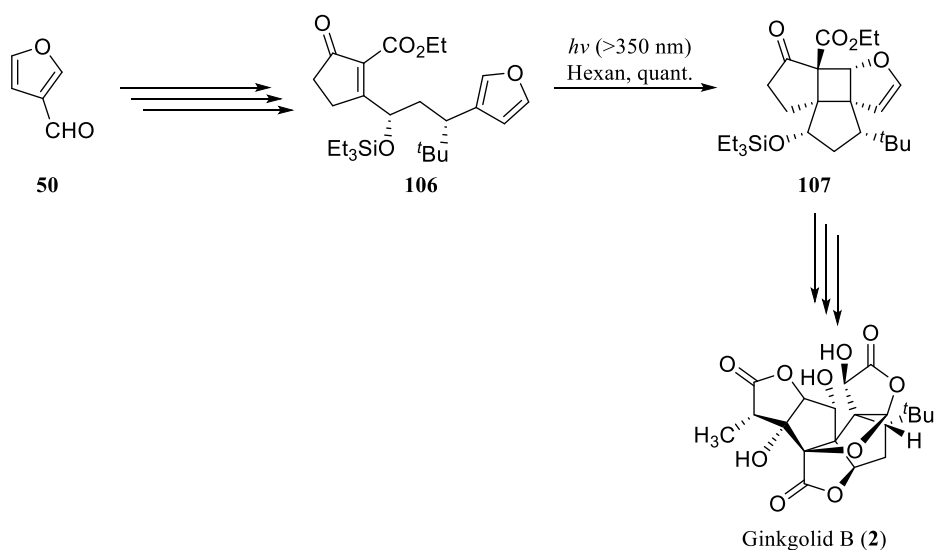


Abbildung 22: Verwendung der [2 + 2]-Photocycloaddition bei der Synthese von Ginkgolid B (**2**).

Ein weiteres Beispiel für eine Totalsynthese von einem Naturstoff, bei der der Cyclobutanring für weitere Funktionalisierungen verwendet wurde, ist die Synthese von Meloscin (**112**, Abbildung 23).^[131] Ausgehend von dem Chinolon **108** und dem aktivierten Olefin **109** wurde in einer intermolekularen [2 + 2]-Photocycloaddition das Cyclobutansystem **110** synthetisiert. Durch Abspaltung der TMS-Gruppe und anschließender *Retro*-Benzilsäure-Umlagerung entsteht das Enol **111**, aus welchem dann der Naturstoff Meloscin (**112**) in weiteren Schritten synthetisiert werden konnte.

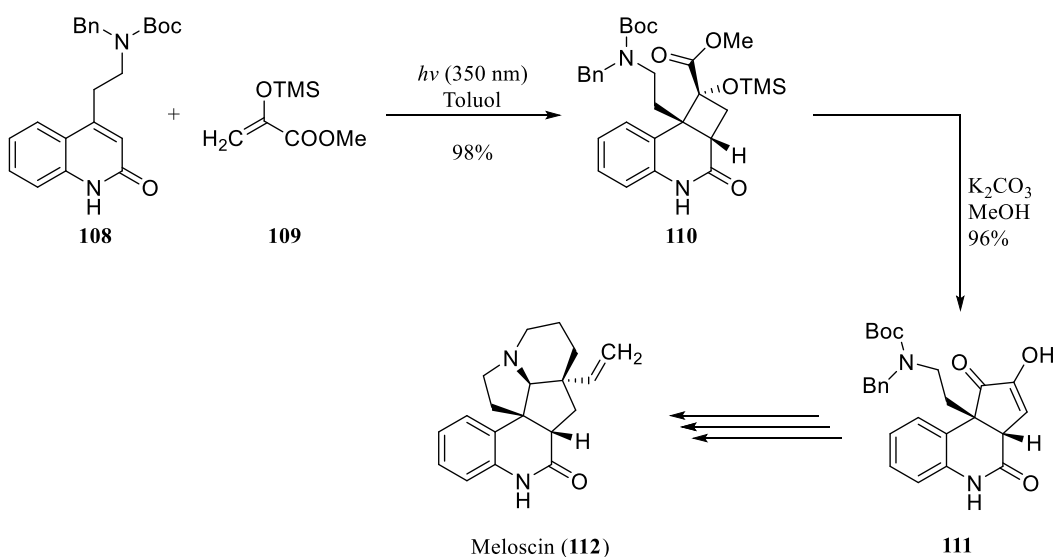


Abbildung 23: Verwendung der [2 + 2]-Photocycloaddition bei der Synthese von Meloscin (**112**).^[131]

1.2.3 PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion

Die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion ist der [2 + 2]-Photocycloaddition sehr ähnlich, allerdings werden hierbei ein Olefin und ein Keton/Aldehyd photochemisch zu einem Oxetan umgesetzt. Die erste Reaktion dieser Art wurde 1909 durch Bestrahlung von Benzaldehyd (**113**) und Isopenten (**114**) von PATERNÒ und CHIEFFI publiziert (Abbildung 24).^[132] Nach mehr als 40 Jahren nach dieser Publikation untersuchten BÜCHI *et al.* erneut die Reaktion und führte weitere Versuche durch.^[133]

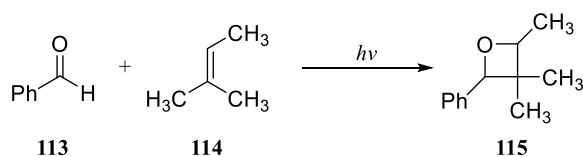


Abbildung 24: Durchgeführte Photoreaktion von PATERNÒ.^[132]

Der Mechanismus der PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion ist dem Mechanismus der [2 + 2]-Photocycloaddition sehr ähnlich. Die Carbonyl-Komponente wird zunächst angeregt und ausgehend vom angeregten Triplett-Zustand findet anschließend die Photocycloaddition mit dem Olefin statt. Dabei entsteht ein 1,4-Biradikal im Triplettzustand. Dieses Biradikal muss mittels ISC (intersystem crossing, siehe 1.2) in den Singulett-Zustand übergehen, bevor es zum Oxetan rekombinieren kann. Aufgrund dieser Tatsache konnte auch gezeigt werden, dass der Verlauf nicht konzertiert ist. Die Existenz des Biradikals wurde z. B. durch Picosekunden-Spektroskopie bewiesen.^[134] Aus diesem Grund hat die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion neben der geringen Regioselektivität auch eine geringe Stereoselektivität, weshalb diese Synthese eine eher geringe technische Bedeutung hat. Die Regio- und Stereoselektivitäten sind dabei sehr abhängig vom Charakter des Eduktes.

Dennoch findet die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion bei Totalsynthesen von Naturstoffen häufig als Schlüsselschritt Anwendung. So konnte durch eine intermolekulare Reaktion ausgehend von 3,4-Dimethylfuran (**116**) und dem Aldehyd **117** das Oxetan **118** racemisch in einer guten Ausbeute hergestellt werden. Durch Öffnung des Oxetans und weiteren Umsetzungen konnte so der Naturstoff (+)-Asteltoxin (**119**) synthetisiert werden (Abbildung 25).^[135-136]

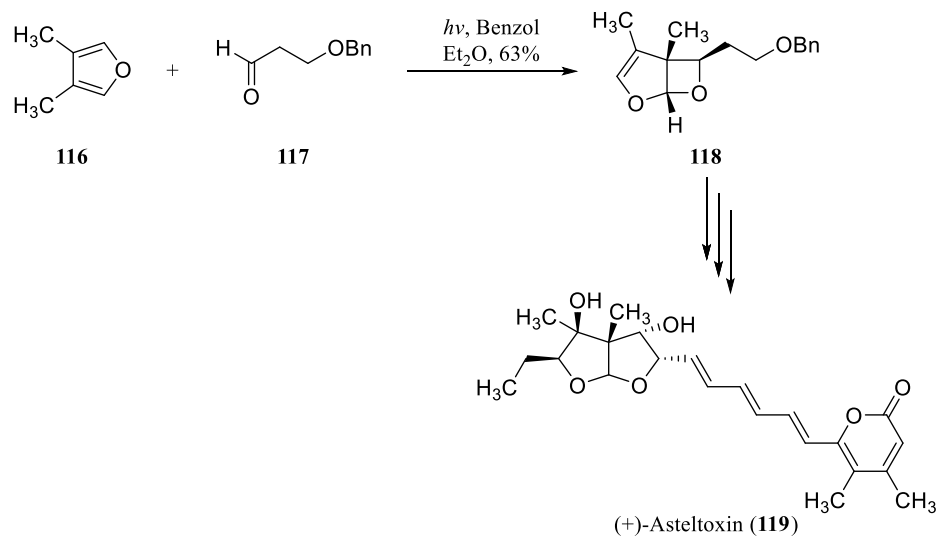


Abbildung 25: Verwendung der PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion bei der Totalsynthese von (+)-Asteltoxin.^[135-136]

Ein Beispiel für die intramolekulare Variante ist die Totalsynthese von (–)-Isocomen durch RAWAL *et al.* (Abbildung 26).^[137-138] Ausgehend von dem Ester **120** wurde zunächst das Norbornen-Derivat **121** hergestellt, welches dann durch Bestrahlung in das Oxetan **122** überführt wurde. Der Oxetanring wird anschließend zum Alkohol geöffnet und durch eine SWERN-Oxidation wurde das Keton **123** erhalten, welches mit Lithiumdi-*tert*-butyldiphenylid (LDBB) reaktiv zum Bicyclus **124** geöffnet werden konnte. Durch weitere Schritte konnte dann das Sesquiterpen (–)-Isocomen (**125**) synthetisiert werden.

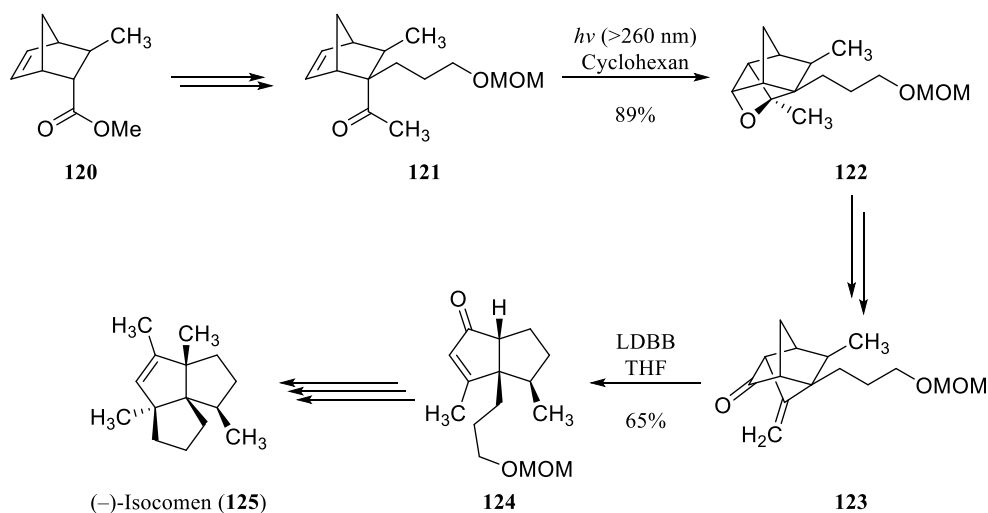


Abbildung 26: Verwendung der PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion bei der Totalsynthese von (–)-Isocomen.^[137-138]

2. Zielsetzung

Ziel dieser Forschungsarbeit war die Entwicklung einer neuen Totalsynthese für Bilobalid (**6**) oder für Derivate (Wege A, B, D–F, Abbildung 27) bzw. die Totalsynthese von COREY und SU^[59, 63] (siehe 1.1.3.1, Weg C) zu modifizieren. Die bisher publizierten Totalsynthesen von Bilobalid (**6**) durch COREY und SU^[59, 63] und CRIMMINS *et al.*^[65-66] sind mit 22 Stufen bzw. 17 Stufen sehr lang und die Gesamtausbeuten sind zudem recht gering. Aufgrund der interessanten Eigenschaften der Inhaltsstoffe des Ginkgo-Baumes ist für Bilobalid (**6**) auch ein Einsatz als Pflanzenschutzmittel denkbar, hierfür ist aber ein einfacherer und schnellerer Zugang notwendig.

Sobald Bilobalid (**6**) in sein Grundgerüst zerlegt wird, ist erkennbar, dass am zentralen Cyclopentanring an den zwei benachbarten Kohlenstoff-Atomen jeweils eine C₁- und eine C₂-Einheit sitzt. Die beiden C₁-Einheiten besitzen dabei wie die beiden C₂-Einheiten zueinander eine *syn*-Konfiguration. Diese Anordnung ist bei den retrosynthetischen Überlegungen sehr wichtig.

Die erste Möglichkeit (Weg A, siehe 3.1) beinhaltet als Schlüsselschritt eine *meta*-Photocycloaddition vom Aromaten **127** zu dem Vinylcyclopropanssystem **126**. Mit Hilfe dieser Photoreaktion ist es möglich innerhalb von nur einer Reaktion drei neue C–C- σ -Bindungen zu bilden und bis zu sechs Stereozentren, abhängig vom Ausgangsmaterial, selektiv aufzubauen. Durch diese Reaktion hätten die notwendigen C₁- und C₂-Einheiten bereits die richtige Konfiguration für die Synthese von Bilobalid (**6**). Mit der *meta*-Photocycloaddition konnten bereits ähnliche Naturstoffe wie die Penifulvine (siehe 1.2.1) hergestellt werden.^[126-127]

Bei der zweiten Möglichkeit soll Bilobalid (**6**) ausgehend von dem Tricyclus **128** hergestellt werden, welcher in einer [2 + 2]-Photocycloaddition ausgehend vom Allenether **129** synthetisiert werden soll (Weg B, siehe 3.2). Durch Ozonolyse und regioselektiver BAEYER-VILLIGER-Oxidation könnte so Lactonring C aufgebaut werden. Hierbei soll zunächst anhand einer Modellverbindung getestet werden, ob die Route so erfolgreich durchgeführt werden kann. Bei der Modellverbindung fehlt eine Kohlenstoffeinheit, um am Ende den Lactonring A aufbauen zu können. Bei einer erfolgreichen Synthese der Modellverbindung könnte anschließend mit einem modifizierten Startmaterial Bilobalid (**6**) synthetisiert werden.

Die dritte Syntheseroute ist eine Modifizierung der Totalsynthese von COREY und SU.^[59, 63] Ausgehend vom Bilacton **131** soll in einer Annelierungsreaktion der Tricyclus **130** synthetisiert

werden (Weg C, siehe 3.3). Durch Öffnung der Lactone und weiteren Umsetzungen wäre es möglich auf eine Zwischenstufe der Totalsynthese von COREY und SU zu gelangen.

Eine weitere Möglichkeit für die Totalsynthese von Bilobalid (**6**) ist die Titan-induzierte radikalische Cyclisierung mit anschließender Lactonisierung von dem Alkin **133** zu dem Tricyclus **132** (Weg D, siehe 3.4).

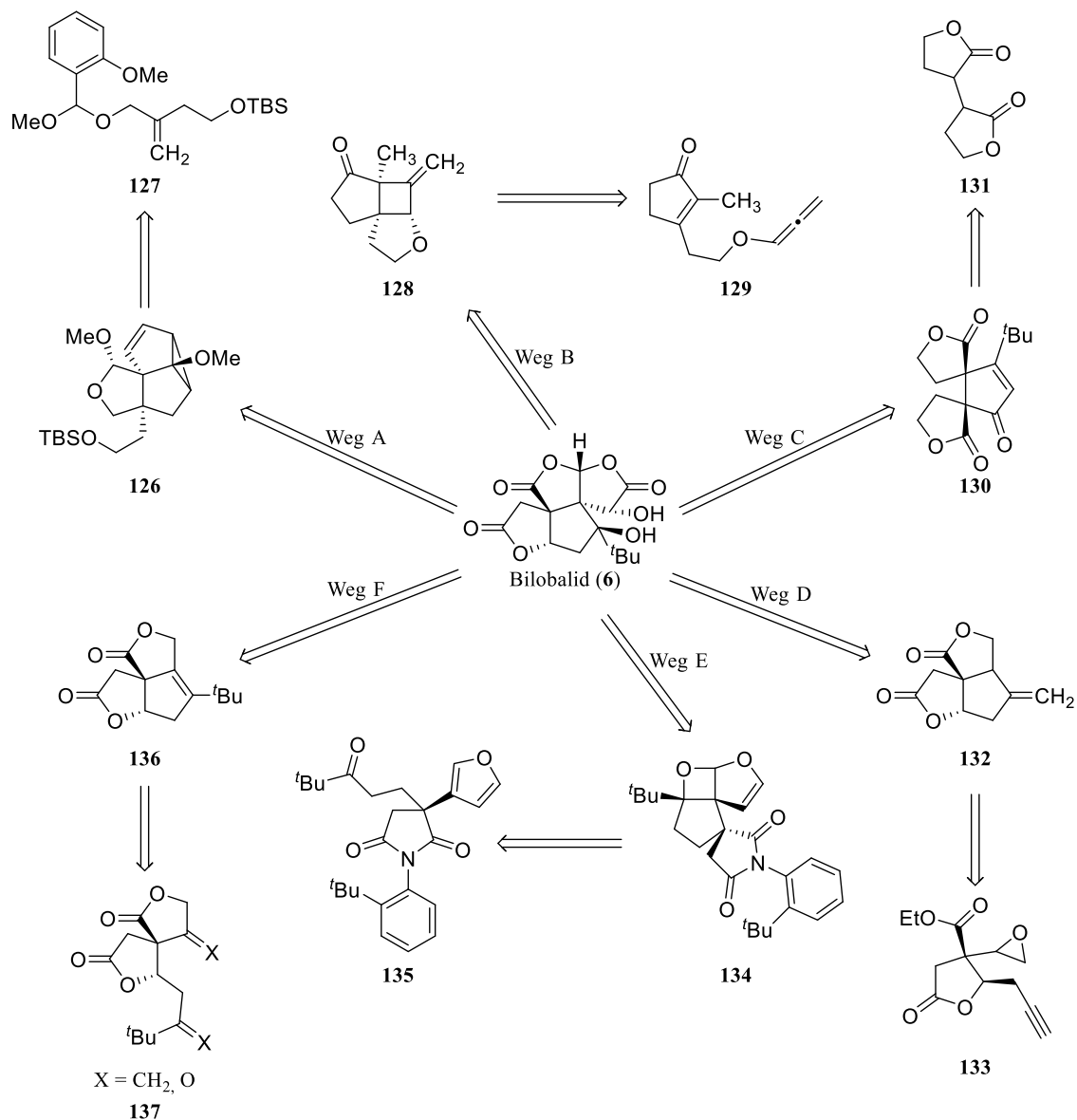


Abbildung 27: Retrosynthesen von Bilobalid (**6**).

Neben der *meta*-Photocycloaddition und der [2 + 2]-Photocycloaddition ist die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion ebenfalls als photochemischer Schlüsselschritt denkbar. Ausgehend von dem Maleimid **135** soll so das Acetal **134** synthetisiert werden (Weg E, siehe 3.5). Durch

Öffnung des Maleimids zur Disäure und Öffnung des Acetals und anschließender Cyclisierung könnten so die Ringe B, C und D gebildet werden.

Die letzte getestete Möglichkeit für die Totalsynthese von Bilobalid (**6**) ist die Synthese des Tricyclus **136** ausgehend von dem Bicyclus **137** entweder durch eine MCMURRY-Kupplung ($X = O$) oder durch eine Ringschlussmetathese ($X = CH_2$, Weg F, siehe 3.6).

3. Allgemeiner Teil

3.1 Weg A: *meta*-Photocycloaddition

3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

Der Schlüsselschritt bei der ersten Syntheseroute ist die *meta*-Photocycloaddition. Mit Hilfe dieser Reaktion soll ausgehend von dem Acetal **143/127** durch Bestrahlung im UV-Bereich der Tetracyclus **142/126** gebildet werden (Abbildung 28). Das Edukt **143/127** für die *meta*-Photocycloaddition soll dabei ausgehend von dem einfach geschützten Diol **144/145** und dem Aromaten **146** hergestellt werden.

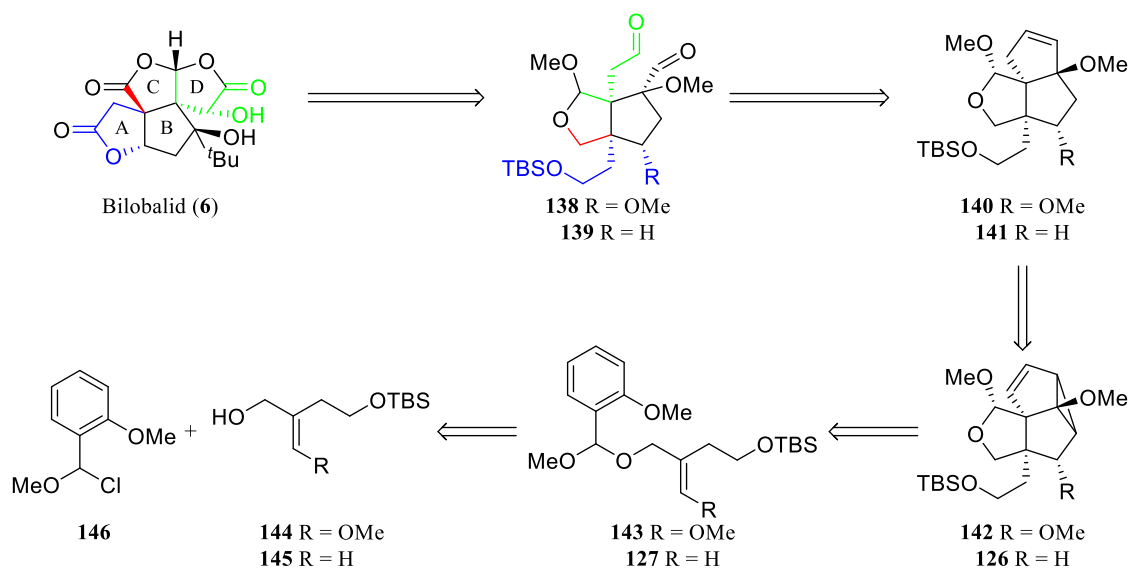


Abbildung 28: Retrosynthese von Bilobalid (6) mit *meta*-Photocycloaddition als Schlüsselschritt.

Bei dem Produkt **142/126** der *meta*-Photocycloaddition ist die Doppelbindung noch nicht an der benötigten Position, sodass zunächst ausgehend von dem Vinylcyclopropansystem **142/126** der Tricyclus **140/141** hergestellt werden muss. Im Anschluss soll durch oxidative Spaltung der Dialdehyd **138/139** erhalten werden. Hierbei sind die einzelnen Einheiten farbig dargestellt, um die weiteren Transformationen einfacher erklären zu können. Aus den blauen Struktureinheiten soll Lactonring A gebildet werden. Aus diesem Grund ist es vorteilhaft, wenn bereits eine Sauerstoff-Funktionalisierung an dem Kohlenstoff-Atom vorhanden ist. Die grüne C₁-Einheit und

die grüne C₂-Einheit sollen Lactonring D ergeben und die rote C₁- und die grüne C₁-Einheit sollen Lactonring C ergeben.

3.1.2 Synthese des Enolethers 144

Ausgehend von γ -Butyrolacton (**147**) und Ethylformiat (**148**) wurde zunächst mit Natriumhydrid das Natriumsalz **149** in sehr guter Ausbeute synthetisiert (Abbildung 29).^[139] Durch Umsetzung mit Dimethylsulfat konnte zum einen der Methylenolether **150** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.^[140] Zum anderen wurde durch Umsetzung mit TBSCl der Silylenolether **151** erhalten.

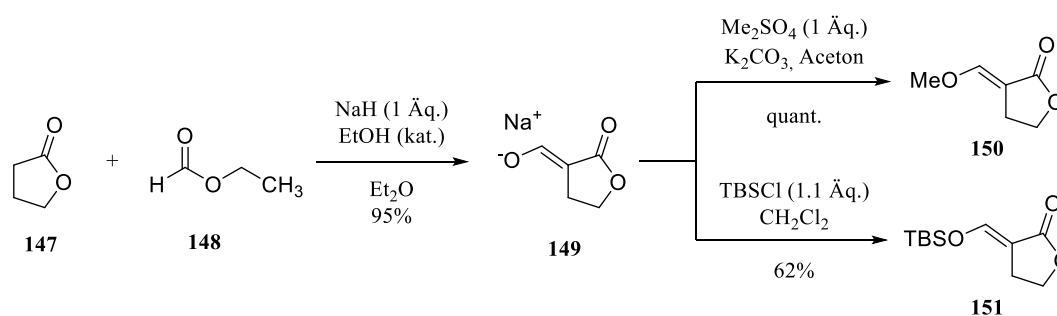


Abbildung 29: Darstellung des Methylenolethers **150** und des Silylenolethers **151**.

Um das einfach geschützte Diol **144** zu erhalten, mussten nun die Lactone **150/151** geöffnet werden. Eine Möglichkeit hierfür ist die reduktive Ringöffnung des Lactons **150** zum Diol **152** (Abbildung 30).^[141] Auf diese Weise konnte mit DIBAL das Diol **152** mit einer Ausbeute von 76% erhalten werden. Die Reduktion des Lactons **150** mit LiAlH₄ ist auch möglich, allerdings sind hier die Ausbeuten geringer.

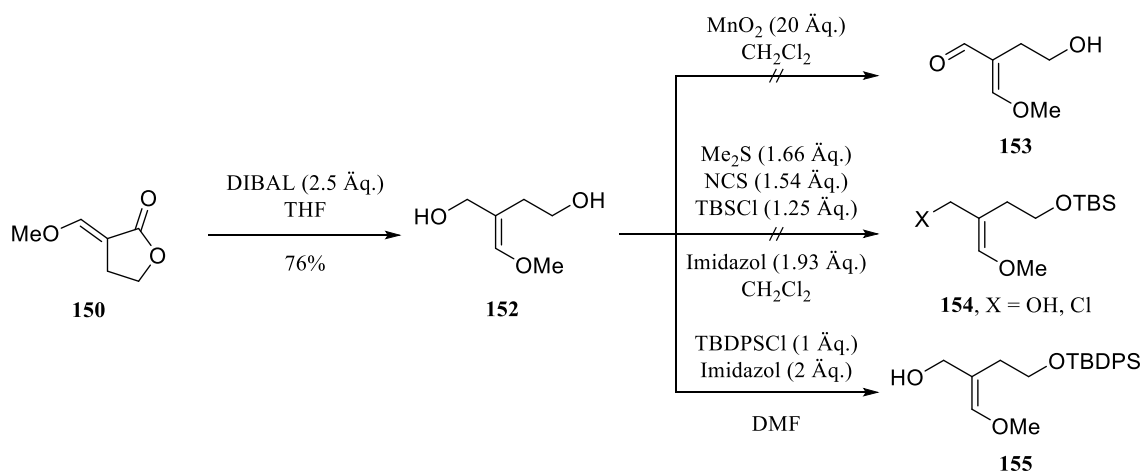


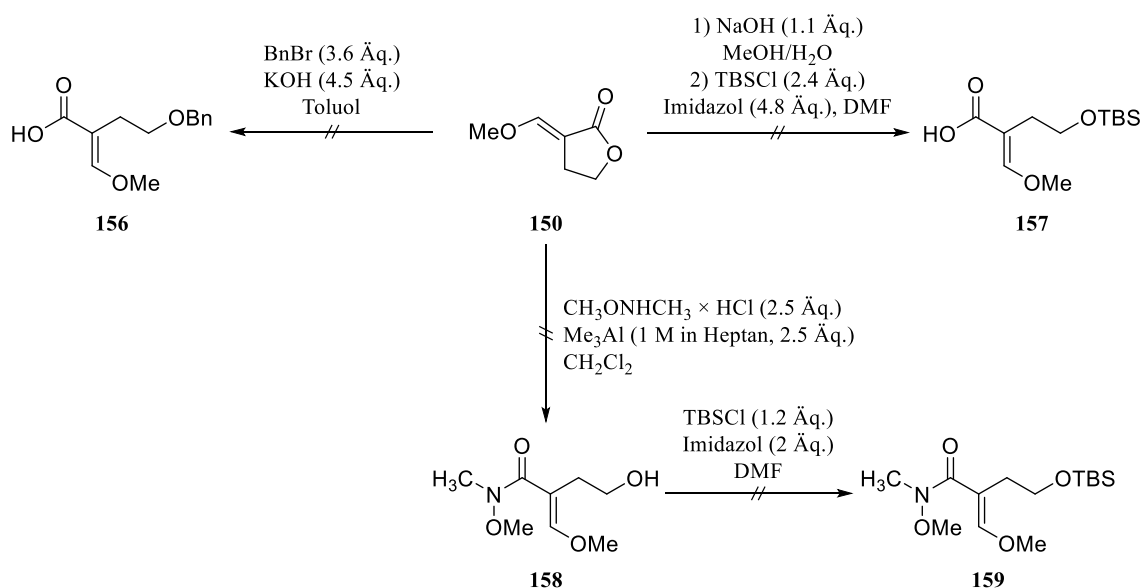
Abbildung 30: Reduktive Öffnung des Enolethers **150** und anschließende Versuche eine Hydroxy-Gruppe regioselektiv umzusetzen.

Für die weiteren Reaktionen war es erforderlich die Hydroxy-Gruppe an C-4 selektiv zu schützen. Da es sich bei der Hydroxy-Gruppe an C-1 um eine allylische Hydroxy-Gruppe handelt, wurde zunächst versucht, diese mit Braunstein selektiv zum Aldehyd **153** zu oxidieren.^[142] Allerdings waren die Versuche dazu nicht erfolgreich. Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie konnte zwar eine Oxidation bestätigt werden, allerdings waren mehrere Aldehydsignale vorhanden, was darauf schließen lässt, dass die Oxidation nicht selektiv war. Zudem war auch das charakteristische Signal des olefinischen Protons des Enolethers nicht mehr vorhanden, was auf eine Zersetzung des labilen Enolethers **152** zurückzuführen ist.

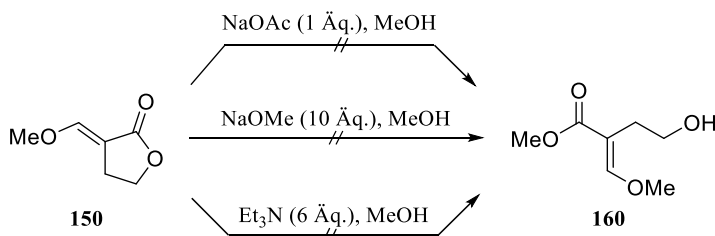
Die formale Synthese von Zizaen durch HUGHES *et al.* beinhaltet ebenfalls das einfach geschützte Diol **154**, allerdings mit einer *exo*-Methylengruppe. Dies wurde ausgehend von dem analogen Diol synthetisiert. Dazu wurde zunächst mit Dimethylsulfid und N-Chlorsuccinimid die allylische Hydroxy-Gruppe chloriert und anschließend mit TBSCl die noch vorhandene Hydroxy-Gruppe geschützt. Nach der Aufarbeitung konnte so das einfach geschützte Diol erhalten werden.^[143] Die Verwendung dieser Methode war allerdings nicht auf den Enolether **152** übertragbar. Auch bei dieser Reaktion konnte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie eine Zersetzung des Enolethers beobachtet werden.

Eine weitere Möglichkeit ist die selektive Schützung der Hydroxy-Gruppe an C-4 mit TBDPSCI. Auf diese Weise konnten MURPHY *et al.* ausgehend von 2-Isopropylidenbutan-1,4-diol das einfach geschützte Diol mit der freien allylischen Hydroxy-Gruppe darstellen.^[144] Mit dieser Methode konnte zwar mittels ¹H-NMR-Spektroskopie das gewünschte Produkt **155** identifiziert werden, allerdings konnte keine selektive Schützung beobachtet werden.

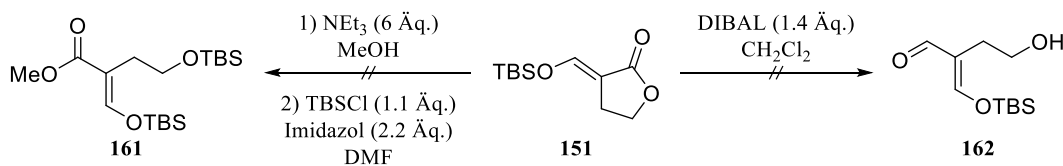
Neben der reduktiven Ringöffnung des Enolethers **150** zum Diol **152** ist auch eine redoxneutrale Ringöffnung möglich. Zunächst wurde versucht mit Kaliumhydroxid das Lacton **150** zu öffnen und direkt die Hydroxy-Gruppe mit Benzylbromid zu schützen, sodass die Säure **156** erhalten wird (Abbildung 31).^[145] Allerdings konnte auch hier mit Hilfe von ¹H-NMR-Spektroskopie nur die Zersetzung des Eduktes **150** beobachtet werden. Analog dazu wurde versucht das Lacton **150** zunächst mit Natriumhydroxid zu öffnen und anschließend mit TBSCl die Hydroxy-Gruppe zu schützen. Doch auch hier konnte nur Zersetzung des Enolethers **150** beobachtet werden.^[146] Zusätzlich wurde auch die Umsetzung des Enolethers **150** zum Weinreb-Amid **158** getestet.^[147] Hierbei konnte ebenfalls nach Aufarbeitung nur die Zersetzung des Eduktes **150** beobachtet werden. Die direkte Umsetzung des Rohproduktes mit TBSCl zum Weinreb-Amid **159** war deshalb auch nicht erfolgreich.

Abbildung 31: Versuche zur redoxneutralen Öffnung des Enolethers **150**.

Zusätzlich wurde auch die Öffnung des Lactons **150** mit einer Base in Methanol getestet, um so den Methylester **160** zu erhalten.^[148-149] Doch auch hier konnte kein Produkt isoliert werden und lediglich eine Zersetzung des Lactons **150** beobachtet werden.

Abbildung 32: Versuche zur Ringöffnung des Lactons **150** zum Methylester **160**.

Die bisher beschriebenen Versuche zur Öffnung des Methylenolethers **150** scheiterten wohl alle aufgrund der hohen Labilität der Enol-Funktion. Der Silylenolether **151** hingegen ist stabiler als der Methylenolether, doch auch hier waren die Versuche zur Ringöffnung zum Methylester **161** mit Triethylamin und zum Aldehyd **162** mit DIBAL nicht erfolgreich (Abbildung 33).

Abbildung 33: Versuche zur Ringöffnung des Silylenolethers **151**.

Bei den bisherigen Versuchen wurde bereits zu Beginn der Synthese der Enolether gebildet und anschließend wurde versucht, den Lactonring zu öffnen. Diese Versuche scheiterten aber alle aufgrund der hohen Labilität der Enolether **150/151**. Aus diesem Grund sollte nun zunächst das einfach geschützte Diol gebildet werden und erst im letzten Schritt die Enolether-Funktion gebildet werden. Dazu wurde zunächst Propargylalkohol (**163**) mit TBSCl geschützt und anschließend wurde nach einer Vorschrift von GIRARD *et al.* mit $^n\text{BuLi}$ am Alkin deprotoniert und mit Paraformaldehyd umgesetzt.^[150] Das daraus erhaltene Alkin wurde mit Quecksilber(II)oxid nach einer Vorschrift von HENNION und KUPIECKI umgesetzt,^[151] allerdings konnte nach säulenchromatographischer Reinigung kein Produkt isoliert werden. Durch eine WITTIG-Olefinierung hätte aus dem Keton **166** der Enolether **144** hergestellt werden können.

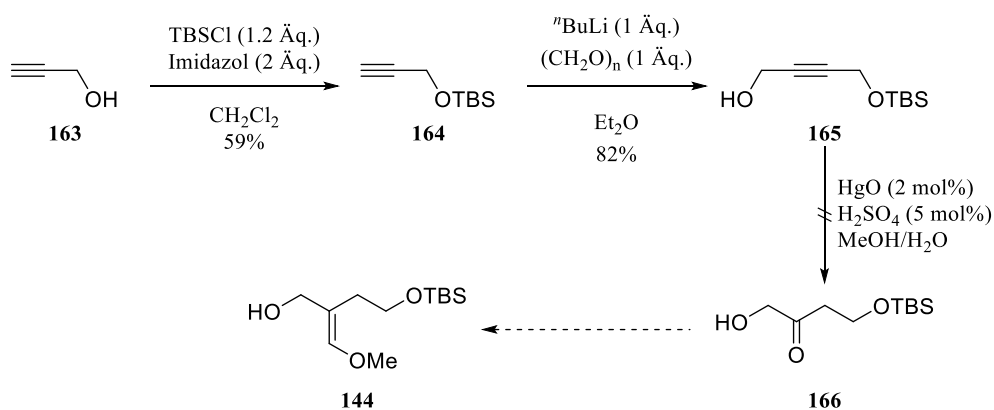


Abbildung 34: Synthese des Enolethers **144** ausgehend von Propargylalkohol (**163**).

Bei den ersten Versuchen zur Synthese des Enolethers **144** wurde versucht, ausgehend von γ -Butyrolacton (**147**) zunächst den Enolether **150** zu bilden und dann den Ring zu öffnen. Es müsste aber auch möglich sein, zuerst den Lacton-Ring zu öffnen und anschließend die Enolether-Funktion zu bilden.

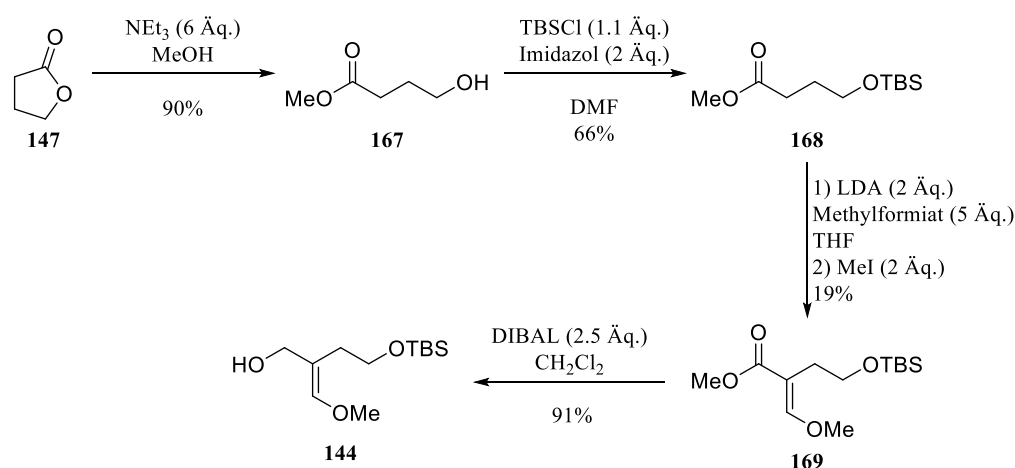


Abbildung 35: Synthese des Enolethers **144** ausgehend von γ -Butyrolacton (**147**).

Hierfür wurde zunächst γ -Butyrolacton (**147**) mit Triethylamin in Methanol zum Alkohol **167** geöffnet^[148] und die freie Hydroxy-Gruppe mit TBSCl geschützt. Anschließend wurde nach einer Vorschrift von SATO und NOYORI mit LDA und Methylformiat das Enolat gebildet und mit Methyljodid wurde der Methylenolether **169** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer geringen Ausbeute von 19% erhalten. Als Nebenprodukt konnte der entsprechende Aldehyd identifiziert werden. Durch Reduktion mit DIBAL konnte im Anschluss der gewünschte Alkohol **144** mit einer Ausbeute von 91% dargestellt werden.

3.1.3 Synthese des Alkohols **145**

Die Synthese des Diols **145** ist aufgrund der nicht vorhandenen Enolether-Funktion weniger problematisch. Ausgehend von dem bereits synthetisierten Natriumsalz **149** konnte durch Umsetzung mit Paraformaldehyd nach einer Vorschrift von MURRAY und REID das Lacton **170** mit einer *exo*-Methylengruppe dargestellt werden (Abbildung 36).^[152] Durch basenkatalysierte Ringöffnung in Triethylamin/Methanol wurde anschließend der Methylester gebildet, bei welchem die freie Hydroxygruppe ohne Aufarbeitung direkt mit TBSCl in DMF mit Imidazol als Base geschützt wurde. Durch Reduktion mit DIBAL konnte abschließend der gewünschte Alkohol **145** gewonnen werden.

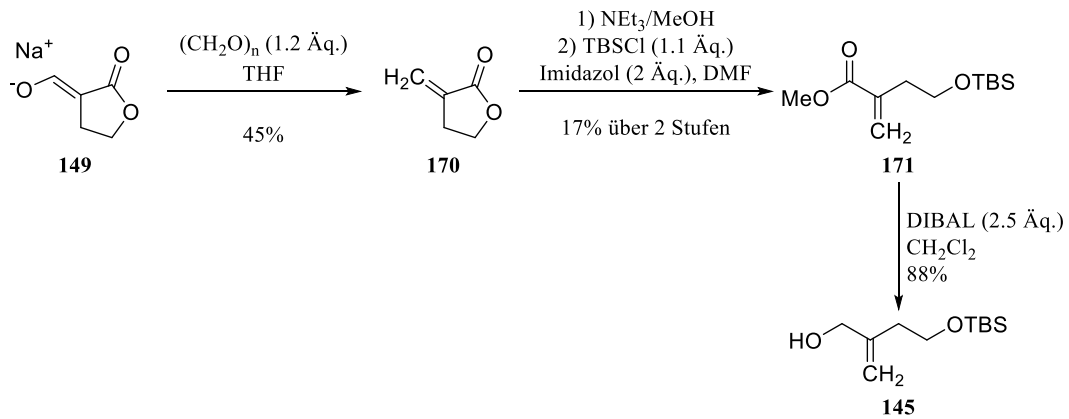


Abbildung 36: Synthese des Alkohols 145 ausgehend vom Natriumsalz 149.

Da die Ausbeute bei der Ringöffnung des Lactons **170** zum Methylester und der anschließenden Schützung der freien Hydroxygruppe sehr gering ist, wurde eine weitere Möglichkeit für die Synthese des Diols **145** getestet.

Ausgehend von Butan-1,4-diol (**172**) wurde zunächst eine Hydroxy-Gruppe mit TBSCl geschützt (Abbildung 37).^[153] Die noch freie Hydroxy-Gruppe wurde nach einer Vorschrift von Bi *et al.* mittels PARIKH-DOERING-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd überführt und anschließend wurde durch direkte Zugabe des ESCHENMOSER-Salzes **177** in die Reaktionslösung und basischer Aufarbeitung der Aldehyd **178** mit der *exo*-Methylengruppe erhalten.^[154] Das ESCHENMOSER-Salz ist zwar kommerziell erwerblich, allerdings ist es sehr teuer. Deshalb wurde ausgehend von wässriger Formaldehyd-Lösung und wässriger Dimethylamin-Lösung das Diamin **176** synthetisiert^[155] und durch Umsetzung mit Acetylchlorid konnte das Salz **177** als farbloser Feststoff erhalten werden.^[156] Durch Reduktion des Aldehyds **178** mit Natriumborhydrid konnte so der gewünschte Alkohol **145** in nur vier Stufen in sehr hohen Ausbeuten synthetisiert werden.

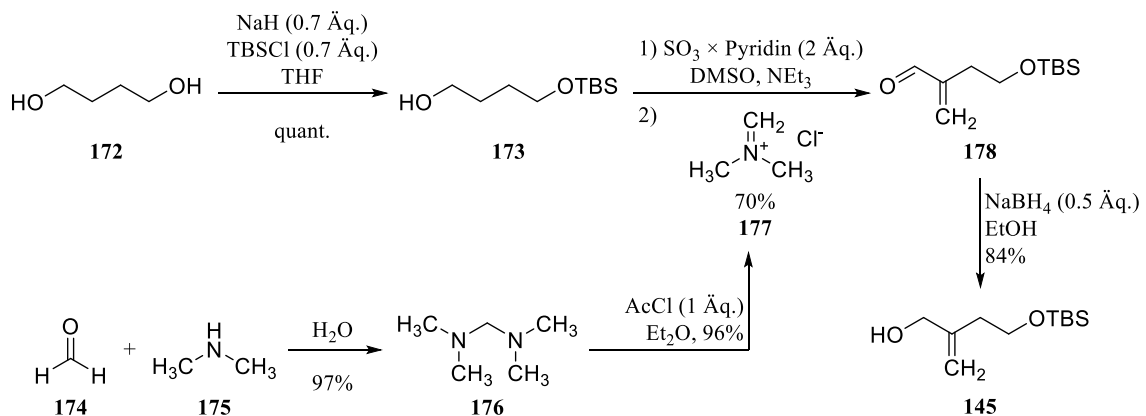


Abbildung 37: Synthese des Alkohols 145 ausgehend von Butan-1,4-diol (172).

3.1.4 Synthese des Precursors für die *meta*-Photocycloaddition

Für die Synthese des Precursors **127/143** wurde zunächst ausgehend von *o*-Anisbenzaldehyd (**179**) mit Trimethylorthoformiat das entsprechende Acetal **180** gebildet (Abbildung 38). Durch Umsetzung mit Acetylchlorid und einer katalytischen Menge Thionylchlorid konnte anschließend die Chlorspezies **146** in sehr guter Ausbeute über zwei Stufen dargestellt werden.

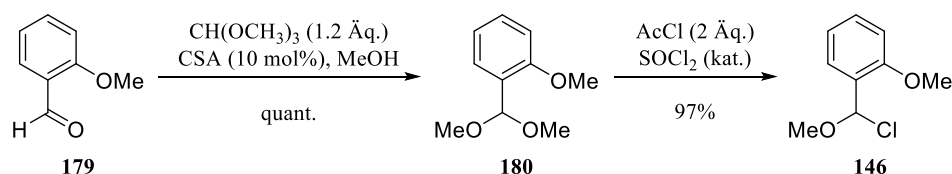


Abbildung 38: Synthese der Chlorspezies **146** ausgehend von *o*-Methoxybenzaldehyd (**179**).

Zu Beginn wurde versucht durch eine „Umacetalisierung“ ausgehend von dem Acetal **180** mit dem Alkohol **145** unter säurekatalytischen Bedingungen (Camphersulfonsäure, *para*-Toluolsulfonsäure) den Precursor **127** für die *meta*-Photocycloaddition zu synthetisieren, allerdings konnte dabei keine Umsetzung beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde im Anschluss versucht den Precursor **127** ausgehend von der reaktiveren Chlorspezies **146** unter basischen Bedingungen herzustellen. Die basischen Bedingungen sind notwendig, um die freiwerdende Salzsäure zu binden, da das entstehende Acetal säureempfindlich ist. Mit Pyridin als Base konnte bereits mit einer Ausbeute von 19% der Precursor **127** erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte dabei das entsprechende Dimer erhalten werden. Mit Triethylamin schließlich konnte der Precursor mit einer sehr hohen Ausbeute von 86% dargestellt werden (Abbildung 39). Bei der Reaktion ist es sehr wichtig darauf zu achten, dass die sehr reaktive Chlorspezies **146** direkt weiter umgesetzt wird. Zudem ist es wichtig, dass das Triethylamin vorher über Calciumhydrid getrocknet wird. Bei vorherigen Versuchen mit Triethylamin als Base konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes Signale des gewünschten Produktes gesehen werden. Bei säulenchromatographischer Reinigung zersetzte sich allerdings das gewünschte Produkt **127**. Durch Zusatz von 2% Triethylamin zu dem Laufmittel konnte aber schließlich der Precursor säulenchromatographisch gereinigt werden.

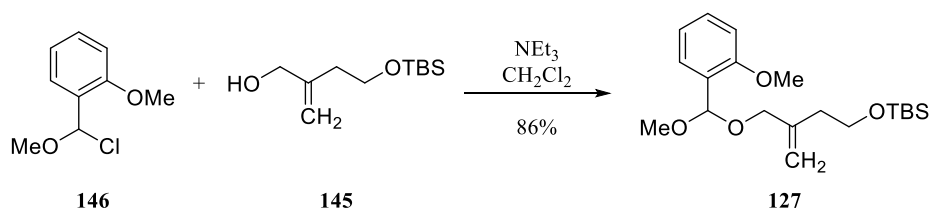


Abbildung 39: Synthese des Precursors **127** für die *meta*-Photocycloaddition.

Unter analogen Bedingungen wurde im Anschluss auch der Enolether **144** mit der Chlorspezies **146** umgesetzt (Abbildung 40). Hierbei konnte bereits im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes festgestellt werden, dass nicht das gewünschte Produkt **143** gebildet wurde und stattdessen nur Zersetzung des Enolethers **144** auftrat.

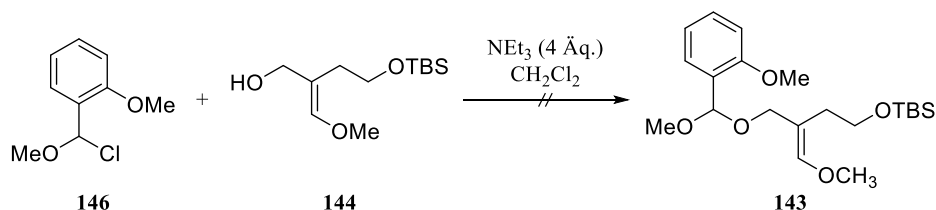


Abbildung 40: Versuch der Umsetzung des Enolethers **144** mit der Chlorspezies **146**.

3.1.5 Meta-Photocycloaddition

Der Schlüsselschritt bei dieser ersten Syntheseroute ist die *meta*-Photocycloaddition (siehe 1.2.1). Bei dieser Reaktion werden ausgehend von dem Acetal **127** in nur einer Stufe drei neue C–C- σ -Bindungen gebildet. Zudem verläuft die Reaktion stereoselektiv. Aufgrund des Methoxy-Substituenten in *ortho*-Position ist die *anti*-Konfiguration (*anti*-**127**) im Vergleich zur *syn*-Konfiguration (*syn*-**127**) die bevorzugte Konformation für die folgende *meta*-Photocycloaddition (Abbildung 41). Durch Bestrahlung mit UV-Licht (UV-B und UV-C) entsteht zunächst ein Exciplex und anschließend erfolgt eine 1,3-Addition des Olefins an den Aromaten. Wie bereits erwähnt, ist der genaue Mechanismus noch nicht geklärt, durch die radikalische Spezies **181** lassen sich aber gut die beiden gebildeten Produkte erklären. Das 2,4-Diradikal **181** kann direkt rekombinieren, sodass der Tetracyclus **126** entsteht, welcher das angulare Photoprodukt darstellt. Aufgrund der vorhandenen Doppelbindung ist aber auch eine Rekombination des 2,6-Diradikals möglich, wodurch der Tetracyclus **182** entsteht. Dieser Tetracyclus **182** entspricht dem linearen Photoprodukt. Das Verhältnis zwischen dem linearen Photoprodukt **182** und dem angularen Photoprodukt **126** ist dabei sehr stark abhängig vom eingesetzten Substrat.

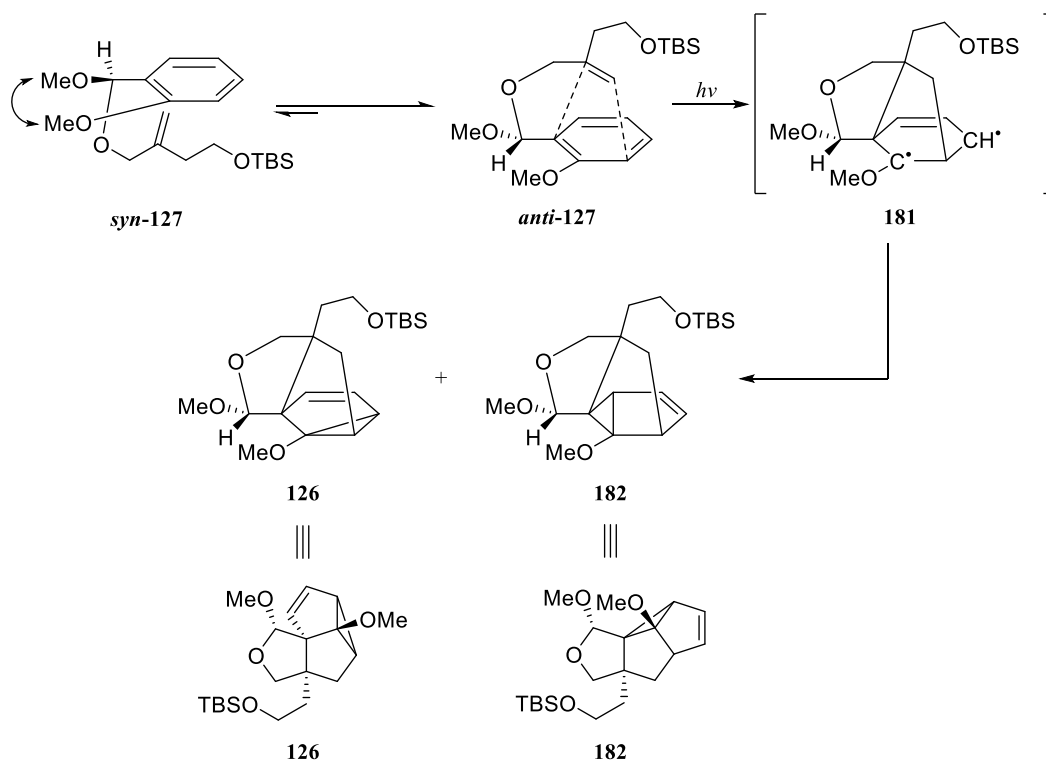


Abbildung 41: *Meta*-Photocycloaddition ausgehend von dem Acetal 127.

Die Bestrahlungen der Reaktionslösungen wurden in einem *Rayonet* Photoreaktor, Modell RPR-100, der Firma *The Southern New England Ultraviolet Company* durchgeführt (Abbildung 42). Hierbei sind 16 Lampen zylindrisch angeordnet. Die Reaktionslösung wurde mittig im Reaktor platziert und durch einen hinzugefügten Magnetrührer wurde die Reaktionslösung gerührt.

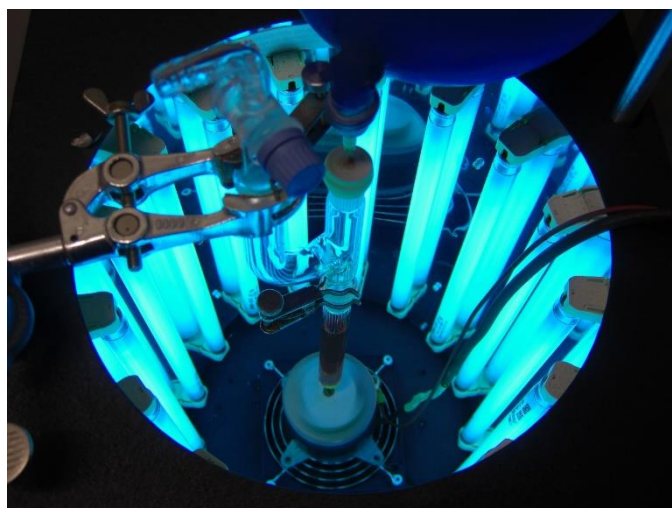
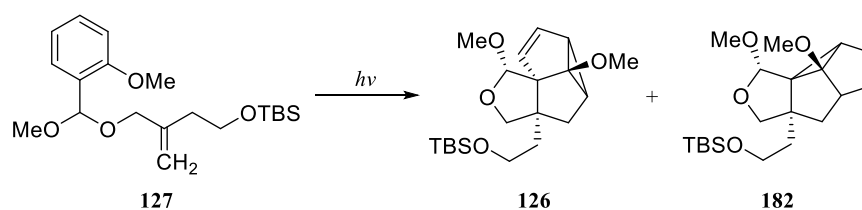


Abbildung 42: Photoreaktion im Reaktor *Rayonet* RPR-100.

In einem Review von CORNELISSE aus dem Jahr 1993 sind sehr viele inter- und intramolekulare *meta*-Photocycloadditionen abgebildet.^[115] Dabei konnte schnell festgestellt werden, dass ein Großteil der Reaktionen in Cyclohexan durchgeführt wurden. Manche Reaktionen wurden aber auch in Pentan, Hexan, Acetonitril, *tert*-Butylmethylether oder Dichlormethan durchgeführt. Bei den Reaktionen ist es allgemein sehr wichtig, dass die Lösungsmittel trocken und entgast sind.

Zu Beginn wurden deshalb Cyclohexan und Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Die Reaktionslösungen wurden bei einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm oder $\lambda = 300$ nm bestrahlt (Tabelle 2, #1–4). Bei diesen Versuchen konnte aber immer nur Zersetzung beobachtet werden. Im Anschluss wurde ein größerer Ansatz mit einem größeren Volumen (#5) durchgeführt. Dort konnte beobachtet werden, dass nach einer Bestrahlungszeit von 3.5 h noch Edukt vorhanden war. Aus diesem Grund wurde die Reaktionslösung deutlich länger bestrahlt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte hier das gewünschte angulare Produkt **126** in einer Ausbeute von 14% isoliert werden. Das lineare Produkt **182** hingegen war nach Beenden der Bestrahlung nicht vorhanden. Mit Hilfe dieser fünf Versuche kann bereits gesagt werden, dass das Reaktionsvolumen und das dafür verwendete Glasgerät einen sehr großen Einfluss auf die Dauer der Reaktion hat. Dieses Problem beruht auf dem LAMBERT-BEERSchem-Gesetz. Die Eindringtiefe des Lichtes in die Reaktionslösung ist nur wenige Millimeter, deshalb ist es wichtig, dass die Reaktionslösung gut durchmischt wird. Bei Ansätzen mit kleinen Volumina (bis 100 mL) wurden Quarzglasrohre verwendet. Das Röhrchen hat dabei einen geringen Durchmesser, sodass innerhalb einer bestimmten Zeit deutlich mehr Edukt angeregt wird. Bei größeren Ansätzen wurden Quarzglasrundkolben verwendet. Hierbei werden deutlich weniger Moleküle innerhalb einer bestimmten Zeit angeregt, sodass die Reaktion deutlich länger dauert. Dies ist auch an zwei weiteren Reaktionen erkennbar, bei denen die Konzentration erhöht wurde (#6 und #7). Hier konnte nach recht langer Bestrahlungszeit in einem Quarzglasrohr nur Zersetzung beobachtet werden. Zusätzlich könnte auch die erhöhte Konzentration und die dadurch bedingte erhöhte Wahrscheinlichkeit von intermolekularen Reaktionen ein Grund für die Zersetzung sein. Bei Verwendung von Acetonitril und kürzerer Bestrahlungszeit konnte das gewünschte angulare Produkt mit einer Ausbeute von 10% erhalten werden (#8). Zusätzlich wurde auch eine Reaktion mit Cyclohexan in einem Quarzglasrundkolben mit einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm durchgeführt. Nach 8 h Bestrahlung konnte hierbei das Produkt **126** mit einer Ausbeute von 27% erhalten werden. Im Vergleich zu Reaktion 5 ist hierbei erkennbar, dass die Reaktion bei einer Bestrahlung mit Licht mit der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm schneller abläuft.

Tabelle 2: Erste Versuche für die *meta*-Photocycloaddition des Acetals 127.

#	λ/nm	Lösungsmittel	V/ml	$m(127)/\text{mg}$	$c/\text{mmol/L}$	t/h	Ausbeute
1	254	Cyclohexan	40	39.4	2.7	4	–
2	254	Dichlormethan	35	40.7	3.2	4.5	–
3	300	Dichlormethan	30	45.9	4.2	3.5	–
4	300	Cyclohexan	20	17.5	2.4	3.5	–
5	300	Cyclohexan	120	161	3.7	24	14%
6	254	Cyclohexan	26	203	21	22	–
7	300	Cyclohexan	53	195	10	44	–
8	300	Acetonitril	50	207	11	6	10%
9	254	Cyclohexan	210	175	2.3	8	27%
10	300	Cyclohexan	200	414	5.6	8	27%

Zusammenfassend kann durch diese Versuche bereits gesagt werden, dass das gebildete Produkt selbst unter Bestrahlung nicht stabil ist. Zudem ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei einer Bestrahlung mit UV-C-Lampen schneller als bei der Bestrahlung mit UV-B-Lampen. Deshalb ist es wichtig, regelmäßig Reaktionskontrollen durchzuführen, um für den jeweiligen Ansatz die bestmögliche Reaktionszeit zu ermitteln. Hierfür wurden kleine Probenmengen aus dem Reaktionsgefäß entnommen und unter Vakuum eingengt. Von dem Rückstand wurde anschließend ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gemessen.

3.1.5.1 NMR-Kinetik

Die Bestrahlungszeit ist zwar bei dieser Reaktion bei jedem Ansatz unterschiedlich, dennoch ist es möglich anhand eines $^1\text{H-NMR}$ -Kinetik-Experimentes hilfreiche Erkenntnisse über den Verlauf der Reaktion zu erfahren (Abbildung 43).

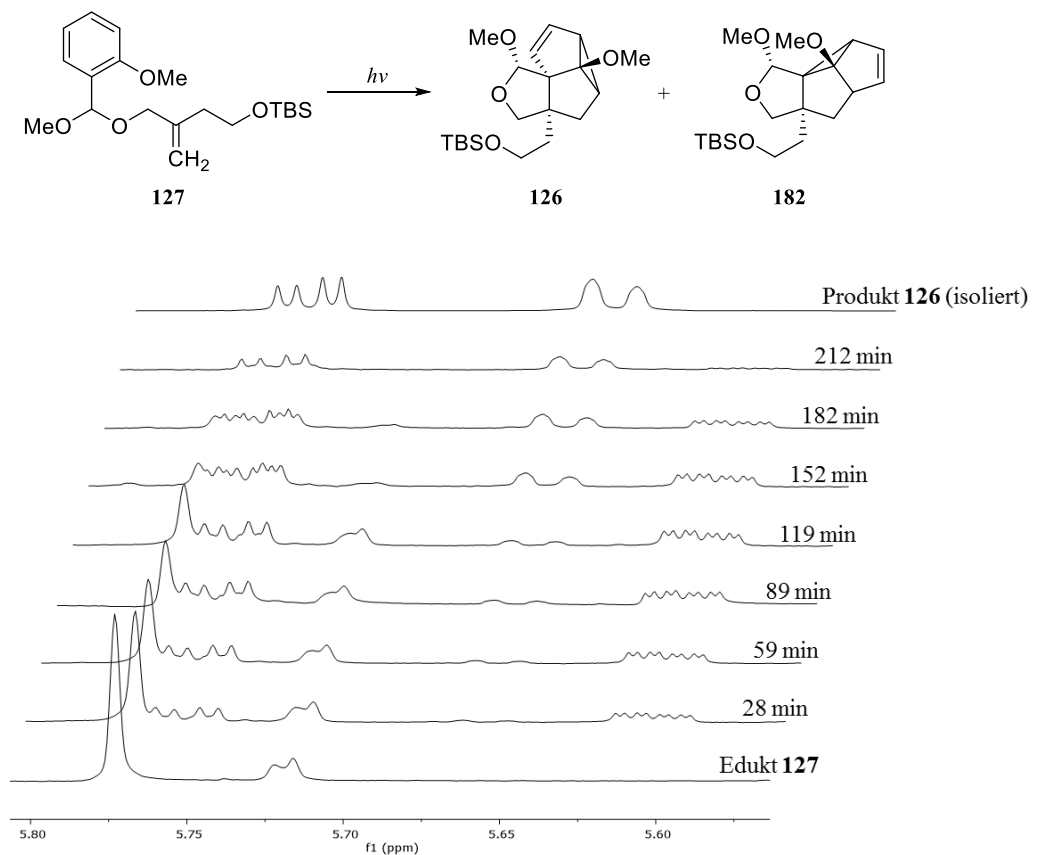


Abbildung 43: $^1\text{H-NMR}$ -Kinetik Experiment bei der *meta*-Photocycloaddition des Acetals **127** ($\lambda = 300$ nm, Cyclohexan, Raumtemperatur, 27% Ausbeute).

In Abbildung 43 ist der zeitliche Verlauf bei der Bestrahlung des Acetals **127** abgebildet. Das Singulett bei ≈ 5.77 ppm entspricht dabei dem acetalischen Proton des Eduktes **127**. Das Signal bei ≈ 5.72 ppm ist eine leichte Verunreinigung beim Edukt **127**, welche aber kein Einfluss auf die *meta*-Photocycloaddition hat. Das oberste Spektrum ist ein Ausschnitt aus einem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des gewünschten Produktes **126** aus einem früheren Versuch. Bereits nach 28 min kann beobachtet werden, dass die Intensität des acetalischen Protons der Verbindung **127** geringer wird und gleichzeitig zwei neue Signale bei ≈ 5.60 ppm (ddd) und bei ≈ 5.75 ppm (dd) vorhanden sind. Diese Signale können den olefinischen Protonen der unerwünschten linearen Verbindung **182** zugeordnet werden. Bei weiterer Bestrahlung kommt ein weiteres Signal bei ≈ 5.65 ppm (d) hinzu, welches dem olefinischen Proton H-6 des gewünschten angularen Produktes **126** zugeordnet werden kann. Dieses Signal ist bereits bei 28 min minimal erkennbar. Das zweite olefinische Proton H-5 überlagert mit dem olefinischen Proton des linearen Systems bei ≈ 5.75 ppm. Bei einer Bestrahlungszeit von 152 min ist das Edukt **127** nicht mehr vorhanden. Würde die Reaktion hier beendet werden, wäre die Summe der Ausbeuten vom angularen System **126** und vom linearen System **182** wohl am höchsten, allerdings lassen sich die beiden Isomere

säulenchromatographisch nicht trennen. Zudem ist die Intensität des Protons bei ≈ 5.65 ppm mit bei der Bestrahlungszeit von 182 min höher als bei 152 min. Gleichzeitig nimmt in diesen 30 min die Intensität des olefinischen Protons vom linearen Produkt **182** ab. Dies deutet auf eine mögliche Umwandlung des linearen Systems **182** in das angulare System **126** hin. Möglich wäre aber auch, dass das angulare Photoprodukt **126** unter UV-Einwirkung stabiler als das lineare System **182** ist. Bei einer Bestrahlungszeit von 212 min ist schließlich kein lineares Produkt **182** vorhanden, sodass die Reaktion beendet und säulenchromatographisch aufgearbeitet werden kann.

3.1.5.2 Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung

Die Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung^[157] ist eine ringerweiternde Reaktion, bei der ausgehend von einem Vinylcyclopropan durch Ringöffnung des Cyclopropanes ein Diradikal entsteht. Aufgrund der Doppelbindung ist ein Radikal delokalisiert und durch Rekombination kann dann entweder wieder ein Vinylcyclopropan oder ein Cyclopenten entstehen.

Im ¹H-NMR-Kinetik-Experiment konnte gezeigt werden, dass bei dem durchgeführten Versuch die beste Ausbeute bei einer Bestrahlungszeit von 152 min gewesen wäre. Mit Hilfe der Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung könnte es möglich sein, dass lineare Produkt **182** in das vermutlich stabilere angulare Produkt **126** zu überführen. Der Cyclopropanring ist sehr leicht zu öffnen, sodass ein Diradikal **183** entsteht. Durch die vorhandene Doppelbindung ist die mesomere Grenzstruktur **184** ebenfalls möglich. Bei der Rekombination des Diradikals in **184** entsteht dann das angulare System **126**. Durch diese Reaktion stehen die beiden Isomere im Gleichgewicht. Da die Gleichgewichtskonstante für unsere Reaktion nicht bekannt ist, könnte das durch die *meta*-Photocycloaddition erhaltene Verhältnis vom angularen Produkt **126** zum linearen Produkt **182** eventuell zu Gunsten des gewünschten angularen Systems verschoben werden.

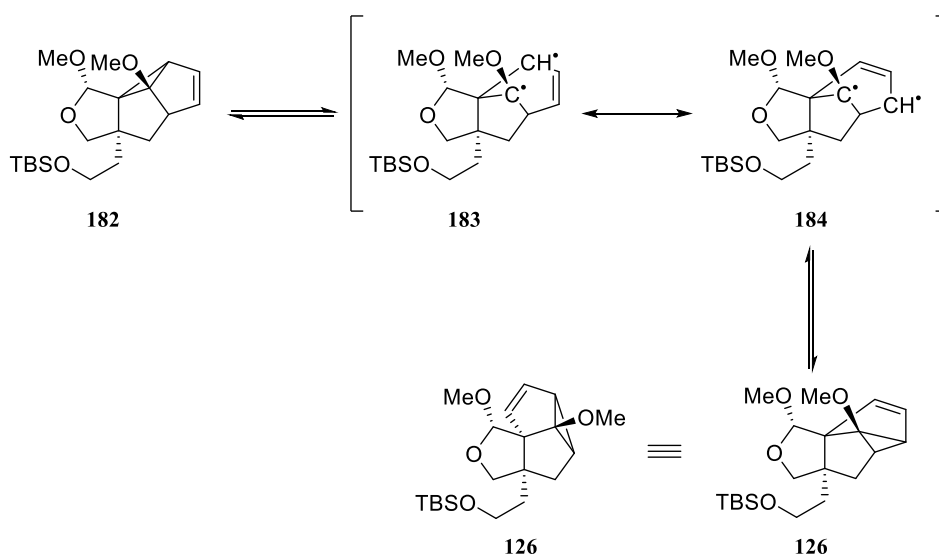


Abbildung 44: Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung der Photoprodukte **182** und **126**.

Die Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung ist sowohl auf thermischem als auch photochemischem Weg möglich. Die thermische Umlagerung erfordert im Allgemeinen sehr hohe Temperaturen von etwa 400 °C.^[158] Die Isomere **126/182** zersetzen sich allerdings bei solch hohen Temperaturen wie viele andere Vinylcyclopropansysteme auch. Die Umlagerung bei diesen hohen Temperaturen ist deshalb nur für einfache Systeme geeignet. Es sind aber auch Umlagerungen bekannt, die durch Zusatz von Lewis-Säuren bei Raumtemperatur oder bei 0 °C ablaufen. Auf diesem Weg war es COREY und MYERS möglich mit Diethylaluminiumchlorid das Pflanzenhormon Antheridiogen-An zu synthetisieren.^[159] Bei der Umsetzung eines Gemisches, bestehend aus dem angularen Photoprodukt **126** und dem linearen Photoprodukt **182**, konnte aber unter Einwirkung von Diethylaluminiumchlorid in Dichlormethan nur Zersetzung beobachtet werden.

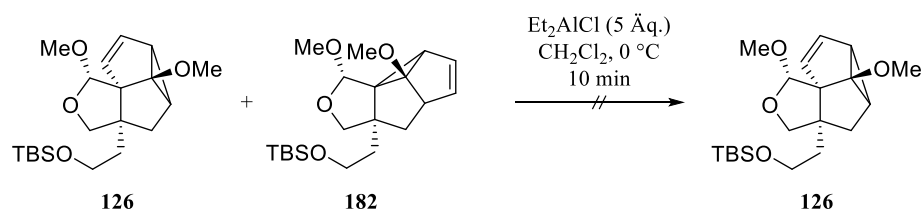


Abbildung 45: Versuch der säurekatalysierten Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung.

WENDER und DREYER beschrieben bei der Totalsynthese von (±)-Isocomen die photochemische Äquibrierung der beiden Isomere bei Bestrahlung mit UV-C-Licht.^[160] Bei Bestrahlung eines Gemisches der beiden Isomere **126/182** mit UV-C-Licht konnte jedoch keine Änderung des Verhältnisses beobachtet werden. Stattdessen konnte bei längerer Bestrahlung, wie

bei den orherigen Versuchen bereits festgestellt werden konnte, nur Zersetzung beobachtet werden.

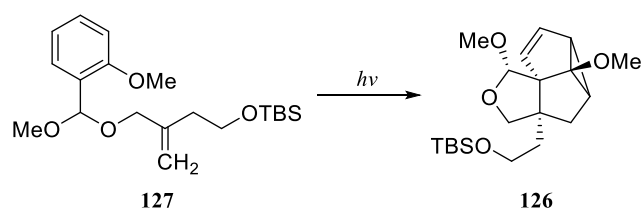
Aufgrund der erzielten Beobachtungen kann davon ausgegangen werden, dass bei Bestrahlung das lineare System **182** schneller gebildet wird als das angulare System **126**. Durch photochemische Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung wird anschließend aus dem linearen System **182** das angulare System **126** gebildet, bis das Gleichgewicht erreicht ist. Um also auch das ungewünschte lineare System **182** verwenden zu können, müsste es vom angularen System **126** getrennt werden und im Anschluss könnte es durch eine photochemische oder thermische Gleichgewichtseinstellung teilweise wieder in das angulare System überführt werden. Diese Prozedur ist aber für Produkte der *meta*-Photocycloaddition noch nicht durchgeführt worden. GAICH und MULZER behaupteten zwar bei der Totalynthese von Penifulvin B und C, dass Sie die Isomere reäquilbrieren können, sodass kein Material verloren geht, allerdings wird die Durchführung dieser Reaktion verschwiegen.^[127]

3.1.5.3 Reaktionsoptimierung durch statistische Versuchsführung

Aufgrund der nur geringen Ausbeute von 27% wurde versucht, die Parameter für die *meta*-Photocycloaddition zu optimieren. Auf herkömmlichen Wegen ist eine perfekte Optimierung einer Reaktion sehr aufwendig und umfasst mehrere hundert Reaktionen. Dieser Aufwand kann mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung („*design of experiments*“) deutlich verringert werden. In der klassischen Reaktionsoptimierung wird immer nur ein Parameter variiert und dadurch optimiert. Wird auf diese Weise jeder Parameter einer Reaktion optimiert, so ist die Anzahl der Reaktionen sehr hoch. Zudem werden Interaktionen zwischen den einzelnen Parameter außer Acht gelassen. Bei der statistischen Versuchsplanung wird bei jedem Versuch jeder Parameter variiert und mit Hilfe spezieller Programmen kann so berechnet werden, welche Reaktionsbedingungen für diese Reaktion die besten sind. Zunächst werden bei der Software die zu variierenden Parameter eingegeben und die Software erstellt anschließend einen Plan mit einer Anzahl an Versuchen, die durchgeführt werden müssen. Nachdem die Ausbeuten der einzelnen Reaktionen eingetragen werden, berechnet die Software, welche Parameter gut oder schlecht waren und erstellt einen zweiten Plan und anschließend vielleicht auch einen dritten Plan. Dadurch ist es möglich mit Hilfe von vielleicht „nur“ 60 Reaktionen die Parameter einer Reaktion zu optimieren. Je mehr Parameter eine Reaktion beeinflussen, desto zeitsparender und ressourcenschonender ist eine Optimierung mittels statistischer Versuchsplanung. Deshalb ist diese Methode in der chemischen Industrie bereits weit etabliert.

In Kooperation mit der BASF wurde mit der Software *Modde*[®] versucht die *meta*-Photocycloaddition des Acetals **127** zum angularen System **126** zu optimieren. Bei der statistischen Versuchsplanung wurden die Wellenlänge ($\lambda = 254 \text{ nm}, 300 \text{ nm}$), die Konzentration ($c = 0.5, 5.25, 10 \text{ g/L}$), das Lösungsmittel (Cyclohexan, Acetonitril oder *tert*-Butylmethylether (TBME)) und die Zeit ($t = 0.5, 10.25, 20 \text{ h}$) variiert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Reaktionsoptimierung der *meta*-Photocycloaddition durch Modde.



#	λ/nm	$c/\text{g/L}$	Lösungsmittel	t/h	Ausbeute/%
1	300	10	Cyclohexan	20	19.2
2	300	5.25	Acetonitril	10.25	5.1
3	300	5.25	Acetonitril	10.25	8.6
4	300	0.5	Cyclohexan	0.5	8.4
5	254	10	Cyclohexan	20	–
6	300	0.5	TBME	20	–
7	254	0.5	Acetonitril	0.5	11.6
8	300	10	TBME	20	18.4
9	254	0.5	Acetonitril	20	–
10	300	0.5	Acetonitril	0.5	3.9
11	254	10	Acetonitril	0.5	3.6
12	300	0.5	TBME	0.5	8.0
13	300	10	Cyclohexan	0.5	0.4
14	300	10	Acetonitril	20	18.0
15	300	5.25	Acetonitril	10.25	10.7
16	254	0.5	Cyclohexan	20	–
17	300	0.5	Acetonitril	20	–
18	254	0.5	TBME	0.5	15.5
19	300	10	TBME	0.5	–
20	254	10	Cyclohexan	0.5	3.1
21	254	10	TBME	0.5	0.1
22	254	0.5	TBME	20	–
23	254	10	TBME	20	–

Alle Reaktionen wurden dabei mit einem Volumen von etwa 10 mL durchgeführt. Um die Ausbeuten bestimmen zu können, wurden nach den Bestrahlungen die Reaktionslösungen unter Vakuum eingengt und anschließend eine definierte Menge an Dimethylformamid hinzugegeben,

um so über das Verhältnis der Integrale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Ausbeute berechnen zu können. Dimethylformamid wurde als Standard gewählt, da die Signale nicht mit den Signalen des Eduktes/Produktes beziehungsweise der Zersetzungsprodukte überlagern. Nachdem die Ausbeuten in die Software *Modde* eingetragen wurden, ermittelte die Software die optimalen Reaktionsbedingungen. Wider Erwarten gab es keinen zweiten Versuchsplan, stattdessen wurden die Parameter der Reaktion #1 als optimal deklariert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Optimierung durch statistische Versuchsplanung bei vielen Reaktionen sehr hilfreich sein kann, bei Photoreaktionen hingegen stößt die Methode an ihre Grenzen. Das Problem bei den Photoreaktionen im Reaktor besteht darin, dass das gebildete Produkt selbst nicht stabil ist und durch Bestrahlung selbst zersetzt wird. Zudem sind Photoreaktionen von sehr vielen Parametern abhängig, die bei thermischen Reaktionen nicht vorhanden sind, wie z. B. Wahl des Glasgefäßes, Abstand zu den Lampen. Diese Faktoren können durch die Software nicht berücksichtigt werden. Für klassische Optimierungsprobleme wie z. B. bei Kreuzkupplungsreaktionen, bei denen der Katalysator, Katalysatorbeladung, Ligand, Base, Temperatur etc. variiert werden können, ist die Optimierung durch statistische Versuchsplanung hingegen mit Sicherheit sehr sinnvoll.

Dennoch gibt es durch die durchgeführten Versuche einige Erkenntnisse über die *meta*-Photocycloaddition des Acetals **127** zum angularen Produkt **126**. Die Wahl des Lösungsmittels scheint keinen großen Einfluss auf die Ausbeute zu haben. So sind die Ausbeuten bei den Reaktionen #1, #8 und #14 sehr ähnlich. Die Konzentration selbst ist auch nicht so wichtig, allerdings ist bei geringerer Konzentration die Reaktionsdauer deutlich geringer (#6 und #8). Die Wahl der Wellenlänge scheint auch keinen allzu großen Einfluss auf die Ausbeute zu haben, allerdings ist die Reaktionszeit bei einer Bestrahlung mit der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm deutlich kürzer.

3.1.5.4 Zusammenfassung *meta*-Photocycloaddition

Mit einer maximalen Ausbeute von 27% verläuft die *meta*-Photocycloaddition zwar nicht optimal, aber aufgrund des Aufbaues eines sehr komplexen Systems **126** ausgehend von einem „einfachen“ Acetals **127** ist die Ausbeute in einem akzeptablen Bereich. Das Problem bei der Photoreaktion ist, dass die Reaktionen nur sehr schwer zu reproduzieren sind. Dies liegt vor allem an den vielen Parametern, von denen die Reaktionen abhängig sind. Viele dieser Parameter spielen bei thermischen Reaktionen keine Rolle. So hat z. B. die Wahl und optische Form des Reaktionsgefäßes einen Anteil an der Dauer der Photoaddition. Auch die Position des

Reaktionsgefäßes im Photoreaktor hat eine große Rolle. Bei einem Versuch wurden zwei Reaktionsgefäße, bei denen alle sonstigen Parameter identisch waren, gleichzeitig bestrahlt. Nach der gleichen Bestrahlungszeit konnte bei einer Reaktion vollständige Zersetzung beobachtet werden, während bei der anderen Reaktion noch kein vollständiger Umsatz vorhanden war. Zudem sinkt mit zunehmender Lebensdauer auch die Leistung und somit die Intensität der UV-Lampen, wodurch die Reaktionen länger dauern.

3.1.6 Weitere Umsetzungen des Produktes der *meta*-Photocycloaddition

Mit Hilfe einer radikalischen 1,4-Addition von Thiophenol an das Photoprodukt **126** ist es möglich den Cyclopropanring zu öffnen. Zusätzlich ist dadurch auch die Doppelbindung an der dafür notwendigen Position. Für die radikalische Addition wurden drei verschiedene Methoden getestet. Die beste Ausbeute gelang dabei mit einer Vorschrift von RAHAMAN *et al.* durch eine von Triethylboran und Luftsauerstoff initiierte Addition von Thiophenol (Abbildung 46).^[161] Die Ausbeute lag aber nur bei 46%, welche wohl durch Zersetzung des Produktes **183** bei der säulenchromatographischen Reinigung zurückzuführen ist. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes sah bereits sehr gut aus beinhaltete nur sehr wenige Verunreinigungen. Deshalb könnte es vorteilhaft sein, bei dieser Stufe auf eine säulenchromatographischen Reinigung zu verzichten und erst nach der nächsten Umsetzung die Substanz säulenchromatographisch zu reinigen und zu isolieren.

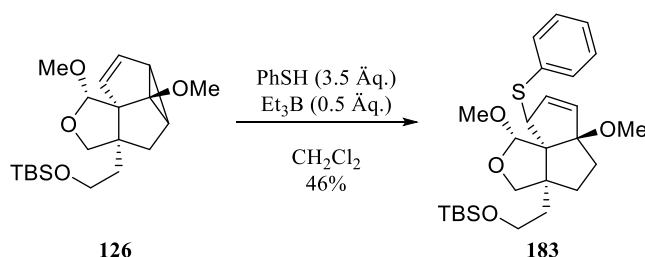


Abbildung 46: Radikalische 1,4-Addition von Thiophenol an das angulare Photoprodukt **126**.

WENDER und HOWBERT führten bei der Totalsynthese von (\pm)-Coriolin eine 1,4-Addition durch Erhitzen des Vinylcyclopropanssystem in Thiophenol bei 100 °C durch.^[162] Mit dieser Methode konnte das gewünschte Produkt vermutlich aufgrund der recht hohen Temperatur allerdings nur in Spuren erhalten werden. Um die Temperatur geringer zu halten, ist es auch möglich das Photoprodukt **126** in Thiophenol bei 65 °C unter Zusatz von 1 mol% AIBN als Initiator umzusetzen. Hierbei konnte nach säulenchromatographischer Reinigung eine Ausbeute

von 31% erzielt werden, was auch hier wohl auf Zersetzung des Produktes bei der säulenchromatographischen Reinigung beruht.

Aufgrund der vorhandenen Hydroxygruppe im D-Ring von Bilobalid (**6**) ist es sinnvoll die Sulfidgruppe durch eine Sauerstoff-Funktion zu substituieren. Dazu wurde zunächst das Sulfid **183** mittels *m*CPBA mit einer Ausbeute von 85% zum Sulfon **184** oxidiert (Abbildung 47). Für die Ersetzung des Sulfons durch ein Ketogruppe gibt es in der Literatur verschiedene Protokolle. Zum einen kann mit Hilfe des Molybdänkomplexes MoOPH eine Oxidation zum Keton durchgeführt werden, allerdings konnte hierbei nur Zersetzung beobachtet werden.^[163] Zum anderen kann auch mit Hilfe des DAVIS-Reagenz **185** eine milde Oxidation durchgeführt werden, doch auch hier konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden.^[164] Das DAVIS-Reagenz **185** selbst wurde ausgehend von *p*-Chlorbenzaldehyd (**187**) und *p*-Chlorbenzolsulfonsäureamid (**188**) durch Bildung des Imins **189** und anschließender Oxidation mit Oxone® zum Oxaziridin **185** dargestellt.^[164] Eine weitere Möglichkeit der Oxidation wurde 1983 von HWU publiziert.^[165] Hierbei wird Bis(trimethylsilyl)peroxid (BTSP, (TMSO)₂) als Oxidationsmittel verwendet. Doch auch bei dieser Methode konnte bei der Umsetzung des Sulfons **184** nur Zersetzung beobachtet werden.

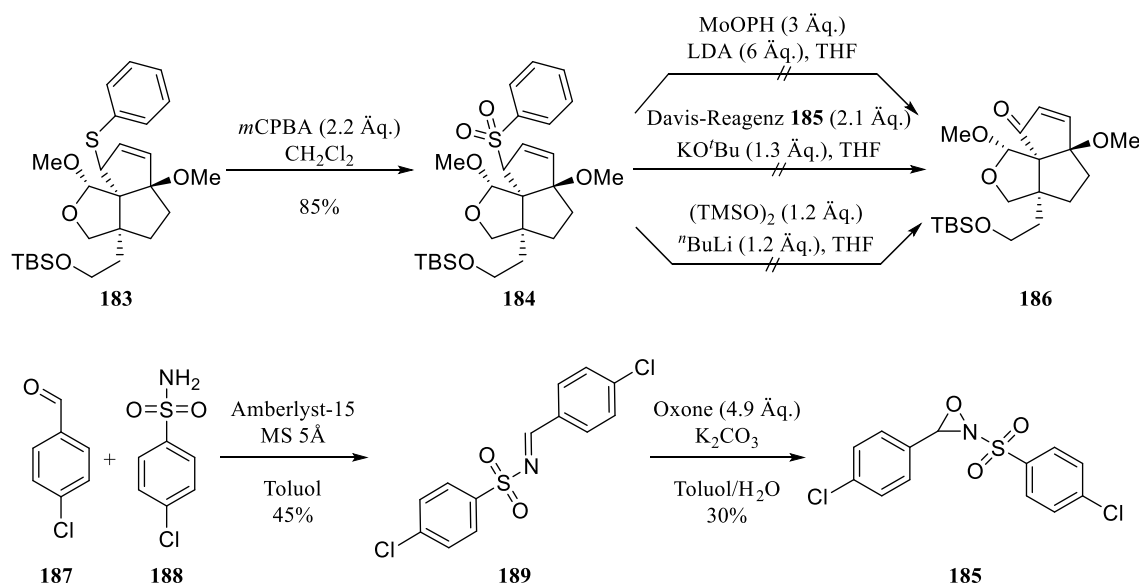


Abbildung 47: Versuche zur Synthese des Ketons **186** (oben) und Darstellung des DAVIS-Reagenz **185** (unten).

Aufgrund der nicht erfolgreichen Oxidation des Sulfons **184** zum Keton **186** wurde zunächst auf eine Sauerstoff-Funktionalisierung in α -Position zur Doppelbindung verzichtet. Für die weitere Synthese ist es daher zunächst notwendig, die vorhandene Sulfidgruppe reaktiv abzuspalten. Zunächst wurde versucht, die Sulfid-Gruppe unter BIRCH-Bedingungen abzuspalten,

allerdings konnte hierbei lediglich Zersetzung beobachtet werden.^[166] Mit Raney-Nickel hingegen konnte das Sulfid **183** ohne größere Probleme mit einer Ausbeute von 91% in Ethanol zum Tricyclus **141** reduziert werden (Abbildung 48).^[167] Bei einigen Chargen von Raney-Nickel konnte allerdings zusätzlich eine Hydrierung der Doppelbindung beobachtet werden. Bei der Reaktion selbst wurde unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet, allerdings könnte es sein, dass noch Wasserstoff an den Partikeln gebunden war, welcher bei der Herstellung von Raney-Nickel entsteht.

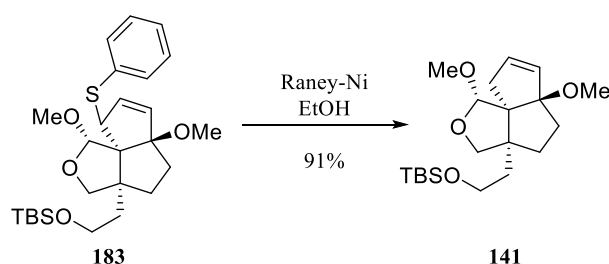


Abbildung 48: Reduktion des Sulfids **183** mit Raney-Ni zum Tricyclus **141**.

Ein weiterer entscheidender Schritt nach der *meta*-Photocycloaddition ist die oxidative Öffnung des Olefins zu einem Dialdehyd, um so die notwendige Sauerstoff-Funktionalität für die Bildung des Lacton-Rings **D** zu erhalten. Zunächst wurde versucht mittels Ozonolyse und anschließender reduktiver Aufarbeitung die Doppelbindung zu öffnen. Allerdings konnte nach reduktiver Aufarbeitung mit Triphenylphosphin, Dimethylsulfid oder Thioharnstoff lediglich Zersetzung beobachtet werden. Ein Problem könnte dabei sein, dass auch Acetale durch Ozon gespalten werden können.^[168] Durch die dabei entstehende Ester- und Hydroxyfunktion können im Anschluss weitere Cyclisierungen mit den beiden Aldehyd-Gruppen stattfinden, sodass keine definierte Spezies isoliert werden konnte.

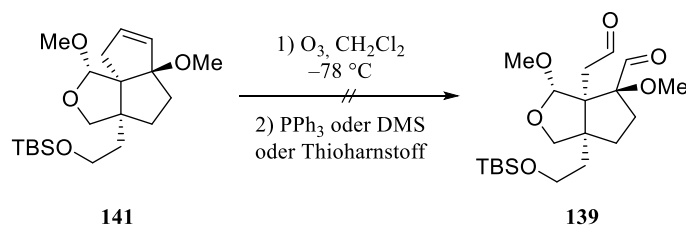


Abbildung 49: Versuche der ozonolytischen Öffnung des Tricyclus **141** zum Dialdehyd **139**.

Eine Alternative zur Ozonolyse ist die LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation. Hierbei wird mit Kaliumosmat-Dihydrat und Natriumperiodat zunächst das Diol (**190**) gebildet, welches direkt weiter mit Natriumperiodat zum Dialdehyd **139** umgesetzt wird (Abbildung 50). Doch auch bei dieser Reaktion konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden. Bei klassischen

LEMIEUX-JOHNSON-Oxidationen treten oft Nebenprodukte auf, wodurch geringe Ausbeuten erzielt werden. Durch Zusatz nicht-nukleophiler Basen kann in manchen Fällen die Ausbeute verbessert werden.^[169] Doch auch bei Zusatz von 2,6-Lutidin konnte kein Produkt isoliert werden.

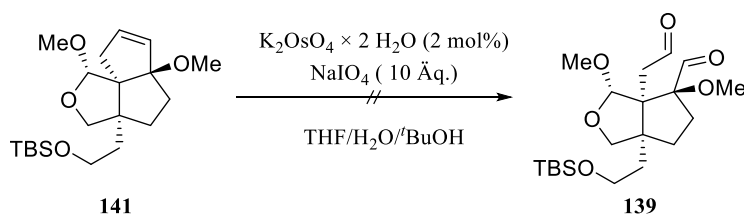


Abbildung 50: LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation von Tricyclus **141** zum Dialdehyd **139**.

Um eine mögliche Zersetzung im ersten Reaktionsschritt der LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation auszuschließen, wurde anschließend zunächst nur eine UPJOHN-Hydroxylierung mit Kaliumosmat-Dihydrat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) durchgeführt (Abbildung 51). Diese Umsetzung funktionierte mit einer Ausbeute von 93% problemlos.

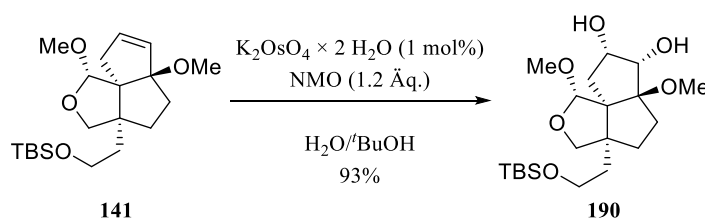


Abbildung 51: UPJOHN-Dihydroxylierung vom Tricyclus **141** zum Diol **190**.

Ausgehend von dem Diol **190** wurde im Anschluss eine Glycolspaltung mit Natriumperiodat durchgeführt. Im 1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes waren Aldehyd-Signale sichtbar, allerdings konnte nach säulenchromatographischer Reinigung kein definiertes Produkt isoliert werden. Deshalb wurde bei einem zweiten Versuch das Rohprodukt direkt weiter in einer PINNICK-Oxidation umgesetzt, doch auch hier konnte kein Produkt isoliert werden.

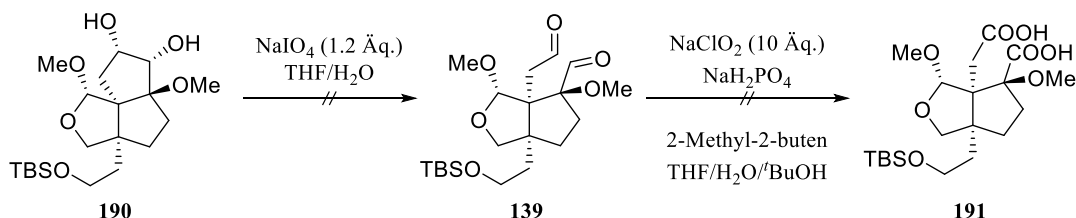


Abbildung 52: Glycolspaltung von **190** mit $NaIO_4$ und anschließende PINNICK-Oxidation.

3.1.7 Fazit zur Syntheseroute A

Mit Hilfe der *meta*-Photocycloaddition gelang es in nur einem Schritt ein sehr komplexes Gerüst aufzubauen. Allerdings waren die Ausbeuten bei der Photoreaktion eher gering und auch die anschließenden Umsetzungen waren problematisch. Für die Synthese von Bilobalid (**6**) wären auch nach einer erfolgreichen Öffnung des Olefins **141** zum Dialdehyd **139** noch einige Stufen und Modifizierungen notwendig. Zum einen ist es notwendig den C₁-Aldehyd zu entfernen. Zusätzlich muss die Methoxy-Gruppe abgespalten werden und anschließend die Hydroxygruppe oxidiert werden, um dann eine *tert*-Butylgruppe addieren zu können. Zudem müssen teilweise die Oxidationsstufen der vorhandenen Sauerstoff-Funktionalitäten angepasst werden und eine CH₂-Gruppe müsste noch selektiv hydroxyliert werden, um Lacton-Ring A bilden zu können.

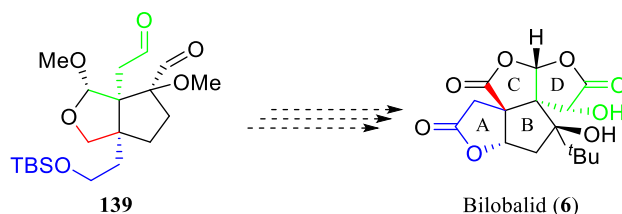


Abbildung 53: Notwendige Reaktionen für die Synthese von Bilobalid (**6**).

3.1.8 Synthese eines Penifulvin-Derivates

Die Penifulvine A (**192**) B (**97**) und C (**193**) wurden 2006 von SHIM *et al.* aus dem Pilz *Penicillium griseofulvum* isoliert und besitzen eine signifikante insektizide Wirkung gegen den Heerwurm *Spodoptera frugiperda*.^[126, 170-171]

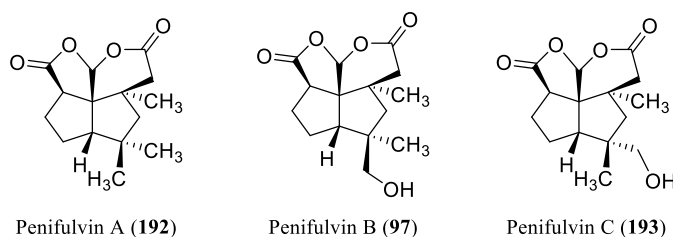


Abbildung 54: Penifulvine A (**192**), B (**97**) und C (**193**).

Die Totalsynthese der drei Penifulvine gelang GAICH und MULZER mit Hilfe der *meta*-Photocycloaddition als Schlüsselschritt.^[126-127] Um die biologische Aktivität der Penifulvine etwas genauer untersuchen zu können, wurde analog der Synthese von GAICH und MULZER nur das Grundgerüst der Penifulvine synthetisiert. Dazu wurde ausgehend von 2-Phenyllessigsäure (**194**) und 4-Brombuten (**195**) zunächst der Precursor **196** für die *meta*-

Photocycloaddition mit einer Ausbeute von 69% synthetisiert. Der Precursor **196** wurde anschließend im Photoreaktor bei -20 °C 5 h lang bestrahlt ($\lambda = 254\text{ nm}$) und unter Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde in Ethylamin bei -78 °C vorgelegt und unter Birch-Bedingungen wurde der Cyclopropanring mit Lithium geöffnet, sodass der Tricyclus **198** nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie erhalten wurde.² Die Doppelbindung wurde anschließend ozonolytisch gespalten und nach reduktiver Aufarbeitung mit Thioharnstoff wurde intermediär der Dialdehyd **197** erhalten. Durch Angriff der Carbonsäure auf den Aldehyd und anschließendem Angriff des Alkoholats an die zweite Aldehydgruppe wurde das Lactol **198** als C-8-Epimerengemisch mit einer Ausbeute von 2.6% über drei Stufen erhalten. Die geringe Ausbeute liegt vermutlich vor allem an der *meta*-Photocycloaddition und der Ozonolyse. Durch anschließende Oxidation mit PDC konnte im Anschluss das Grundgerüst **201** der Penifulvine erhalten werden.

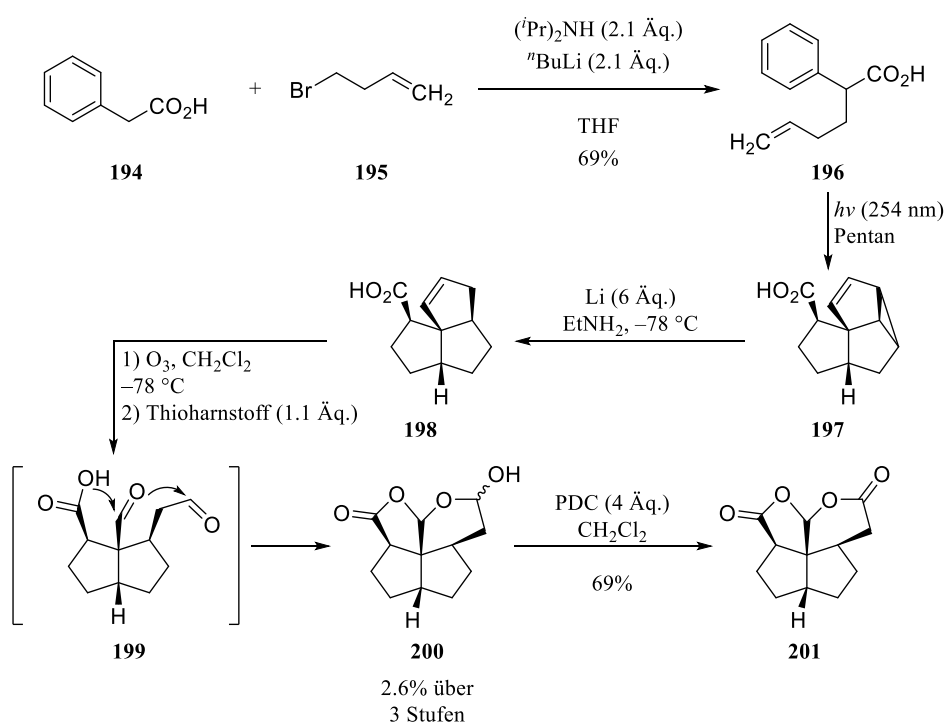


Abbildung 55: Synthese des Grundgerüsts von Penifulvin mit *meta*-Photocycloaddition als Schlüsselschritt.

² Der Tricyclus **196** konnte auch nach der präparativen Dünnschichtchromatographie nicht sauber erhalten werden. Dies hatte aber keine Auswirkungen auf die folgende Reaktion.

3.2 Weg B: [2 + 2]-Photocycloaddition

3.2.1 Retrosynthetische Betrachtung

Der Schlüsselschritt bei der zweiten Syntheseroute ist eine [2 + 2]-Photocycloaddition des Allenylethers **129** zum Tricyclus **128** (Abbildung 56). Der Allenylether **129** soll dabei ausgehend von 2-Methylcyclopenta-1,3-dion (**204**) hergestellt werden. Das Produkt **128** der [2 + 2]-Photocycloaddition soll anschließend durch Reduktion der Carbonylgruppe und Ozonolyse beziehungsweise LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation der *exo*-Methylengruppe in das Keton **203** überführt werden. Durch eine regioselektive BAYER-VILLIGER-Oxidation und Oxidation des D-Ringes könnten so die beiden Lacton-Ringe C und D hergestellt werden. Diese Syntheseroute soll zunächst zeigen, ob Bilobalid (**6**) auf diesem Weg synthetisiert werden kann. Der Tricyclus **202** hat nämlich eine Kohlenstoff-Einheit zu wenig, um am Ende Lacton-Ring A bilden zu können. Wenn die Reaktionsroute erfolgreich ist, könnte ausgehend von einem entsprechendem Diketon analog zu 2-Methylcyclopenta-1,3-dion (**204**) Bilobalid (**6**) hergestellt werden.

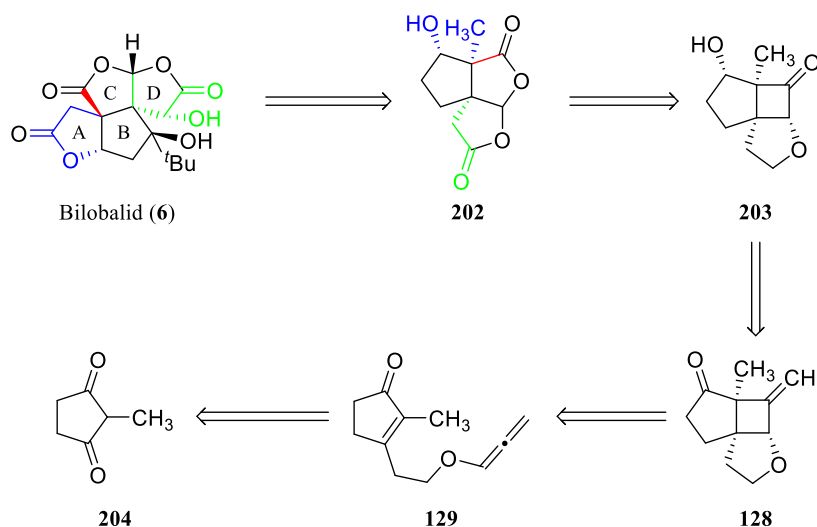


Abbildung 56: Retrosynthese von Bilobalid (**6**) mit [2 + 2]-Photocycloaddition als Schlüsselschritt.

3.2.2 Synthese des Allenylethers **129**

Der Allenylether **129** kann durch Isomerisierung ausgehend von dem entsprechenden Alkin dargestellt werden, welches durch Umsetzung des primären Alkohols mit Propargylbromid synthetisiert werden könnte. Der dafür benötigte Alkohol kann dabei ausgehend von 2-Methylcyclopenta-1,3-dion (**204**) in mehreren Stufen dargestellt werden.

Zu Beginn wurden zunächst ausgehend von 2-Methylcyclopenta-1,3-dion (**204**) der Isobutylenolether **205** und der Methylenolether **206** in sehr hohen Ausbeuten synthetisiert (Abbildung 57).^[172-173] Diese beiden Enolether **205/206** sind notwendig, um an der 3-Position weitere Modifikationen durchführen zu können.

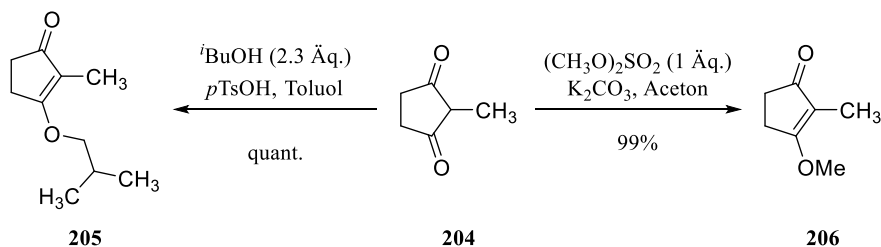


Abbildung 57: Synthese des Isobutylenolethers **205** und des Methylenolethers **206**.

Nach einer Vorschrift von KITA *et al.* wurde anschließend durch Umsetzung des Isobutylenolethers **205** mit Vinylmagnesiumbromid das Olefin **207** mit einer Ausbeute von 59% erhalten (Abbildung 58).^[174]

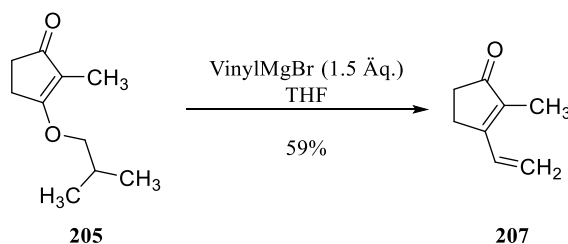
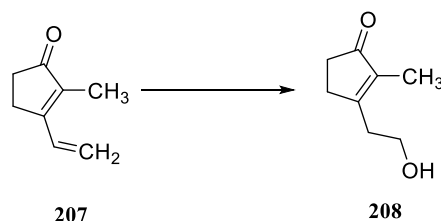


Abbildung 58: Synthese des Olefins **207**.

Durch Hydroborierung des terminalen Olefins **207** sollte nun der benötigte Alkohol für die Umsetzung mit Propargylbromid synthetisiert werden (Tabelle 4). Zunächst wurde ausgehend von Boran-Dimethylsulfid (BMS) der Cyclohexylboran-Komplex (Cy)₂BH hergestellt und anschließend mit dem Olefin **207** umgesetzt (**#1**).^[175] Hierbei konnte aber nach der Abspaltung des Alkylborans mit Wasserstoffperoxid und Natronlauge nicht das gewünschte Produkt gewonnen werden. Auch bei der Verwendung von 9-BBN als Hydroborierungsmittel konnte kein Produkt isoliert werden (**#2**).^[176] Bei beiden Reaktionen konnten lediglich Spuren vom Produkt einer 1,6-Reduktion isoliert werden. Um eine Addition des Borans an den Carbonylsauerstoff zu verhindern, ist eine Metall-katalysierte Hydroborierung mit dem WILKINSON-Katalysator Rh(PPh₃)₃Cl möglich.^[177] Doch auch bei der Umsetzung mit Catecholboran und dem WILKINSON-Katalysator (**#3**) konnte das gewünschte Produkt **208** nicht hergestellt werden.^[178] Um eine Zersetzung des kommerziell erworbenen Catecholborans auszuschließen, wurde zunächst Catecholboran ausgehend von Boran-THF-Komplex und Brenzcatechin frisch

hergestellt und anschließend direkt verwendet. Doch auch bei dieser Umsetzung (#4) konnte der primäre Alkohol nicht erhalten werden.

Tabelle 4: Hydroborierung des Olefins 207 zum primären Alkohol 208.



#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	1) BMS (1.1 Äq.), Cyclohexen (2.2 Äq.), THF 2) NaOH, H ₂ O, H ₂ O ₂	–
2	1) 9-BBN (1.4 Äq.), THF 2) NaOH, H ₂ O, H ₂ O ₂	–
3	1) Catecholboran (1.1 Äq.), Rh(PPh ₃) ₃ Cl (2 mol%), THF 2) NaOH, H ₂ O, H ₂ O ₂	–
4	1) Boran × THF (1 Äq.), Brenzcatechin (1 Äq.), THF 2) 207 , Rh(PPh ₃) ₃ Cl (2 mol%) 3) NaOH, H ₂ O, H ₂ O ₂	–

Das Problem bei der Hydroborierung des Olefins **207** liegt vermutlich an dem vorhandenen MICHAEL-System. Um das MICHAEL-System aufzuheben, wurde zunächst versucht, das Keton mit Ethylenglykol zu schützen. Hierbei konnte allerdings nur eine sehr rasche Zersetzung des Eduktes beobachtet werden.

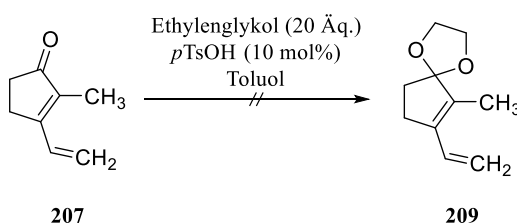


Abbildung 59: Schützung des Ketons 207 mit Ethylenglykol.

Eine weitere Möglichkeit ist die Reduktion des Ketons **207** zum Alkohol und anschließender Hydroborierung zum Diol. Allerdings wäre das Diol im späteren Verlauf bei der Umsetzung mit Propargylbromid problematisch, da die primäre Hydroxy-Gruppe selektiv umgesetzt werden müsste. Zunächst wurde das Keton **207** mit DIBAL mit einer Ausbeute von 73% zum entsprechenden Alkohol **210** reduziert (Abbildung 60).^[174] Bei der anschließenden

Hydroborierung mit 9-BBN konnte aber wieder kein Produkt isoliert werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte lediglich eine Zersetzung des Eduktes beobachtet werden.

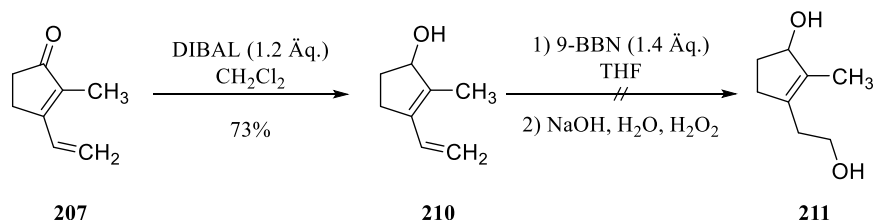


Abbildung 60: Reduktion des Ketons **207** und anschließender Versuch der Hydroborierung zum Alkohol **211**.

Aufgrund der nicht erfolgreichen Hydroborierung wurde ein neuer Weg für die Synthese des erforderlichen Alkohols für die Kupplung mit Propargylbromid gewählt. Dazu wurden zunächst die bereits hergestellten Enolether **205/206** mit Malonsäuredimethylester und Natriummethanolat als Base zu dem Ester **213** umgesetzt (Abbildung 61).^[179] Die Ausbeuten sind hierbei für beiden Enolether ähnlich hoch.

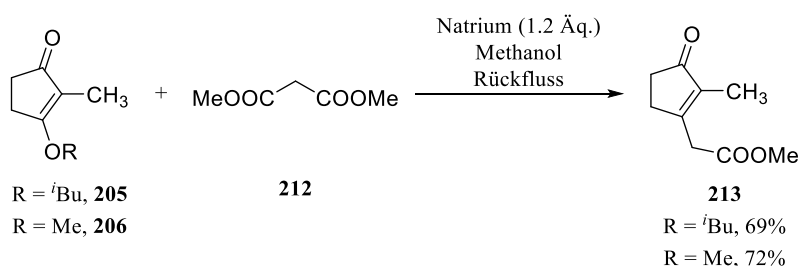


Abbildung 61: Umsetzung der Enolether **205/206** mit Malonsäuredimethylester.

Anschließend wurde der Ester **213** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **211** reduziert (Abbildung 62). Entscheidend für die Ausbeute bei Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid ist oftmals die Aufarbeitung der Reaktionslösung. Bei dieser Reaktion konnte nach Quenchen mit GLAUBER-Salz die höchste Ausbeute mit 79% erzielt werden. Bei der ebenfalls sehr häufig benutzten Methode mit Natriumhydroxid und Wasser (FIESER-*WorkUp*) war die Ausbeute mit 76% ähnlich hoch.

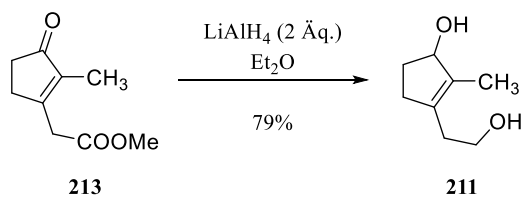
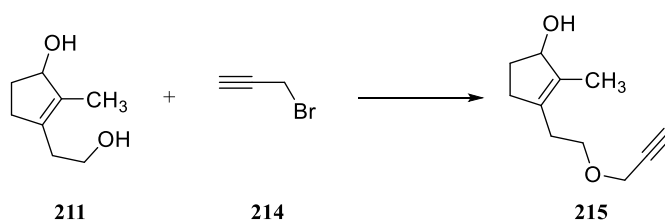


Abbildung 62: Reduktion des Esters **213** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **211**.

Ausgehend von dem Diol **211** war es nun erforderlich die primäre Hydroxy-Gruppe selektiv gegenüber der sekundären Hydroxy-Gruppe mit Propargylbromid (**214**) zum Alkin **215** umzusetzen (Tabelle 5). Primäre Alkoholate werden besser solvatisiert als sekundäre Alkoholate und deshalb sind primäre Alkohole stärkere Säuren als sekundäre/tertiäre Alkohole. Deshalb sollte es möglich sein, zunächst den primären Alkohol selektiv zu deprotonieren und anschließend mit Propargylbromid umzusetzen. Bei Verwendung von Natriumhydrid als Base in DMF konnte hingegen das Alkin **215** nur in einer Ausbeute von 11% isoliert werden (**#1**). Durch einen Wechsel auf THF als Lösungsmittel konnte die Ausbeute nicht verbessert werden, stattdessen konnte kein Produkt isoliert werden (**#3**). Auch durch Deprotonierung bei tieferen Temperaturen konnte die Ausbeute nicht verbessert werden (**#4**). Bei diesen Versuchen könnte sich allerdings schon teilweise das Edukt zersetzt haben, da es auf Dauer nicht stabil ist. Durch einen Wechsel auf Kalium-*tert*-butanolat als Base konnte im Anschluss die Ausbeute auf 31% erhöht werden (**#6, #7** und **#9**). Hierbei konnte bei einer Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei der Deprotonierung die beste Ausbeute erzielt werden (**#7**). Aufgrund der geringen Ausbeuten wurden weitere Varianten für die Synthese des Alkins **215** getestet. Die Verwendung von KHMDS als Base war dabei aber nicht erfolgreich (**#8**). Viele Propargylierungen werden in einem 2-Phasengemisch mit Tetrabutylammoniumsulfat als Phasentransferkatalysator und Natriumhydroxid als Base durchgeführt.^[180] Mit Hilfe dieser Methode konnte die Ausbeute letztendlich auf 41% gesteigert werden (**#10**).

Tabelle 5: Propargylierung des Diols 211 zum Alkin 215.



#	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute/%
1	NaH (1.2 Äq.)	DMF	0 °C → RT	11
2	Imidazol (2.4 Äq.)	DMF	0 °C → RT	–
3	NaH (1.9 Äq.)	THF	0 °C → RT	–
4	NaH (1 Äq.)	DMF	–78 °C → RT	–
5	K ₂ CO ₃ (1 Äq.)	Aceton	–78 °C → RT	–
6	KO ^t Bu (1 Äq.)	THF	0 °C → RT	15
7	KO ^t Bu (1 Äq.)	THF	–20 °C → RT	31
8	KHMDS (1 Äq.)	THF	–20 °C → RT	–
9	KO ^t Bu (1 Äq.)	THF	–78 °C → RT	10
10	NaOH/Bu ₄ NHSO ₄	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂	RT	41

Für die [2 + 2]-Photocycloaddition ist nun noch die Oxidation des Alkohols zum Keton und die Isomerisierung des Alkins zum Allen erforderlich. Da Allene sehr reaktiv sind, wurde zunächst der Alkohol **215** mit PDC zum Keton **216** oxidiert (Abbildung 63). Die Isomerisierung des Alkins **216** zum Allen **129** hingegen war nicht erfolgreich. Vermutlich kam es nach der Isomerisierung zu einer Abspaltung des Allens, sodass das Olefin **207** isoliert werden konnte.

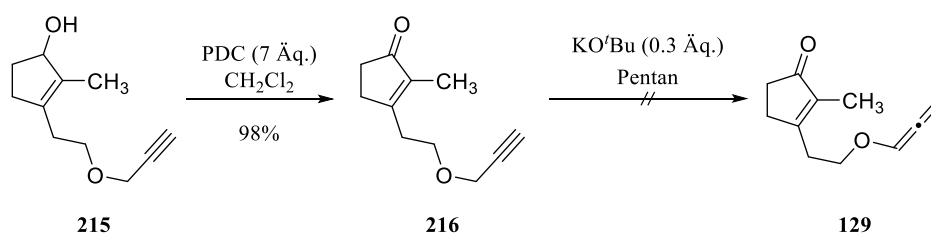
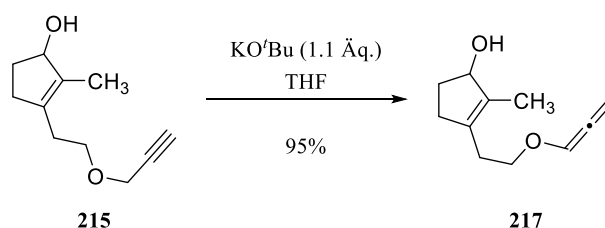
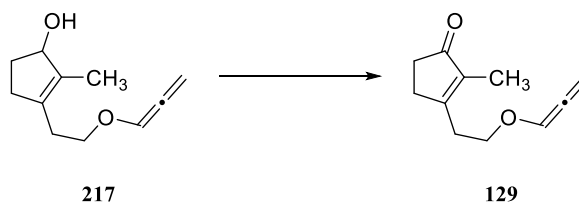


Abbildung 63: Oxidation des Alkohols 215 zum Keton 216 und anschließender Versuch der Isomerisierung des Alkins 216 zum Allen 129.

Da die Isomerisierung des Alkins **216** zum Allen **129** nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde versucht zuerst das Alkin **215** zum Allenylether **217** zu isomerisieren und anschließend die Hydroxy-Gruppe zu oxidieren. Die Isomerisierung des Alkins **215** zum Allenylether **217** konnte dabei ohne Probleme mit Kalium-*tert*-butanolat als Base mit einer Ausbeute von 95% in THF durchgeführt werden (Abbildung 64).

Abbildung 64: Isomerisierung des Alkins **215** zum Allen **217**.

Die anschließende Oxidation des Alkohols **217** zum Keton **129** war jedoch aufgrund der Labilität des Allenylethers **217** problematisch. Bei der Oxidation mit PDC konnte nur Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 6, #1). Bei der Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan (DMP) konnten im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes ebenfalls keine Signale des Allenylethers **129** gesichtet werden, stattdessen waren alkinische Protonen vorhanden, was auf eine Isomerisierung des Allens zurück zum Alkin schließen lässt (#2). Bei der SWERN-Oxidation mit Oxalylchlorid und DMSO konnten ebenfalls nur alkinische Protonen im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes beobachtet werden. GAO *et al.* beschrieb 2011 die kupferkatalysierte aerobe Oxidation von 2,3-Allenolen zum Keton mit Phenanthrolin und Bipyridin als Liganden.^[181] Doch auch bei dieser Methode konnte nur Zersetzung des Eduktes beobachtet werden (#4).

Tabelle 6: Oxidation des Alkohols **217** zum Keton **129**.

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	PDC (7 Äq.), CH ₂ Cl ₂	–
2	DMP (1.1 Äq.), CH ₂ Cl ₂	–
3	1) Oxalylchlorid (1.5 Äq.), DMSO (3 Äq.), CH ₂ Cl ₂ 2) NEt ₃ (6 Äq.)	–
4	CuCl (20 mol%), phen (12.5 mol%), bpy (12.5 mol%), DBAD (20 mol%), K ₂ CO ₃ (0.5 Äq.), O ₂ (1 atm), Toluol, 60 °C	–
5	IBX (45%, 1.5 Äq.), DMSO	41
6	IBX (217 , 1.5 Äq.), DMSO/THF	96

Alternativ zu DESS-MARTIN-Periodinan (DMP) gibt es *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX, **219**) als recht mildes Oxidationsmittel. Mit kommerziell erworbenem IBX (45%, stabilisiert mit Benzoesäure und Isophthalsäure, **219**) konnte in DMSO das Keton **129** mit einer Ausbeute von 41% dargestellt werden. Aufgrund des sehr hohen Preises wurde IBX (**129**) anschließend selbst

ausgehend von *o*-Iodobenzoesäure mit Oxone[®] hergestellt (Abbildung 65). Das kommerziell erhältliche IBX (**219**) ist explosionsempfindlich und wird deshalb nur stabilisiert verkauft. Diese Empfindlichkeit ist wohl auf Verunreinigungen von Bromaten zurückzuführen, da IBX industriell durch Oxidation mit Kaliumbromat und Schwefelsäure synthetisiert wird.^[182] Durch Oxidation mit Oxone[®] wird diese Gefahr eliminiert und eine Stabilisierung mit Benzoesäure und Isophthalsäure ist nicht notwendig. Bei der Oxidation mit dem selbst hergestellten IBX (**219**) konnte der Alkohol **217** schließlich in THF/DMSO mit einer Ausbeute von 96% zum Keton **129** oxidiert werden (#6)

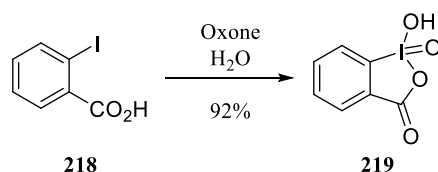
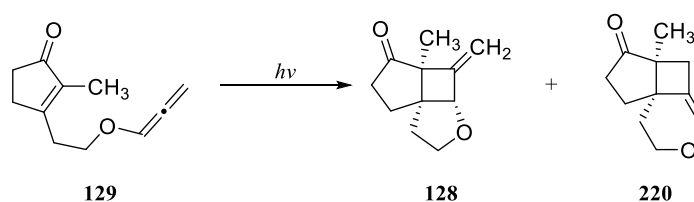


Abbildung 65: Synthese von IBX (**219**).

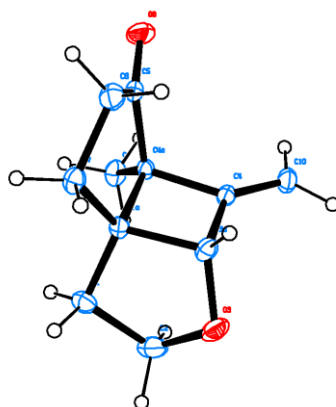
3.2.3 [2 + 2]-Photocycloaddition

Die Schlüsselreaktion dieser Syntheseroute ist eine intramolekulare [2 + 2]-Photocycloaddition (siehe 1.2.2) der Allenfunktion mit der olefinischen Bindung. Zu Beginn wurde zunächst das sehr labile Allen **129**, welches am besten direkt nach der Oxidation des Alkohols **217** weiter umgesetzt wird, in Pentan mit UV-A-Licht ($\lambda = 350$ nm) bestrahlt. Nach einer Bestrahlungsdauer von 20 h konnte nach säulenchromatographischer Reinigung der Tricyclus **128** mit einer Ausbeute von 19.6% isoliert werden (#1). Bei Verwendung von Cyclohexan (**#2**) konnte mit 17.1% eine sehr ähnliche Ausbeute erzielt werden. Bei Verwendung energiereicherer Strahlung ($\lambda = 254$ nm, **#3** und **#4**) verläuft die Reaktion wesentlich schneller, hier sind aber die Ausbeuten mit 2.8% beziehungsweise 2.2% sehr gering. Bei Verwendung von UV-B-Licht ($\lambda = 300$ nm, **#5**) ist die Ausbeute mit 10.5% wieder etwas höher. Eine Erniedrigung der Temperatur auf -30 °C mit ansonsten gleichen Bedingungen lieferte keine Verbesserung der Ausbeute (**#7**). Bei dieser Reaktion konnte aber auch das zweite mögliche Produkt **220** der [2 + 2]-Photocycloaddition isoliert werden. Dieser Enolether **220** ist allerdings noch labiler als das gewünschte Produkt **128** und konnte deshalb bei den meisten Reaktionen nicht beobachtet werden. Das Problem bei der [2 + 2]-Photocycloaddition ist wie bei der *meta*-Photocycloaddition die Photolabilität des Produktes **128**. Zudem ist auch das Edukt **129** mit der Allen-Funktion sehr labil.

Tabelle 7: Versuche zur [2 + 2]-Photocycloaddition des Allens **129** zum Tricyclus **128**.

#	Lösungsmittel	Triplettsensitizer	λ/nm	$T/^\circ\text{C}$	t/min	Ausbeute (128)/%
1	Pentan	–	350	RT	1200	19.6
2	Cyclohexan	–	350	RT	540	17.1
3	Pentan	–	254	RT	360	2.8
4	CH_2Cl_2	–	254	RT	30	2.2
5	CH_2Cl_2	–	300	RT	120	10.5
6	Pentan	Benzophenon	300	–30	15	–
7	CH_2Cl_2	–	300	–30	175	8.2
8	Acetonitril	Aceton	300	–30	15	17.9
9	CH_2Cl_2	Benzophenon	300	–30	5	–
10	Aceton	Aceton	350	–30	10	–
11	Acetonitril	Benzophenon	300	–30	15	–

Nach säulenchromatographischer Reinigung und Entfernen des Lösungsmittels konnten geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden. Die Kristallstruktur bestätigt dabei den Erhalt des Produktes **128** als Racemat (Abbildung 66).

Abbildung 66: Kristallstruktur vom Tricyclus **128** bei 179 K.

Da die [2 + 2]-Photocycloaddition vom niedrigsten angeregten Tripletzzustand ausgeht, ist es möglich, das Erreichen des Tripletts-Zustands durch einen Triplettsensitizer zu erleichtern. Bei Verwendung von Triplettsensitizern konnte beobachtet werden, dass das Edukt deutlich schneller reagiert. Bei Verwendung von Benzophenon konnte allerdings kein Produkt isoliert werden (#6,

#9 und #11). Bei Aceton hingegen konnte das Produkt in einer Ausbeute von 17.9% isoliert werden. Eine Verbesserung der Ausbeute war aber auch mit Verwendung von Triplett-Sensitizern nicht möglich.

Im Jahr 2007 publizierten LUZUNG, MAULEÒN und TOSTE einen Artikel über Gold(I)-katalysierte [2 + 2]-Cycloaddition von Allenen. Dabei konnten Allene und Olefine mit Hilfe von Chlor(triphenylphosphin)gold(I) und Silbertetrafluorborat über den thermischen Weg cyclisiert werden.^[183] Bei der Umsetzung des Allens **129** konnte aber lediglich eine Zersetzung beobachtet werden.

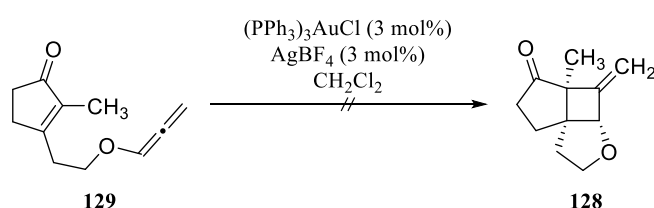


Abbildung 67: Gold(I)-katalysierte [2 + 2]-Cycloaddition.

3.2.4 Weitere Umsetzungen des [2 + 2]-Photoproduktes **128**

Für die später vorgesehene BAYER-VILLIGER-Oxidation ist es zunächst sinnvoll das Keton **128** zu reduzieren, um so keine Probleme bei der Regioselektivität zu erhalten. Dadurch hätte der Kohlenstoff C-5 auch bereits die benötigte Oxidationsstufe für die Bildung des Lactonrings A. Deshalb wurde zunächst das Photoprodukt **128** mit Natriumborhydrid in Methanol zum Alkohol **221** mit einer Ausbeute von 85% reduziert (Abbildung 68).

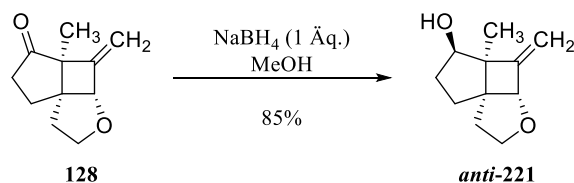


Abbildung 68: Reduktion des Photoproduktes **128** mit Natriumborhydrid zum Alkohol **221**.

Für die Bildung des Lactonrings A ist es notwendig, dass die Hydroxygruppe an C-5 und die CH_3 -Gruppe zueinander eine *syn*-Konfiguration haben. Die räumliche Anordnung der gebildeten Hydroxy-Gruppe kann dabei leicht mit Hilfe eines ^1H - ^1H -NOESY-Spektrums bestimmt werden.

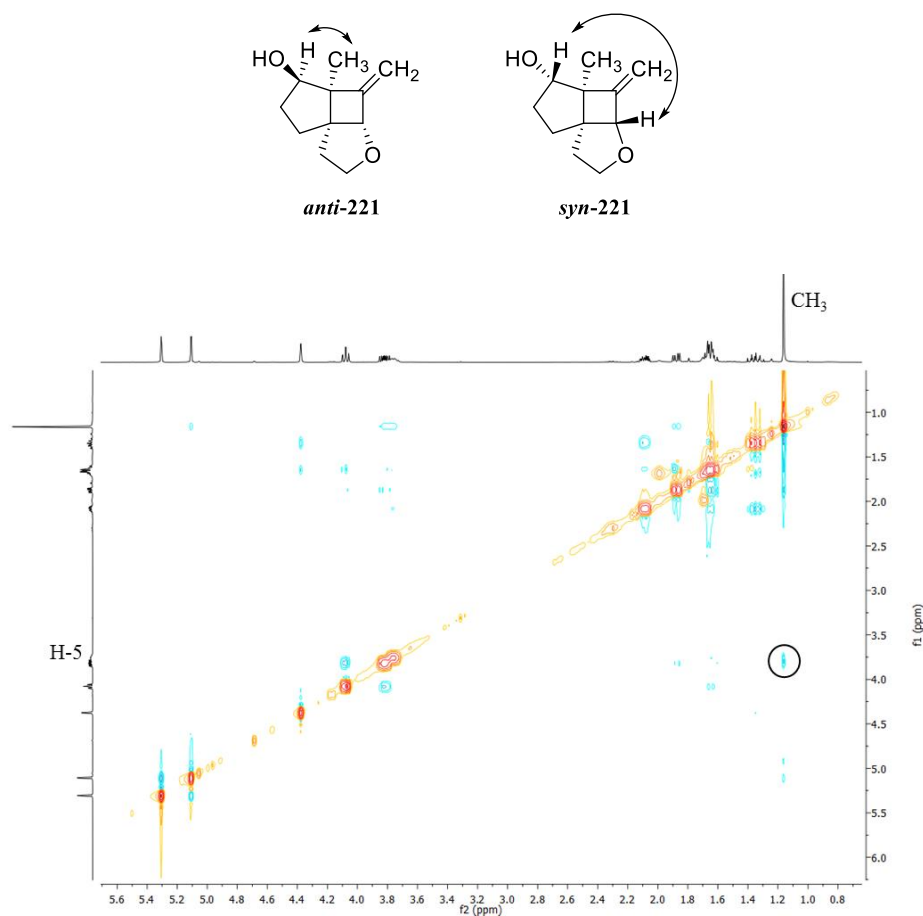


Abbildung 69: Charakteristische NOESY-Signale für die beiden Isomere *anti*-221 und *syn*-221 (oben) und ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum von Produkt 221 (unten).

Bei dem gewünschten Isomer *syn*-221 müsste es ein schwaches Signal zwischen dem Proton H-5 und dem Proton H-3a geben. Bei dem ungewünschten Isomer *anti*-221 müsste es ein starkes Signal zwischen dem Proton H-5 und der Methylgruppe geben. Genau dieses Signal kann im ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum beobachtet werden (Abbildung 69). Bei der Reduktion des Photoproduktes **128** mit Natriumborhydrid wurde also stereoselektiv das Isomer *anti*-221 mit der *anti*-Konfiguration erhalten.

Der nächste erforderliche Schritt für die Synthese ist eine LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation oder eine Ozonolyse des Olefins **221** zum Keton **222**, um anschließend eine BAYER-VILLIGER-Oxidation durchführen zu können. Beim Versuch das Keton **203** mittels einer LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation mit Kaliumosmat-Dihydrat und Natriumperiodat herzustellen, konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden (Abbildung 70). Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Rohproduktes war das charakteristische Signal des Carbonyl-Kohlenstoffs bei ≈ 210 ppm nicht vorhanden.

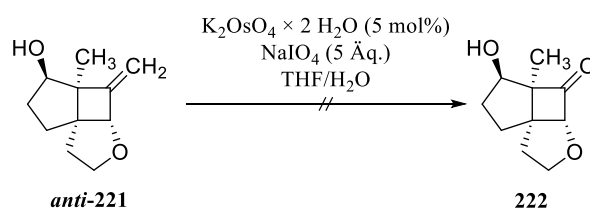


Abbildung 70: Versuch der LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation des Olefins **221** zum Keton **222**.

Als Alternative zur LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation wurde noch eine ozonolytische Spaltung der olefinischen Bindung versucht. Dabei konnte nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt mit einer Reinheit von etwa 80% isoliert werden, allerdings mit einer sehr geringen Ausbeute von 7% (Abbildung 71).

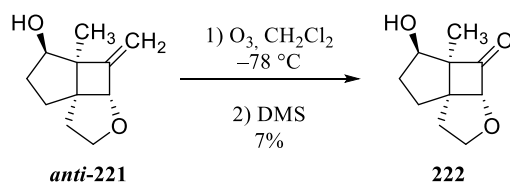


Abbildung 71: Ozonolyse des Olefins **221** zum Keton **222**.

3.2.5 Fazit zur Syntheseroute B

Mit Hilfe der [2 + 2]-Photocycloaddition ist ein Zugang zum Gerüst von Bilobalid (**6**) sehr gut möglich. Der Tricyclus **128** konnte dabei in nur sieben Stufen recht schnell und unkompliziert synthetisiert werden. Allerdings sind die Ausbeuten für die Propargylierung des Diols **211** mit 41% und für die [2 + 2]-Photocycloaddition mit 20% sehr gering. Aufgrund dieser geringen Ausbeuten wurde deshalb der Fokus auf alternative Syntheserouten für Bilobalid (**6**) gelegt.

Ausgehend von dem reduzierten Photoprodukt *syn*-**221** müsste nach einer Verbesserung der Ozonolyse zum Keton **222** eine regioselektive BAYER-VILLIGER-Oxidation durchgeführt werden (Abbildung 72). Solch eine regioselektive BAYER-VILLIGER-Oxidation wurde bereits von CRIMMINS *et al.* bei ihrer Totalsynthese von Bilobalid (**6**) verwendet.^[65-66] Durch Öffnung des Acetals, anschließender Oxidation und Recyclisierung könnte der Lactonring D gebildet werden. Wenn diese Reaktionsschritte erfolgreich wären, könnte dann die Syntheseroute mit einer Kohlenstoff-Einheit mehr (blau markiert) wiederholt werden, um so den Lactonring A bilden zu können.

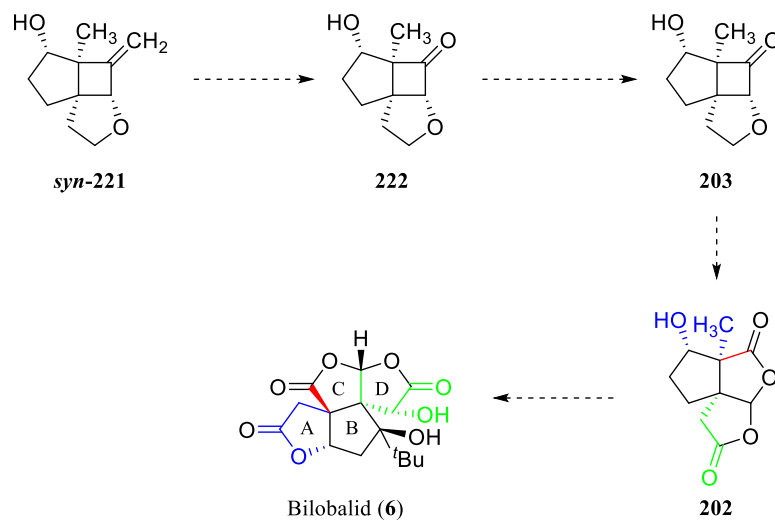


Abbildung 72: Weitere notwendige Reaktionen für die Totalsynthese von Bilobalid (6).

3.3 Weg C: formale Totalsynthese

3.3.1 Retrosynthetische Betrachtung

Die erste Totalsynthese von Bilobalid (**6**) wurde 1987 von COREY und SU publiziert.^[58-59] Der Schlüsselschritt dabei war eine eigens dafür entwickelte Annelierungsreaktion (siehe 1.1.3.1) von *cis*-1,2-Dicyclohex-4-endicarbonsäuredimethylester (**35**) mit einem Alkin.^[58, 184] Analog dazu sollte ausgehend von dem Bilacton **224** eine Annelierungsreaktion mit dem Alkin **225** zum Tricyclus **223** durchgeführt werden (Abbildung 73). Durch weitere Umsetzungen von dem Tricyclus **223** sollte es möglich sein auf eine Zwischenstufe von der Totalsynthese von COREY und SU zu gelangen. Das Bilacton **224** soll dabei ausgehend von γ -Butyrolacton (**147**) und der Alkinester **225** ausgehend von Alkin **226** synthetisiert werden.

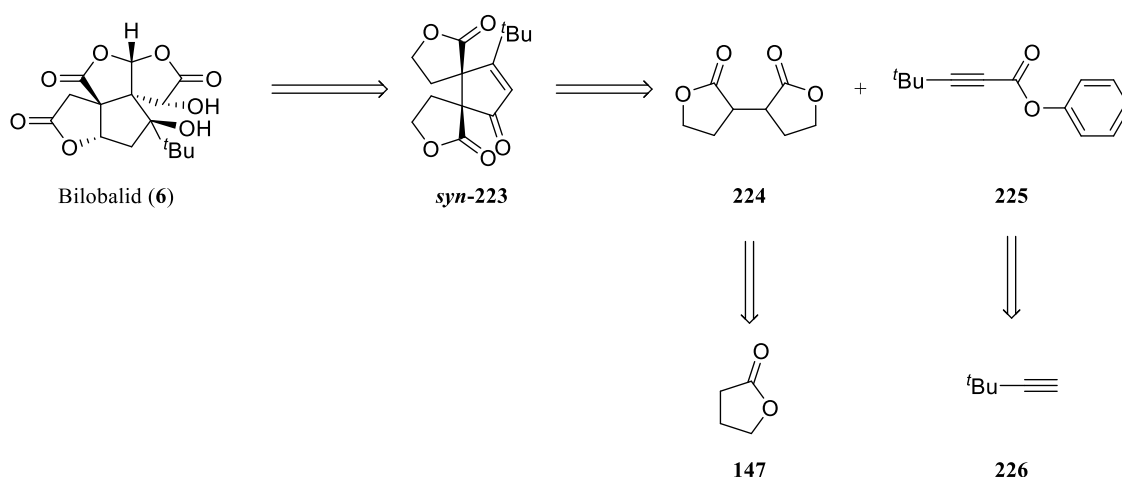


Abbildung 73: Retrosynthese von Bilobalid (**6**) für eine formale Totalsynthese.

3.3.2. Darstellung des Alkins 225

Für die Synthese des Alkinesters **225** wurde zunächst das Alkin **226** auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt (Abbildung 74). Zum einen kann ausgehend von Pinakolon (**227**) durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid 2,2-Dichlor-3,3-dimethylbutan (**228**) mit einer Ausbeute von 46% hergestellt werden^[185]. Durch eine anschließende Eliminierung mit Kalium-*tert*-butanolat in DMSO wurde so das Alkin **226** mit einer Ausbeute von 33% synthetisiert.^[186] Alternativ kann auch *tert*-Butylethen (**229**) bromiert werden^[187] und durch Eliminierung mit Kaliumhydroxid und Aliquat 336 wird so das Alkin mit einer Ausbeute von 10% erhalten.^[188]

Grund für die geringen Ausbeuten bei beiden Reaktionen könnte die hohe Flüchtigkeit des Alkins **226** sein.

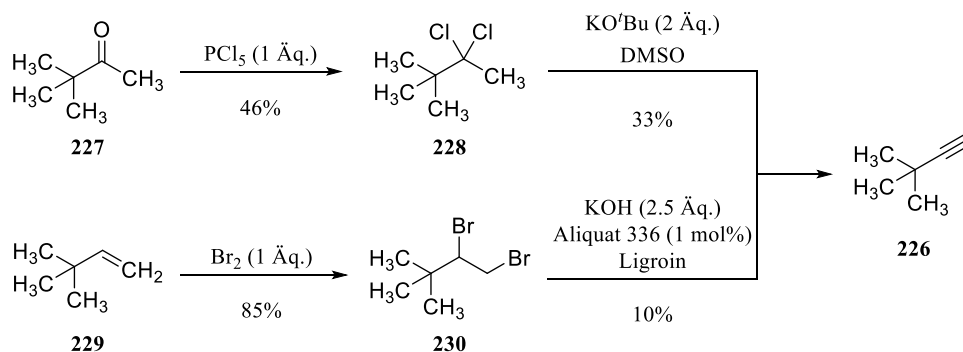


Abbildung 74: Synthese des Alkins **226**.

Durch Deprotonierung des alkinischen Protons mit $^n\text{BuLi}$ und Umsetzung mit Phenylchlorformiat (**231**) konnte anschließend der benötigte Alkinester **225** mit einer Ausbeute von 98% synthetisiert werden (Abbildung 75).^[184]

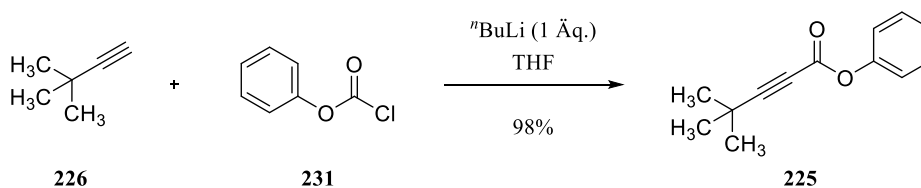


Abbildung 75: Synthese des Alkinesters **225**.

Analog wurde zusätzlich versucht das Alkin **226** mit Dimethylformamid (**232**) zu dem Aldehyd **233** umzusetzen (Abbildung 76).^[189] Allerdings konnte hierbei nach Aufarbeitung kein Produkt isoliert werden.

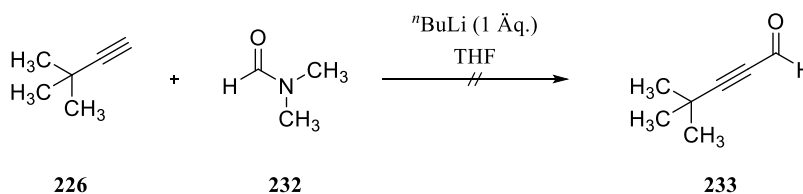


Abbildung 76: Versuchte Synthese des Aldehyds **233**.

3.3.3 Darstellung des Bilactons **224**

Die Synthese des Bilactons **224** ist auf einem radikalischen Weg möglich. Durch Erhitzen von γ -Butyrolacton (**147**) mit Di-*tert*-butylperoxid wurden die entsprechenden Radikale in α -Position

generiert und durch Rekombination zweier γ -Butyrolacton-Radikalen konnte das Bilacton **224** mit einer Ausbeute von 61% synthetisiert werden (Abbildung 77).

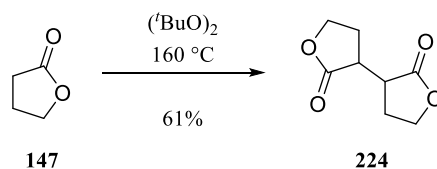


Abbildung 77: Synthese des Bilactons **224**.

3.3.4 Annelierungsreaktion

Zunächst wurde die Annelierungsreaktion analog der Vorschrift von COREY *et al.* durchgeführt.^[58, 184] Dazu wurde das Lacton **224** mit einer frisch hergestellten LDA-Lösung in THF und HMPA deprotoniert und anschließend mit dem Ester **225** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel konnte das Annelierungsprodukt **223** mit einer Ausbeute von 9.8% isoliert werden (Abbildung 78).

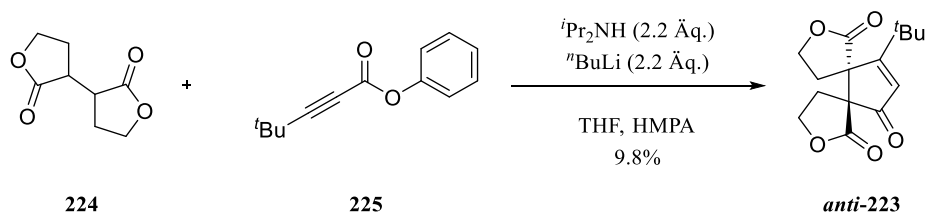


Abbildung 78: Annelierungsreaktion von Lacton **224** und Ester **225** nach COREY *et al.*^[58, 184]

Die Konfiguration der beiden Lacton-Ringe lässt sich mit Hilfe eines ^1H - ^1H -NOESY-Spektrums bestimmen. Sobald die beiden Lacton-Ringe eine *syn*-Konfiguration einnehmen, muss es ein NOESY-Signal zwischen den Protonen H-4 und H-10 geben. Bei einer *anti*-Konfiguration würde es keine NOESY-Signale zwischen den beiden Lacton-Ringen geben.

Anhand des ^1H - ^1H -NOESY-Spektrums kann die *anti*-Konfiguration der beiden Lacton-Ringe bestätigt werden, da zwischen den Protonensignalen von H-4 und H-10 keine Cross-Peaks vorhanden sind (Abbildung 79). Diese Konfiguration ist leider die unerwünschte Konfiguration, da die jeweiligen C₁- und C₂-Einheiten zueinander für die Synthese von Bilobalid (**6**) eine *syn*-Konfiguration benötigen.

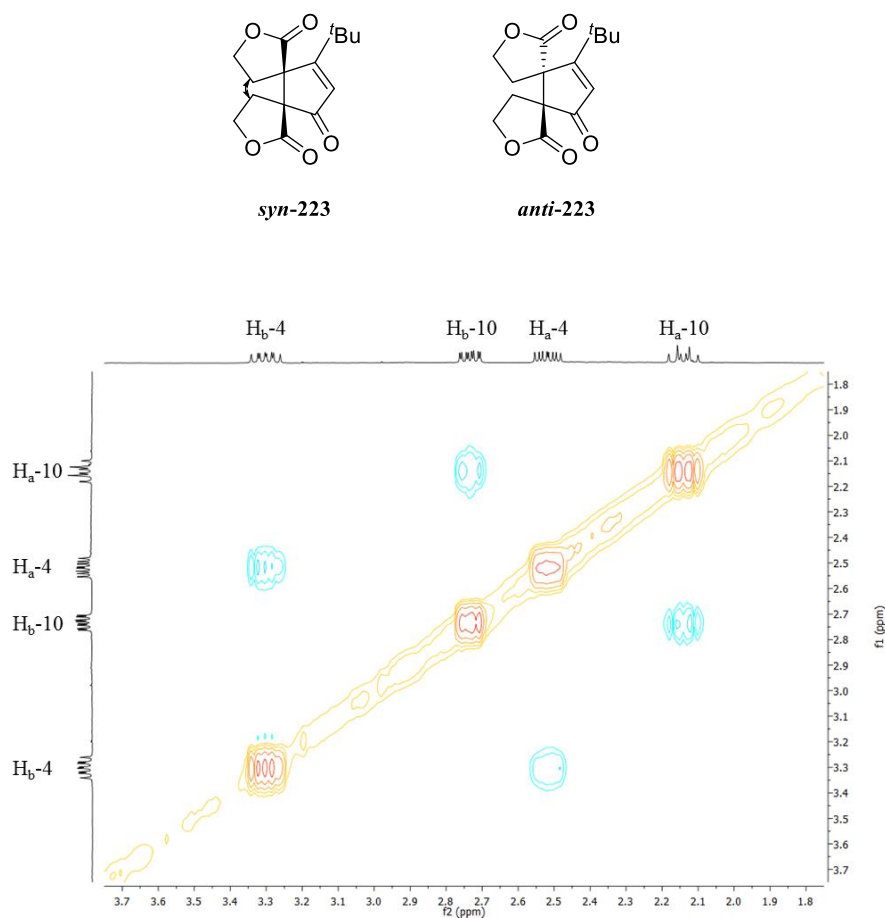
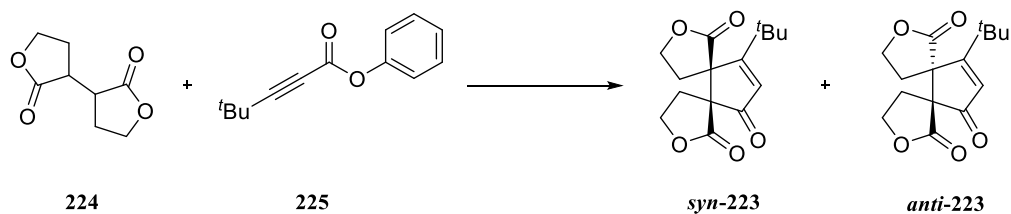


Abbildung 79: Charakteristische NOESY-Signale für die beiden Isomere *syn*-223 und *anti*-223 (oben) und ¹H-¹H-NOESY-Spektrum von Produkt 223 (unten).

Aufgrund der unerwünschten Konfiguration und der geringen Ausbeute wurden weitere Versuche durchgeführt. Zum einen wurden die Base und die Lösungsmittel variiert. Zum anderen wurde zunächst versucht ein Silylenolether darzustellen und anschließend mit dem Ester **225** umzusetzen (Tabelle 8). Allerdings konnte bei sämtlichen Versuchen kein Produkt *syn/anti*-223 isoliert werden. Aufgrund der neu entstehenden olefinischen Bindung kann mit Hilfe eines ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes schnell ein Urteil über das Gelingen der entsprechenden Methode gefällt werden. In den meisten Fällen war eine Umsetzung erkennbar, allerdings konnten nach säulenchromatographischer Reinigung keine definierten Substrate isoliert und charakterisiert werden.

Tabelle 8: Versuche zur Synthese des Tricyclus *syn*-223.

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	1) $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.2 Äq.), $n\text{BuLi}$ (2.2 Äq.), HMPA, THF 2) 225 (1 Äq.)	9.8% (<i>anti</i> -223)
2	1) $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.2 Äq.), $n\text{BuLi}$ (2.2 Äq.), Toluol 2) 225 (1 Äq.)	—
3	$\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (10 Äq.), 225 (1 Äq.), MeOH	—
4	1) NaHMDS (2.1 Äq.), THF 2) 225 (1 Äq.)	—
5	1) $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.2 Äq.), $n\text{BuLi}$ (2.2 Äq.), THF 2) TMSCl (2 Äq.) 3) 225 (1 Äq.), TMSOTf (1 Äq.)	—
6	1) NaHMDS (2 Äq.), THF 2) TMSCl (2 Äq.) 3) 225 (1 Äq.), $\text{MgBr}_2 \times \text{OEt}_2$ (1 Äq.)	—
7	1) $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.2 Äq.), $n\text{BuLi}$ (2.2 Äq.), THF 2) TMSCl (2 Äq.) 3) 225 (1 Äq.), $\text{MgBr}_2 \times \text{OEt}_2$ (1 Äq.)	—
8	1) $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.2 Äq.), $n\text{BuLi}$ (2.2 Äq.), HMPA, THF 2) 225 (1 Äq.), $\text{MgBr}_2 \times \text{OEt}_2$	—
9	1) NaH (3 Äq.), THF 2) 225 (1 Äq.)	—
10	1) $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.2 Äq.), $n\text{BuLi}$ (2.2 Äq.), THF 2) TMSCl (2.2 Äq.) 3) 225 (1 Äq.), $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$	—

3.4 Weg D: radikalische Titan-induzierte Cyclisierung

3.4.1 Retrosynthetische Betrachtung

Die Penifulvine (**97**, **192** und **193**) sind Bilobalid (**6**) von der Grundstruktur recht ähnlich und deshalb beinhalten deren Totalysynthesen auch oft mögliche Reaktionen für eine neue Totalsynthese von Bilobalid (**6**, siehe *meta*-Photocycloaddition). Im Jahr 2014 publizierten DAS *et al.* eine neue Totalsynthese von Penifulvin A (**192**).^[190] Der Schlüsselschritt hierbei war die Synthese des Tricyclus **227** durch eine Titan(III)-induzierte radikalische Cyclisierung des Alkins **226** und anschließender Lactonring-Bildung mit HCl (Abbildung 80). Dabei wird zunächst das Epoxid geöffnet, sodass ein tertiäres Radikal erhalten wird. Dieses Radikal cyclisiert im Anschluss mit dem Alkin in einer 5-*exo*-dig-Cyclisierung. Durch Umsetzung mit HCl cyclisiert schließlich die gebildete Hydroxy-Gruppe mit dem Ester zum Lacton. Anschließend konnte durch vier weitere Stufen Penifulvin A (**192**) racemisch synthetisiert werden.

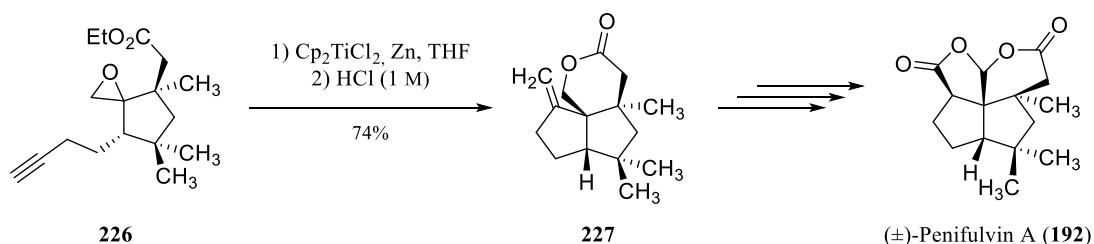


Abbildung 80: Totalsynthese von (±)-Penifulvin A (**192**) durch DAS *et al.*

Dieser Schlüsselschritt der Titan-induzierten radikalischen Cyclisierung könnte auch für eine neue Totalysynthese von Bilobalid (**6**) möglich sein. Durch eine Titan(III)-induzierte radikalische Cyclisierung des Alkins **230** und anschließender Lacton-Bildung könnte der Tricyclus **229** synthetisiert werden (Abbildung 81). Durch Ozonolyse der *exo*-Methylengruppe und anschließender Substitution in α -Position könnte das Olefin **228** erhalten werden. Durch Dihydroxylierung, Oxidation der primären Hydroxy-Gruppe und oxidativer Cyclisierung könnte schließlich Bilobalid (**6**) hergestellt werden. Das Edukt **230** für die radikalische Cyclisierung kann durch Epoxidierung des Olefins **231** erhalten werden. Die Bildung des Lactons **231** ist bei dieser Synthese die größte Herausforderung. Möglich wäre eine Reduktion der Keto-Gruppe beim Ester **232** und anschließender Lactonisierung der gebildeten Hydroxy-Gruppe mit der freien Säure. Die Säure **232** wiederum könnte durch zweifache Substitution ausgehend vom Ester **233** synthetisiert werden.

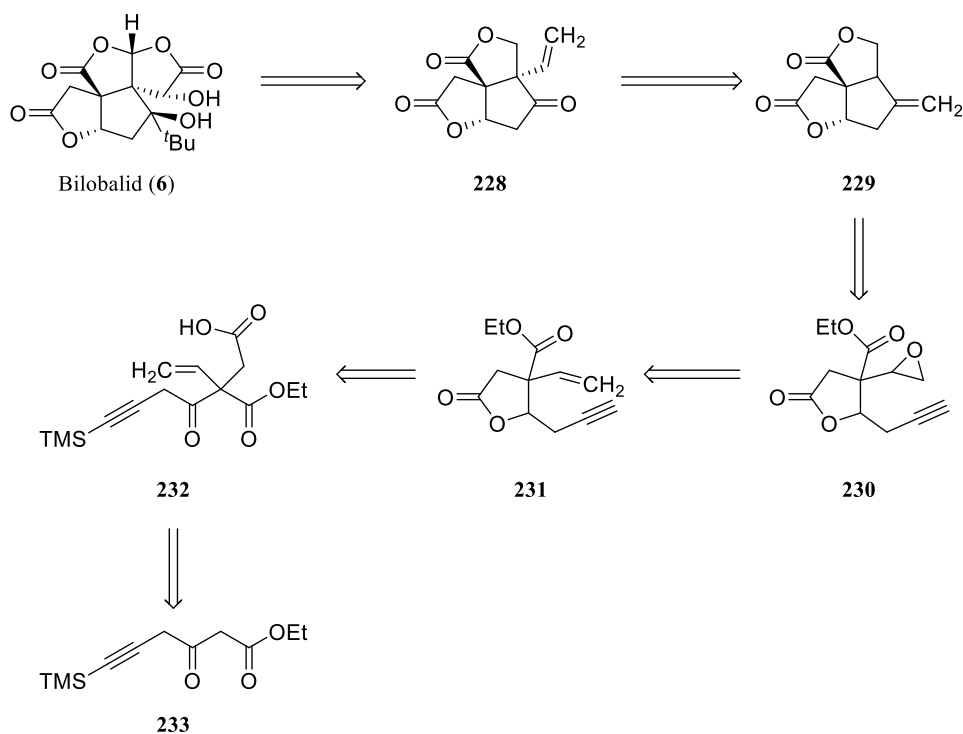


Abbildung 81: Retrosynthese von Bilobalid (6) mit Titan(III)-induzierter radikalischer Cyclisierung als Schlüsselschritt.

3.4.2 Versuche zur Synthese des Lactons 231

Zu Beginn wurde versucht den Ester **233** ausgehend von Glycinmethylester Hydrochlorid (**234**) darzustellen. Dazu wurde zunächst Glycinethylester Hydrochlorid (**234**) mit Natriumnitrit und Schwefelsäure zu Ethyldiazoacetat (**235**) umgesetzt,^[191] welches anschließend kupferkatalysiert mit Kupfer(I)diodid mit Trimethylsilylacetylen zum Alkin **236** mit einer Ausbeute von 87% umgesetzt wurde (Abbildung 82).^[192]

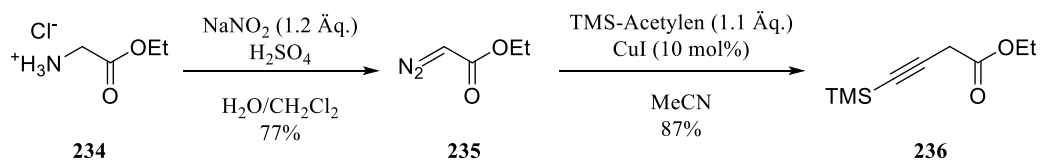


Abbildung 82: Synthese des Alkins 236.

Im Anschluss wurde versucht den Ester **236** mittels CLAISEN-Kondensation mit Essigsäureethylester umzusetzen. Allerdings konnte bei dieser Reaktion aufgrund der höheren CH-Acidität des α -Protons beim Ester **236** im Vergleich zum α -Protons von Essigsäureethylester keine Umsetzung zum gewünschten Produkt **233** beobachtet werden (Abbildung 83).

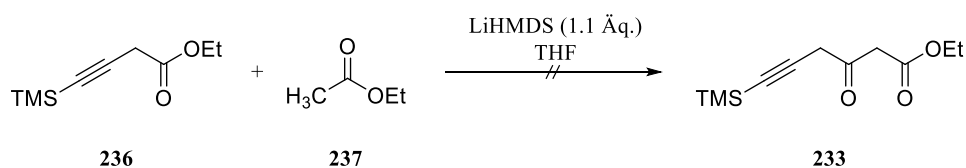


Abbildung 83: Versuch der CLAISEN-Kondensation des Esters 236 mit Essigsäureethylester.

Als Alternative wurde im Anschluss versucht ausgehend von Malonsäureethylesterchlorid (237) die Diazoverbindung 238 in einer ARNDT-EISTERT-Reaktion darzustellen.^[193] Durch anschließende kupferkatalysierte Umsetzung mit Trimethylsilylacetylen könnte so das Alkin 233 erhalten werden. Allerdings war die Umsetzung des Säurechlorids 237 mit Diazomethan nicht erfolgreich (Abbildung 84). Zunächst wurde mit Diazald[®] in Diethylether und Wasser durch Einwirkung von Kaliumhydroxid Diazomethan gebildet. Die etherische Diazomethan-Lösung wurde anschließend mit dem Säurechlorid 237 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte aber kein Produkt 238 isoliert werden.

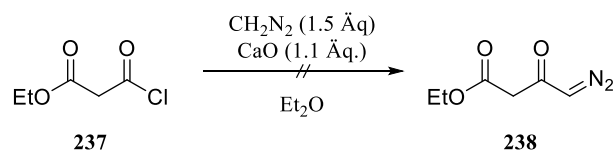


Abbildung 84: Umsetzung des Säurechlorids 237 in einer ARNDT-EISTERT-Reaktion.

Um eine Zersetzung des kommerziell erworbenen Ethylmalonylchlorids (237) auszuschließen, wurde das Säurechlorid 237 ausgehend von Ethylkaliummalonat (239) mit Oxalylchlorid in Dichlormethan mit einer katalytischen Menge Dimethylformamid frisch hergestellt (Abbildung 85).^[194] Allerdings konnte auch hier nach Umsetzung mit Diazomethan kein Produkt isoliert werden.

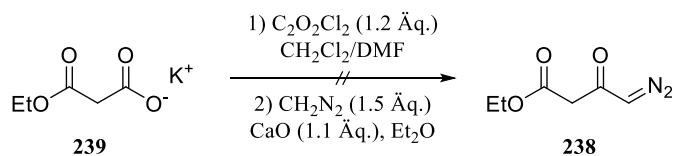


Abbildung 85: Synthese des Säurechlorids 237 mit anschließender Umsetzung mit Diazomethan.

Die Diazoverbindung 238 sollte auch über das entsprechende Amin analog zur Diazoverbindung 235 zugänglich sein. Dazu wurde ausgehend von Ethylkaliummalonat (239) und BOC-Glycin (240) mit Carbonyldiimidazol (CDI) und Magnesiumchlorid mit einer Ausbeute von 91% das Keton 241 hergestellt (Abbildung 86).^[195] Anschließend musste die BOC-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen abgespalten werden. Diese Abspaltung gestaltete sich allerdings als

problematisch. Bei den verwendeten Methoden (konz. HCl in EtOAc, TFA in CH₂Cl₂ oder AcCl/EtOH/EtOAc) konnte zwar teilweise das Salz **242** isoliert werden, allerdings in nur sehr geringen Ausbeuten. Versuche der direkten Umsetzung des Salzes **242** mit Natriumnitrit zur Diazoverbindung **238** verliefen leider erfolglos und es konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden.

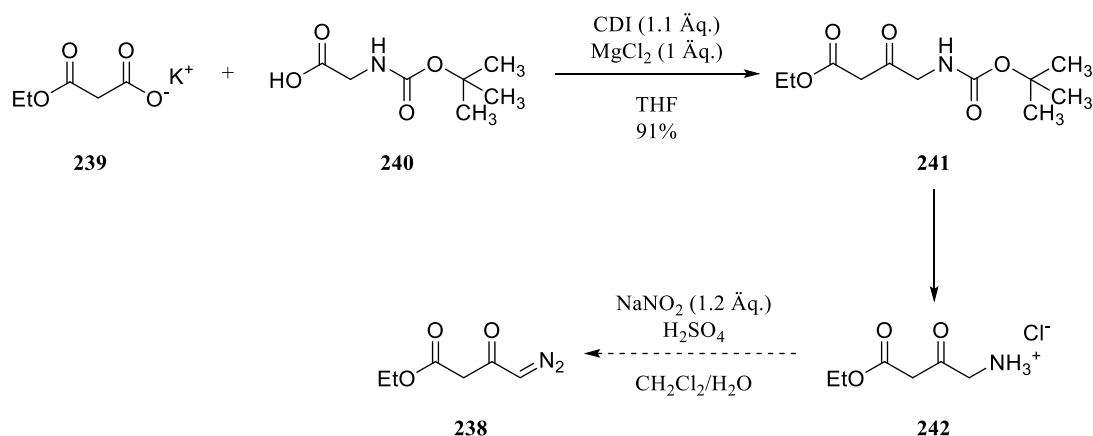


Abbildung 86: Versuch der Synthese der Diazoverbindung **238**.

Als weitere Möglichkeit für die Synthese des benötigten Alkinesters wurde 3-Butin-1-ol (**243**) mit Natriumperodat zu But-3-insäure oxidiert (**244**, Abbildung 87).^[196]

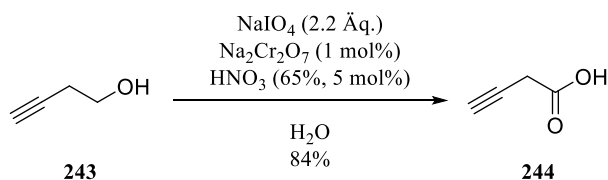
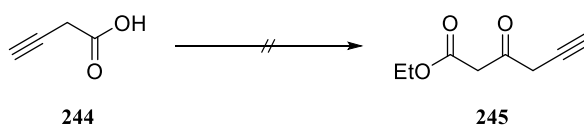


Abbildung 87: Oxidation von 3-Butin-1-ol (**243**) zu But-3-insäure.

Anschließend wurde versucht die Säure **244** analog zur Synthese des Ketons **241** mit Carbonyldiimidazol und Magnesiumchlorid mit Ethylkaliummalonat (**239**) umzusetzen, allerdings konnte hierbei nach Aufarbeitung kein Produkt **245** isoliert werden (Tabelle 9, #1). Bei Verwendung von Pentafluorphenol (PFP, **#3**) für die Bildung des Aktivesters konnte ebenfalls kein Produkt isoliert werden. Möglich ist auch die Bildung des Aktivesters mit DCC und anschließender Umsetzung mit Meldrumsäure. Durch anschließende thermische Ringöffnung der Meldrumsäure mit Ethanol würde so der Ketoester **245** erhalten werden. Doch auch bei dieser Methode konnte kein Produkt isoliert werden.

Tabelle 9: Versuche zur Umsetzung der Säure 244 zum Keton 245.



#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	Ethylkaliummalonat (239 , 1.5 Äq.), MgCl ₂ (1.05 Äq.), CDI (1.2 Äq.), THF	–
2	1) Meldrumsäure (1 Äq.), DCC (1.1 Äq.), DMAP (1.1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ 2) EtOH, Rückfluss	–
3	1) DCC (1.1 Äq.), PFP (1.1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ 2) Magnesium Bis(3-ethoxy-3-oxopropanoat) (1 Äq.)	–

Eine weitere Möglichkeit für die Synthese des Ketoesters **245** ist ausgehend von Epichlorhydrin (**246**) und Trimethylsilylacetylen (**247**) möglich. Durch Deprotonierung von Trimethylsilylacetylen (**247**, 2 Äq.) mit ^tBuLi und anschließender Umsetzung mit Epichlorhydrin in Anwesenheit von Bortrifluorid-Etherat wurde der Alkohol **248** gebildet. Dieser Alkohol wurde ohne weitere Aufarbeitung mit Natriumiodid und Kaliumcyanid zum Nitril **249** umgesetzt und auf diese Weise konnte das Nitril **249** mit einer Ausbeute von 51% über zwei Stufen erhalten werden.^[197] Nach der anschließenden Hydrolyse des Nitrils mit Natriumhydroxid und der darauffolgenden sauren Aufarbeitung der Carbonsäure **250** wurde aber zum größten Teil das entsprechende Eliminierungsprodukt isoliert. Dies konnte anhand der olefinischen Signale im ¹H-NMR-Spektrum verifiziert werden. Bei Gelingen dieser Hydrolyse würde eine Veresterung zum Alkohol **251** und eine Oxidation zum Ketoester **245** folgen. Möglich wäre auch zunächst den Alkohol **249** zum Keton zu oxidieren und anschließend das Nitril zu hydrolysieren.

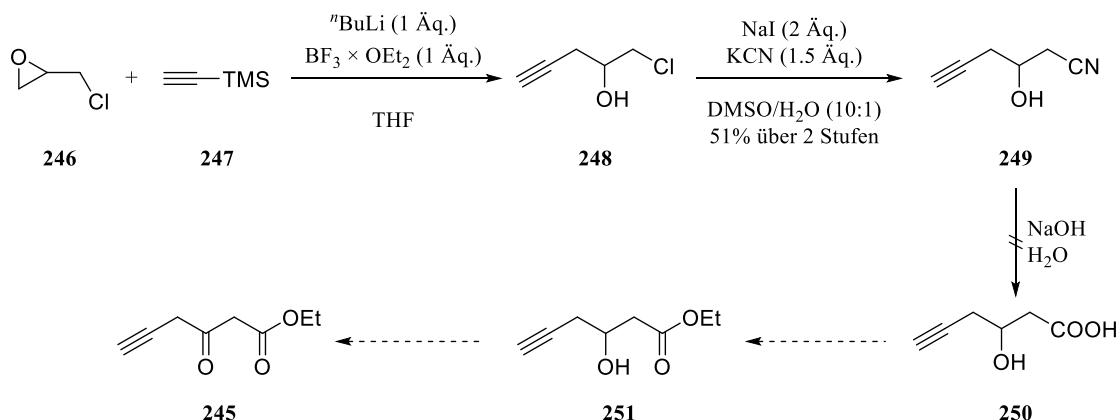


Abbildung 88: Versuch der Synthese des Ketoesters 245 ausgehend von Epichlorhydrin (246) und Trimethylsilylacetylen (247).

Als letzte Möglichkeit für die Synthese des Ketoesters **233** wurde zunächst Acetessigester (**252**) selektiv in der weniger reaktiven terminalen Stelle bromiert.^[198] Die Bromierung an der terminalen Position ist thermodynamisch günstiger und durch Einsatz von Hydrobenzochinon als Scavenger entsteht aus der zunächst dibromierten Spezies selektiv das gewünschte Produkt **253** (Abbildung 89). Anschließend wurde das bromierte Produkt **253** mit Natriumiodid in Methanol mit einer Ausbeute von 78% zur iodierten Spezies **254** umgesetzt. Durch Deprotonierung von Trimethylsilylacetylen durch ⁿBuLi und anschließender kupferkatalysierten nukleophilen Substitution sollte der Ketoester **233** synthetisiert werden, allerdings konnte im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes weder ein Signal der TMS-Gruppe noch ein Signal eines alkinischen Protons beobachtet werden.^[199]

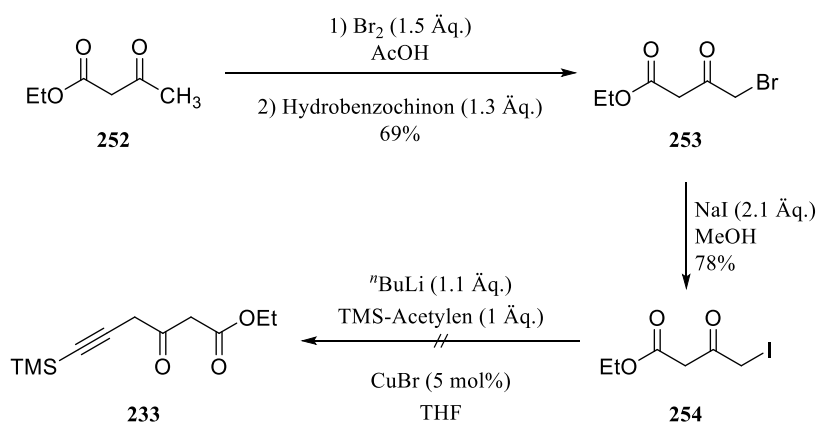


Abbildung 89: Versuch der Synthese des Ketoesters **233** ausgehend von Acetessigester (**252**).

Da die Synthese des Ketoesters **233** mit dem Alkin auf den verschiedenen Wegen nicht funktioniert hat, wurde nun versucht zunächst das Lacton **231** ohne alkinische Bindung aufzubauen und nachträglich das Alkin zu installieren.

Im Jahr 2007 beschrieben ENDO *et al.* die indiumkatalysierte 2-Alkenylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Alkinen.^[200] Hierzu wurde zunächst 3-Butin-1-ol (**243**) mit TBSCl geschützt und dieses Alkin wurde anschließend mit dem Ketoester **253** und Indiumtriflat ohne Lösungsmittel 16 h bei 60 °C erhitzt (Abbildung 90). Der Reaktionsverlauf wurde dabei NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei konnte allerdings nicht die Bildung des gewünschten Produkts **256** beobachtet werden, sondern lediglich Zersetzung der Edukte. Der Vorteil bei diesem Olefin wäre gewesen, dass das Olefin einen zweiten Substituenten trägt, welcher als C₂-Einheit für die Bildung des Lacton-Rings D in Bilobalid (**6**) erforderlich wäre.

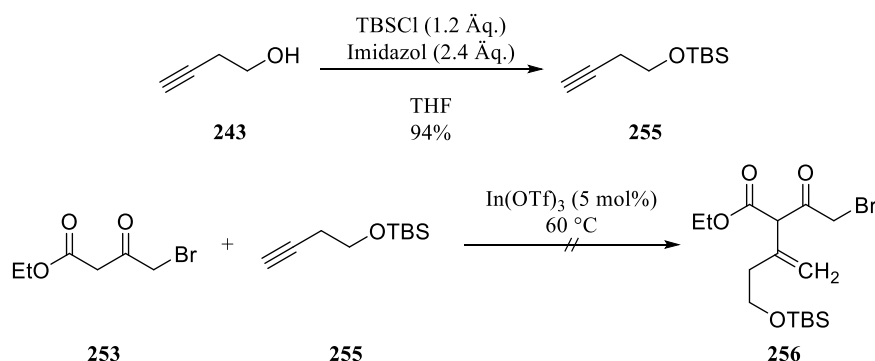


Abbildung 90: Synthese des Alkins 255 (oben) und Versuch der Alkenylierung vom Ketoester 253.

Eine weitere Möglichkeit diese erforderliche C₂-Einheit zusammen mit dem benötigten Olefin zu installieren, ist die Addition einer 1,3-Dicarbonylverbindung an ein Allen. Hierzu wurde zunächst ausgehend von 4-Chloracetessigsäureethylester (**257**) mit Benzylalkohol der Benzyl-geschützte Alkohol **258** mit einer Ausbeute von 91% dargestellt.^[201] Nach Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe mit Palladium/Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre^[202] und anschließender Schützung der freien Hydroxy-Gruppe mit TBSCl wird der Ketoester **260** erhalten.^[201]

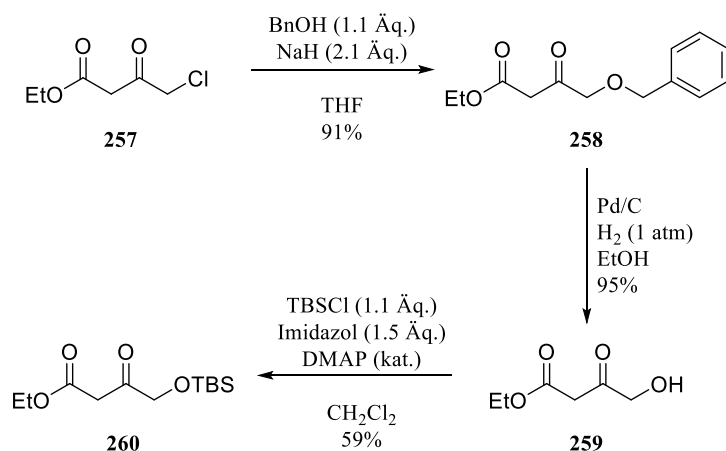


Abbildung 91: Synthese des Ketoesters 260.

Parallel dazu wurde ausgehend von Benzyl-2-bromacetat (**261**) mit Triphenylphosphin und Natriumhydroxid das Ylid **262**^[203] synthetisiert. Durch Addition von Acetylchlorid mit anschließender Eliminierung wurde das Allen **263** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 44% erhalten (Abbildung 92).^[204]

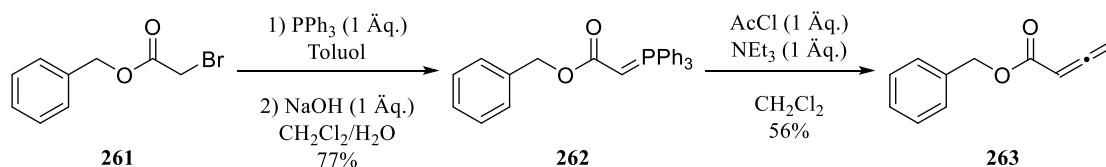


Abbildung 92: Synthese des Allens 263.

Durch Deprotonierung des Ketoesters **260** und anschließender Addition an der nukleophilsten Stelle sollte das Produkt **264** entstehen (Abbildung 93). Die negative Ladung wird dabei durch den Benzylester stabilisiert, sodass es zur Bildung des terminalen Olefins **264** anstelle des internen Olefins kommt. Nach Durchführung der Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung konnte allerdings nur das Isomer **265** mit einer Ausbeute von 25% isoliert werden. Dieses Isomer ist wohl durch Isomerisierung des terminalen Olefins **264** in das stabilere Isomer **265** entstanden.

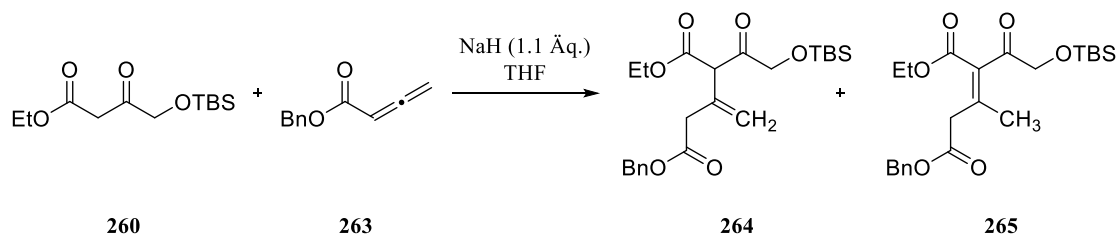
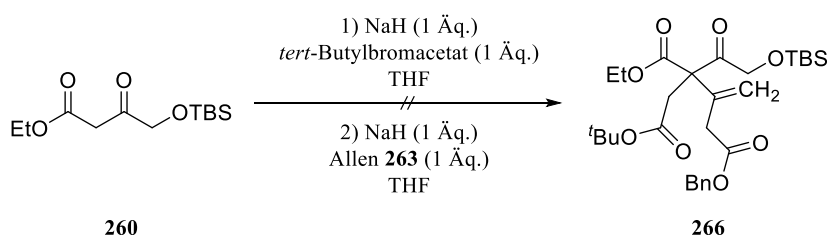


Abbildung 93: Addition des Ketoesters 260 an das Allen 263.

Um diese Isomerisierung zu verhindern, wurde zunächst der Ketoester **260** mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit *tert*-Butylbromacetat umgesetzt (Abbildung 94). Dieser Ester ist notwendig, um später den Lacton-Ring A mit der aktuellen Keto-Gruppe bilden zu können. Im Anschluss wurde direkt wieder deprotoniert und mit dem Allen **263** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte aber das gewünschte Produkt nicht isoliert werden.

Abbildung 94: Umsetzung des Ketoesters 260 mit *tert*-Butylbromacetat und Allen 263.

3.5 Weg E: PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion

3.5.1 Retrosynthetische Betrachtung

Der Schlüsselschritt bei der fünften Syntheseroute ist eine intramolekulare PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion des Furans **270** (Abbildung 95). Das Furan **270** selbst soll dabei ausgehend von dem Olefin **271** synthetisiert werden. Wichtig dabei ist, dass nach der Addition des Furans an dem Olefin eine regioselektive Substitution mit *tert*-Butylvinylketon (**275**) möglich ist. Durch die intramolekulare PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion des Furans **270** soll so das Oxetan **269** hergestellt werden. Anschließend soll das Dihydrofuran **269** in das Hydroxy-Lacton **268** überführt werden. Durch Öffnung des Acetals und Ringschluss des entstehenden Lactols mit dem Ester soll so der Tricyclus **267** hergestellt werden. Für die Synthese von Bilobalid (**6**) wäre anschließend noch eine Sauerstoff-Funktionalisierung beim Tricyclus **267** notwendig, um so mit der vorhandenen Estergruppe den Lacton-Ring A bilden zu können.

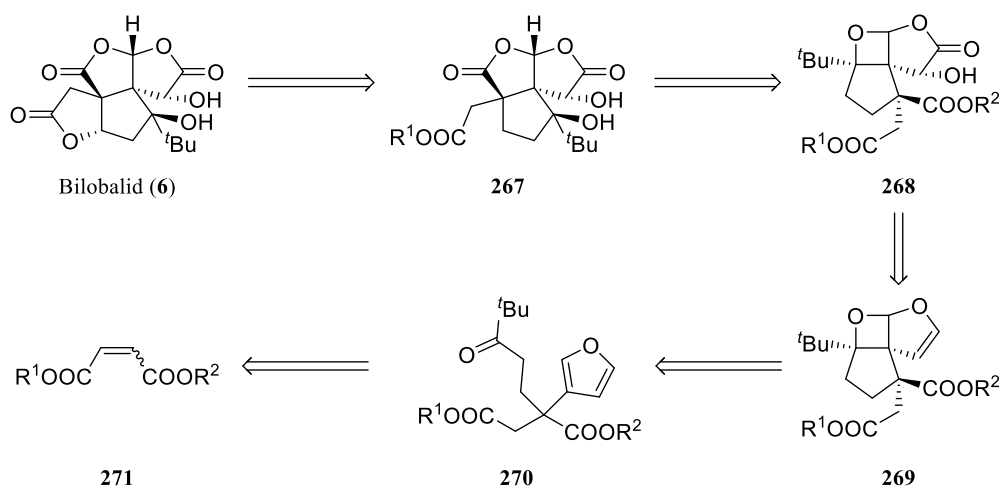


Abbildung 95: Retrosynthese von Bilobalid (**6**) mit PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion als Schlüsselschritt.

3.5.2 Synthese von *tert*-Butylvinylketon (**275**)

Die Synthese des Precursors für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion soll durch einen nukleophilen Angriff eines Enolat-Ions an *tert*-Butylvinylketon (**275**) erfolgen. Die Synthese des Ketons **275** wurde dabei auf zwei unterschiedlichen Wegen durchgeführt. Die einfachere Methode ist die α -Methylierung von Pinakolon (**227**) mit Paraformaldehyd. Auf diese Weise wurde *tert*-Butylvinylketon erstmals 1978 von GRAS durch Umsetzung von Pinakolon (**227**) mit Trioxan und dem Ammoniumsalz *N*-Methylaniliniumtrifluoracetat (**274b**) hergestellt.^[205] Später wurde

diese Vorschrift durch Verwendung von Paraformaldehyd von ADAMS *et al.* modifiziert.^[206] Der Einsatz weiterer Ammoniumsalze bei der α -Methylierung wurde anschließend von BUGARIN *et al.* untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei Verwendung von Diisopropylammoniumtrifluoacetat (**274a**) mit 10 mol% Trifluoressigsäure die höchsten Ausbeuten für die α -Methylierung von Carbonylen erzielt werden.^[207] Vorteile des Salzes **274a** gegenüber dem Salz **274b** sind die geringere Toxizität und die geringeren Kosten des Amins.

Aus diesem Grund wurde zunächst die α -Methylierung von Pinakolon (**227**) mit dem Salz **274a** durchgeführt. Das Salz wird dabei ganz simpel durch Zutropfen von Trifluoressigsäure zu einer etherischen Diisopropylamin-Lösung und anschließendem Absaugen und Trocknen des Salzes **274a** hergestellt (Abbildung 96).

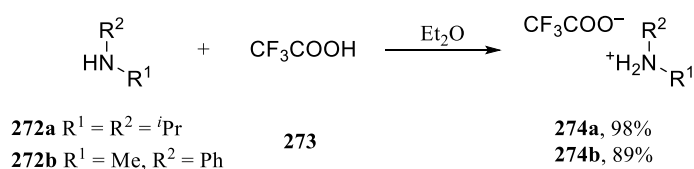


Abbildung 96: Synthese der Ammoniumsalze **274a** und **274b**.

Im Anschluss wurde nach der Vorschrift von BUGARIN *et al.* Pinakolon (**227**) mit Paraformaldehyd zum Keton **275** umgesetzt.^[207] Allerdings konnte nach dieser Methode nur geringer Umsatz ($\approx 10\%$) beobachtet werden. Die Reaktion wurde mehrfach durchgeführt und teilweise deutlich länger unter Rückfluss erhitzt und deutlich mehr, als die in der Literatur angegeben 4 Äquivalente, Paraformaldehyd eingesetzt. Die Trennung des Produktes **275** vom Edukt **227** ist destillativ aufgrund des geringen Unterschiedes der Siedepunkte sehr schwierig, sodass nach destillativer Aufarbeitung größtenteils nur Mischungen und mengenmäßig nur kleine Fraktionen mit dem gewünschten Produkt **275** erhalten wurden.

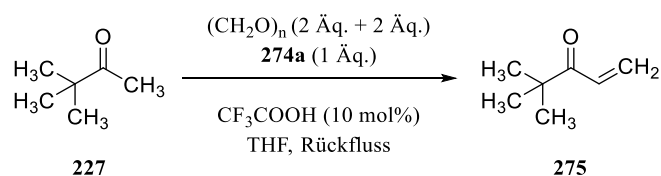


Abbildung 97: Synthese von *tert*-Butylvinylketon mit Paraformaldehyd und dem Salz **274a**.

Deshalb wurde die Reaktion anschließend mit dem Salz **274b** nach der Vorschrift von ADAMS *et al.* wiederholt.^[206] Hierbei konnte ein wesentlich besserer Umsatz ($\approx 75\%$) beobachtet werden (Abbildung 98). Allerdings konnte auch hier das Keton **275** nach Destillation nicht in reiner Form

isoliert werden. Die Anwesenheit von Pinakolon (**227**) ist aber unproblematisch für die weiteren Reaktionen.

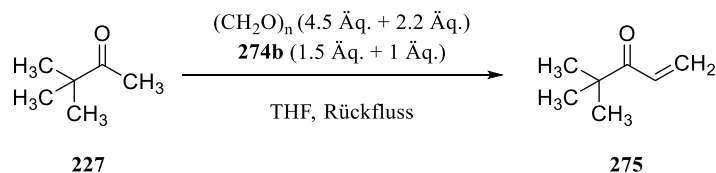


Abbildung 98: Synthese von *tert*-Butylvinylketon mit Paraformaldehyd und dem Salz **274b**.

Als Alternative für die α -Methylierung wurde zunächst Vinylmagnesiumbromid an Trimethylacetaldehyd (**276**) addiert^[208] und anschließend wurde der Alkohol **277** durch eine SWERN-Oxidation in das gewünschte Keton **275** überführt.^[209] Der Vorteil dieser Methode ist, dass nach der SWERN-Oxidation das Keton **275** nach destillativer Reinigung sauber erhalten wird, da die Siedepunkte der eingesetzten und der entstehenden Substanzen deutlich vom Siedepunkt des Produktes **275** abweichen. Ein großer Nachteil allerdings ist das deutlich teurere Edukt **276**.

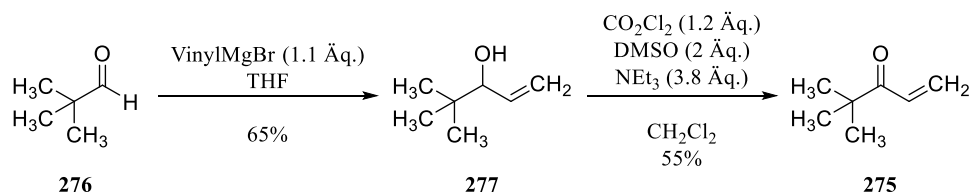


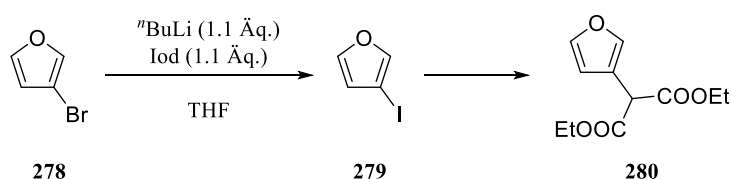
Abbildung 99: Synthese des Ketons **275** durch Addition von Vinylmagnesiumbromid und anschließender SWERN-Oxidation.

3.5.3 Synthese einer Modellverbindung mit Malonsäurediethylester

Zu Beginn sollte zunächst anhand eines einfachen Systems getestet werden, ob die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion für diese Art von Substanzen gut funktioniert. Als Modellverbindung dafür sollte zunächst 3-Bromfuran (**278**) kupferkatalysiert mit Malonsäurediethylester umgesetzt werden. Durch anschließende Reaktion mit *tert*-Butylvinylketon (**275**) wäre so ein einfacher Precursor für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion in nur zwei Stufen erhältlich. Mit dieser Modellverbindung würden zunächst auch eventuell auftretende Probleme bei der regioselektiven Addition von dem Vinylketon **275** beseitigt werden. Für den Lacton-Ring A ist so aber eine Kohlenstoffeinheit zu wenig vorhanden.

Für die α -Arylierung von Malonaten gibt es in der Literatur sehr viele Beispiele. Allerdings beziehen sich die meisten Reaktionen eher auf elektronenärmere Aromaten. Beispiele mit elektronenreichen Aromaten hingegen gibt es nur sehr wenige. Ein Beispiel für die

kupferkatalysierte α -Arylierung von Malonsäurediethylester mit elektronenreicheren Systemen wurde 2007 von YIP *et al.* publiziert.^[210] Um diese Methode anwenden zu können, wurde zunächst 3-Bromfuran (**278**) mit ⁿBuLi bei -78 °C lithiiert und anschließend mit Iod zum 3-Iodofuran (**279**) umgesetzt. Das Iodfuran (**279**) wurde dabei nicht isoliert, sondern direkt weiter umgesetzt. Mit dem von YIP *et al.* publizierten System mit Cäsiumcarbonat, Kupferiodid und Picolinsäure konnte nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt **280** mit einer Ausbeute von 5.3% isoliert werden (Tabelle 10, #1). Diese Ausbeute war allerdings nicht reproduzierbar. Aufgrund der sehr geringen Ausbeute wurden weitere Systeme für die α -Arylierung getestet. Unter NEGISHI-Bedingungen konnte keine Bildung des Produktes **280** beobachtet werden (#2). HENNESSY und BUCHWALD verwendeten statt Picolinsäure 2-Phenylphenol als Ligand für die α -Arylierung von Malonsäurediethylester.^[211] Doch auch unter diesen Bedingungen konnte eine Bildung des Produktes **280** nicht beobachtet werden (#3).

Tabelle 10: α -Arylierung von Malonsäurediethylester mit 3-Iodofuran.

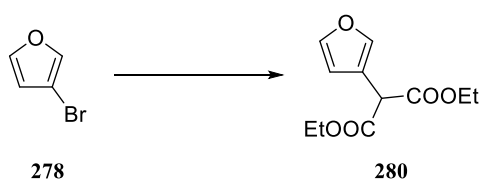
#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	Malonsäurediethylester (2 Äq.), CuI (5 mol%), Picolinsäure (10 mol%), Cs ₂ CO ₃ (3 Äq.), THF, 70 °C, 3 h	5.3
2	1) Malonsäurediethylester (1 Äq.), ZnBr ₂ (1 Äq.), ⁿ BuLi (1 Äq.) 2) Iodfuran (1 Äq.), Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%), 70 °C, 12 h	–
3	Malonsäurediethylester (2 Äq.), CuI (5 mol%), 2-Phenylphenol (10 mol%), Cs ₂ CO ₃ (1.5 Äq.), THF, 70 °C, 16 h	–
4	Malonsäurediethylester (2 Äq.), CuI (5 mol%), Picolinsäure (10 mol%), Cs ₂ CO ₃ (3 Äq.), THF, MW (300 W), 120 °C, 2 h	–
5	Malonsäurediethylester (2 Äq.), CuTC (2 Äq.), THF, MW (300 W), 120 °C, 1 h	–

Ein Problem für das Misslingen der Reaktion könnte die thermische Instabilität des 3-Iodofurans (**279**) sein. Die Bildung von 3-Iodofuran (**279**) hingegen konnte mit Hilfe eines ¹³C-NMR-Spektrums anhand der charakteristischen Verschiebung von C-3 (≈ 62.8 ppm, bei 3-Bromfuran: C-3 bei ≈ 99.5 ppm)^[212] bewiesen werden. Um die Bildung des Produktes zu beschleunigen und so dem Zerfall des 3-Iodofurans entgegenzusteuern, wurden zusätzlich Versuche

im Mikrowellenreaktor bei erhöhten Temperaturen durchgeführt. Allerdings konnte auch hier keine Bildung des Produktes **280** beobachtet werden (**#4** und **#5**).

Parallel dazu wurde auch 3-Bromfuran (**278**) mit Malonsäurediethylester unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt. XIE *et al.* publizierten 2005 eine Arbeit über Cu(I)/L-Prolin katalysierten Kupplungsreaktionen von Arylhaliden mit aktivierten Methylen-Verbindungen.^[213] Doch auch mit diesen Bedingungen konnte das Produkt **280** nicht gebildet werden (Tabelle 11, **#1**). Auch bei dieser Reaktion wurden wieder Versuche im Mikrowellenreaktor durchgeführt. Doch auch hier konnte keine Bildung des Produktes beobachtet werden (**#2** und **#3**). Bei einem dieser Versuche (**#3**) wurde als Lösungsmittel DMSO-d₆ verwendet, um direkt NMR-spektroskopisch den Verlauf beobachten zu können. Hierbei konnte festgestellt werden, dass es zu keiner Bildung des Produktes **280** kommt und lediglich eine Zersetzung von 3-Bromfuran (**278**) auftritt. Als Alternative zur kupferkatalysierten Reaktion wurde auch hier eine Palladium-katalysierte Reaktion nach einer Vorschrift von JØRGENSEN *et al.* mit Pd(dba)₂ als Katalysator durchgeführt.^[214] Doch auch hier konnte keine Bildung des Produktes beobachtet werden (**#5**).

Tabelle 11: α -Arylierung von Malonsäurediethylester mit 3-Bromfuran.



#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	Malonsäurediethylester (1.2 Äq.), CuI (20 mol%), L-Prolin (40 mol%), Cs ₂ CO ₃ (4 Äq.), DMSO, 50 °C, 24 h	–
2	Malonsäurediethylester (2 Äq.), CuI (5 mol%), 2-Phenylphenol (10 mol%), Cs ₂ CO ₃ (1.5 Äq.), THF, MW (300 W), 170 °C, 20 min	–
3	Malonsäurediethylester (2 Äq.), CuI (5 mol%), 2-Phenylphenol (10 mol%), DMEDA (2 Äq.), DMSO-d ₆ , MW (100 W), 240 °C, 50 min	–
4	Malonsäurediethylester (2 Äq.), CuI (5 mol%), KF × Al ₂ O ₃ (2 Äq.), DMF, 110 °C, 5 h	–
5	LiNCy ₂ (1.3 Äq.), Malonsäurediethylester (1.1 Äq.), Pd(dba) ₂ (5 mol%), P ^t Bu ₃ × HBF ₄ (5 mol%), Toluol, 15 h, RT	–

Eine Alternative zur kupfer/palladiumkatalysierten Arylierung von Malonsäurediethylester ist eine nukleophile radikalische Substitution S_{RN} auf photochemischen Weg. Auf diesem Weg können Arylhalogenide mit Nukleophilen wie einem Amid, einem Alkoxid oder einem Enolat

umgesetzt werden.^[215] Dazu wurde zunächst Malonsäurediethylester mit Natriumhydrid in THF deprotoniert und anschließend im Photoreaktor mit 3-Bromfuran mit UV-C-Licht bestrahlt. Hierbei konnte aber keine Umsetzung zum Furan **280** beobachtet werden (Abbildung 100).

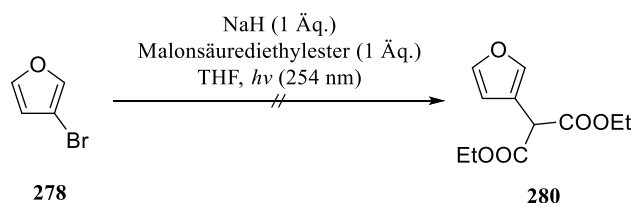


Abbildung 100: Versuch der radikalischen nukleophilen Substitution von 3-Bromfuran mit Malonsäurediethylester.

Bei Verwendung von DMSO- d_6 als Lösungsmittel und Bestrahlung im UV-A-Bereich konnte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ebenfalls kein Umsatz festgestellt werden. Bei längerer Bestrahlung konnte hierbei lediglich Zersetzung von 3-Bromfuran (**278**) beobachtet werden.

3.5.4 Versuche mit Maleinsäure-/Fumarsäureester

Da die Synthese der Modellverbindung **280** nicht erfolgreich war, wurde nun doch direkt versucht ausgehend von einem Maleinsäure- bzw. Fumarsäurederivat regioselektiv den Precursor **270** für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion zu synthetisieren.

Die erste Idee für die Synthese des Precursors **270** bestand darin, Maleinsäureester oder Fumarsäureester mit zwei verschiedenen Estergruppierungen zu bilden. Dadurch könnte es möglich sein anhand der sterischen Hinderung durch eine Estergruppe regioselektiv den Precursor **270** zu bilden (Abbildung 101). Alternativ könnte auch nach einer MICHAEL-Addition von Furan-3-boronsäure ein Estergruppe selektiv zur Carbonsäure **283** gespalten werden, sodass anschließend regioselektiv deprotoniert werden kann für die nukleophile Addition an *tert*-Butylvinylketon (**275**).

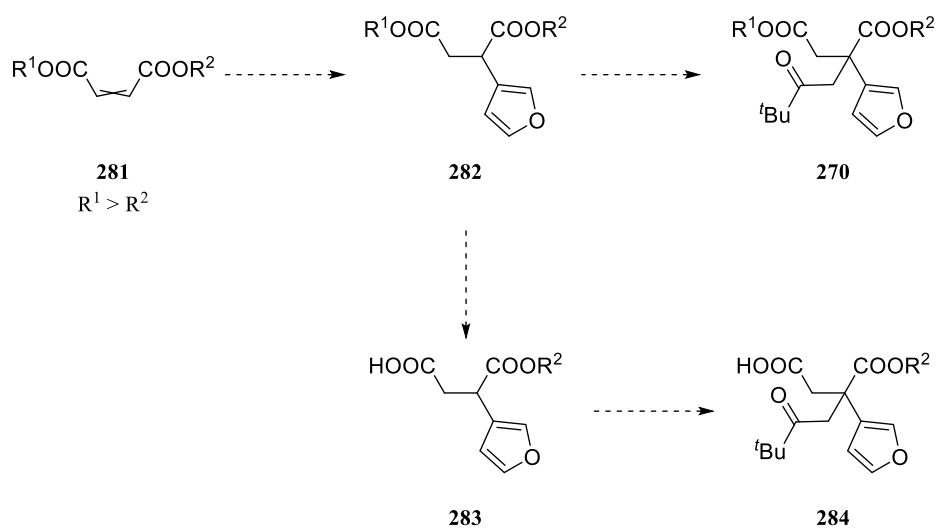


Abbildung 101: Mögliche Synthese eines Precursor für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion über unsymmetrische Maleinsäure/Fumarsäure.

Hierzu wurde zu Beginn ausgehend von Maleinsäureanhydrid (**285**) mit Methanol der Monoester **286** in quantitativer Ausbeute dargestellt. Durch Umsetzung mit *tert*-Butanol unter STEGLICH-Bedingungen wurde anschließend die Carbonsäure **286** zum *tert*-Butylester **287** umgesetzt. Anhand der Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($^3J_{\text{trans}} = 15.8 \text{ Hz}$) ist zu erkennen, dass es während der Reaktion zu einer Isomerisierung der Doppelbindung kam. Durch Deprotonierung der Säure **286** und anschließender Umsetzung mit Tritylchlorid konnte zudem der Diester **288** in quantitativer Ausbeute gebildet werden.

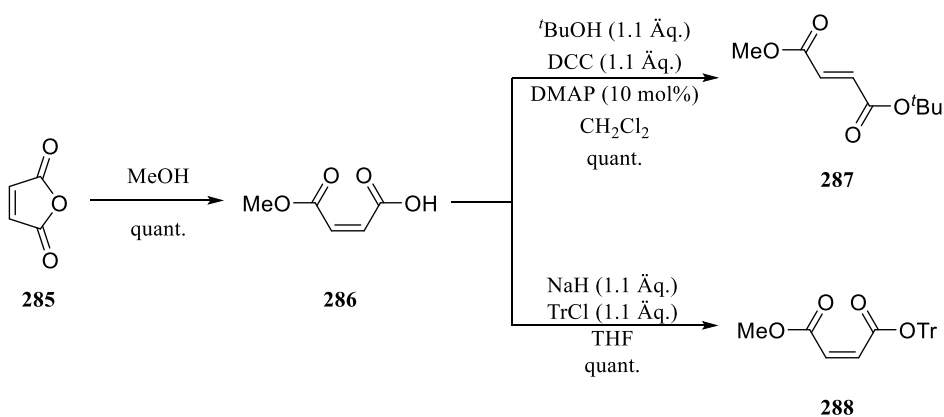
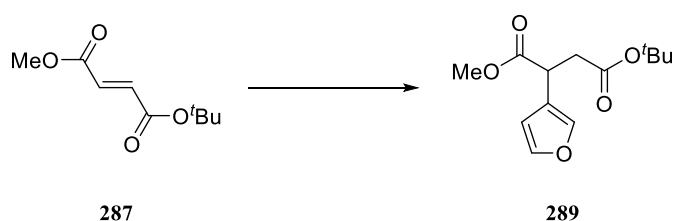


Abbildung 102: Synthese des Fumarsäureesters 287 und des Maleinsäureesters 288.

Zunächst wurden Versuche zu einer 1,4-Addition durchgeführt. Durch Lithiierung von 3-Bromfuran (**278**) mit $^t\text{BuLi}$ und Umsetzung mit Kupferbromid wurde zunächst *in situ* das Cuprat hergestellt und anschließend mit dem Fumarsäureester **287** umgesetzt (Tabelle 12, #1). Hierbei konnte allerdings nach Aufarbeitung nur Zersetzungsprodukte beobachtet werden.

RODRÍGUEZ *et al.* publizierten 2008 einen Artikel über die konjugierte Addition von Furylcupraten an MICHAEL-Systemen und untersuchten dabei auch die Abhängigkeit zwischen dem Kupfersalz und dem Verhältnis der Ausbeute der 1,2- und 1,4-Addition. Hierbei wurde festgestellt, dass die Ausbeute des 1,4-Produktes mit Kupfercyanid deutlich höher ist als mit Kupferbromid.^[216] Aus diesem Grund wurde die Reaktion erneut mit Kupfercyanid durchgeführt (#2). Doch auch hier konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden. Diese beiden Versuche wurden auch mit dem Maleinsäureester **288** durchgeführt, doch auch hier wurde das gewünschte Produkt nicht gebildet. Eine weitere Möglichkeit ist die enantioselektive Rhodium(I)-katalysierte Addition von Boronsäuren am Fumarsäureester **287**.^[217] Doch auch bei Verwendung dieser Variante wurde das Produkt **289** nicht gebildet und stattdessen wurde lediglich Zersetzung beobachtet (#3).

Tabelle 12: Versuchte 1,4-Additionen an Fumarsäureester **287**.



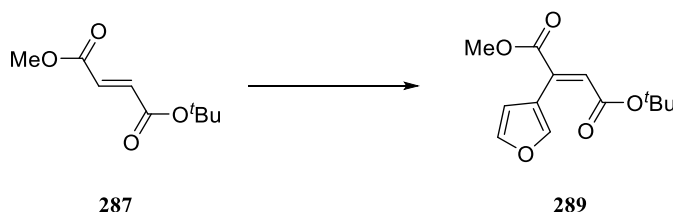
#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	3-Bromfuran (1 Äq.), ⁿ BuLi (1.1 Äq.), CuBr (1 Äq.), THF, RT, 16 h	— ^[a]
2	3-Bromfuran (1 Äq.), ⁿ BuLi (1.1 Äq.), CuCN (0.5 Äq.), THF, RT, 16 h	— ^[a]
3	Furan-3-boronsäure (1 Äq.), [RhCl(C ₂ H ₄) ₂] (5 mol%), <i>R</i> -BINAP (5 mol%), KO ^t Bu (10 mol%), ⁱ PrOH/CH ₂ Cl ₂ , 60 °C, 2 h	—

^[a]: Reaktionsbedingungen wurden analog für den Maleinester **288** angewendet. Auch hier konnte kein Produkt isoliert werden.

Als Alternative zur 1,4-Addition wurde die HECK-Reaktion mit verschiedenen Bedingungen getestet. Hierbei wäre aber nach Gelingen der Reaktion ein weiterer Schritt erforderlich und zwar die Hydrierung der olefinischen Bindung. Bei der Umsetzung mit Palladiumacetat als Katalysator, Triphenylphosphin als Ligand und Triethylamin als Base konnte allerdings kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 13, #1). Diese Reaktion wurde anschließend auch in der Mikrowelle mit DMF als Lösungsmittel getestet, hierbei konnte jedoch nur Zersetzung beobachtet werden (#4). Als Alternative wurde im Anschluss nach einer Vorschrift von DU *et al.* ein Versuch mit dem System Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/LiOAc durchgeführt, doch auch hier konnte keine Umsetzung des Fumarsäureesters **287** beobachtet werden (#2).^[218] Bei Anwendung der Systeme

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Ag}_2\text{SO}_4/\text{NEt}_3/\text{DMF}$ ^[219-220] (#4) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cy}_2\text{NMe}/\text{NEt}_3/\text{NEt}_4\text{Cl}$ ^[221] (#6) konnte ebenfalls nur Zersetzung (#4) beziehungsweise kein Umsatz (#6) beobachtet werden.

Tabelle 13: Versuche der Heckkupplung mit dem Fumarsäureester 287.



#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	3-Bromfuran (1 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), PPh_3 (10 mol%), Et_3N (2 Äq.), MeCN, 90 °C, 15 h	–
2	Furan-3-boronsäure (1 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2 mol%), LiOAc (3 mol%), DMF, 100 °C, 4 h	–
3	3-Bromfuran (1 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), PPh_3 (10 mol%), K_2CO_3 (2 Äq.), DMF, 100 °C, 10 h	–
4	3-Bromfuran (1 Äq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%), Ag_2SO_4 (2 Äq.), NEt_3 (2 Äq.), DMF, 150 °C, 4 d	–
5	3-Bromfuran (1 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), PPh_3 (10 mol%), Et_3N (2 Äq.), DMF, MW (100 W), 200 °C, 1 h	–
6	3-Bromfuran (1 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), Cy_2NMe (1.3 Äq.), NEt_4Cl (1 Äq.), DMAc	–

3.5.5 Versuche mit Maleimid

Im Jahr 2007 publizierten DUAN *et al.* eine Arbeit über eine enantio- und diastereoselektive Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an einem Maleimid mit einer chiralen C–N-Achse.^[222] Bei Verwendung von 1-(2-*tert*-Butylphenyl)maleimid (**290**) entsteht bei der Umsetzung mit einer Arylboronsäure mit $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$ als Katalysator und (*R,R*)-Ph-bod* als Ligand das Produkt **291** mit einer sehr hohen Diastereo- und Enantioselektivität (Abbildung 103). Die Diastereoselektivität und die Enantioselektivität bei dieser Reaktion ist dabei auf das Zusammenwirken der *tert*-Butylgruppe und dem Rhodium-Katalysator mit dem chiralen Liganden zurückzuführen. Dadurch kommt es bei den entsprechenden Intermediaten zu einer teilweisen hohen sterischen Hinderung, sodass schließlich selektiv das Isomer mit *R*-Konfiguration an C-3 und mit *S_a*-Konfiguration der C–N-Achse gebildet wird.^[222] Die stereochemische Information der chiralen C–N-Achse kann anschließend auch für weitere Umsetzungen verwendet werden. Nach Deprotonierung greift das Enolat anschließend ein Elektrophil von der anderen Seite der *tert*-Butylgruppe an, sodass dann diastereoselektiv das Maleimid **292** gebildet wird.

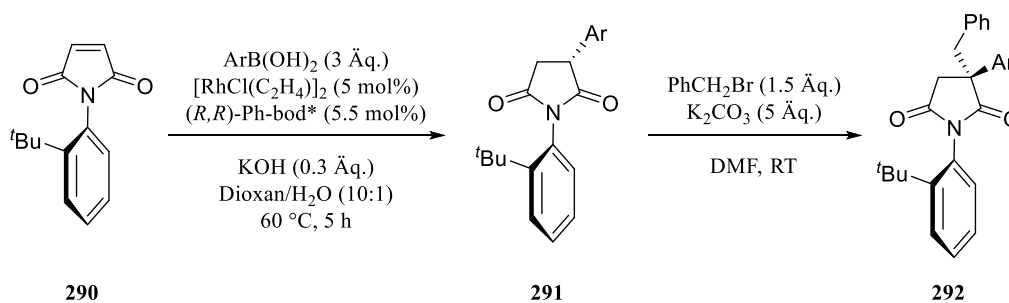


Abbildung 103: Enantio- und diastereoselektive Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an einem chiralen Maleimid nach DUAN *et al.*^[222]

Mit Hilfe dieser Methode sollte es möglich sein einen entsprechenden Precursor für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion zu synthetisieren. Zusätzlich könnte dadurch auch eine enantioselektive Synthese von Bilobalid (**6**) durchführbar sein.

3.5.5.1 Rhodium(I)-katalysierte Arylierung

Für die Rhodium(I)-katalysierte Arylierung mit Furan-3-boronsäure (**292**) war zunächst die Synthese des Maleimids **290** notwendig. Durch Erhitzen von Maleinsäureanhydrid (**285**) und *tert*-Butylanilin (**291**) auf 120 °C ohne Lösungsmittel konnte nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung das Maleimid mit einer Ausbeute von 93% isoliert werden (Abbildung 104).

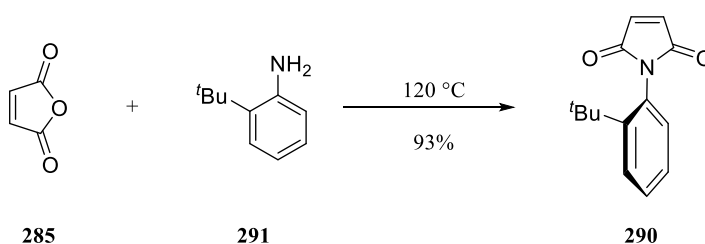


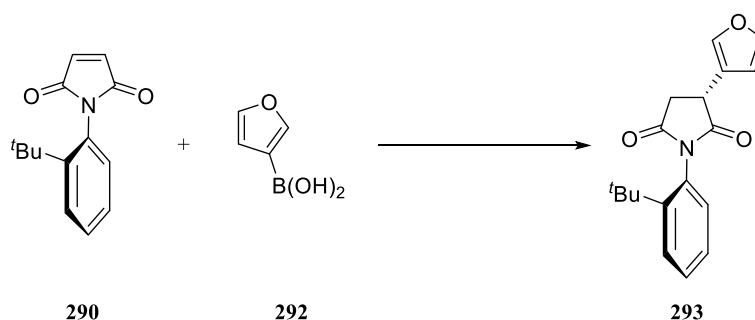
Abbildung 104: Synthese des chiralen Maleimids **290**.

Bei Anwendung des Systems von DUAN *et al.* mit *R*-BINAP als chiralen Liganden konnte das gewünschte Arylierungsprodukt **293** lediglich mit einer Ausbeute von 43% isoliert werden (Tabelle 14, #1).^[222] Aus diesem Grund wurden weitere Versuche mit anderen Katalysatoren und Basen durchgeführt.³ Bei Verwendung des Katalysators $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ und Umsetzung mit 1.5 Äquivalenten Furan-3-boronsäure (**292**) konnte das Produkt nur mit einer Ausbeute von 11%

³ Die Reaktionen #2, #3, #4, #5 und #6 wurde von [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.^[223]

isoliert werden (#2). Eine Durchführung der Reaktion im Mikrowellenreaktor ergab kein Produkt, hier konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden (#3). Bei Verwendung von Triethylamin oder Cäsiumfluorid als Basen konnte ebenfalls nur wenig Umsatz beobachtet werden und es konnte kein Produkt isoliert werden (#4 und #5). Bei Verwendung des Katalysators $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ mit KOH als Base ohne chiralen Liganden hingegen konnte nach säulenchromatographischer Reinigung das Produkt in einer Ausbeute von 86% isoliert werden. Allerdings wird auf diesem Weg die Enantioselektivität verloren, was aber zunächst nicht von Bedeutung ist.

Tabelle 14: Versuche zur Rhodium(I)-katalysierten 1,4-Addition von Furan-3-boronsäure (**292**).³



#	292/Äq.	Katalysator	Base	Lösungsmittel	T/°C	t/h	Ausbeute/%
1	3	$[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$ (5 mol%), R-BINAP (5 mol%)	KOH (0.3 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 10:1	50	5	43
2	1.5	$[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (2.5 mol%), R-BINAP (5 mol%)	KOH (0.3 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 10:1	50	5	11
3	1.5	$[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$ (2.5 mol%), R-BINAP (5 mol%)	KOH (0.3 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 10:1	150 ^[a]	0.3	–
4	1.5	$[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$ (2.5 mol%)	CsF (3 Äq.)	Dioxan	50	5	–
5	1.5	$[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (5 mol%)	NEt ₃ (1 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 9:1	50	0.7	–
6	3	$[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (5 mol%)	KOH (0.5 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 10:1	50	5	86 ^[b]

^[a] Reaktion wurde in der Mikrowelle bei 100 W durchgeführt. ^[b] Das Produkt **293** wird als Racemat erhalten.

Nachdem die Reaktionsbedingungen so umgestaltet wurden, dass die Ausbeute in einem sehr guten Bereich liegt, wurde die Reaktion mehrfach unter diesen Bedingungen durchgeführt. Hierbei konnten aber immer wieder deutliche Unterschiede bei den Ausbeuten festgestellt werden. Wichtig bei den Reaktionen ist es auf die Qualität der Boronsäure **292** zu achten. Furan-3-boronsäure (**292**) ist ein farbloses Pulver, einige Chargen hingegen waren bräunlich verfärbt. Im ¹H-, ¹³C- und ¹¹B-NMR-Spektrum konnten allerdings keine signifikanten

Unterschiede beobachtet werden. Bei zwei Versuchen mit exakt gleichen Bedingungen mit zwei Boronsäuren unterschiedlicher Anbieter wurden jedoch deutliche Unterschiede bei den Ausbeuten beobachtet. Eventuell könnte in der schlechteren Charge eine geringe Verunreinigung enthalten sein, welche den Katalysator vergiftet, sodass eine geringere Ausbeute erzielt wurde.

3.5.5.2 SUZUKI- und STILLE-Kupplung

Aufgrund der zunächst geringen Ausbeute bei der Rhodium(I)-katalysierten 1,4-Addition von Furan-3-boronsäure (**292**) an das Maleimid **290** wurden parallel auch Versuche zu einer SUZUKI-beziehungsweise STILLE-Kupplung durchgeführt. Hierbei ist aber anschließend aufgrund der noch vorhandenen Doppelbindung ein zusätzlicher Schritt notwendig.

Hierzu wurde zunächst analog der Synthese des Maleimids **290** Brommaleinsäureanhydrid (**294**) mit *2-tert*-Butylanilin (**291**) zum Maleimid **295** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte so das Maleimid mit einer Ausbeute von 78% erhalten werden.

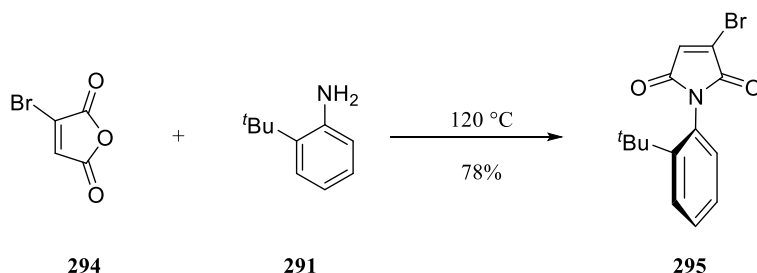
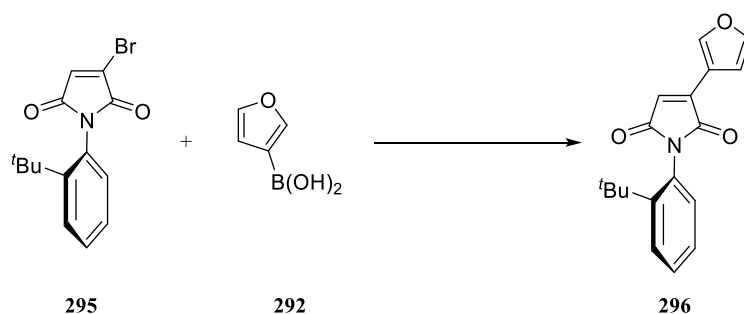


Abbildung 105: Synthese des Maleimids **295**.

Im Anschluss wurden Versuche zur SUZUKI-Kupplung der Boronsäure **292** mit dem Brommaleimid **295** durchgeführt.⁴ Dabei wurden der Katalysator, die Base, das Lösungsmittel und die Temperatur/Zeit variiert (Tabelle 15).

⁴ Die Reaktionen #4–#17 wurden von [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.^[223]

Tabelle 15: SUZUKI-Kupplung des Maleimids 295 mit Furan-3-boronsäure (292).



#	292/Äq.	Kat.	Base	Lösungsmittel	T/°C	t/min	Ausbeute/%
1	1.2	Pd(PPh ₃) ₄ (2 mol%)	Na ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	Toluol/MeOH/ H ₂ O 2:1:1	90	300	9.7
2	1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	Na ₂ CO ₃ (1.5 Äq.)	DME/H ₂ O 3:1	90	180	37.9
3	1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	Na ₂ CO ₃ (4 Äq.)	DME/H ₂ O 5:1	140 ^[a]	20	31.6
4	1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	Na ₂ CO ₃ (1.5 Äq.)	DME/H ₂ O 3:1	140 ^[a]	15	9.7 ^[b]
5	1.1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 3:1	120 ^[a]	60	8.1 ^[b]
6	2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	Na ₂ CO ₃ (1 Äq.)	MeCN/H ₂ O 3:1	150 ^[a]	10	10.2 ^[b]
7	1.2	Pd(OAc) ₂ (5 mol%) ^[c]	K ₂ CO ₃ (3 Äq.)	EtOH	85	960	8.8 ^[b]
8	1.2	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	Cs ₂ CO ₃ (3 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 3:1	140 ^[a]	15	3.6 ^[b]
9	1.3	Pd(PPh ₃) ₄ (4 mol%)	Na ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	Toluol/EtOH/ H ₂ O 1.5:1.5:1	80	960	11.7 ^[b]
10	1.2	Pd(dppf)Cl ₂ × CH ₂ Cl ₂ (5 mol%)	K ₃ PO ₄ (10 Äq.)	MeCN	90	960	4.4 ^[b]
11	1.5	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	Cs ₂ CO ₃ (1.5 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 11:4	100	960	3.5 ^[b]
12	1.2	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	Na ₂ CO ₃ (1 Äq.)	Dioxan/H ₂ O 4:1	150 ^[a]	10	5.6 ^[b]
13	1.3	Pd(dppf)Cl ₂ × CH ₂ Cl ₂ (5 mol%)	Na ₂ CO ₃ (1 Äq.)	MeCN/H ₂ O 1:1	165 ^[a]	20	6.8 ^[b]
14	1.5	Pd(dba) ₂ (2.5 mol%) ^[d]	KF (3 Äq.)	Dioxan	40	1440	37.8 ^[b]
15	1.5	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol%)	CsF (3 Äq.)	Dioxan	40	1440	48.3 ^[b]
16	1.5	Pd(dppf)Cl₂ (5 mol%)	CsF (3 Äq.)	Dioxan	100^[a]	20	92.6
17	1.5	Pd(dppf)Cl ₂ (1 mol%)	CsF (3 Äq.)	Dioxan	100 ^[a]	20	5.9 ^[b]

^[a] Die Reaktion wurde in der Mikrowelle bei 100 W durchgeführt. ^[b] Ausbeute wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit Dimethylsulfon als externer Standard bestimmt. ^[c] Zugabe von PPh₃ (25 mol%). ^[d] Zugabe von P(*o*-tol)₃ (35 mol%).

Zu Beginn konnte mit dem System Pd(PPh₃)₄/Na₂CO₃ in Dimethoxyethan/Wasser das Produkt **296** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 38% gewonnen werden (#2). Unter Mikrowellenbedingungen konnte das Produkt **296** mit einer ähnlichen Ausbeute isoliert werden (#3). Anschließend wurde durch Variation des/der Katalysators/Base/Lösungsmittel/Zeit/Temperatur die Reaktion optimiert. Hierbei wurden die Ausbeuten durch Messung des ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes durch Zusatz von Dimethylsulfon als externer Standard bestimmt. Da die Löslichkeit von Dimethylsulfon in CDCl₃ gering ist, sind die Ausbeuten eher tendenziell zu betrachten. Die tatsächliche Ausbeute sollte demnach eher etwas höher sein. Anhand der Versuche konnte aber festgestellt werden, dass das System mit Pd(dppf)Cl₂/CsF/Dioxan in der Mikrowelle die höchsten Ausbeuten ergibt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte mit dieser Methode das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 93% isoliert werden (#16). Bei Verringerung der Katalysatorbeladung auf 1 mol% hingegen verringert sich die Ausbeute bei gleichbleibenden Bedingungen auf 6% (#17). Bei kleinen Ansätzen ist also eine entsprechende Katalysatorbeladung wichtig. Bei größeren Ansätzen dürfte aber eine Verringerung der Katalysatorbeladung auf 1 mol% keine Probleme bereiten.

Alternativ zur SUZUKI-Kupplung kann auch eine STILLE-Kupplung als Methode verwendet werden. Dazu wurden zunächst ausgehend von 3-Bromfuran (**278**) durch Lithiierung mit ⁿBuLi und anschließender Umsetzung mit dem entsprechenden Stannylchlorid die Stannane **297** und **298** synthetisiert.⁵

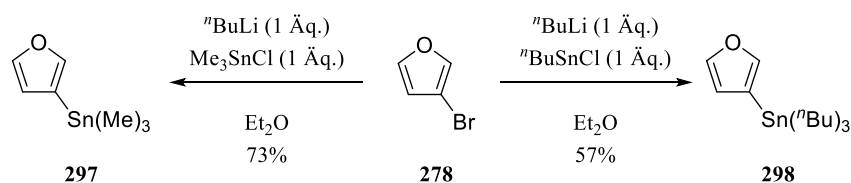


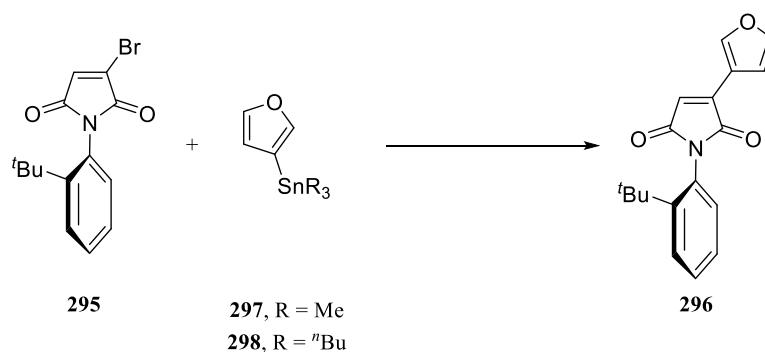
Abbildung 106: Synthese der Stannane **297** und **298**.^[224-225]

Aufgrund der bereits erfolgreichen SUZUKI-Kupplung wurden hier nur wenige Versuche durchgeführt und auf eine Optimierung verzichtet. Mit Pd(PPh₃)Cl₂ als Katalysator und Toluol als Lösungsmittel konnte bereits das Produkt mit einer Ausbeute von 57.3% isoliert werden (Tabelle 16, #1). Bei Durchführung der Reaktion nach einer Vorschrift von DIANA *et al.* hingegen konnte die Ausbeute auf 68.9% gesteigert werden (#4).^[226] Bei dieser Methode konnte zudem beobachtet werden, dass die Ausbeute bei Verwendung des Tributylstannans **298** höher ist als beim

⁵ Die Stannane **297** und **298** wurden von [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.^[223]

entsprechenden Trimethylstannan **297**. Die geringere Ausbeute könnte an der erhöhten Reaktivität von Trimethylstannanen und der damit höheren Instabilität der Verbindung liegen.

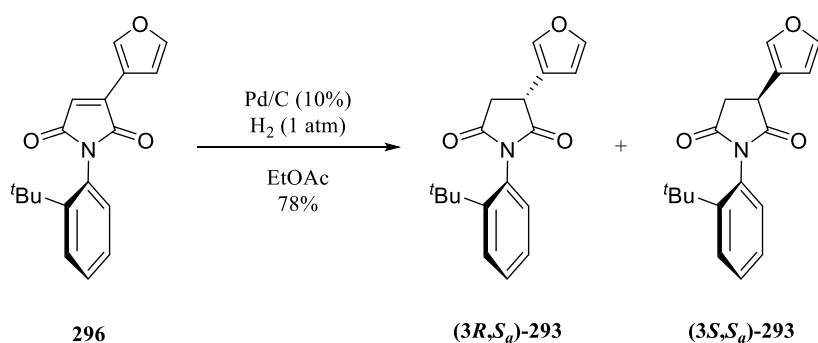
Tabelle 16: STILLE-Kupplung des Brommaleimids **295** mit Stannanen **297/298**.⁶



#	Stannan	Kat.	Salz	LM	$T/^{\circ}\text{C}$	t/h	Ausbeute/%
1	297 (1.6 Äq.)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%)	LiCl (3 Äq.)	Toluol	110	5	57.3
2	297 (1.1 Äq.)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%)	–	THF	110	48	7.8
3	297 (1.25 Äq.)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%)	CsF (2.5 Äq.)	Dioxan	RT/40/50	0.5/1/2	50.8
4	298 (1.25 Äq.)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%)	CsF (2.5 Äq.)	Dioxan	RT/40/50	0.5/1/2	68.9
5	298 (1.25 Äq.)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%)	CsF (2.5 Äq.)	Dioxan	RT/40/50	0.5/1/2	–

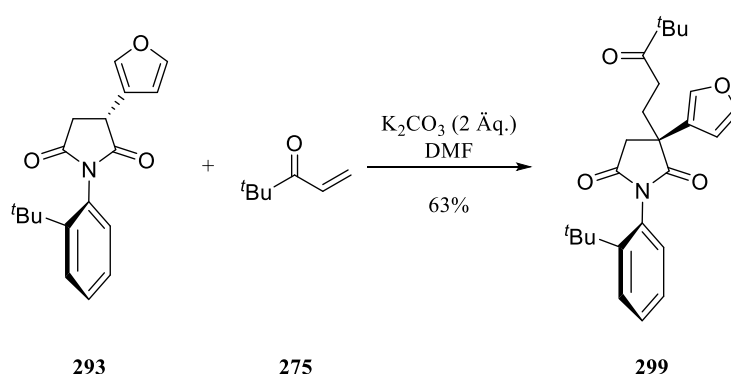
Um eine MICHAEL-Addition mit *tert*-Butylvinylketon (**275**) durchführen zu können, muss zunächst die olefinische Bindung hydriert werden. Diese Hydrierung ist mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre ohne Probleme möglich (Abbildung 107). Hierbei wird das Maleimid **293** selbstverständlich nicht diastereoselektiv wie bei der Rhodium(I)-katalysierten Addition gebildet. Allerdings wäre dies für die weitere Reaktion kein Problem, da nach Deprotonierung das Enolat von der entgegengesetzten Seite der *tert*-Butylgruppe das Elektrophil angreift, sodass nur ein Diastereomer erhalten wird.

⁶ Die Versuche wurden von [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.^[223]

Abbildung 107: Hydrierung des Olefins **296** mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre.

3.5.5.3 Umsetzung mit *tert*-Butylvinylketon (**275**)

Durch Deprotonierung des Maleimids **293** mit Kaliumcarbonat und anschließender MICHAEL-Addition an *tert*-Butylvinylketon (**275**) in DMF konnte der Precursor für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion mit einer Ausbeute von 63% synthetisiert werden (Abbildung 108).^[222]

Abbildung 108: Synthese des Precursors **299** für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion.

Bei Verwendung von Natriumcarbonat und Cäsiumcarbonat konnte keine Steigerung der Ausbeute beobachtet werden. Problematisch bei dieser Reaktion ist die Neigung des Vinylketons **275** zur Polymerisation. Aus diesem Grund sollte das Vinylketon **275** möglichst frisch hergestellt werden und bei $-32\text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoff gelagert werden.

3.5.5.4 PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion

Im Anschluss konnte durch Bestrahlung des Furans **299** mit UV-B-Licht die intramolekulare PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion durchgeführt werden. Dabei wurde ein Diastereomergemisch im Verhältnis 1:1 erhalten. Bei den Diastereomeren handelt es sich zum einen um das Isomer *syn*-**300**, bei dem die C₂-Einheiten des Maleimids und des Furans zueinander eine *syn*-Konfiguration haben,

und zum anderen um das Isomer *anti*-**300**, bei dem die beiden C₂-Einheiten zueinander eine *anti*-Konfiguration haben (Abbildung 109).

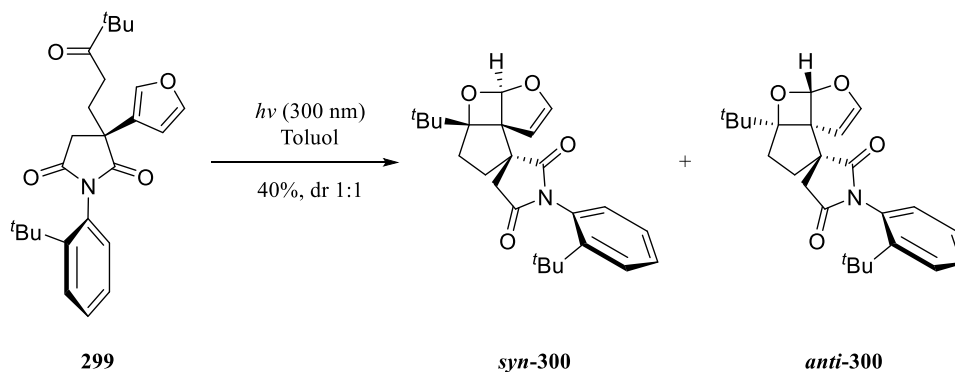


Abbildung 109: Intramolekulare PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion des Furans **299**.

Die Ausbeute konnte durch Änderung des Lösungsmittels (Acetonitril) und tieferen Temperaturen nicht verbessert werden. Das Diastereomerenverhältnis blieb bei Änderung der Reaktionsbedingungen identisch. Da die beiden Diastereomere säulenchromatographisch an Kieselgel nicht getrennt werden konnten, wurden die weiteren Reaktionen mit beiden Isomeren zusammen durchgeführt.

3.5.5.5 Weitere Umsetzungen des PATERNÒ-BÜCHI-Produktes

Aufgrund der Labilität des Enolethers **300** wurde zunächst versucht die olefinische Bindung mit Hilfe von Pyridiniumchlorochromat (PCC) in das Lacton **301** zu überführen. Hierbei konnte allerdings keine Umsetzung beobachtet werden. Bei längerer Reaktionszeit konnte lediglich Zersetzung festgestellt werden.

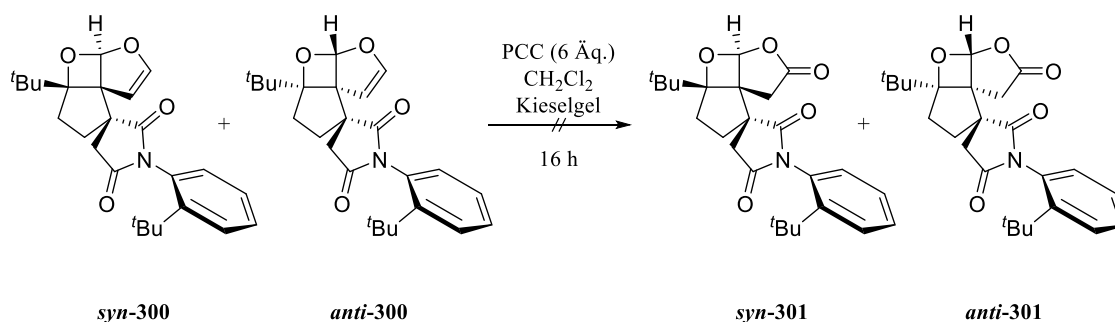
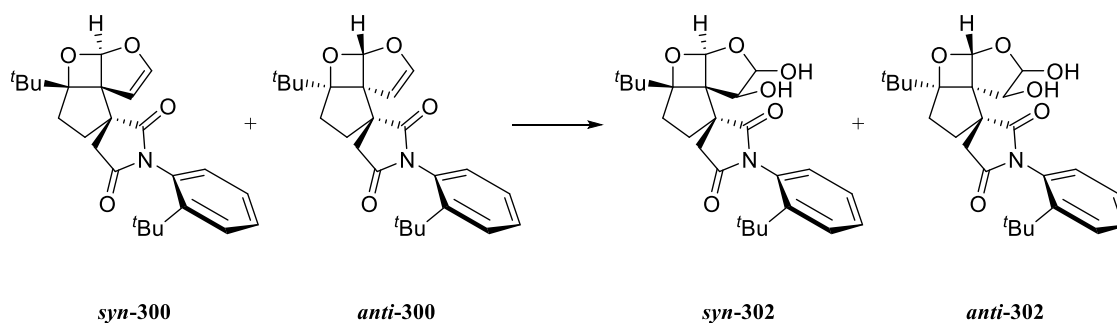


Abbildung 110: Versuch der Umsetzung der Enolether **300** mit PCC zu Lactonen **301**.

Anschließend wurde versucht die Enolether **300** mittels UPJOHN-Dihydroxylierung in die Diole **302** zu überführen (Tabelle 17). Bei Umsetzung der Enolether **300** mit

Kaliumosmat-Dihydrat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid konnte allerdings keine Umsetzung beobachtet werden (#1). Gleiches gilt für die Umsetzung mit AD-mix β (#2) und *meta*-Chlorperbenzoesäure (#3).

Tabelle 17: Versuche der Dihydroxylierungen der Enolether *syn/anti*-300.



#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	K ₂ OsO ₄ × 2 H ₂ O (1 mol%), NMO (1.2 Äq.) H ₂ O/ <i>t</i> BuOH (1:1)	–
2	AD-mix β H ₂ O/ <i>t</i> BuOH/Aceton (1:1:1)	–
3	<i>m</i> CPBA (1.5 Äq.) Et ₂ O/H ₂ O (1:1)	–

Um den Lactonring D von Bilobalid (**6**) zu erhalten, ist auch eine Epoxidierung mit anschließender Ringöffnung unter oxidativen Bedingungen möglich. Auf diesem Weg vollendeten CRIMMINS *et al.* ihre Totalsynthese von Bilobalid (**6**, siehe 1.1.3.2).^[65-66] Hierbei wurde als Epoxidierungsmittel eine Dimethyldioxiran-Lösung (DMDO) in Aceton verwendet. Der Vorteil hierbei ist die sehr kurze Reaktionszeit und die sehr milden Bedingungen. Zudem ist keine aufwendige Aufarbeitung notwendig, da das entstehende Aceton anschließend mit dem Lösungsmittel im Vakuum entfernt werden kann. Aufgrund der sehr geringen Stabilität wurde die Dimethyldioxiran-Lösung immer frisch ausgehend von Aceton mit Oxone[®] hergestellt (Abbildung 111).

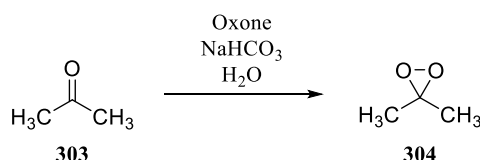


Abbildung 111: Herstellung von Dimethyldioxiran-Lösung (**304**).

Durch Oxidation mit Oxone® wird dabei aus Aceton (**303**) Dimethyldioxiran (**304**) gebildet und durch eine anschließende Vakuumdestillation wird eine trockene Dimethyldioxiran-Lösung in Aceton erhalten. Für die Bestimmung der Konzentration von Dimethyldioxiran gibt es verschiedene Möglichkeiten. Zum einen kann mit einem bestimmten Volumen (< 1 Äq.) eine exakt eingewogene Menge an Thioanisol zum Sulfoxid oxidiert werden und anschließend über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie die Menge des umgesetzten Thioanisol und daraus die Konzentration der DMDO-Lösung berechnet werden. Eine zweite Möglichkeit ist eine Analyse mittels Gas-Chromatographie. Die präparativ einfachste Methode ist aber die Messung eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit einem bestimmten Volumen der DMDO-Lösung in Aceton. Mit Hilfe der Dichte von Aceton kann so die Menge berechnet werden. Durch Integrieren des DMDO-Signals ($\delta \approx 1.68$ ppm) und des Signals von ^{13}C -Aceton ($\delta \approx 2.16$ ppm, d, $^1J_{\text{CH}} = 127.1$ Hz) kann über das Isotopenverhältnis von Kohlenstoff das Stoffmengenverhältnis von DMDO zu Aceton ermittelt werden und über eine gemittelte molare Masse kann so die Gesamtstoffmenge von Aceton und DMDO und über das Verhältnis dann die Molarität bestimmt werden.

Anschließend wurden die Enolether *syn/anti*-**300** in Aceton vorgelegt und mit der DMDO-Lösung versetzt (Abbildung 112). Nach 30 Minuten wurde die Reaktionslösung unter Vakuum eingengt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes konnte allerdings nur die Umsetzung eines Enolethers **300** zum Epoxid **305** beobachtet werden. Das erhaltene Epoxid **305** und der nicht umgesetzte Enolether **300** konnten mittels säulenchromatographischer Reinigung allerdings nicht getrennt werden, sodass eine Aussage, welches der beiden Isomere umgesetzt wurde, nicht getroffen werden konnte. Auch bei längeren Reaktionszeiten mit einem Überschuss an DMDO konnte keine Umsetzung des zweiten Diastereomers beobachtet werden.

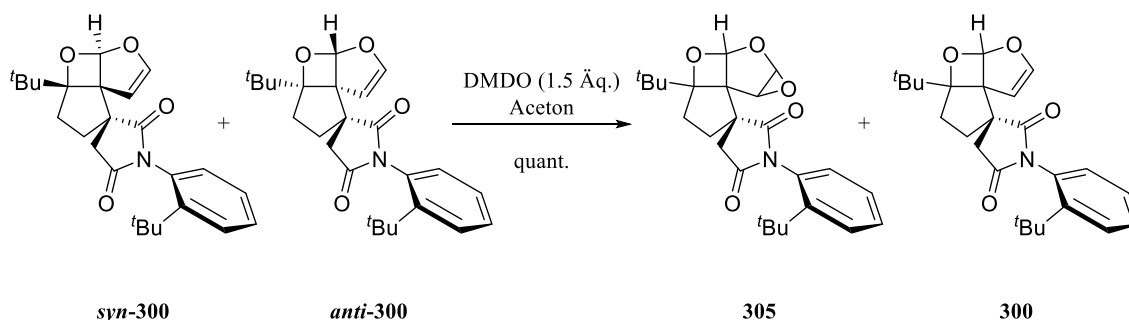


Abbildung 112: Epoxidierung der Enolether **300** mit DMDO.

Anhand von 3D-Modellen und einem $^1\text{H-}^1\text{H-NOESY}$ -Spektrums der Enolether **300** kann gesagt werden, dass die olefinische Bindung durch die *tert*-Butylgruppen von beiden Seiten sterisch sehr stark gehindert sind. Aus diesem Grund konnte bei den ersten Reaktionen auch kein

Umsatz beobachtet werden, da hier die Reagenzien zu voluminös sind, um die sterische Hinderung zu überwinden. Dimethyldioxiran hingegen ist ein sehr kleines Reagenz und kann deshalb mit einem der Isomere reagieren. Anhand von 3D-Modellstrukturen sollte eine Epoxidierung des Isomers *syn*-**300** eher möglich sein, da hier der Abstand der olefinischen Bindung zu der *tert*-Butylgruppe am Phenylring größer scheint als beim Isomer *anti*-**300**.

Den Einfluss der aromatischen *tert*-Butylgruppe lässt sich auch anhand einer analogen Synthese mit dem Maleimid **307** zeigen. Das Maleimid **307** wurde dabei aus Maleinsäureanhydrid (**285**) und Anilin (**306**) dargestellt.^[227]

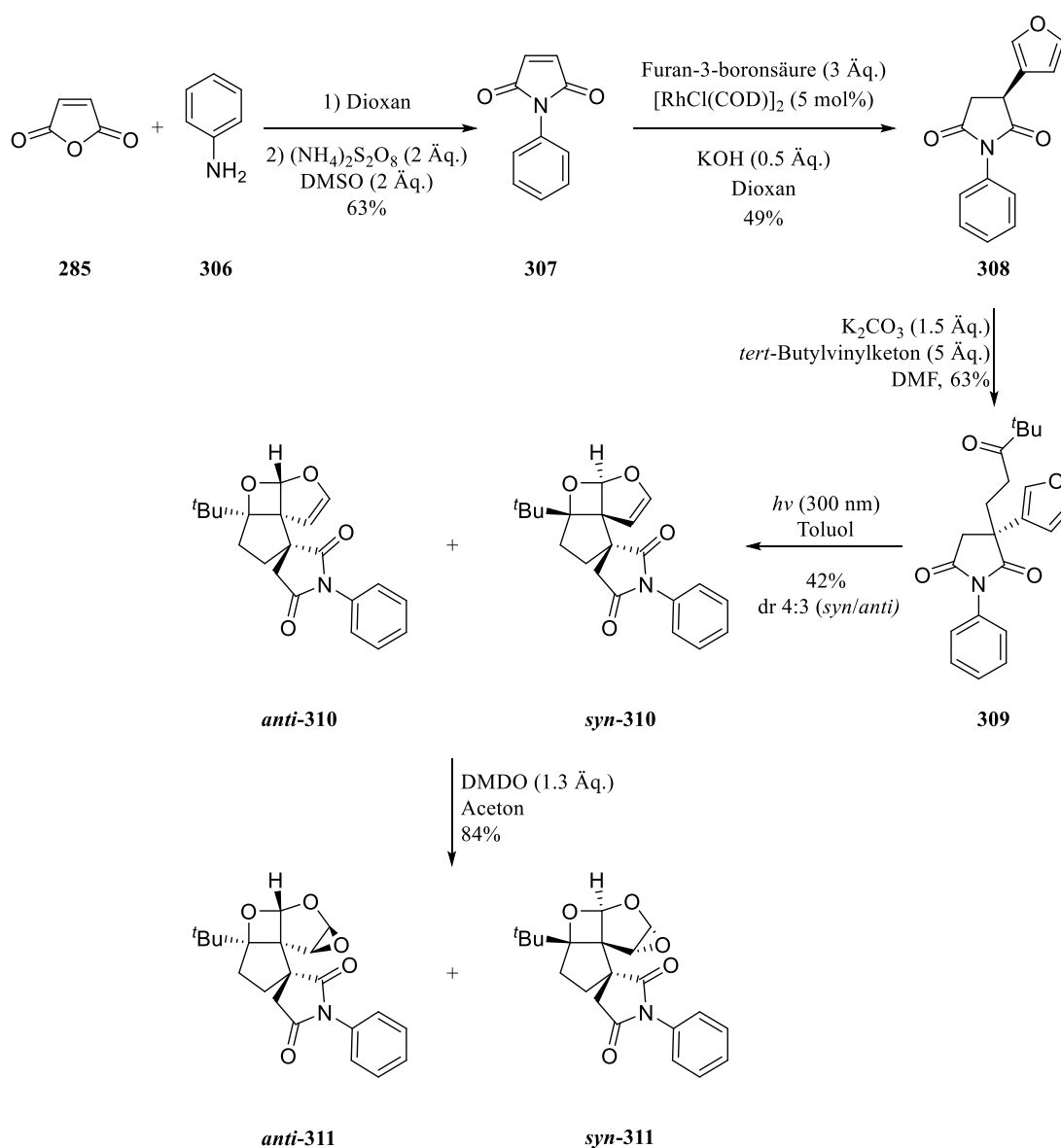


Abbildung 113: PATERNÒ-BÜCHI-Route ohne dirigierende *tert*-Butylgruppe am Aromaten.

In einer analogen Reaktionssequenz kann ausgehend von dem Maleimid **307** zunächst mit Furan-3-boronsäure aryliert werden, sodass racemisch das Furan **308** erhalten wurde. Durch MICHAEL-Addition wurde im Anschluss racemisch der Precursor **309** für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion erhalten. Auch hier wurde bei Bestrahlung mit UV-B-Licht zwei Diastereomere (*syn*-**310** und *anti*-**319**) erhalten. Allerdings konnten dieses Mal beide Diastereomere mit DMDO epoxidiert werden, sodass die Epoxide *syn*-**311** und *anti*-**311** erhalten wurden. Der Nachteil dieser Route ist allerdings, dass aufgrund der dirigierenden *tert*-Butylgruppe am Aromaten keine enantioselektive Synthese des Precursor für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion möglich ist.

Da das Epoxid **305** säulenchromatographisch nicht vom Enolether **300** getrennt werden konnte, wurde anschließend versucht das Epoxid analog zu CRIMMINS *et al.* oxidativ zum Lacton **306** zu öffnen (Abbildung 114). Allerdings konnte hierbei nur mit einer Ausbeute von 64% bezogen auf das Epoxid **305** die Hydrolyse des Epoxids **305** zum Diol **302** beobachtet werden. Auch dies kann wieder anhand der großen sterischen Hinderung durch die beiden *tert*-Butylgruppen begründet werden.

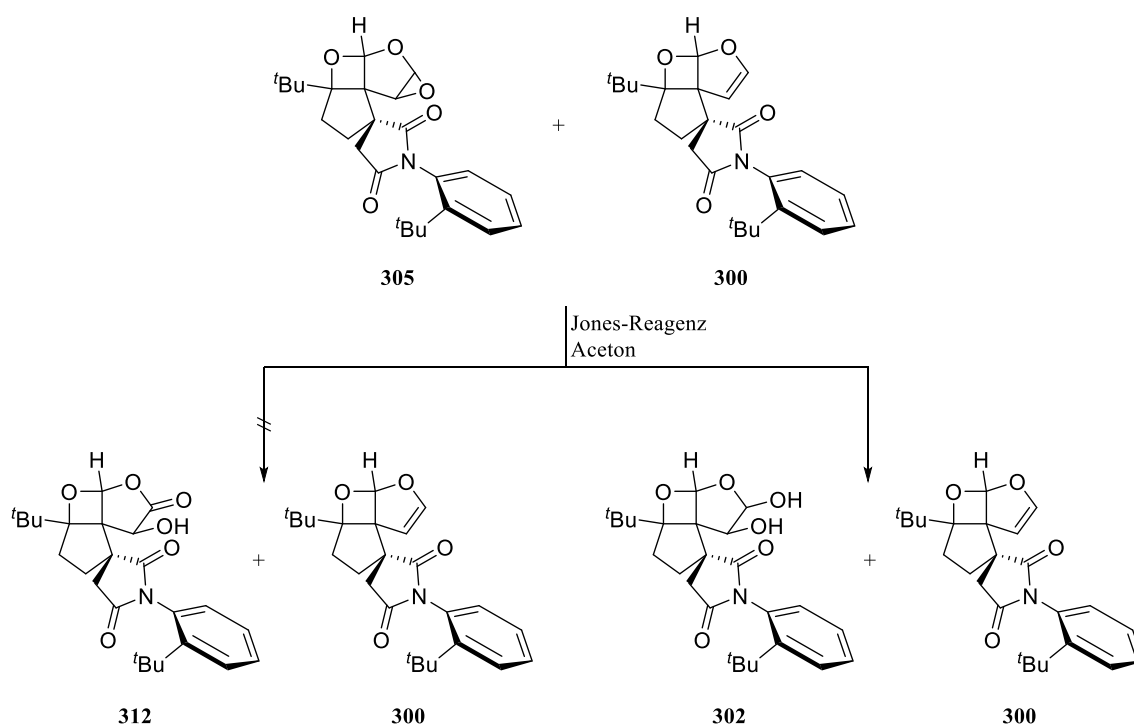


Abbildung 114: Versuch der oxidativen Öffnung des Epoxids **305** mit JONES-Reagenz.

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Diol **302** isoliert werden und die Konfiguration mittels ^1H - ^1H -NOESY-Experiment bestimmt werden. Charakteristisch für das Isomer *anti*-**302** wären NOESY-Signale zwischen dem acetalischen Proton H-3a und den

Protonen H-4' im Maleimid-Ring und dem Proton H-6_a. Bei dem Isomer *syn*-302 hingegen ist lediglich ein Crosspeaks zwischen dem acetalischen Proton H-3a und dem Proton H-6_a zu erwarten.

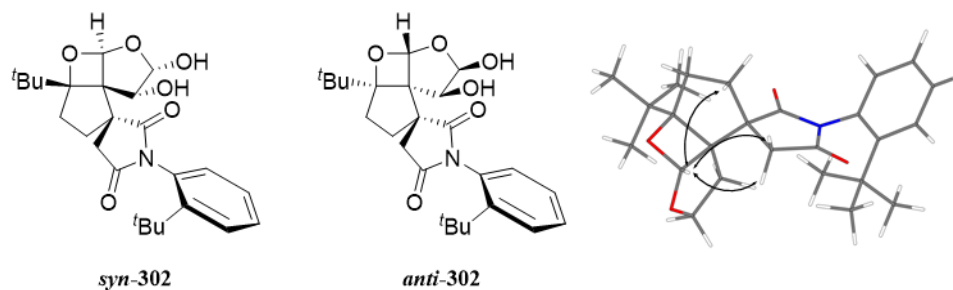


Abbildung 115: Isomere *syn*-302 und *anti*-302 und charakteristischen NOESY-Signale vom Isomer *anti*-302 (rechts).⁷

Anhand des gemessenen ¹H-¹H-NOESY-Spektrums und der darin auftretenden Crosspeaks zwischen dem acetalischen Proton H-3a und den Protonen H-4' und H-6 kann gesagt werden, dass wider Erwarten das unerwünschte Diastereomer *anti*-300 epoxidiert wurde, sodass letztendlich das Diol *anti*-302 erhalten wurde.

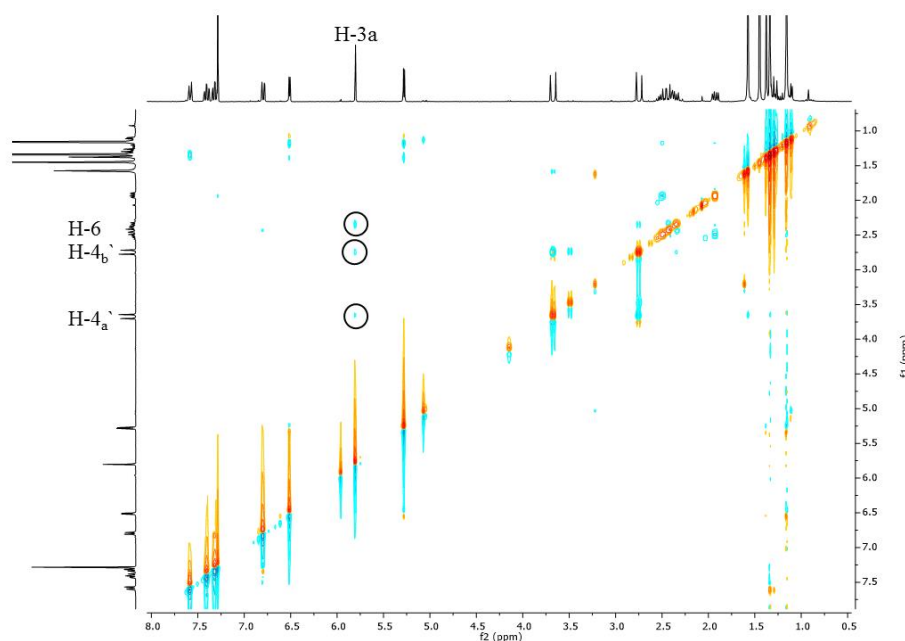


Abbildung 116: ¹H-¹H-NOESY-Spektrum des erhaltenen Diols 302.

⁷ Bei der 3D-Struktur wurden zur Vereinfachung die beiden Hydroxy-Gruppen gegen Wasserstoffatome getauscht.

Bei der säulenchromatographischen Reinigung des Diols **302** konnte ebenfalls das nicht-umgesetzte Produkt **syn-300** der PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion isoliert werden. Durch Messung eines ^1H - ^1H -NOESY-Spektrums konnte dabei die Annahme, dass das Isomer **anti-300** epoxidiert wurde, bestätigt werden. Bei dem Isomer **syn-300** kann es vom acetalischen Proton H-3a aus nur ein Crosspeak mit dem Proton H-6_a geben. Dieses Signal ist auch das einzige sichtbare Signal zwischen dem acetalischen Proton H-3a und anderen Protonen (Abbildung 117).

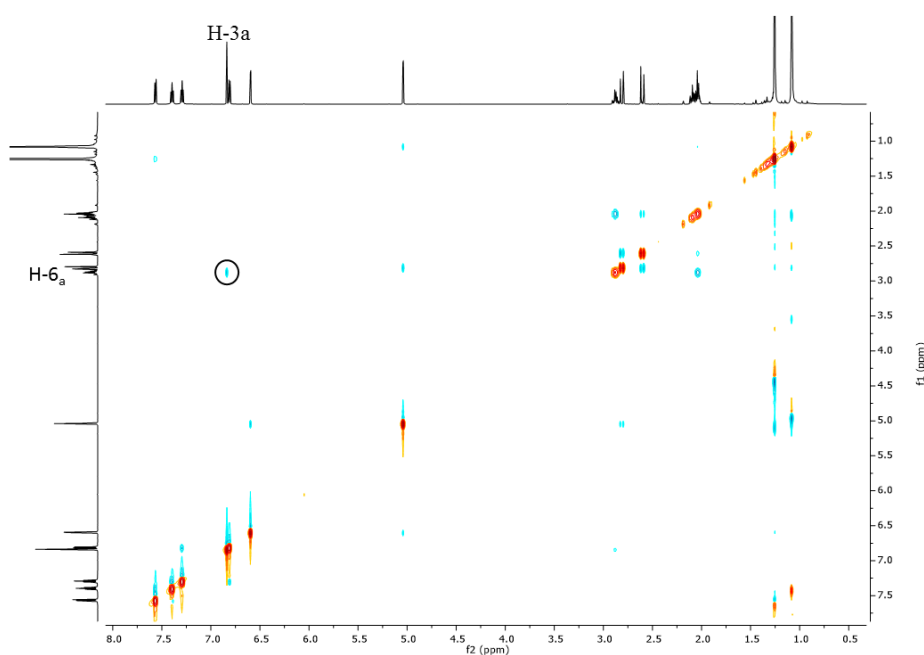
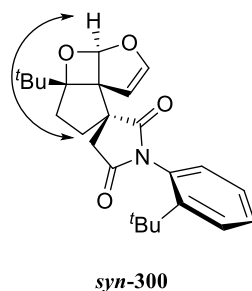
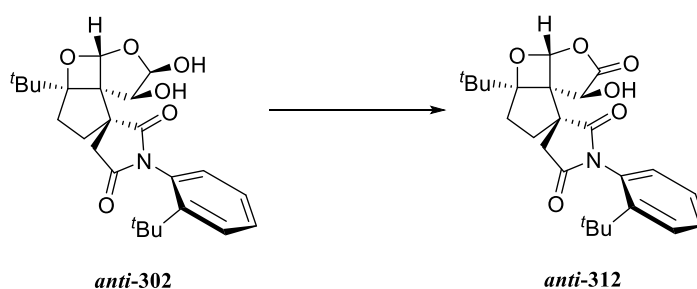


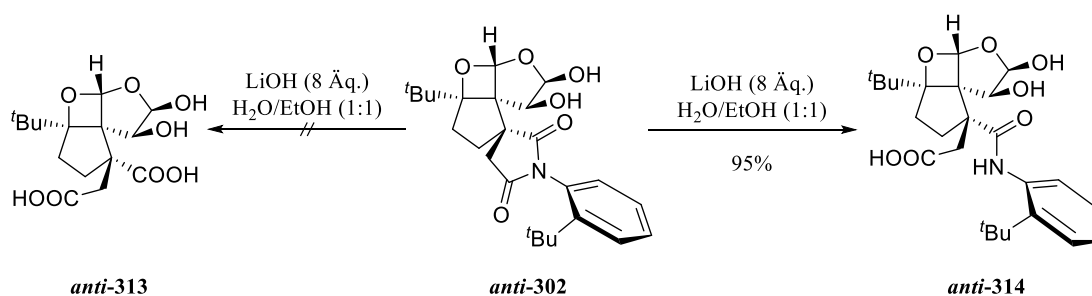
Abbildung 117: ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum der Verbindung **syn-300**.

Nachdem das Diol **anti-302** isoliert wurde, wurden Versuche zur Oxidation zum Lacton **anti-312** durchgeführt. Aufgrund der sterischen Hinderung der *tert*-Butylgruppen war aber bei keinem der Versuche eine Oxidation zu beobachten. Teilweise konnte das Edukt reisoliert werden (**#1**, **#2**, **#3**, **#4** und **#6**), teilweise konnte Zersetzung (**#5** und **#7**) beobachtet werden. Selbst bei recht kleinen Oxidationsmitteln wie bei der COREY-KIM-Oxidation (**#4**) konnte keine Umsetzung beobachtet werden.

Tabelle 18: Versuche zur Oxidation des Lactols *anti*-302 zum Lacton *anti*-312.

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/%
1	Br ₂ (2 Äq.), NaOAc (7 Äq.) H ₂ O/AcOH (4:1)	–
2	Ag ₂ CO ₃ (2 Äq.), Celite® Toluol	–
3	PCC (1.1 Äq.), NaOAc (6 Äq.) CH ₂ Cl ₂	–
4	Me ₂ S (2.3 Äq.), NCS (2.2 Äq.) NEt ₃ (2.2 Äq.), Toluol	–
5	DMSO, O ₂	–
6	CO ₂ Cl ₂ (1.1 Äq.), DMSO (2.2 Äq.) NEt ₃ (5 Äq.), CH ₂ Cl ₂	–
7	Iod (3 Äq.), K ₂ CO ₃ (3 Äq.) CH ₂ Cl ₂	–

Da die Oxidation des Lactols *anti*-302 zum Lacton *anti*-312 nicht gelang, wurde zunächst versucht das Maleimid zur Disäure unter basischen Bedingungen zu öffnen. Allerdings wurde dabei nicht die Disäure *anti*-313 gebildet, sondern das Amid *anti*-314. Auch bei längeren Reaktionszeiten und höheren Temperaturen konnte die Disäure *anti*-313 nicht erhalten werden.

Abbildung 118: Öffnung des Maleimids *anti*-302 unter basischen Bedingungen.

Die Bildung des Amids *anti*-314 mit der Amidfunktion an der C₁-Einheit kann durch zwei Punkte verifiziert werden. Zum einen müsste es ein ¹H-¹³C-HMBC-Signal zwischen dem Amid-Proton und dem Kohlenstoffatom der CH₂-Gruppe geben, wenn das Amid an der C₂-Einheit sitzt. Dieses Signal ist allerdings im ¹H-¹³C-HMBC-Spektrum nicht vorhanden. Zum anderen

spricht die Verschiebung des Kohlenstoffs der Carbonsäure für das Amid **anti-314**. Der Kohlenstoff der Carbonsäure hat bei Carbonsäuren mit einem benachbarten tertiären Kohlenstoff (z. B. Pivalinsäure) eine Verschiebung von ≈ 185 ppm. Bei Carbonsäuren mit einem primären Kohlenstoff in direkter Nachbarschaft erscheint der Carbonyl-Kohlenstoff bei ≈ 175 ppm. Die Verschiebung des Carbonyl-Kohlenstoffs in der erhaltenen Verbindung erscheint bei 175.4 ppm, was eindeutig darauf schließen lässt, dass das Amid **anti-314** erhalten wurde.

Diese Öffnung des Maleimids ist nach der Umsetzung des unerwünschten Enolethers **anti-300** zum Epoxid **anti-305** der zweite negative Aspekt in der bisherigen Synthese, da die C₁-Einheit früh für die Bildung des Lacton-Rings C benötigt wird. Die C₂-Einheit hingegen würde erst gegen Ende der Syntheseroute benötigt werden.

3.5.6 Fazit zur Syntheseroute E

Mit Hilfe der PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion ist ein einfacher und schneller Zugang zu komplexen Strukturen sehr gut möglich. Allerdings waren die erzielten Ergebnisse mit dem Maleimid **299** sehr ernüchternd. Zunächst ist es positiv zu beurteilen, dass nur ein Diastereomer des Furans **300** epoxidiert wurde, da dies die Trennung der beiden Diastereomere vereinfacht und ohnehin nur ein Diastereomer für die Synthese von Bilobalid (**6**) geeignet ist. Leider wurde aber genau das Diastereomer umgesetzt, welches nicht für die weitere Synthese geeignet ist. Zudem gestaltet sich die Hydrolyse des Maleimids, welches für eine enantioselektive Synthese notwendig ist und auch für die Umsetzung von nur einem Diastereomer verantwortlich war, als sehr schwierig. Hierbei konnte statt der gewünschten Disäure **anti-313** lediglich das Amid **anti-314** erhalten werden.

Wenn die Synthese der Disäure **syn-314**, bei dem die beiden C₂-Einheiten die erforderliche *syn*-Konfiguration besitzen, erfolgreich gewesen wäre, könnte durch Öffnen des Acetals intermediär der Alkohol **315** gebildet werden (Abbildung 119).

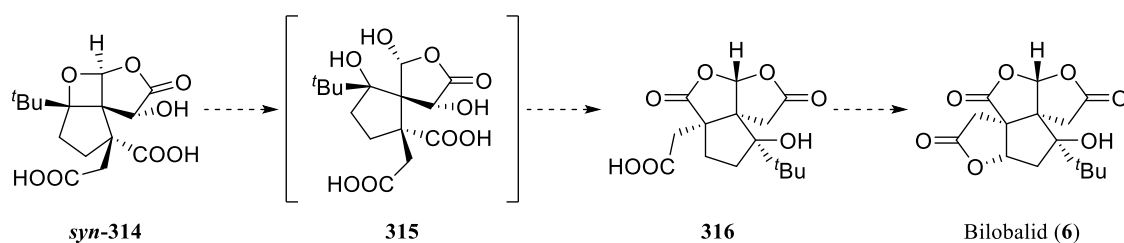


Abbildung 119: Weitere notwendige Reaktionen ausgehend vom Acetal **syn-314** zu Bilobalid (**6**).

Durch Lactonisierung der Hydroxy-Gruppe mit der C₁-Carbonsäure könnte so der Lacton-Ring C gebildet werden. Für die Bildung des Lacton-Rings A in Bilobalid (**6**) wäre anschließend noch eine Sauerstoff-Funktionalisierung am zentralen Cyclopentanring erforderlich.

3.6 Ringschlussmetathese/MCMURRY-Kupplung

3.6.1 Retrosynthetische Betrachtung

Der Schlüsselschritt bei dieser Synthese soll entweder eine intramolekulare MCMURRY-Reaktion des Diketons **319** zum Tricyclus **318** oder eine Ringschlussmetathese des Olefins **320** zum Tricyclus **318** sein (Abbildung 120). Durch Epoxidierung der Doppelbindung im Tricyclus **318** könnte anschließend das Epoxid **317** dargestellt werden. Durch einen nukleophilen Angriff einer C₂-Einheit mit einer anschließenden oxidativen Cyclisierung mit Lacton-Ring C könnte so Bilobalid (**6**) hergestellt werden. Das Edukt für die MCMURRY-Kupplung beziehungsweise Ringschlussmetathese soll dabei ausgehend von Tetronsäure (**321**) oder 3-Hydroxybutyrolacton (**322**) synthetisiert werden.

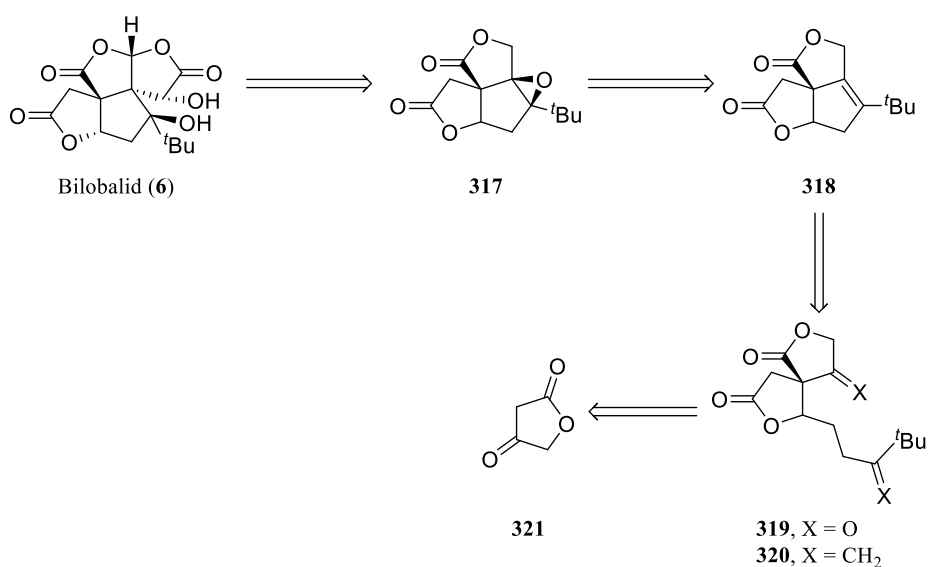
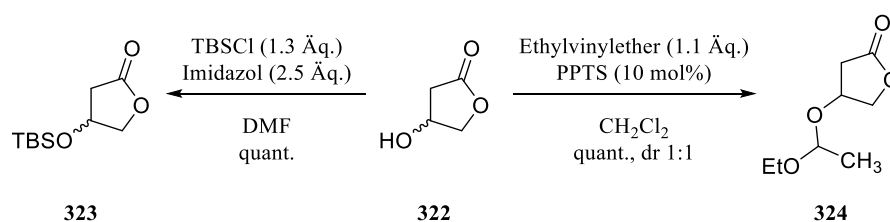


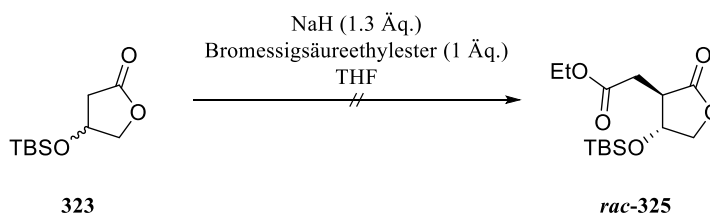
Abbildung 120: Retrosynthese von Bilobalid (**6**) mit MCMURRY-Reaktion oder Ringschlussmetathese als Schlüsselschritt.

3.6.2 Versuche zur Synthese des Ketons **319**/Olefins **320**

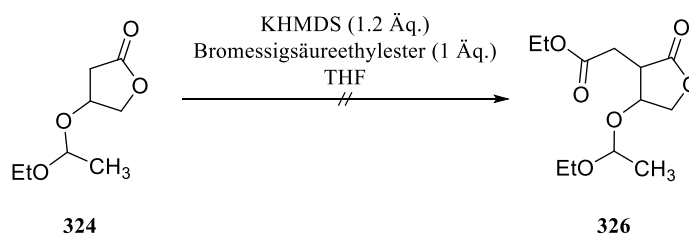
Zu Beginn wurden Versuche mit 3-Hydroxybutyrolacton (**322**) durchgeführt. Die Hydroxy-Gruppe sollte später nach zweifacher Substitution zum Keton oxidiert werden und nach Bedarf in das Olefin überführt werden. Um ungewollte Nebenreaktionen zu verhindern, wurde zunächst die Hydroxy-Gruppe mit TBSCl beziehungsweise Ethylvinylether geschützt, sodass die Lactone **323** und **324** in jeweils quantitativer Ausbeute erhalten wurden (Abbildung 121).

Abbildung 121: Synthese der gesch\u00fctzten Alkohole **323** und **324**.

Anschließend wurde versucht das TBS-gesch\u00fctzte 3-Hydroxylacton **323** mit Natriumhydrid zu deprotonieren und mit Bromessigs\u00e4ureethylester umzusetzen (Abbildung 122). Diese C₂-Einheit ist f\u00fcr die Bildung des Lacton-Rings A notwendig. Hierbei konnte aber lediglich Zersetzung beobachtet werden. Auch die Verwendung von KHMDS oder frisch hergestellter LDA-L\u00f6sung als Base f\u00fchrte ausschlie\u00dflich zu nicht charakterisierbaren Substanzen.

Abbildung 122: Versuch der Umsetzung des Lactons **323** mit Bromessigs\u00e4ureethylester.

Dieser Versuch wurde anschlie\u00dfend mit dem mit Ethylvinylether gesch\u00fctzten Lacton **324** wiederholt (Abbildung 123). Doch auch hier konnten nur Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Auch bei Verwendung von Iodessigs\u00e4ureethylester konnte keine Bildung des Produktes **326** beobachtet werden.

Abbildung 123: Versuch der Umsetzung des Lactons **324** mit Bromessigs\u00e4ureethylester.

Anschließend wurde versucht mit Hilfe einer MICHAEL-Addition mit *tert*-Butylvinylketon (**275**) das Lacton *rac*-**327** darzustellen (Abbildung 124). Diese Einheit ist sp\u00e4ter notwendig f\u00fcr die intramolekulare MCMURRY-Kupplung beziehungsweise f\u00fcr die Ringschlussmetathese. Allerdings konnte auch hier nach s\u00e4ulenchromatographischer Reinigung das gew\u00fcnschte Produkt nicht isoliert werden. Auch bei Verwendung von K₂CO₃ als schw\u00e4chere

Base wie bei der Synthese des Precursors **299** für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion konnte keine Bildung des Produktes *rac*-**327** beobachtet werden.

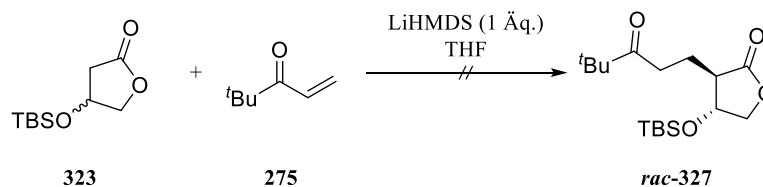


Abbildung 124: Versuch der MICHAEL-Addition des Lactons **323** mit *tert*-Butylvinylketon (**275**).

Bei der Umsetzung des Lactons **323** mit Allyliodid mit LiHMDS als Base konnte ebenfalls keine Bildung des Produktes *rac*-**328** beobachtet werden (Abbildung 125). Im Gegensatz zu den bisherigen Versuchen konnte hier allerdings kein Umsatz festgestellt werden und das Edukt **323** konnte reisoliert werden.

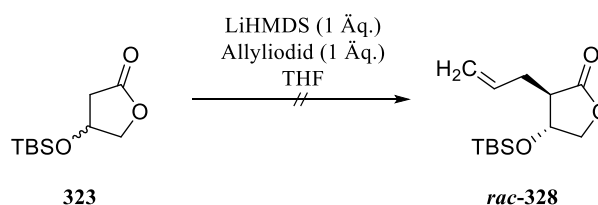


Abbildung 125: Versuch der Umsetzung des Lactons **323** mit Allyliodid

Bei Umsetzung des ungeschützten Lactons **322** hingegen konnte nach Deprotonierung mit einer frisch hergestellten LDA-Lösung mit Allylbromid mit einer Ausbeute von 64% zum Lacton *rac*-**329** umgesetzt werden (Abbildung 126).^[228] Entscheidend für das Gelingen der Reaktion ist vermutlich der Einsatz von DMPU als polar aprotisches Lösungsmittel. Diese Methode wurde anschließend auch nochmal in einer Umsetzung des TBS-geschützten Lactons **323** mit Allylbromid und anschließend mit Bromessigsäureethylester durchgeführt, allerdings konnte hierbei aufgrund der nun vorhandenen besseren Abgangsgruppe kein Produkt isoliert werden.

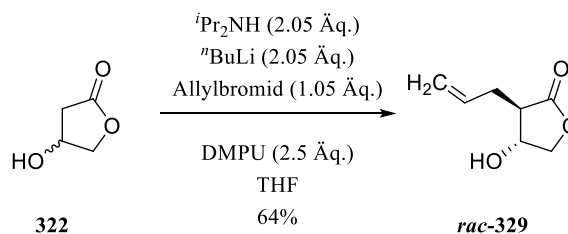


Abbildung 126: Umsetzung von 3-Hydroxybutyrolacton (**322**) mit Allylbromid zum Lacton *rac*-**329**.

Im Anschluss wurde unter analogen Bedingungen das Lacton **rac-329** erneut mit frisch hergestellter LDA-Lösung in THF/DMPU deprotoniert und mit frisch destilliertem Methylvinylketon umgesetzt (Abbildung 127). Allerdings konnte auch hierbei nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel kein Produkt isoliert werden. In dieser Reaktion wurde zunächst Methylvinylketon verwendet, da es im Gegensatz zu *tert*-Butylvinylketon (**275**) kommerziell erwerblich ist. Aus der Allyleinheit kann später durch Ozonolyse/LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation die benötigte C₂-Einheit für die Bildung des Lacton-Rings A gebildet werden.

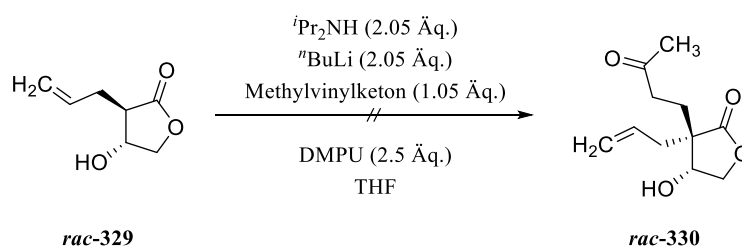


Abbildung 127: Versuch der Umsetzung des Lactons **rac-329** mit Methylvinylketon.

Parallel zu den Versuchen mit 3-Hydroxybutyrolacton (**322**) wurden Versuche mit Tetronsäure (**321**) durchgeführt. Zunächst wurde versucht Tetronsäure mit einem Aktivester von Vinyllessigsäure (**331**) umzusetzen. Hierbei konnte allerdings nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel kein Produkt **332** isoliert werden (Abbildung 128).

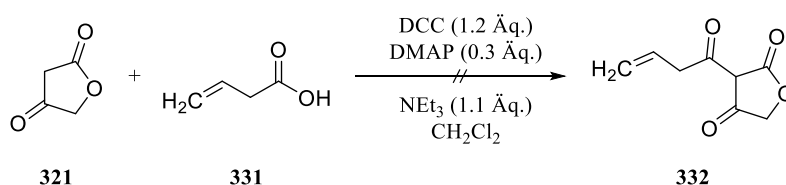


Abbildung 128: Versuch der Umsetzung von Tetronsäure (**321**) mit dem Aktivester der Vinyllessigsäure (**331**).

Da bei der Tetronsäure das Keto/Enol-Gleichgewicht eher auf der Seite des Enols liegt, wurde zunächst die Keto-Gruppe mit Ethylenglycol geschützt.

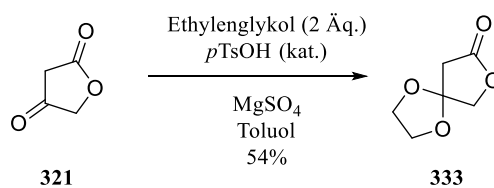


Abbildung 129: Schützung der Keto-Gruppe von Tetronsäure (**321**) mit Ethylenglykol.

Anschließend wurde versucht das geschützte Lacton **333** ebenfalls mit Bromessigsäureethylester beziehungsweise *tert*-Butylvinylketon (**275**) umzusetzen (Abbildung 130). Allerdings konnte auch hier bei beiden Reaktionen kein Produkt isoliert werden.

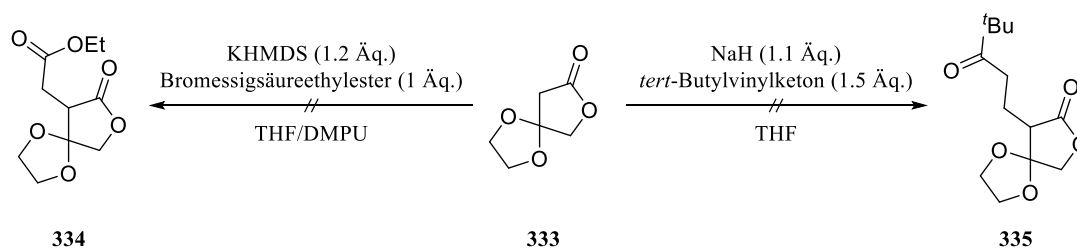


Abbildung 130: Versuch der Umsetzung des Lactons **333** mit Bromessigsäureethylester (links) und *tert*-Butylvinylketon (rechts).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen, kürzeren und effektiveren Totalsynthese von Bilobalid (**6**). Mit dieser Syntheseroute sollte auch die Synthese von Bilobalid-Derivaten möglich sein, um so Studien der insektiziden Wirkung in Abhängigkeit der Struktur durchführen zu können. Hierzu wurden insgesamt sechs voneinander unabhängige Syntheserouten getestet.

Bei der ersten Syntheseroute war die *meta*-Photocycloaddition des Aromaten **127** zum Tricyclus **126** der Schlüsselschritt (Abbildung 131). Der Precursor **127** konnte dabei in nur fünf Stufen ausgehend von Butan-1,4-diol (**172**) und *o*-Anisaldehyd (**179**) hergestellt werden.

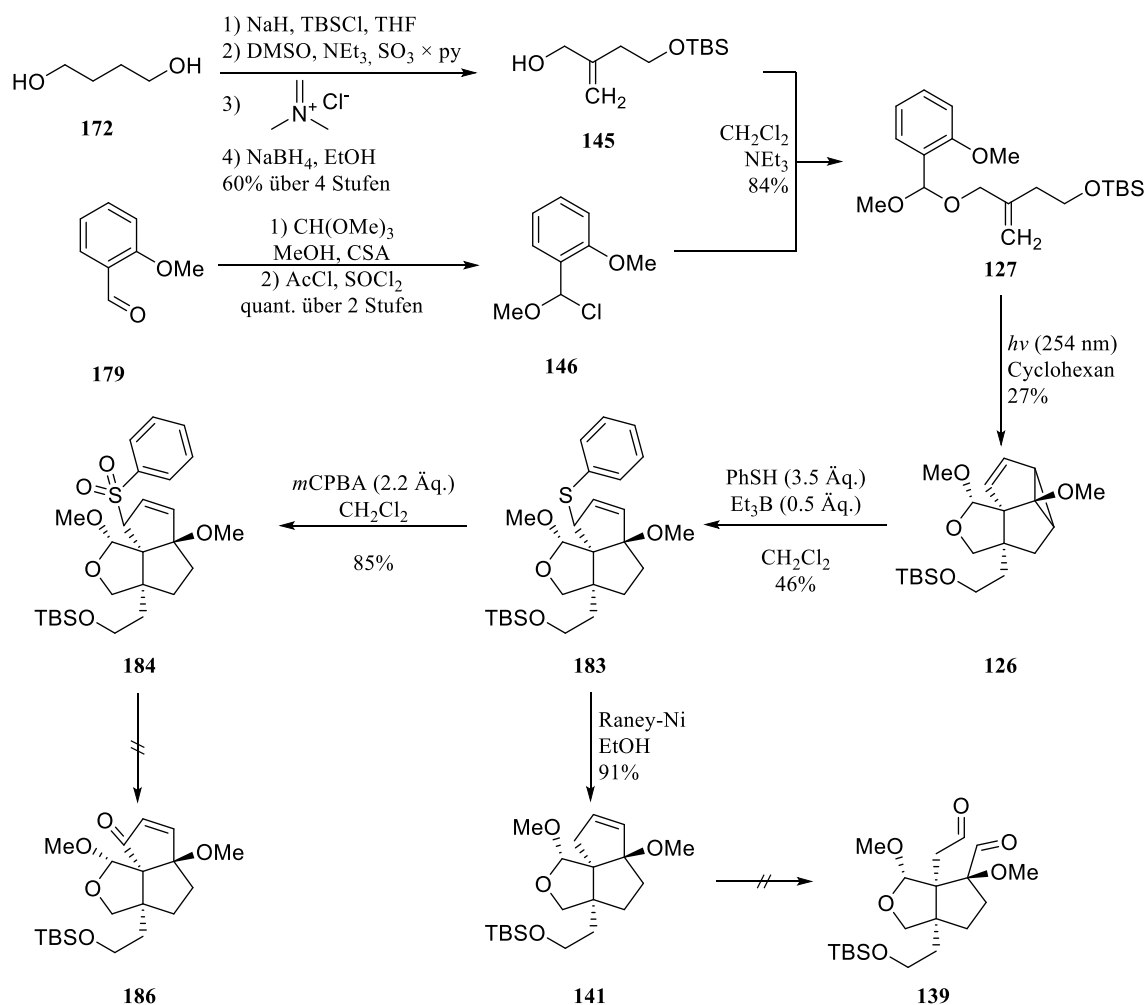


Abbildung 131: Zusammenfassung der Syntheseroute A: *meta*-Photocycloaddition.

Das Besondere an der *meta*-Photocycloaddition ist, dass innerhalb von nur einer Reaktion drei neue C–C- σ -Bindungen gebildet werden und je nach Startmaterial sechs Stereozentren selektiv gebildet werden. Mit Hilfe dieser Reaktion konnte so der Tricyclus **126**, welcher so auf thermischen Weg nur sehr aufwendig darstellbar ist, mit der richtigen Anordnung für die weitere Synthese hergestellt werden. Durch eine 1,4-Addition von Thiophenol ist zudem anschließend die Doppelbindung an der benötigten Position. Durch Oxidation zum Sulfon **184** und anschließender Umsetzung sollte das Enon **186** hergestellt werden, allerdings verliefen diese Reaktionen nicht erfolgreich. Nach Abspaltung des Sulfids mit Raney-Nickel wurde zudem versucht durch Ozonolyse/LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation den Dialdehyd **139** zu synthetisieren, allerdings konnten auch bei diesen Reaktionen kein Produkt isoliert und charakterisiert werden. Diese Umsetzung wäre für weitere Reaktionen essentiell gewesen, da die entstehende Sauerstoff-Funktionalität für die Bildung eines Lactons benötigt werden.

Die *meta*-Photocycloaddition kann auch für Synthese anderer Naturstoffe verwendet werden. So wurde mit Hilfe dieser Reaktion nach einer Route von GAICH und MULZER das Grundgerüst von Penifulvin racemisch dargestellt, um die biologische Aktivität testen und mit den Naturstoffen vergleichen zu können (Abbildung 132).^[127]

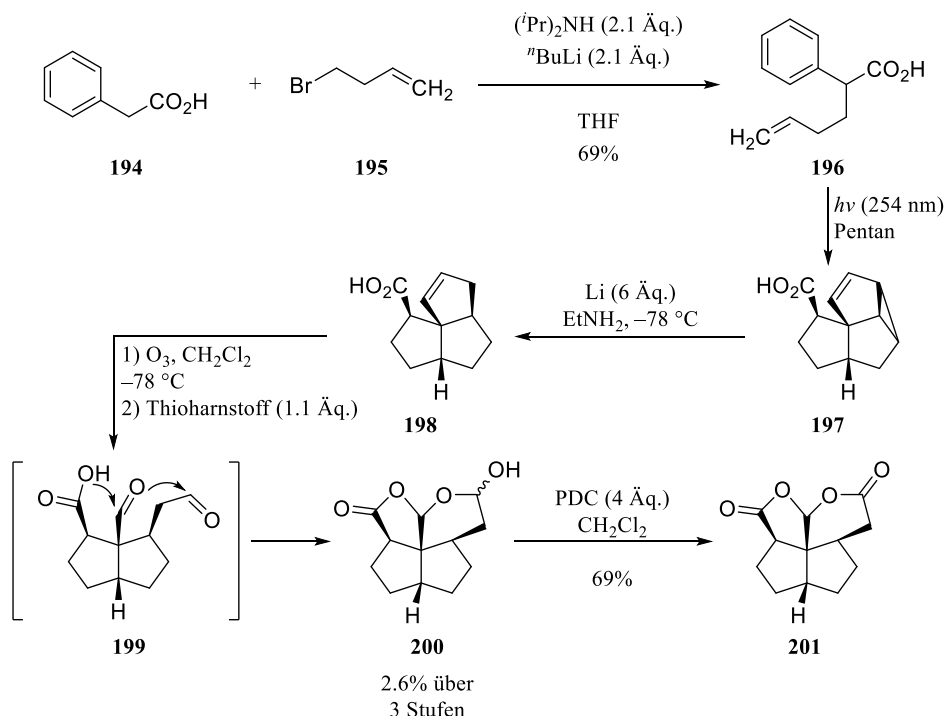


Abbildung 132: Verwendung der *meta*-Photocycloaddition für die Synthese des Grundgerüsts der Penifulvine.

Bei der zweiten Syntheseroute wurde ebenfalls als Schlüsselschritt eine photochemische Reaktion verwendet und zwar eine [2 + 2]-Photocycloaddition des Allenethers **129** zum

Methylencyclobutan **128** (Abbildung 133). Diese Reaktion eines Allenethers ist bislang noch nicht durchgeführt worden und somit neuartig. Das Edukt für die [2 + 2]-Photocycloaddition konnte dabei in sechs Stufen ausgehend von 2-Methylcyclopenta-1,3-dion (**204**) hergestellt. Die problematischste Reaktion dabei war die selektive Propargylierung des Diols **211** mit Propargylbromid. Dabei konnte das Alkin **215** nur mit einer Ausbeute von 41% dargestellt werden. Die [2 + 2]-Photocycloaddition selbst verlief auch nur mit einer sehr geringen Ausbeute von 20%. Aufgrund dieser zwei geringen Ausbeuten wurde deshalb der Fokus auf die weiteren Syntheserouten gelegt. Die Synthese des Methylencyclobutans **128** war zudem eine Modellverbindung, da für die Bildung des Lacton-Rings A eine Kohlenstoffeinheit zu wenig vorhanden war. Um Bilobalid (**6**) mit dieser Route herstellen zu können, müsste als Edukt ein Cyclopenta-1,3-dion mit einer C₂-Einheit am C-2 für die Synthese verwendet werden.

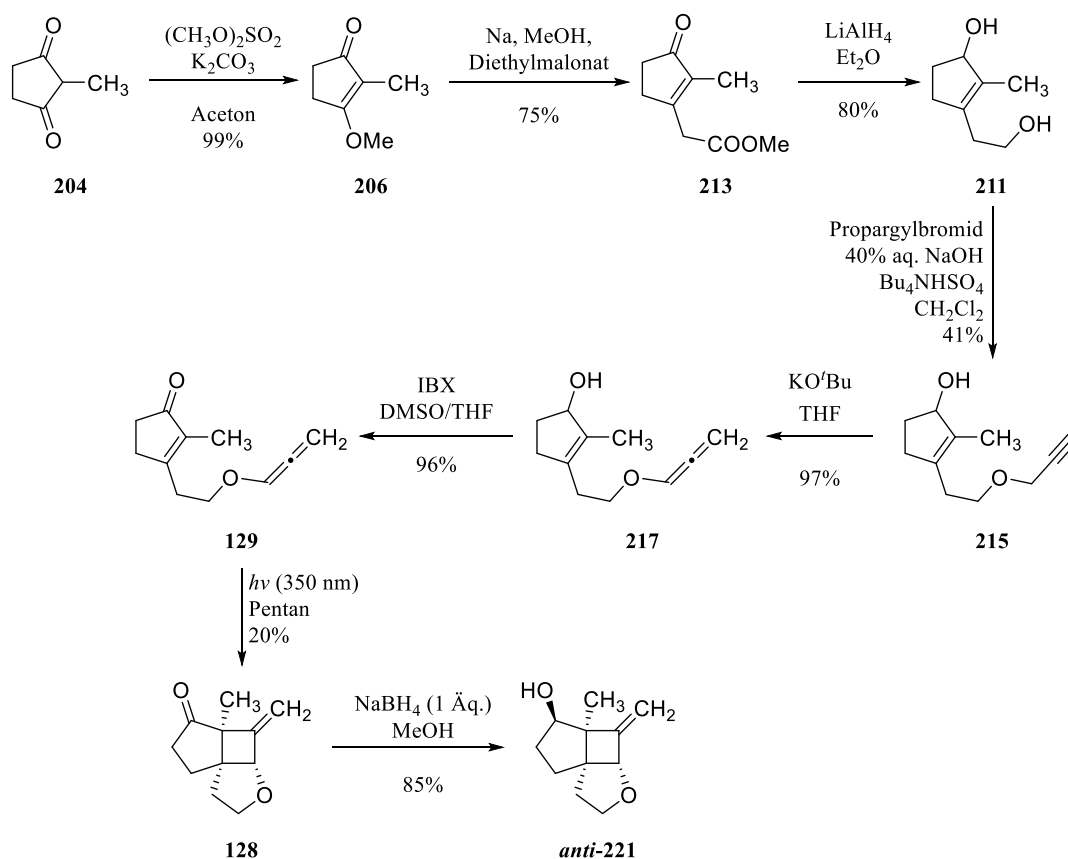


Abbildung 133: Zusammenfassung der Syntheseroute B: [2 + 2]-Photocycloaddition.

Bei der dritten Syntheseroute sollte ausgehend vom Bilacton **224** in einer Annelierungsreaktion mit dem Alkinester **225** der Tricyclus *syn*-**223** hergestellt werden (Abbildung 134). Durch weitere Reaktionsschritte könnte es so möglich sein zu einem Intermediat von der Totalsynthese von COREY und SU zu gelangen (siehe 1.1.3.1), welche diese Annelierungsreaktion auch

entwickelten.^[58-59, 184] Statt der erforderlichen *syn*-Konfiguration der beiden C₁-Einheiten zueinander konnte lediglich das entsprechende Isomer mit der *anti*-Konfiguration der C₁-Einheiten **anti-223** mit einer geringen Ausbeute erhalten werden. Mit dieser Konfiguration ist eine weitere Synthese nicht möglich.

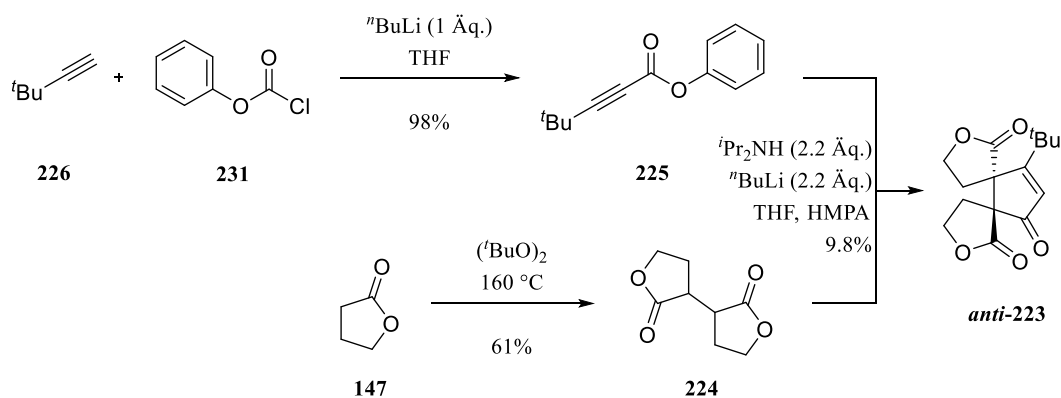


Abbildung 134: Zusammenfassung Syntheseweg C: formale Totalsynthese.

Bei der vierten Syntheseroute mit einer Titan-induzierten radikalischen Cyclisierung eines Epoxids mit einem Alkin in einer 5-*exo*-dig-Cyclisierung konnten keine Erfolge erzielt werden. Sämtliche Versuche, das Edukt für die radikalische Cyclisierung zu synthetisieren, blieben erfolglos.

Die fünfte Syntheseroute mit der PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion als Schlüsselschritt verlief wieder erfolgreicher (Abbildung 135). Durch Verwendung des Maleimids konnte regioselektiv der Precursor **299** für die PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion racemisch in einer guten Ausbeute schnell dargestellt werden. Durch Verwendung eines chiralen Liganden ist zusätzlich eine enantioselektive Synthese des Precursors **299** möglich. Aufgrund der sterischen Hinderung an der Doppelbindung konnte allerdings nur das unerwünschte Isomer **anti-300** mit Dimethyldioxiran epoxidiert werden. Dieses Epoxid **anti-305** konnte anschließend unter oxidativen Bedingungen mit JONES-Reagenz lediglich zum Diol hydrolysiert werden. Da das benötigte Isomer **syn-300** nicht umgesetzt wurde, ist eine Synthese von Bilobalid (**6**) auf diesem Wege nicht möglich. Bei Verwendung von Anilin für die Synthese des Maleimids werden im späteren Verlauf beide Diastereomer der PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion epoxidiert, sodass auf diesem Wege die Synthese von Bilobalid (**6**) möglich sein könnte.

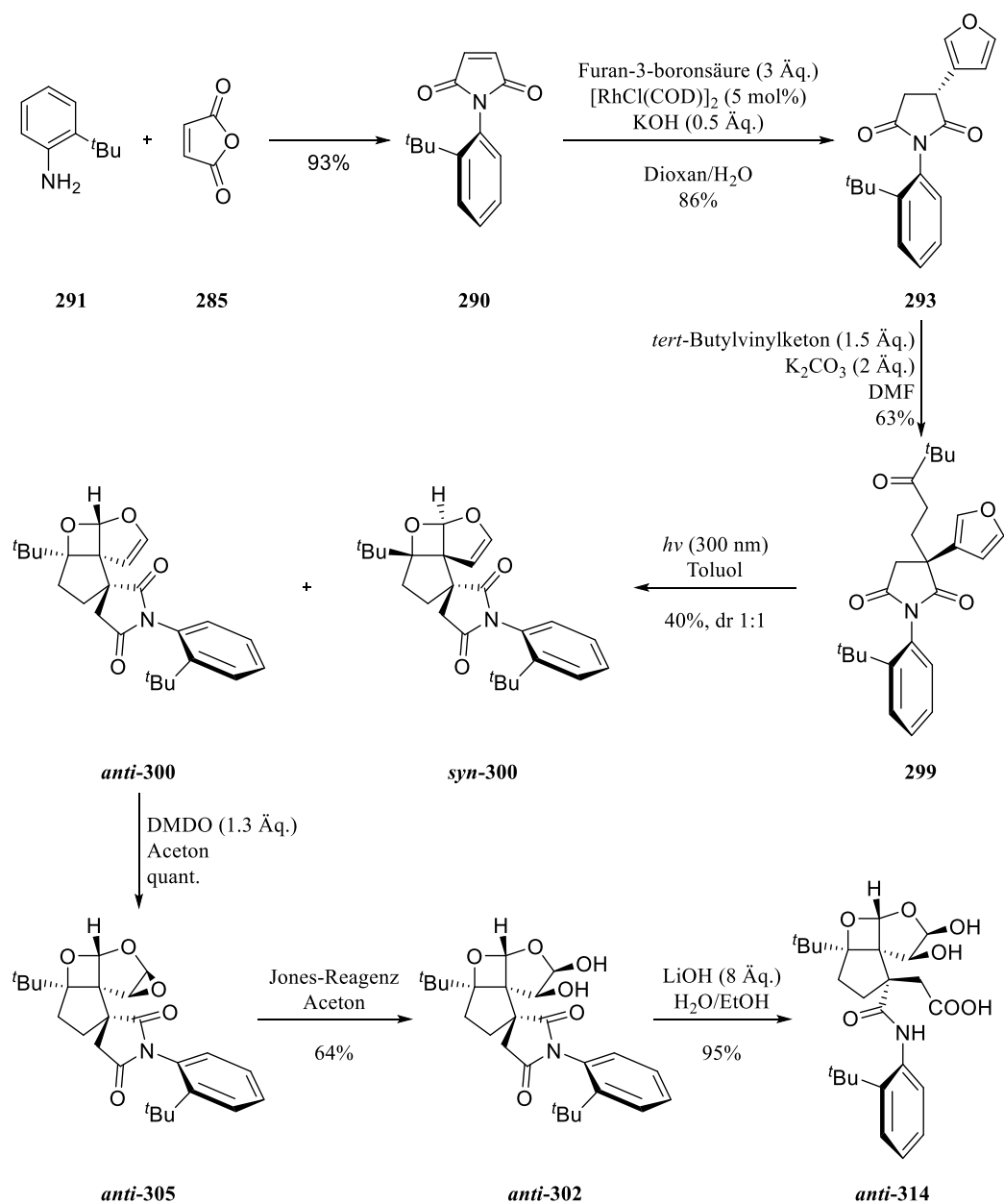


Abbildung 135: Zusammenfassung Syntheseweg E: PATERNÒ-BÜCHI-Reaktion.

Die sechste Syntheseroute wurde nur sehr kurz angetestet. Allerdings sollte es möglich sein durch weitere Versuche das Edukt **319/320** für eine Ringschlussmetathese beziehungsweise MCMURRY-Kupplung zu synthetisieren. Nach Durchführung einer dieser beiden Reaktionen könnte so recht einfach der Tricyclus **318** synthetisiert werden, sodass im Anschluss durch weitere Umsetzungen lediglich noch Lacton-Ring D gebildet werden muss, um eine Totalsynthese von Bilobalid (**6**) zu vervollständigen (Abbildung 136).

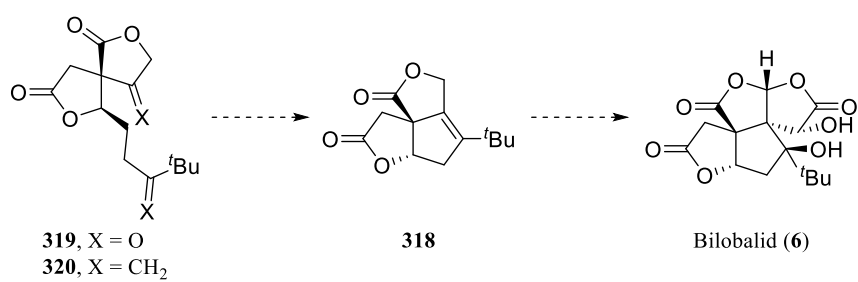


Abbildung 136: Ausblick für Syntheseweg F: Ringschlussmetathese/MCMURRY-Kupplung.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines und Messgeräte

5.1.1 Reaktionen

Alle Reaktionen unter Inertgasbedingungen (N₂ oder Argon) wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung der SCHLENK-Technik durchgeführt. Die Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie (5.1.3), LC/MS (5.1.5) oder ¹H-NMR Spektroskopie (5.1.4) durchgeführt.

5.1.2 Lösungsmittel und Chemikalien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden, sofern nicht angegeben, vor Benutzung unter Argonatmosphäre absolutiert und destilliert. Toluol, THF, Diethylether, Cyclohexan, Pentan und Dioxan wurden über Natrium unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert. Dichlormethan und Acetonitril wurden über Calciumhydrid getrocknet und anschließend unter Argon destilliert. *N,N*-Dimethylformamid (99.8% über Molekularsieb, AcroSeal[®]) und Dimethylsulfoxid (99.7% über Molekularsieb, AcroSeal[®]) wurden kommerziell bei *Acros* erworben und ohne weitere Reinigung verwendet. Alle weiteren Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Zur Entfernung von Säurespuren wurde CDCl₃ über basischem Aluminiumoxid gelagert. Sauerstofffreie Lösungsmittel wurden durch dreimaliges Einfrieren mit flüssigem Stickstoff, Anlegen eines Ölpumpenvakuums (ca. 10⁻² mbar) und anschließendem Auftauen unter Vakuum („*freeze-pump-thaw*“) erhalten. Metallorganische Katalysatoren wurden in einer Glovebox unter Stickstoffatmosphäre abgewogen und bei -30 °C gelagert. Die Lösungsmittel für LC/MS-Messungen (Optima-LC/MS[®]: Wasser, Methanol, Acetonitril, Ameisensäure) wurden von der Firma *Fisher Scientific* erworben.

5.1.3 Chromatographie

Für analytische Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F₂₅₄) verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ($\lambda = 254$ nm und $\lambda = 365$ nm) oder durch folgende Anfärbereagenzien:

- SEEBACH-Reagenz: 1.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat und 2.5 g Molybdato-phosphorsäure, gelöst in 96 mL Wasser und 4 mL konz. Schwefelsäure.
- Kaliumpermanganat: 2.0 g Kaliumpermanganat und 5.5 g Natriumcarbonat, gelöst in 250 mL Wasser.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden durch Flashchromatographie unter Stickstoffdruck durchgeführt. Hierfür wurde Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70 μ m der Firma *Acros Organics* verwendet. Die jeweils angegebenen Laufmittelverhältnisse sind stets Volumenverhältnisse.

Die Lösungsmittel Essigsäureethylester und Cyclohexan wurden vor Gebrauch destilliert.

5.1.4 NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- *Bruker AC300* (für 300 MHz ¹H-NMR und 75.5 MHz ¹³C-NMR)
- *Bruker Avance-II 400* (für 400 MHz ¹H-NMR und 100.6 MHz ¹³C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)
- *Bruker ARX-400* (für 400 MHz ¹H-NMR und 100.6 MHz ¹³C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)
- *Bruker Avance-III 600* (für 600 MHz ¹H-NMR und 150.9 MHz ¹³C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)

Die chemischen Verschiebungen, angegeben in ppm, beziehen sich auf das Signal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels relativ zu Tetramethylsilan als Standard:

CDCl₃ (¹H: $\delta = 7.26$ ppm; ¹³C: $\delta = 77.16$ ppm); DMSO-d₆ (¹H: $\delta = 2.50$ ppm; ¹³C: $\delta = 39.52$ ppm);

CD₃OD (¹H: $\delta = 3.31$ ppm; ¹³C: $\delta = 49.00$ ppm); CD₂Cl₂ (¹H: $\delta = 5.32$ ppm; ¹³C: $\delta = 53.84$ ppm);

CD₃CN (¹H: $\delta = 1.94$ ppm; ¹³C: $\delta = 1.32$ ppm).^[229]

Zur Auswertung der Spektren wurde die NMR-Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* verwendet.

5.1.5 Massenspektrometrie

- HPLC-MS- und ESI-MS-Analysen wurden an einer HPLC-Anlage der 1200er Serie der Firma *Agilent Technologies* mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor gemessen, an die ein LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Bruker* gekoppelt ist. Als Eluent wurden Mischungen von Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) und Acetonitril mit einer Flussrate zwischen 0.5 mL/min und 1 mL/min verwendet. Es wurde eine *Ascentis Express C₁₈* Säule von *Supelco* (2.7 µm Partikelgröße, 3 cm Säulenlänge, 2.1 mm Durchmesser) bei einer Temperatur von 40 °C verwendet.
- HR-ESI-MS-Proben wurden auf einem *Waters QToF-Ultima 3*-Instrument mit Lockspray-Interface aufgenommen.
- FD-Massenspektren wurden an einem Spektrometer der Firma *Finnigan*, Modell MAT-95, gemessen.

5.1.6 Schmelzpunkte

Die Messung von Schmelzpunkten erfolgte an einem Schmelzpunktmessgerät der Firma *A. Krüss Optronic*.

5.1.7 IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem Tensor 27 Serie-FT-IR Spektrometer der Firma *Bruker* gemessen.

5.1.8 Photoreaktionen

Alle Photoreaktionen wurden in einem *Rayonet* Photoreaktor, Modell RPR-100, der Firma *Southern New England Ultraviolet Company* durchgeführt. Dieser Reaktor ist mit 16 zylindrisch angeordneten Lampen ausgestattet. Es wurden Lampen (je 8 W) mit den Wellenlängen $\lambda = 254$ nm, $\lambda = 300$ nm und $\lambda = 350$ nm verwendet. Die Reaktionen werden entweder in ausgeheizten Quarzglas Kolben ($\lambda = 254$ nm) oder ausgeheizten Borosilikatglas Kolben ($\lambda = 300$ nm und $\lambda = 350$ nm) unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Das Lösungsmittel wird vorher immer

getrocknet, frisch destilliert und anschließend mittels „*freeze-pump-thaw*“-Verfahren (siehe 5.1.2) entgast.

5.1.9 Mikrowellenreaktionen

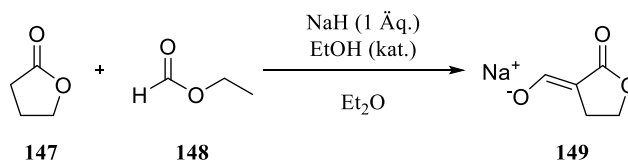
Alle mikrowellenuntersützten Reaktionen wurden in einer Discover Monomode-Mikrowelle der Firma *CEM* durchgeführt. Dazu wurden die Substanzen unter Argon in einem Mikrowellenvial (10 mL) vorgelegt und mit einem druckbeständigen teflonbeschichteten Septum verschlossen. Der Druck wurde mit einem Piezo-Drucksensor gemessen und die Kontrolle der Temperatur erfolgte über eine Infrarotmessung am Gefäßboden. Die jeweiligen Parameter (Temperatur, Leistung, Zeit) sind bei den entsprechenden Reaktionen aufgeführt.

5.1.10 Kristallstrukturanalyse

Die Röntgen-Kristallstrukturanalyse wurde auf einem auf einem *Bruker SMART APEX CCD* gemessen. Die dazugehörigen Parameter sind im Anhang angegeben. Zur Visualisierung wurde das Programm *Mercury 3.6* verwendet.

5.2 Versuche zur *meta*-Photocycloaddition

Natrium-(*E*)-(2-oxodihydrofuran-3(2*H*)-yliden)methanolat (**149**)



Nach einer Vorschrift von HUTCHINSON.^[139]

Unter Argon wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 2.00 g, 50.0 mmol) in Diethylether (40 mL) in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler mit angeschlossenem Blasenzähler suspendiert. Zu der Suspension wurde eine katalytische Menge Ethanol (0.3 mL) gegeben. Anschließend wurde eine Mischung aus γ -Butyrolacton (**147**, 4.30 g, 49.9 mmol) und Ethylformiat (**148**, 3.70 g, 49.9 mmol) so zu der Lösung getropft, dass die Reaktionsmischung leicht siedete. Nach Beenden der Zugabe wurde die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit Diethylether (2×50 mL) gewaschen. Das Produkt **149** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (6.16 g, 95%) erhalten.

Ausbeute: 6.16 g (47.4 mmol, 95%), farbloser Feststoff.

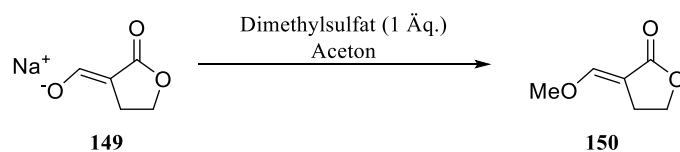
$\text{C}_5\text{H}_5\text{NaO}_3$ (136.08 g/mol).

Schmelzbereich: 190 °C (unter Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.55\text{--}8.53$ (m, 1H, C=CH), 4.25–4.20 (m, 2H, H-5), 2.82–2.76 (m, 2H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): $\delta = 180.5$ (C=O), 173.1 (C=CH), 92.6 (C-3), 66.8 (C-5), 25.6 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[139]

(3E)-3-Methoxymethylen)dihydrofuran-2(3H)-on (150)

Nach einer Vorschrift von HOWIE *et al.*^[140]

Das Salz **149** (5.03 g, 38.7 mmol) wurde in Aceton (50 mL) suspendiert und bei 0 °C wurde Dimethylsulfat (4.40 g, 34.9 mol) langsam zu der Suspension getropft. Die Reaktionsmischung wurde 60 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über eine Fritte abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Et₂O/EtOAc/CH 1:1:1) gereinigt. Das Produkt **150** wurde in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit (4.93 g, 99%) erhalten.

Ausbeute: 4.93 g (38.5 mmol, 99%), leicht gelbliche Flüssigkeit.

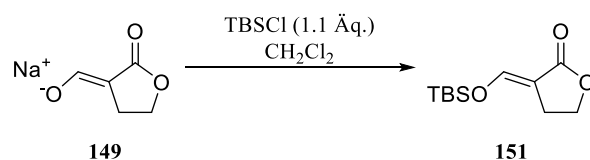
C₆H₈O₃ (128.13 g/mol).

R_f = 0.32 (Et₂O/EtOAc/CH 1:1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C=CH), 4.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-5), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.1 (C=O), 156.6 (C=CH), 102.8 (C=CH), 65.9, 62.0, 23.9 (C-4) ppm.

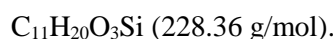
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[140]

(3E)-3-(((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)methylen)dihydrofuran-2(3H)-on (151)

Das Natriumsalz **149** (508 mg, 3.90 mmol) wurde in Dichlormethan (20 mL) vorgelegt und TBSCl (647 mg, 4.29 mmol) wurde in einer Portion zu der Lösung gegeben. Die Lösung wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser (20 mL) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat

getrocknet, über Kieselgel filtriert und eingengt. Das Produkt **151** wurde in Form einer gelben Flüssigkeit (532 mg, 62%) erhalten.

Ausbeute: 532 mg (2.39 mmol, 62%), gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.23$ (CH/EtAc 5:1).

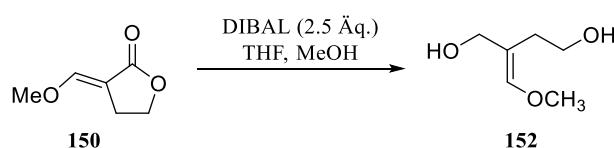
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, C=CH), 4.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-5), 2.87 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 2H, H-4), 0.93 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.23 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8$ (C=O), 150.5 (C=CH), 106.8 (C=CH), 65.9 (C-5), 25.5 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 (C-4), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.2 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930, 2858, 1732, 1472, 1254, 1051, 1005, 833, 775, 670 \text{ cm}^{-1}$.

FD-MS: m/z (%) = 228.2 (100).

(2E)-2-(Methoxymethylen)butan-1,4-diol (**152**)



Angelehnt an eine Vorschrift von KECK *et al.*^[141]

Das Lacton **150** (722 mg, 5.63 mmol) wurde unter Argon in THF (20 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde DIBAL (1 M in Hexan, 14.1 mL, 14.1 mmol) langsam zu der Lösung getropft und die Reaktionsmischung wurde 20 min bei -78 °C gerührt. Die Lösung wurde im Anschluss 20 min bei -42 °C⁸ gerührt und anschließend wieder auf -78 °C gekühlt und mit Methanol (3 mL) gequenchet. Die Reaktionslösung wurde in einen Erlenmeyerkolben, gefüllt mit Dichlormethan (150 mL) und gesättigter Natriumkaliumtartrat-Lösung (150 mL), überführt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (SiO_2 , EtOAc) gereinigt und das Produkt **152** wurde in Form eines farblosen Öls (559 mg, 76%) erhalten.

⁸ Mit Hilfe einer MeCN/Trockeneis-Kältemischung.

Ausbeute: 559 mg (4.23 mmol, 76%), farbloses Öl.

$C_6H_{12}O_3$ (132.16 g/mol).

$R_f = 0.20$ (EtOAc).

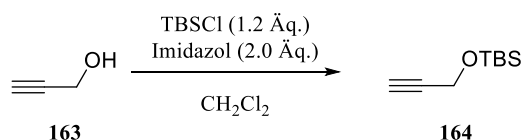
1H -NMR, COSY, HSQC (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.14$ (s, 1H, $CHOCH_3$), 3.96 (s, 2H, H-1), 3.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-4), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 2.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 147.7$ (C= $CHOCH_3$), 115.0 (C-2), 64.7 (C-1), 61.9 (C-4), 59.9 (OCH_3), 30.7 (C-3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3325, 2933, 1745, 1675, 1459, 1219, 1135, 1042, 1013, 863$ cm^{-1} .

FD-MS: m/z (%) = 132.3 (100).

***tert*-Butyl(dimethyl)(prop-2-in-1-yloxy)silan (**164**)**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden Propargylalkohol (**163**, 1.72 g, 30.7 mmol) und Imidazol (4.20 g, 61.7 mmol) in Dichlormethan (150 mL) vorgelegt und anschließend wurde TBSCl (5.50 g, 36.5 mmol) hinzugegeben, wobei sofort ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Suspension wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat mit Wasser (2 \times 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **164** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (3.02 g, 58%) erhalten.

Ausbeute: 3.02 g (17.7 mmol, 58%), farblose Flüssigkeit.

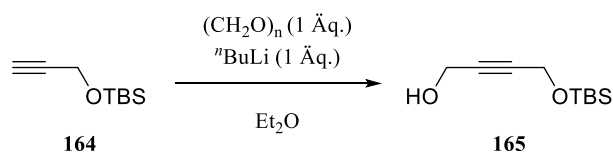
$C_9H_{18}OSi$ (170.32 g/mol).

$R_f = 0.17$ (CH/EtOAc 20:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.31$ (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.39 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, $C\equiv CH$), 0.91 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.13 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$) ppm.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 82.6$ ($C\equiv CH$), 73.0 ($C\equiv CH$), 51.7 (CH_2OTBS), 25.9 (3C, $C(CH_3)_3$), 18.4 ($C(CH_3)_3$), -5.1 (2C, $Si(CH_3)_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[230]

4-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)but-2-in-1-ol (165)

Nach einer Vorschrift von GIRARD *et al.*^[150]

Der Silylether **164** (2.08 g, 12.2 mmol) wurde unter Argon in Diethylether (80 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt und anschließend wurde tBuLi (2.5 M in Hexan, 5 mL, 12.2 mmol) langsam zugetropft und 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Paraformaldehyd (367 mg, 12.2 mmol) wurde hinzugegeben, die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 18 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung (20 mL) gequenchet und mit Diethylether ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **165** wurde in Form eines gelben Öls (1.99 g, 82%) erhalten.

Ausbeute: 1.99 g (9.93 mmol, 82%), gelbes Öl.

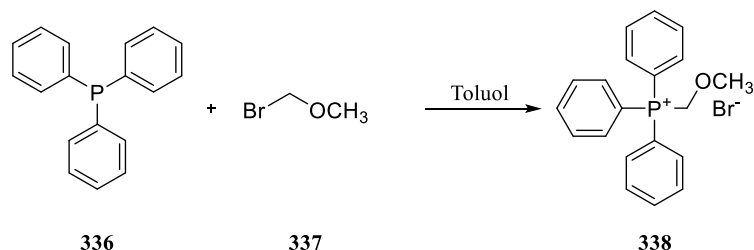
$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ (200.35 g/mol).

$R_f = 0.17$ (CH/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.35$ (t, $J = 1.9\text{ Hz}$, 2H), 4.31–4.30 (m, 2H), 0.91 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 84.6$, 83.1, 51.9, 51.4, 26.0 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.0 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[231]

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumbromid (338)

Angelehnt an eine Vorschrift von YAMAMOTO und KANDA.^[232]

Triphenylphosphin (2.07 g, 7.89 mmol) wurde in Toluol (50 mL) vorgelegt und Brommethylmethylether (984 mg, 7.87 mmol) wurde langsam hinzugegeben. Die Mischung wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde der farblose Niederschlag abfiltriert und mit Toluol (50 mL) gewaschen. Das Produkt **338** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (2.31 g, 76%) erhalten.

Ausbeute: 2.31 g (5.97 mmol, 76%), farbloser Feststoff.

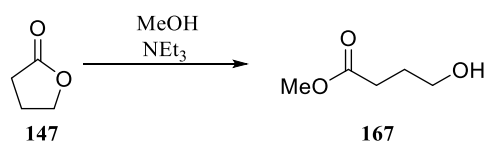
$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrOP}$ (387.25 g/mol).

Schmelzbereich: 207.0–208.0 °C (Lit.:^[232] 208–210 °C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66\text{--}7.47$ (m, 15H, Ph-H), 5.54 (d, $^2J_{HP} = 4.1$ Hz, 2H, PCH_2), 3.51 (d, $^4J_{HP} = 0.8$ Hz, 3H, OCH_3) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.1$ (d, $^4J_{CP} = 3.0$ Hz, 3C, Ph-C4), 133.6 (d, $^2J_{CP} = 10.1$ Hz, 6C, Ph-C2,6), 130.1 (d, $^3J_{CP} = 12.5$ Hz, 6C, Ph-C3,5), 115.9 (d, $^1J_{CP} = 86.1$ Hz, 3C, Ph-C1), 65.5 (d, $^1J_{CP} = 69.2$ Hz, PCH_2), 62.4 (d, $^3J_{CP} = 13.3$ Hz, OCH_3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[232]

4-Hydroxybuttersäuremethylester (167)

Nach einer Vorschrift von ALLEGRETTI und FERREIRA.^[148]

Zu einer Lösung von γ -Butyrolacton (**147**, 9.46 g, 110 mmol) in Methanol (350 mL) wurde Triethylamin (84 mL, 606 mmol) hinzugegeben und 18 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde

das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Produkt **167** wurde in Form einer gelben Flüssigkeit (11.7 g, 90%) erhalten.

Ausbeute: 11.7 g (99.0 mmol, 90%), gelbe Flüssigkeit.

$C_5H_{10}O_3$ (118.13 g/mol).

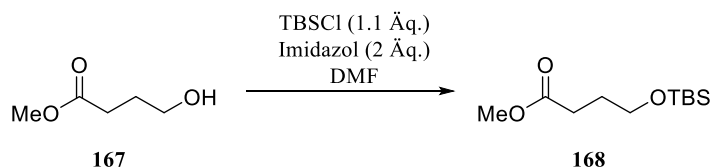
$R_f = 0.10$ (CH/EtOAc 2:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.64$ (s, 3H, OCH_3), 3.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.87–1.80 (m, 2H) ppm.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.5$ (C=O), 61.9, 51.7, 30.8, 27.7 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[233]

4-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)buttersäuremethylester (**168**)



Der Alkohol **JE167** (2.80 g, 23.7 mmol) wurde in DMF (30 mL) vorgelegt und Imidazol (3.20 g, 47.4 mmol) und TBSCl (3.90 g, 25.9 mmol) wurden hinzugegeben. Die Lösung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (50 mL) und Wasser (50 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NH_4Cl -Lsg. (100 mL) und Brine (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **168** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (3.59 g, 66%) erhalten.

Ausbeute: 3.59 g (15.4 mmol, 66%), farblose Flüssigkeit.

$C_{11}H_{24}O_3Si$ (232.39 g/mol).

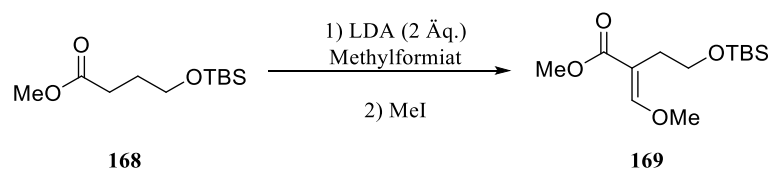
$R_f = 0.38$ (CH/EtOAc 10:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.67$ (s, 3H, OCH_3), 3.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.86–1.80 (m, 2H), 0.88 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$) ppm.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.3$ (C=O), 62.1, 51.6, 30.6, 28.1, 26.1 (3C, $C(CH_3)_3$), 18.5 ($C(CH_3)_3$), -5.3 (2C, $Si(CH_3)_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[234]

(2E)-4-((tert-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(methoxymethylen)buttersäuremethylester (169)



Angelehnt an eine Vorschrift von SATO und NOYORI.^[235]

Unter Argon wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine LDA-Lösung (2 M in THF, 5 mL, 10 mmol) vorgelegt und anschließend wurde der Ester **JE170** (1.16 g, 4.99 mmol) hinzugegeben. Nachdem die Lösung 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde, wurde Methylformiat (1.50 g, 25 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wurde weitere 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 4 h stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand in DMF (15 mL) aufgenommen und unter Argon mit Methyljodid (1.42 g, 9.93 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 10:1) wurde das Produkt in Form eines farblosen Öls (252 mg, 19%) erhalten.

Ausbeute: 252 mg (0.92 mmol, 19%), farbloses Öl.

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$ (274.43 g/mol).

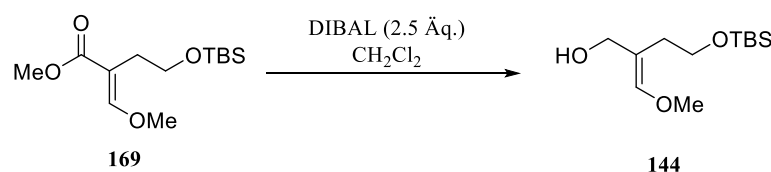
$R_f = 0.20$ (CH/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33$ (s, 1H, $\text{C}=\text{CHOMe}$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, COOCH_3), 3.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4), 2.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.9$ (C=O), 160.2 ($\text{C}=\text{CHOMe}$), 107.3 ($\text{C}=\text{CHOMe}$), 61.9 (C-4), 61.4 (OCH_3), 51.3 (COOCH_3), 27.9 (C-3), 26.1 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.1 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930, 2856, 1710, 1644, 1437, 1247, 1216, 1117, 1005, 834, 773\text{ cm}^{-1}$.

FD-MS: m/z (%) = 217.3 [$\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$] $^+$.

(2E)-4-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-(methoxymethylen)butan-1-ol (144)

Unter Argon wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ der Ester **169** (180 mg, 0.656 mmol) in Dichlormethan (10 mL) vorgelegt und anschließend wurde langsam DIBAL (1 M in Hexan, 1.64 mL, 1.64 mmol) zu der Lösung getropft. Nach 45 Minuten Rühren wurde mit Wasser (1 mL) gequencht und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde in einen Erlenmeyerkolben, gefüllt mit gesättigter Natriumkaliumtartrat-Lösung (40 mL) und Dichlormethan (40 mL), überführt und 1 h gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **144** wurde in Form eines gelben Öls (146 mg, 91%) erhalten

Ausbeute: 146 mg (0.519 mmol, 91%), gelbes Öl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ (246.42 g/mol).

$R_f = 0.09$ (CH/EtOAc 5:1).

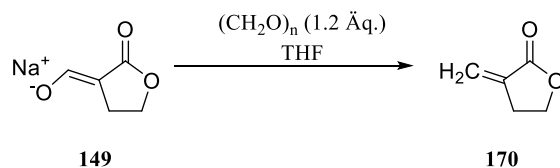
$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.10$ (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.88 (s, 2H, H-1), 3.71 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H, H-4), 3.59 (s, 3H, $\text{C}=\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 2.36 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H, H-3), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.8$ ($\text{C}=\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 115.6 ($\text{C}=\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 64.5 (C-1), 62.9 (C-4), 59.7 ($\text{C}=\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 30.9 (C-3), 26.0 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.4 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930, 2857, 1676, 1472, 1254, 1137, 1006, 833, 775, 664\text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: m/z (%) = 269.7 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

ESI-HRMS: Berechnet für [$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}$] $^+$: $m/z = 269.1549$, gefunden: 269.1552.

3-Methyldihydrofuran-2(3H)-on (170)

Nach einer Vorschrift von MURRAY und REID.^[152]

Das Salz **149** (12.7 g, 97.4 mmol) und Paraformaldehyd (3.50 g, 116 mmol) wurden in THF (200 mL) vorgelegt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt **170** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (4.22 g, 45%) erhalten.

Ausbeute: 4.22 g (43.0 mmol, 45%), farblose Flüssigkeit.

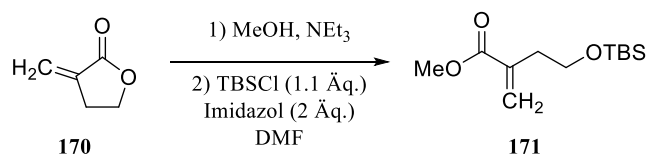
$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$ (98.10 g/mol).

$R_f = 0.09$ (CH/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.22\text{--}6.21$ (m, 1H), 5.65–5.64 (m, 1H), 4.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-5), 2.99–2.94 (m, 2H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (C=O), 133.6 (C=CH₂), 122.3 (C=CH₂), 65.3 (C-5), 27.4 (C-4) ppm.

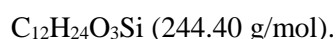
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[236]

4-((tert-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-methylenbuttersäuremethylester (171)

Das Lacton **170** (4.17 g, 42.5 mmol) wurde in Methanol (215 mL) und Triethylamin (35 mL) vorgelegt und die Lösung wurde 18 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der ungeschützte Methylester wurde in Form einer gelben Flüssigkeit (4.08 g) erhalten. Der Methylester wurde in DMF (100 mL) aufgenommen und TBSCl (5.20 g, 34.5 mmol) und Imidazol (4.26 g, 62.6 mmol)

wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (70 mL) und Wasser (30 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vereinigt, mit Brine (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH/EtOAc 20:1) gereinigt und das Produkt **171** wurde in Form eines gelben Öls (1.70 g, 17% über zwei Stufen) erhalten.

Ausbeute: 1.70 g (6.96 mmol, 17% über zwei Stufen), gelbes Öl.



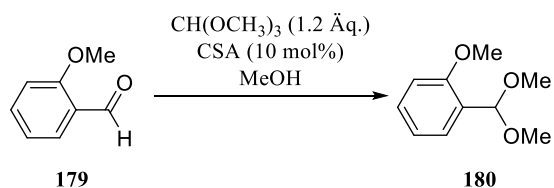
$R_f = 0.33$ (CH/EtOAc 20:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.21$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.62 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-4), 2.53 (dt, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 2H, H-3), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$ (C=O), 137.4 (C=CH₂), 127.2 (C=CH₂), 62.0, 51.9, 35.7, 26.1 (3C, C(CH₃)₃), 15.5 (C(CH₃)₃), -5.2 (s, 2C, Si(CH₃)₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[237]

1-(Dimethoxymethyl)-2-methoxybenzol (**180**)



Nach einer Vorschrift von DAS und MCNULTY.^[238]

Unter Argon wurde bei Raumtemperatur *o*-Anisaldehyd (**179**, 13.1 g, 96.5 mmol) in Methanol (100 mL) vorgelegt und Trimethylorthoformiat (12.3 g, 116 mmol) und Camphersulfonsäure (2.20 mg, 9.65 mmol) wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt **180** wurde in Form einer rötlichen Flüssigkeit (19.1 g, quant.) erhalten.⁹

⁹ Produkt enthielt noch Camphersulfonsäure, welche aber für die nächste Reaktion nicht störend war.

Ausbeute: 19.1 g (quant.), rötliche Flüssigkeit.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182.22 g/mol).

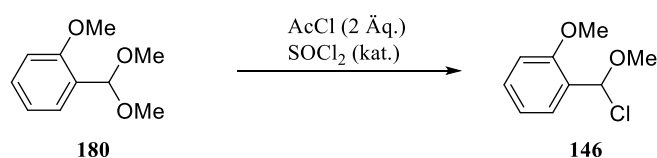
$R_f = 0.16$ (CH/EtOAc 10:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.53$ (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 6.99–6.95 (m, 1H), 6.91–6.88 (m, 1H), 5.68 (s, 1H, $CH(OCH_3)_2$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (s, 6H, $CH(OCH_3)_2$) ppm.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 157.1$ (C-2), 129.8, 127.4, 126.1 (C-1), 120.3, 110.7, 99.1 ($CH(OCH_3)_2$), 55.7 (OCH_3), 53.6 (2C, $CH(OCH_3)_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[238]

1-(Chlor(methoxy)methyl)-2-methoxybenzol (**146**)



Angelehnt an eine Vorschrift von STRAUS und HEINZE.^[239]

Das Acetal **180** (4.16 g, 22.8 mmol) wurde mit Acetylchlorid (3.59 g, 45.7 mmol) und Thionylchlorid (2 mL/mol, 0.05 mL) versetzt und anschließend 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde unter Vakuum eingengt und das Produkt **146** wurde in Form einer dunklen Flüssigkeit (4.11 g, 97%) erhalten.¹⁰

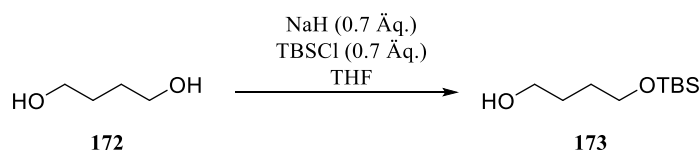
Ausbeute: 4.11 g (22.0 mmol, 97%), dunkle Flüssigkeit.

$C_9H_{11}ClO_2$ (186.64 g/mol).

1H -NMR, HSQC, HMBC (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.68$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.34–7.32 (m, 1H, H-4), 7.06–6.99 (m, 1H, H-5), 6.91–6.89 (m, 1H, H-3), 6.83 (s, 1H, $CHCl(OCH_3)$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, $CHCl(OCH_3)$) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 154.9$ (C-2), 130.6 (C-4), 128.7 (C-1), 126.7 (C-6), 121.0 (C-5), 110.9 (C-3), 95.1 ($CHCl(OCH_3)$), 58.4 ($CHCl(OCH_3)$), 55.8 (OCH_3) ppm.

¹⁰ Das Produkt ist sehr instabil und sollte daher direkt weiterverwendet werden. Im 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum waren Spuren von *o*-Anisaldehyd (**179**) zu erkennen.

4-(tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)butan-1-ol (173)

Nach einer Vorschrift von KANG *et al.*^[153]

Unter Argon wurde Butandiol (**172**, 6.59 g, 73.1 mmol) in THF (70 mL) vorgelegt und NaH (60% Dispersion in Mineral\u00f6l, 2.05 g, 51.2 mmol) wurde bei 0 °C langsam hinzugegeben. Nachdem 30 Minuten bei 0 °C ger\u00fchrt wurde, wurde TBSCl (7.66 g, 50.8 mmol) hinzugegeben und 1 h bei 0 °C ger\u00fchrt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH₄Cl-L\u00f6sung (20 mL) gequenchet und anschlie\u00dfend mit Essigs\u00e4ureethylester (3 \u00d7 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (50 mL) gewaschen, \u00fcber Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der R\u00fcckstand wurde s\u00e4ulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc 3:1) gereinigt und das Produkt **173** wurde in Form eines farblosen \u00d6ls (10.5 g, quant.) erhalten.

Ausbeute: 10.5 g (quant.), farbloses \u00d6l.

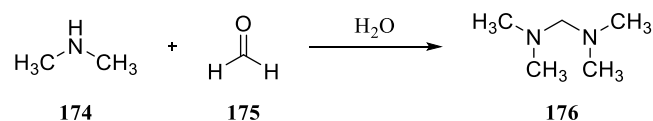
C₁₀H₂₄O₂Si (204.38 g/mol).

R_f = 0.15 (CH/EtOAc 5:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.67–3.61 (m, 4H), 2.65 (s_{br}, 1H, OH), 1.66–1.60 (m, 4H), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 63.5, 62.9, 30.4, 30.0, 26.1 (3C, C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), –5.3 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur \u00fcberein.^[153]

***N,N,N',N'*-Tetramethylmethandiamin (176)**

Nach einer Vorschrift von HEANEY *et al.*^[155]

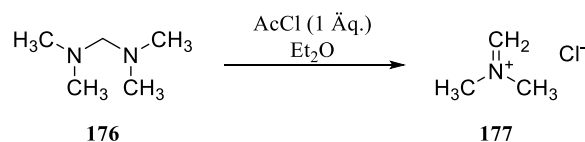
In einem Rundkolben wurde Formaldehyd (**175**, 37% in H₂O, 79.8 g, 0.983 mol) auf 0 °C gekühlt und Dimethylamin (**174**, 40% in H₂O, 88.6 g, 1.97 mol) wurde langsam zugetropft. Die Mischung wurde 72 h stehen gelassen und anschließend mit Natriumhydroxid gesättigt. Die obere Phase wurde abgetrennt und über Natriumhydroxid getrocknet. Das Produkt **176** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (98.1 g, 98%) erhalten.

Ausbeute: 98.1 g (0.960 mol, 98%), farblose Flüssigkeit.

C₅H₁₄N₂ (102.18 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.69 (s, 2H), 2.21 (s, 12H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[155]

***N,N*-Dimethylmethaniminiumchlorid (177)**

Nach einer Vorschrift von LOGAN *et al.*^[156]

Das Diamin **176** (98.0 g, 951 mmol) wurde in Diethylether (1.2 L) vorgelegt und Acetylchlorid (74.6 g, 951 mmol) wurde langsam zugetropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Diethylether (3 × 100 mL) gewaschen. Das Produkt **177** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (84.8 g, 96%) erhalten.

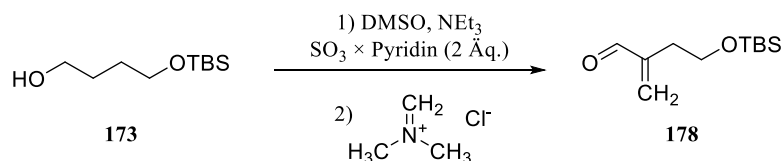
Ausbeute: 84.8 g (906 mmol, 96%), farbloser Feststoff.

C₃H₈ClN (93.56 g/mol).

Schmelzbereich: 114.7–115.5 °C (Lit.:^[240] 116 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.24 (s, 2H), 3.66 (s, 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[241]

4-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-methylidenbutanal (**178**)

Nach einer Vorschrift von BI *et al.*^[154]

Der Alkohol **173** (7.77 g, 38.0 mmol) wurde in DMSO (150 mL) und NEt₃ (33 mL, 228 mmol) unter Argon vorgelegt und innerhalb von 30 Minuten wurde SO₃ × Pyridin (12.1 g, 76 mmol) zugegeben und anschließend 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Salz **JE224** (4.37 g, 46.7 mmol) hinzugegeben und die Lösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Erlenmeyerkolben, gefüllt mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) und Diethylether (100 mL), überführt und 30 min gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr vorhanden war. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (50 mL) und mit Brine (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc 20:1) lieferte das Produkt **178** in Form einer farblosen Flüssigkeit (5.63 g, 70%).

Ausbeute: 5.63 g (26.3 mmol, 70%), farblose Flüssigkeit.

C₁₁H₂₂O₂Si (214.38 g/mol).

R_f = 0.24 (CH/EtOAc 20:1).

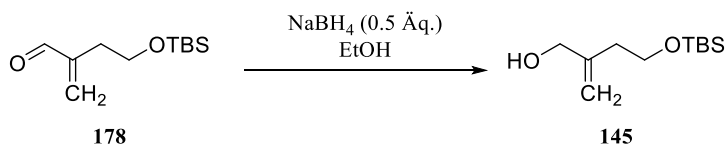
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.51 (s, 1H, CHO), 6.36 (s, 1H, C=CH₂), 6.05 (s, 1H, C=CH₂), 3.69–3.66 (m, 2H, H-4), 2.47–2.44 (m, 2H, H-3), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 194.8 (CHO), 147.1 (C=CH₂), 136.3 (C=CH₂), 61.1 (C-4), 31.5 (C-3), 26.0 (3C, C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), –5.3 (2C, Si(CH₃)₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[154]

4-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-methylidenbutan-1-ol (**145**)

Methode A:



Unter Stickstoff wurde NaBH₄ (105.1 mg, 2.78 mmol) in EtOH (15 mL) suspendiert und der Aldehyd **178** (1.13 g, 5.25 mmol), gelöst in EtOH (5 mL), wurde langsam bei 0 °C zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend wurden Brine (10 mL) und Wasser (5 mL) zu der Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester (3 × 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (2 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Alkohol **145** (1.01 g, 84%) wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 1.01 g (4.67 mmol, 84%), farblose Flüssigkeit.

C₁₁H₂₄O₂Si (216.39 g/mol).

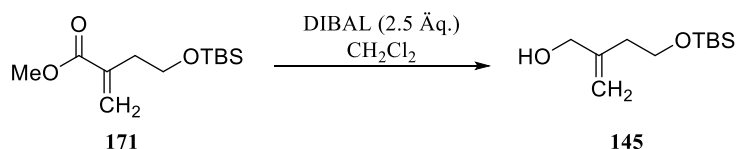
R_f = 0.22 (CH/EtOAc 5:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.03 (s, 1H, C=CH₂), 4.88 (s, 1H, C=CH₂), 4.06–4.04 (m, 2H, H-1), 3.75–3.72 (m, 2H, H-4), 3.08 (s_{br}, 1H, OH), 2.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 147.2 (C=CH₂), 112.6 (C=CH₂), 66.5, 63.5, 37.2, 26.0 (3C, C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), –5.3 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[237]

Methode B:



Nach einer Vorschrift von BASIL *et al.*^[237]

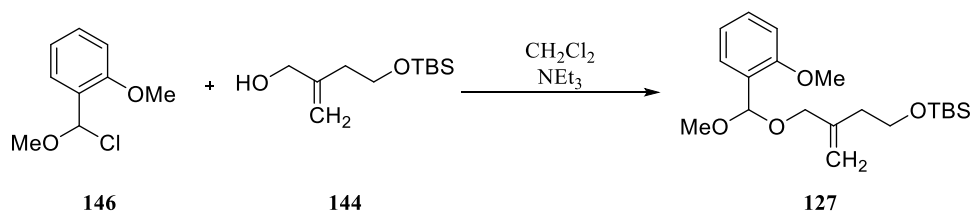
Der Ester **171** (1.58 g, 6.46 mmol) wurde in Dichlormethan (50 mL) unter Argon bei –78 °C vorgelegt und DIBAL (1 M in Hexan, 16.2 mL, 16.2 mmol) wurde langsam zu der Lösung getropft. Die Mischung wurde 1 h bei –78 °C gerührt und anschließend mit gesättigter

NH₄Cl-Lösung gequenchet. Die Mischung wurde in einen Erlenmeyerkolben, gefüllt mit gesättigter Natriumkaliumtartrat-Lösung (100 mL) und Dichlormethan (100 mL), überführt und 30 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt. Das Produkt **145** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (1.22 g, 88%) erhalten.

Ausbeute: 1.22 g (4.67 mmol, 88%), farblose Flüssigkeit.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

3-(2-Methoxyphenyl)-10,10,11,11-tetramethyl-6-methylen-2,4,9-trioxa-10-siladodecan (127)



Unter Argon wurde der Alkohol **144** (536.8 mg, 2.48 mmol) in Dichlormethan (40 mL) bei 0 °C vorgelegt und NEt₃ (trocken, 2 mL) wurde hinzugegeben. Anschließend wurde **146** (694.4 mg, 3.72 mmol) in Dichlormethan (5 mL) bei 0 °C langsam zu der Reaktionsmischung getropft und 1 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der gelbe flüssige Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 15:1 + 2% NEt₃) gereinigt und das Acetal **127** (781.6 mg, 86%) wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 781.6 mg (2.132 mmol, 86%), farblose Flüssigkeit.

C₂₀H₃₄O₄Si (366.57 g/mol).

$R_f = 0.30$ (CH/EtOAc 15:1 + 2% NEt₃).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.59\text{--}7.57$ (m, 1H, Ph-H6), $7.32\text{--}7.28$ (m, 1H, Ph-H4), $6.99\text{--}6.95$ (m, 1H, Ph-H5), $6.90\text{--}6.87$ (m, 1H, Ph-H3), 5.78 (s, 1H, H-3), 5.12 (s, 1H, C=CH₂), 4.93 (s, 1H, C=CH₂), 4.06–4.03 (m, 2H, H-4), 3.84 (s, 3H, Ph-C2-OCH₃), 3.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-8), 3.33 (s, 3H, H-1), 2.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-7), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.03 (s, 6H, (CH₃)₂) ppm.

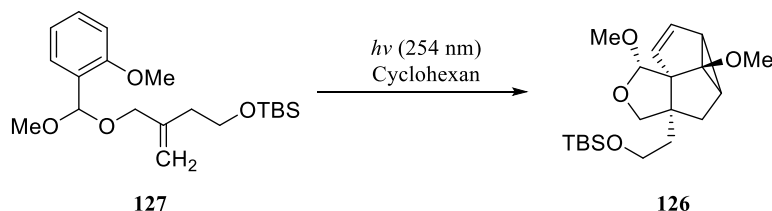
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 157.2 (Ph-C2), 143.4 (C=CH₂), 129.7 (Ph-C4), 127.6 (Ph-C6), 126.4 (Ph-C1), 120.3 (Ph-C5), 113.0 (C=CH₂), 110.6 (Ph-C3), 97.6 (C-3), 69.5 (C-5), 62.3 (C-8), 55.6 (Ph-C2-OCH₃), 53.1 (C-1), 36.9 (C-7), 26.0 (3C, C(CH₃)₃), 18.4 (C-11), -5.2 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2929, 1604, 1463, 1285, 1245, 1092, 833, 774, 754 cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 389.2 (100) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₂₀H₃₄O₄Si + Na]⁺: m/z = 389.2124, gefunden: 389.2137.

rac-tert-Butyl(2-((1R,3aR,6aS,6bS)-1,6b-dimethoxy-4,4a,4b,6b-tetrahydrocyclopropa[3,4]pentaleno[1,6a-c]furan-3a(3H)-yl)ethoxy)dimethylsilan (126)



Das Alken **127** (175 mg, 0.478 mmol) wurde in Cyclohexan (200 mL) aufgenommen und mittels „freeze-pump-thaw“-Verfahren entgast. Anschließend wurde im Photoreaktor 8 h bestrahlt (λ = 254 nm). Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 15:1 + 2% NEt₃) gereinigt. Das Produkt **126** wurde in Form eines farblosen Öls (46.8 mg, 27%) erhalten.

Ausbeute: 46.8 mg (0.128 mmol, 27%), farbloses Öl.

C₂₀H₃₄O₄Si (366.57 g/mol).

R_f = 0.27 (CH/EtOAc 15:1 + 2% NEt₃).

^1H -NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.75 (dd, J = 5.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H-5), 5.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H-6), 5.04 (s, 1H, H-1), 4.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-3_a), 3.82 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H-3_b), 3.57–3.51 (m, 2H, CH₂CH₂OTBS), 3.40 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.36 (s, 3H, C-6b-OCH₃), 2.16–2.10 (m, 1H, H-4_b), 2.10–2.07 (m, 1H, H-4_a), 2.05–1.98 (m, 1H, CH₂CH₂OTBS), 1.89 (dd, J = 14.0 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, H-4_a), 1.43–1.37 (m, 1H, CH₂CH₂OTBS), 1.36–1.33 (m, 1H, H-4_b), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 131.2 (C-6), 127.3 (C-5), 103.7 (C-1), 91.5 (C-6b), 73.8 (C-6a), 73.2 (C-3), 64.8 (C-3a), 61.4 (CH₂CH₂OTBS), 56.9 (C-6b-OCH₃), 55.6

(C-1-OCH₃), 36.2 (CH₂CH₂OTBS), 36.2 (C-4a), 35.1 (C-4b), 30.9 (C-4), 26.1 (3C, C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), -5.3 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

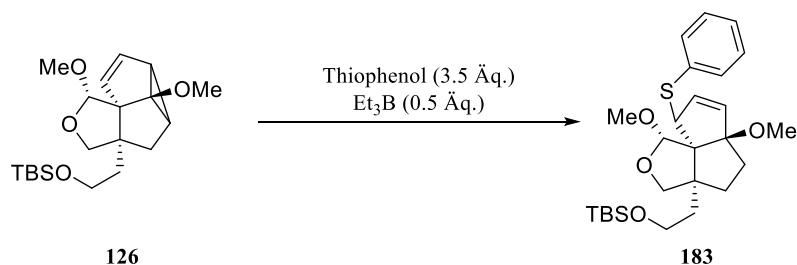
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2857, 1471, 1387, 1254, 1089, 1016, 941, 836, 775 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 389.2 [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₂₀H₃₄O₄Si + Na]⁺: m/z = 389.2124, gefunden: 389.2142.

rac-tert-Butyl(2-((1*R*,3*aR*,5*aS*,8*aS*)-1,5*a*-dimethoxy-8-(phenylsulfanyl)-4,5,5*a*,8-tetrahydropentaleno[1,6*a-c*]furan-3*a*(3*H*)-yl)ethoxy)dimethylsilan (183**)**

Methode A:



Das Vinylcyclopropan **126** (113 mg, 0.309 mmol) wurde in Dichlormethan (10 mL) vorgelegt und anschließend wurden Thiophenol (119 mg, 1.08 mmol) und Triethylboran (1 M in Hexan, 0.15 mL, 0.150 mmol) unter Luftatmosphäre hinzugegeben und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 4 M NaOH (10 mL) versetzt und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH + 2% NEt₃) gereinigt. Das Produkt **183** wurde in Form eines farblosen Öls (66.7 mg, 46%) erhalten.

Ausbeute: 66.7 mg (0.140 mmol, 46%), farbloses Öl.

C₂₆H₄₀O₄SSi (476.74 g/mol).

R_f = 0.28 (CH/EtOAc 10:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.41 (m, 2H, Ph-H_{2,6}), 7.28–7.24 (m, 2H, Ph-H_{3,5}), 7.18–7.14 (m, 1H, Ph-H₄), 6.08 (dd, J = 5.7 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, H-7), 5.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H-6), 5.10 (s, 1H, H-1), 4.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-8), 4.06 (dd, J = 8.8 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H-3_a), 3.69–3.64 (m, 2H, CH₂CH₂OTBS), 3.62–3.55 (m, 1H, H-3_b), 3.35 (s, 3H, C-5*a*-OCH₃), 3.14 (s, 3H, C-1-OCH₃), 1.96–1.81 (m, 3H, H-4_a, H-5), 1.68 (dd,

$J = 12.6$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.42–1.37 (m, 1H, H-4_b), 1.21–1.12 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

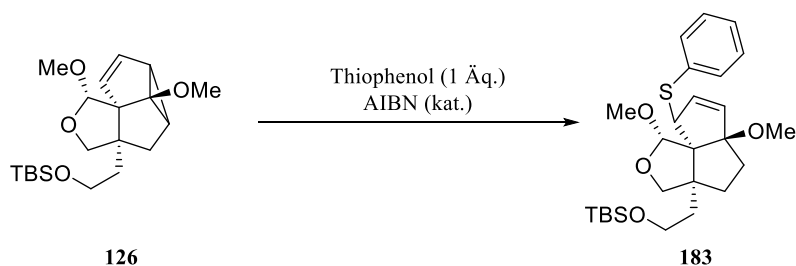
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.2$ (Ph-C1), 136.4 (C-7), 132.9 (C-6), 130.1 (2C, Ph-C2,6), 128.6 (2C, Ph-C3,5), 125.9 (Ph-C4), 107.6 (C-1), 96.0 (C-5a), 79.9 (C-3), 69.0 (C-8a), 60.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 55.0 (C-8), 54.3 (C-1-OCH₃), 52.9 (C-5a-OCH₃), 52.0 (C-3a), 40.9 (C-4), 35.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 32.2 (C-5), 26.1 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.2 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931, 1583, 1472, 1345, 1254, 1091, 965, 833, 775, 740, 691$ cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 499.3 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SSi} + \text{Na}$]⁺: $m/z = 499.2314$, gefunden: 499.2323.

Methode B:



In einem Rundkolben wurden der Tricyclus **126** (38.9 mg, 0.106 mmol), Thiophenol (11.7 mg, 0.106 mmol) und AIBN (katalytische Menge) 3 h bei 65 °C gerührt. Der Rückstand wurde anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , CH/EtOAc 50:1 + 2% NEt_3) gereinigt und das Produkt **183** wurde in Form eines farblosen Öls (15.4 mg, 31%) erhalten.

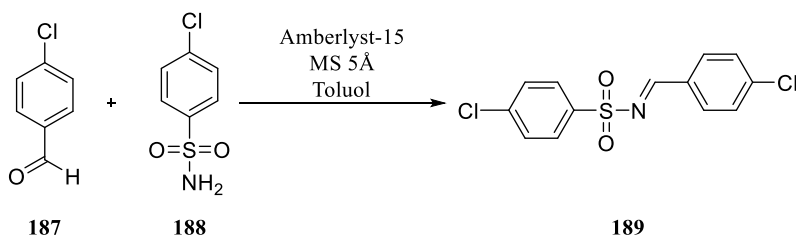
Ausbeute: 15.4 mg (32.3 μmol , 31%), farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

ESI-MS: m/z (%) = 531.2 [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₂₆H₄₀O₆SSi + Na]⁺: m/z = 531.2213, gefunden: 531.2198.

4-Chlor-*N*-((4-chlorphenyl)methyliden)benzonsulfonamid (**189**)



Nach einer Vorschrift von WILLIAMS *et al.*^[164]

Zu einer Mischung von *p*-Chlorbenzaldehyd (**187**, 24.5 g, 0.174 mol) und *p*-Chlorbenzonsulfonamid (**188**, 33.4 g, 0.174 mol) in Toluol (300 mL) wurden MS 5Å (23 g) und Amberlyst 15 Ionentauscher (500 mg) hinzugegeben und 20 h unter Rückfluss mit einem Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde die Mischung filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Cyclohexan (100 mL) gewaschen. Das Produkt **189** wurde in Form eines leicht gelben Feststoffs (24.4 g, 45%) erhalten.

Ausbeute: 24.4 g (0.078 mol, 45%), leicht gelber Feststoff.

C₁₃H₉Cl₂NO₂S (314.19 g/mol).

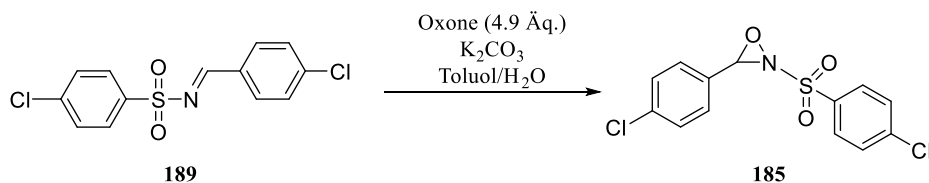
R_f = 0.34 (CH/EtOAc 15:1).

Schmelzbereich: 149.2–150.0 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.02 (s, 1H, N=CH), 7.95–7.93 (m, 2H), 7.88–7.86 (m, 2H), 7.54–7.48 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.6, 142.1, 140.6, 136.6, 132.6 (2C), 130.7, 129.9 (2C), 129.7 (2C), 129.7 (2C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[164]

3-(4-Chlorphenyl)-2-((4-chlorphenyl)sulfonyl)-1,2-oxaziridin (185)

Nach einer Vorschrift von WILLIAMS *et al.*^[164]

Das Imin **JE282** (6.06 g, 19.3 mmol) und Kaliumcarbonat (55.7 g, 403 mmol) wurden in Toluol (280 mL) und Wasser (200 mL) vorgelegt. Unter Rühren wurde Oxone® (58.4 g, 95.0 mmol) innerhalb von 30 min hinzugegeben. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Toluol (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 10% Na₂S₂O₃-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand¹¹ wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, Toluol/Hexan 7:3) gereinigt und das Produkt wurde in Form eines farblosen Feststoffs (1.89 g, 30%) erhalten.

Ausbeute: 1.89 g (5.72 mmol, 30%), farbloser Feststoff.

C₁₃H₉Cl₂NO₃S (330.19 g/mol).

R_f = 0.48 (Toluol/Hexan 7:3).

Schmelzbereich: 106.0–106.4 °C (unter Zersetzung, Lit.:^[164] 107.5–108.0 °C).

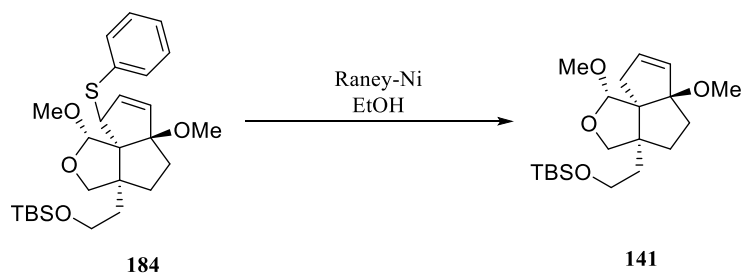
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00–7.95 (m, 2H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 4H), 5.48 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 142.3, 138.0, 133.1, 130.9 (2C), 130.0 (2C), 129.7 (2C), 129.3 (2C), 128.9, 75.9 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[164]

¹¹ Edukt/Produkt ≈ 1:1.3.

rac-tert-Butyl(2-((1*R*,3*aR*,5*aS*,8*aS*)-1,5*a*-dimethoxy-4,5,5*a*,8-tetrahydropentaleno[1,6*a*-*c*]furan-3*a*(3*H*)-yl)ethoxy)dimethylsilan (141)



Unter Argon wurde Raney-Ni (50% in H₂O, 5.40 g) vorgelegt und mit Wasser (3 × 5 mL) und anschließend mit Ethanol (10 × 10 mL) gewaschen. Anschließend wurde das Sulfid **183** (256 mg, 0.537 mmol) in Ethanol hinzugegeben und 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, Cyclohexan + 2% NEt₃) gereinigt und das Produkt **141** wurde in Form eines farblosen Öls (179 mg, 91%) erhalten.

Ausbeute: 179 mg (0.486 mmol, 91%), farbloses Öl.

C₂₀H₃₆O₄Si (368.58 g/mol).

R_f = 0.25 (CH/EtOAc 10:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.75–5.73 (m, 1H, H-6), 5.62–5.60 (m, 1H, H-7), 5.05 (s, 1H, H-1), 3.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3_a), 3.68–3.66 (m, 1H, H-3_b), 3.66–3.53 (m, 2H, CH₂CH₂OTBS), 3.29 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.27 (s, 3H, C-5*a*-OCH₃), 2.69 (dt, *J* = 17.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-8_a), 2.20 (dt, *J* = 17.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-8_b), 1.93–1.85 (m, 1H, H-5_a), 1.79–1.72 (m, 3H, H-5_b, H-4_a, CH₂CH₂OTBS), 1.47–1.39 (m, 2H, H-4_b, CH₂CH₂OTBS), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

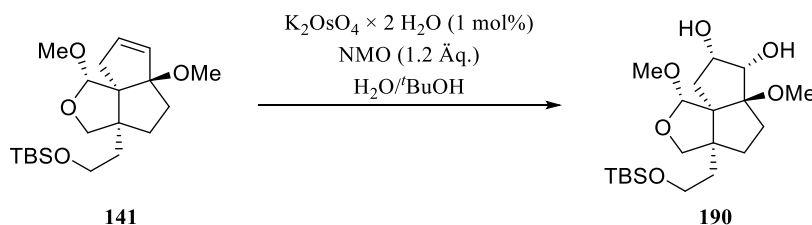
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 131.0 (C-6), 129.8 (C-7), 106.2 (C-1), 93.8 (C-5*a*), 78.2 (C-3), 75.5 (C-8*a*), 61.0 (CH₂CH₂OTBS), 54.5 (C-1-OCH₃), 54.1 (C-3*a*), 51.7 (C-5*a*-OCH₃), 41.9 (C-8), 40.1 (CH₂CH₂OTBS), 35.4 (C-4), 33.7 (C-5), 26.1 (3C, C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₂), –5.2 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2858, 1471, 1254, 1093, 1047, 977, 895, 836, 775 cm⁻¹.

ESI-MS: *m/z* (%) = 391.2 [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₂₀H₃₆O₄Si + Na]⁺: *m/z* = 391.2281, gefunden: 391.2286.

***rac*-(1*R*,3*aR*,5*aR*,8*aS*)-3*a*-(2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)-1,5*a*-dimethoxy-octahydro-pentaleno[1,6*a-c*]furan,6,7-diol (**190**)**



Das Alken **141** (32.5 mg, 88.2 μmol) wurde in H_2O (1 mL) und *tert*-Butanol (1 mL) vorgelegt und Kaliumosmat-Dihydrat (0.3 mg) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (12.4 mg, 106 μmol) wurden hinzugegeben. Die Suspension wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester (10 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Brine (10 mL) gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum eingengt und das Produkt **190** wurde in Form eines farblosen Öls (32.8 mg, 93%) erhalten.

Ausbeute: 32.8 mg (81.5 μmol , 93%), farbloses Öl.

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$ (402.60 g/mol).

$R_f = 0.13$ (CH/EtOAc 1:2).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.26$ (s, 1H, H-1), 4.08–3.99 (m, 3H, H-6, H-7, H-3_a), 3.69–3.55 (m, 3H, H-3_b, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.33 (s, 3H, C-1- OCH_3), 3.29 (s, 3H, C-5*a*- OCH_3), 2.25–2.18 (m, 1H, H-8_a), 2.12–2.04 (m, 1H, H-8_b), 1.92–1.85 (m, 2H, H-5_a, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.81–1.68 (m, 3H, H-5_b, H-4_a, OH), 1.53–1.47 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.34–1.24 (m, 2H, H-4_b, OH), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 107.1$ (C-1), 92.0 (C-5*a*), 80.3 (C-3), 76.2 (C-6), 70.3 (C-7), 60.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 54.1 (C-1- OCH_3), 52.1 (C-5*a*- OCH_3), 51.5 (C-3*a*), 44.5 (C-8), 39.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 35.2 (C-5), 35.0 (C-4), 26.1 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

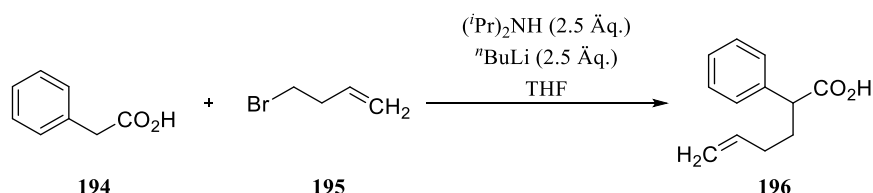
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3448, 2932, 1463, 1255, 1093, 1052, 969, 835, 776, 720 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: m/z (%) = 425.2 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si} + \text{Na}$]⁺: $m/z = 425.2335$, gefunden: 425.2329.

5.2.1 Synthese des Penifulvin-Derivats

2-Phenylhex-5-ensäure (**196**)



Nach einer Vorschrift von BARCZAK und JARVO.^[242]

Unter Argon wurde bei 0 °C Diisopropylamin (7.50 mL, 52.5 mmol) in THF (20 mL) vorgelegt und *n*BuLi (2 M in Hexan, 26.2 mL, 52.5 mmol) wurde langsam zu der Lösung getropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt, anschließend auf –78 °C gekühlt und Phenyllessigsäure (**194**, 3.40 g, 25 mmol) in THF (5 mL) wurde hinzugegeben. Die Lösung wird 2 h bei –20 °C gerührt und im Anschluss wurde 4-Brombuten (**195**, 4.20 g, 31.3 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4 × 20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl auf pH 2 gestellt und anschließend mit Dichlormethan (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **196** wurde in Form eines farblosen Öls (3.24 g, 69%) erhalten.

Ausbeute: 3.24 g (17.0 mmol, 69%), farbloses Öl.

C₂₆H₄₀O₄Si (476.74 g/mol).

R_f = 0.28 (CH/EtOAc 2:1).

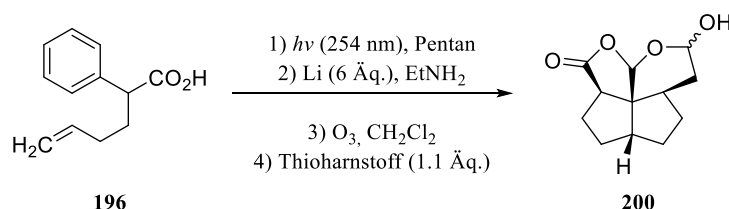
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.27 (m, 5H, Ph-H), 5.77 (ddt, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.03–4.98 (m, 2H, CH=CH₂), 3.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHCOOH), 2.23–2.14 (m, 1H), 2.06–2.00 (m, 2H), 1.93–1.84 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 138.4 (Ph-C1), 137.5 (CH=CH₂), 128.9 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (Ph-C4), 115.8 (CH=CH₂), 50.6 (CHCOOH), 32.2, 31.5 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[243]

rac-(2a*R*,4a*R*,6a*R*,8*R*,9a*R*,9b*S*)-8-Hydroxyoctahydro-1,9-dioxapentaleno[1,6-*cd*]inden-2(2a*H*)-on und

rac-(2a*R*,4a*R*,6a*R*,8*S*,9a*R*,9b*S*)-8-Hydroxyoctahydro-1,9-dioxapentaleno[1,6-*cd*]inden-2(2a*H*)-on (**200**)



Angelehnt an eine Vorschrift von GAICH und MULZER.^[127]

Die Säure **196** (512 mg, 2.69 mmol) wurde in trockenem Pentan (180 mL) gelöst und entgast ($3 \times$ „freeze-pump-thaw“). Anschließend wurde die Lösung 5 h bei 254 nm im Photoreaktor bei -20°C bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt in THF (7.5 mL) aufgenommen und unter Argon auf -78°C gekühlt. Diethylamin (20 mL) wurde einkondensiert und Lithium (112 mg, 16.2 mmol) in die Lösung gegeben. Die Lösung wurde 7 h bei -78°C gerührt und anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) gequenchet. Die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und dann mit Essigsäureethylester (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , Essigsäureethylester/Cyclohexan 5:2) und das nicht vollständig saubere Photoprodukt (163 mg) wurde als farbloses Öl erhalten. Ein Teil des Rohproduktes (131.7 mg) wurde in Dichlormethan (80 mL) unter Argon auf -78°C gekühlt und es wurde solange Ozon eingeleitet, bis die Lösung leicht blau war. Anschließend wurde überschüssiges Ozon mit Argon ausgetrieben und die Lösung mit Thioharnstoff (57.4 mg, 0.750 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und Dichlormethan wurde in der Kälte unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (30 mL) aufgenommen, abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt und das Produkt **200** wurde in Form eines farblosen Öls (12.3 mg, $54.8 \mu\text{mol}$, 2.6% über 3 Stufen) als Epimerengemisch (C-8, 1:1) erhalten.

Ausbeute: 12.3 mg ($54.8 \mu\text{mol}$, 2.6% über 3 Stufen), farbloses Öl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224.25 g/mol).

$R_f = 0.22$ (CH/EtOAc 2:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.71 (s, 1H, H-9a), 5.50 (s, 1H, H-9a), 5.40–5.38 (m, 1H, H-8), 5.31–5.27 (m, 1H, H-8), 3.37 (s, 1H, OH), 3.20 (s, 1H, OH), 2.92 (dd, J = 7.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H-2a), 2.71 (dd, J = 7.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H-2a), 2.55–2.49 (m, 1H, H-7), 2.46–2.39 (m, 1H, H-7), 2.25–2.18 (m, 1H), 2.13–1.52 (m, 19H), 1.41–1.29 (m, 2H) ppm.

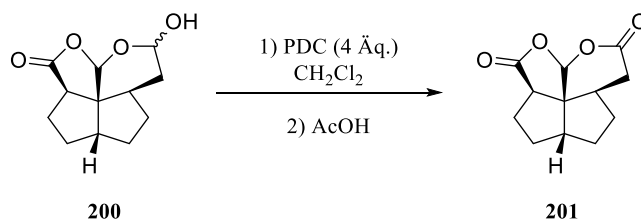
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 179.1 (C-2), 178.6 (C-2), 104.2 (C-9a), 101.6 (C-9a), 92.7 (C-8), 91.2 (C-8), 60.3 (C-9b), 56.6 (C-9b), 52.6 (C-2a), 52.4 (C-7), 51.1 (C-2a), 48.5 (C-7), 41.4 (C-5), 38.7 (C-5), 34.7 (CH₂), 32.9 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 30.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.9 (CH₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3414, 2942, 1771, 1453, 1354, 1103, 1032, 989, 731 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 247.1 [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₁₂H₁₆O₄ + Na]⁺: m/z = 247.0946, gefunden: 247.0945.

***rac*-(2aR,4aR,6aR,9aR,9bR)-Octahydro-1,9-dioxaoentaleno[1,6-*cd*]inden-2,8-dion (201)**



Angelehnt an einer Vorschrift von GAICH und MULZER.^[127]

Das Lactol **200** (32.7 mg, 145 μ mol) wurde in Dichlormethan (2 mL) vorgelegt und Pyridiniumdichromat (219 mg, 583 μ mol) wurde hinzugegeben. Die Suspension wurde 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Essigsäure (0.17 mL, 2.92 mmol) hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether (10 mL) verdünnt, über Kieselgel abfiltriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt und das Lacton **201** wurde in Form eines farblosen Öls (22.1 mg, 69%) erhalten.

Ausbeute: 22.1 mg (99.4 μ mol, 69%), farbloses Öl.

C₁₂H₁₄O₄ (222.24 g/mol).

R_f = 0.10 (CH/EtOAc 3:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (s, 1H, H-9a), 2.84–2.82 (m, 1H, H-2a), 2.67–2.60 (m, 2H, H-6a, H-7_a), 2.44–2.37 (m, 1H, H-4a), 2.27–2.19 (m, 2H, H-7_b, H-3_a), 2.14–2.00 (m, 3H, H-3_b, H-6_a, H-4_a) 1.93–1.82 (m, 1H, H-5_a), 1.67–1.55 (m, 3H, H-4_b, H-6_b, H-5_b) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.1 (C-2), 168.8 (C-8), 103.5 (C-9a), 62.0 (C-9b), 50.5 (C-2a), 49.7 (C-6a), 41.6 (C-4a), 34.8 (C-7), 33.1 (C-6), 32.3, 32.3 (C-4, C-5), 30.0 (C-3) ppm.

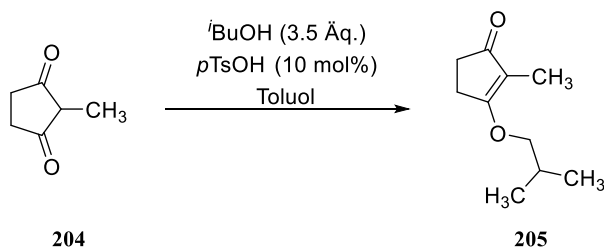
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2924, 1796, 1768, 1457, 1241, 1208, 1099, 1032, 992 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 245.1 [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₁₂H₁₄O₄ + Na]⁺: m/z = 245.0790, gefunden: 245.0790.

5.3 Versuche zur [2 + 2]-Photocycloaddition

2-Methyl-3-(2-methylpropoxy)cyclopent-2-en-1-on (205)



Angelehnt an eine Vorschrift von ROSENBERGER und MCDUGAL.^[172]

2-Methylcyclopentane-1,3-dion (**204**, 15.3 g, 136 mmol), Isobutanol (16.9 mL, 313 mmol) und *para*-Toluolsulfons\u00e4ure (2.57 g, 13.3 mmol) wurden in Toluol (200 mL) vorgelegt und 18 h mit Wasserabscheider unter R\u00fcckfluss erhitzt. Die Reaktionsl\u00f6sung wurde mit ges. NaHCO₃-L\u00f6sung (100 mL) versetzt und anschlie\u00dfend mit Essigs\u00e4ureethylester (3 \u00d7 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt **205** wurde in Form einer farblosen Fl\u00fcssigkeit (22.8 g, quant.) erhalten.

Ausbeute: 22.8 g (136 mmol, quant.), farblose Fl\u00fcssigkeit.

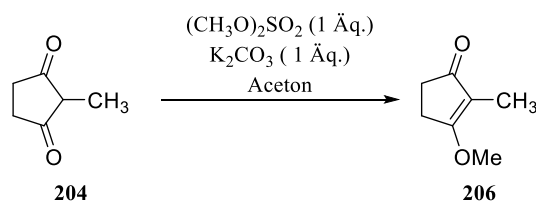
C₁₀H₁₆O₂ (168.23 g/mol).

R_f = 0.10 (CH/EtOAc 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 2.61–2.57 (m, 2H, CH₂), 2.41–2.37 (m, 2H, CH₂), 2.06–1.93 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.59 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, CH₃), 0.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 205.5, 184.4, 129.9, 127.9, 116.0, 75.5, 33.5, 28.8, 25.3, 18.9 (2C), 6.1 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur \u00fcber.^[172]

3-Methoxy-2-methylcyclopent-2-en-1-on (206)

Nach einer Vorschrift von SCHULÈ *et al.*^[173]

In Aceton (800 mL) wurden 2-Methylcyclopenta-1,3-dion (**204**, 12.5 g, 111 mmol) und Kaliumcarbonat (15.6 g, 111 mmol) suspendiert und anschließend wurde Dimethylsulfat (14.0 g, 111 mmol) hinzugegeben. Die Suspension wurde 8 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester (150 mL) und 1 M NaOH (150 mL) aufgenommen und die wässrige Phase wurde anschließend mit Essigsäureethylester (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt **206** wurde in Form eines gelben Feststoffs (13.8 g, 99%) erhalten.

Ausbeute: 13.8 g (109 mmol, 99%), gelber Feststoff.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ (126.15 g/mol).

$R_f = 0.18$ (EtOAc).

Schmelzbereich: 58.2–58.6 °C (Lit.:^[244] 59–61 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.89$ (s, 3H, OCH_3), 2.60–2.57 (m, 2H), 2.37–2.35 (m, 2H), 1.54 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.3$ (C=O), 184.7 (C-3), 116.0 (C-2), 56.5 (OCH_3), 33.4, 24.7, 5.9 (CH_3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[173]

3-Ethenyl-2-methylcyclopent-2-en-1-on (207)

Nach einer Vorschrift von KITA *et al.*^[174]

Der Isobutylenoether **205** (8.00 g, 47.6 mmol) wurde in THF (100 mL) bei 0 °C unter Argon vorgelegt und anschließend wurde Vinylmagnesiumbromid (0.7 M in THF, 100 mL, 70 mmol) langsam zutropft. Die Lösung wurde 1 h gerührt, anschließend mit 10% HCl gequench und mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) und Brine (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt und das Produkt **207** wurde in Form eines farblosen Öls (3.40 g, 59%) erhalten.

Ausbeute: 3.40 g (27.8 mmol, 59%), farbloses Öl.

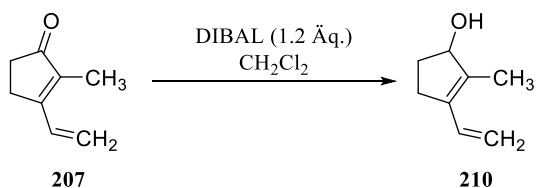
C₈H₁₀O (122.16 g/mol).

$R_f = 0.23$ (CH/EtOAc 5:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.87$ (ddt, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.70 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, CH=CH_{2,trans}), 5.47 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, CH=CH_{2,cis}), 2.62–2.60 (m, 2H), 2.39–2.37 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 210.0$ (C=O), 163.5 (C-3), 137.3, 131.3, 120.9, 33.6, 25.1, 8.1 (CH₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[174]

3-Ethenyl-2-methylcyclopent-2-en-1-ol (210)

Nach einer Vorschrift von KITA *et al.*^[174]

Das Keton **207** (200 mg, 1.64 mmol) wurde in Dichlormethan (10 mL) unter Argon vorgelegt und auf 0 °C gek\u00fchlt. Anschließend wurde DIBAL (1 M in Hexan, 1.97 mL, 1.97 mmol) langsam zugetropft, die L\u00f6sung 30 min bei 0 °C ger\u00fchrt und anschlie\u00dfend mit MeOH (5 mL) gequenchet. Die L\u00f6sung wurde mit ges. Natriumkaliumtartrat-L\u00f6sung gewaschen und die w\u00e4ssrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \u00d7 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde s\u00e4ulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, Cyclohexan/Essigs\u00e4ureethylester 3:1) gereinigt und der Alkohol **210** wurde in Form einer farblosen Fl\u00fcssigkeit (147 mg, 73%) erhalten.

Ausbeute: 147 mg (1.18 mmol, 73%), farblose Fl\u00fcssigkeit.

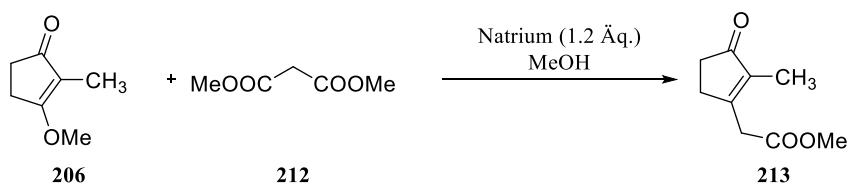
C₈H₁₂O (124.18 g/mol).

R_f = 0.21 (CH/EtOAc 4:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.63 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.18–5.12 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.61–2.51 (m, 2H), 2.35–2.23 (m, 2H), 1.85 (s_{br}, 1H, OH), 1.80 (s, 3H), 1.69–1.59 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 138.9, 136.6, 131.2, 115.3, 81.5, 32.3, 29.3, 11.3 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur \u00fcberein.^[174]

(2-Methyl-3-oxocyclopent-1-en-1-yl)essigs\u00e4uremethylester (213)

Nach einer Vorschrift von CANTRELL und DAVIES.^[179]

In einem Rundkolben wurde Natrium (2.58 g, 112 mmol) langsam unter Stickstoff in Methanol (250 mL) gelöst. Anschließend wurde Malonsäuredimethylester (**212**, 13.6 g, 103 mmol) hinzugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Methylenolether **206** (11.8 g, 93.4 mmol) in MeOH (50 mL) wurde hinzugegeben und 48 h unter Reflux erhitzt. Mit konzentrierter Salzsäure wurde die Lösung auf pH 7 gestellt und anschließend unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Brine (150 mL) aufgenommen und mit Diethylether (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde anschließend unter Vakuum fraktioniert destilliert und das Produkt **213** wurde bei 1.5 mbar/110 °C in Form einer gelben Flüssigkeit (11.1 g, 72%) erhalten.

Ausbeute: 11.1 g (66.0 mmol, 72%), gelbe Flüssigkeit.

C₉H₁₂O₃ (168.19 g/mol).

R_f = 0.47 (CH/EtOAc 2:1).

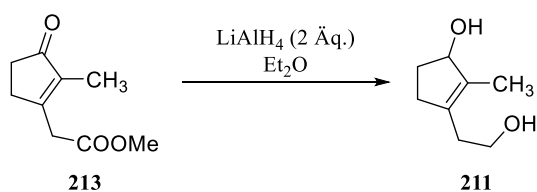
Sdp.: 110 °C bei 1.5 mbar.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (s, 2H), 2.59–2.55 (m, 2H), 2.39–2.37 (m, 2H), 1.69–1.68 (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 209.4, 169.6, 163.5, 139.0, 52.4, 36.8, 34.2, 29.9, 8.2 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[179]

3-(2-Hydroxyethyl)-2-methylcyclopent-2-en-1-ol (**211**)



Unter Argon wurde Lithiumaluminiumhydrid (8.98 g, 237 mmol) in Diethylether (600 mL) bei 0 °C vorgelegt und eine Lösung des Esters **213** (19.7 g, 118 mmol) in Diethylether (30 mL) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h refluxiert und anschließend wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit GLAUBER-Salz gequenchet. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diethylether (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über

Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Diol **211** wurde in Form eines farblosen Öls (13.2 g, 79%) erhalten.

Ausbeute: 13.2 g (92.8 mmol, 79%), farbloses Öl.

C₈H₁₄O₂ (142.20 g/mol).

R_f = 0.17 (EtOAc).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.62–4.59 (m, 1H, H-1), 3.71–3.67 (m, 2H, CH₂OH), 2.51–2.43 (m, 1H, H-4_a), 2.41–2.37 (m, 1H, CH₂CH₂OH), 2.34–2.29 (m, 1H, CH₂CH₂OH), 2.28–2.20 (m, 2H, H-4_b, H-5_a), 1.99 (s_{br}, 2H, OH), 1.74–1.73 (m, 3H, CH₃), 1.68–1.62 (m, 1H, H-5_b) ppm.

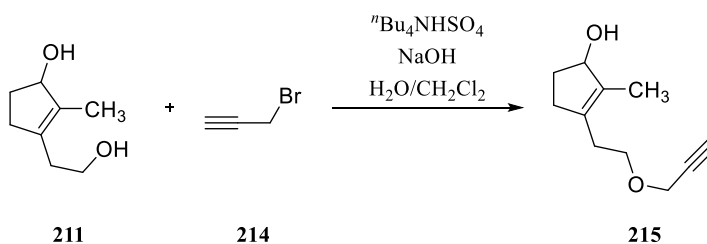
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 136.6 (C-2), 136.2 (C-3), 81.5 (C-1), 60.8 (CH₂CH₂OH), 33.1 (CH₂CH₂OH), 32.6 (C-4), 32.3 (C-5), 11.4 (CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3335, 2936, 2850, 1677, 1437, 1379, 1043, 921, 846, 730 cm⁻¹.

ESI-MS: *m/z* (%) = 289.2 [2M – H₂O + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₁₆H₂₈O₄ – H₂O + Na]⁺: *m/z* = 289.1780, gefunden: 289.1786.

2-Methyl-3-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethyl)cyclopent-2-en-1-ol (**215**)



Angelehnt an eine Vorschrift von SUFFERT *et al.*^[245]

Der Alkohol **211** (13.1 g, 92.1 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (60 mL) vorgelegt und NaOH (40%ig in H₂O, 60 mL), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (400 mg, 1.18 mmol) und Propargylbromid (**214**, 80% in Toluol, 10.9 mL, 102 mmol) wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit H₂O (100 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂,

Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt und das Produkt **215** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (6.81 g, 41%) erhalten.

Ausbeute: 6.81 g (37.8 mmol, 41%), farblose Flüssigkeit.

$C_{11}H_{16}O_2$ (180.24 g/mol).

$R_f = 0.09$ (CH/EtOAc 3:1).

1H -NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.59$ (s_{br}, 1H, H-1), 4.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, $CH_2C\equiv CH$), 3.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 2.45–2.38 (m, 4H, $C\equiv CH$, OCH_2CH_2 , H-4_a), 2.28–2.20 (m, 1H, H-4_b), 1.71–1.69 (m, 3H, CH_3), 1.66–1.59 (m, 2H, H-5) ppm.

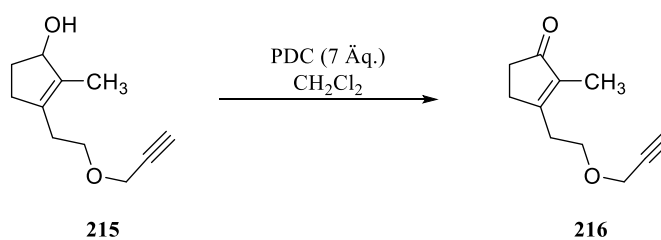
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 136.2$ (C-3), 135.6 (C-2), 81.5 (C-1), 79.9 ($C\equiv CH$), 74.4 ($C\equiv CH$), 68.3 (OCH_2CH_2), 58.1 ($CHC\equiv CH$), 33.2 (C-4), 32.7 (C-5), 29.2 (OCH_2CH_2), 11.3 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3293, 2852, 1441, 1357, 1259, 1170, 1091, 1048, 973, 663$ cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 203.2 [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für $[C_{11}H_{16}O_2 + Na]^+$: $m/z = 203.1048$, gefunden: 203.1053.

2-Methyl-3-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethyl)cyclopent-2-en-1-on (206)



Der Alkohol **215** (120 mg, 0.664 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) vorgelegt und PDC (1.69 g, 4.49 mmol) wurde hinzugegeben. Die Suspension wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester (70 mL) versetzt und über Kieselgel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt **216** wurde in Form eines gelben Öls (115 mg, 98%) erhalten.

Ausbeute: 115 mg (0.645 mmol, 98%), gelbes Öl.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.23 g/mol).

$R_f = 0.40$ (CH/EtOAc 2:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH₂C≡CH), 3.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 2.56–2.54 (m, 2H, H-4), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.38–2.36 (m, 2H, H-5), 1.70 (t, J = 2.0 Hz, 3H, CH₃) ppm.

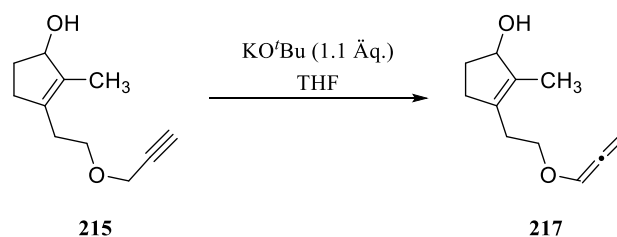
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 210.1 (C-1), 170.1 (C-3), 137.7 (C-2), 79.5 (C≡CH), 74.8 (C≡CH), 67.1 (OCH₂CH₂), 58.3 (CHC≡CH), 34.3 (C-5), 31.6 (OCH₂CH₂), 29.6 (C-4), 8.2 (CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2922, 2114, 1694, 1646, 1383, 1357, 1304, 1094, 648 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 179.5 [M + H]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₁₁H₁₄O₂ + H]⁺: m/z = 179.1072, gefunden: 179.1081

2-Methyl-3-(2-(propadienyloxy)ethyl)cyclopent-2-en-1-ol (**217**)



Das Alkin **215** (999 mg, 5.54 mmol) wurde in THF (100 mL) vorgelegt und KO^tBu (20% in THF, 3.8 mL, 6.1 mmol) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit CH₂Cl₂ (100 mL) versetzt. Die Mischung wurde mit Wasser (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Das Produkt **217** wurde in Form eines farblosen Öls (949 mg, 95%) erhalten.

Ausbeute: 949 mg (5.27 mmol, 95%), farbloses Öl.

C₁₁H₁₆O₂ (180.24 g/mol).

R_f = 0.28 (CH/EtOAc 2:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.70 (t, J = 5.9 Hz, 1H, CH=C=CH₂), 5.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH=C=CH₂), 4.58 (s_{br}, 1H, H-1), 3.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 2.49–2.37 (m, 3H, OCH₂CH₂, H-4_a), 2.28–2.15 (m, 2H, H-4_b, H-5_a), 1.69–1.66 (m, 3H, CH₃), 1.65–1.58 (m, 1H, H-5_b) ppm.

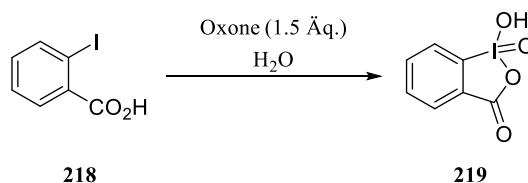
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.3$ ($\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), 135.9, 135.9 (C-2, C-3), 121.6 ($\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), 90.8 ($\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), 81.4 (C-1), 66.9 (OCH_2CH_2), 33.2 (C-4), 32.7 (C-5), 28.8 (OCH_2CH_2), 11.3 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3339, 2937, 1952, 1444, 1351, 1193, 1041, 889, 854, 732 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: m/z (%) = 203.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: Berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: $m/z = 203.1048$, gefunden: 203.1046.

2-Iodoxybenzoesäure (IBX, **219**)



Nach einer Vorschrift von GIUFFREDI *et al.*^[246]

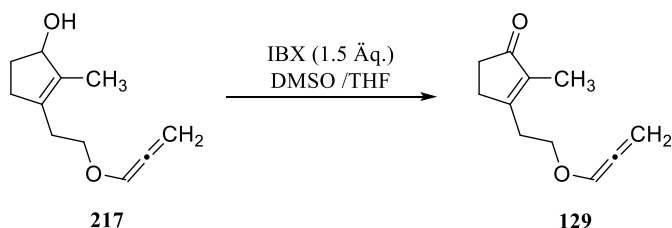
In Wasser (300 mL) wurde Oxone[®] vorgelegt (90.5 g, 147 mmol) und 2-Iodbenzoesäure (**218**, 25.0 g, 102 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 3 h bei 70 °C gerührt, auf 0 °C gekühlt und weitere 90 min gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem Wasser (200 mL) und Aceton (100 mL) gewaschen. Das Produkt **219** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (26.2 g, 92%) erhalten.

Ausbeute: 26.2 g (93.5 mmol, 92%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$ (280.02 g/mol).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.15\text{--}8.13$ (m, 1H), 8.04–7.96 (m, 2H), 7.86–7.80 (m, 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[246]

2-Methyl-3-(2-(propadienyloxy)ethyl)cyclopent-2-en-1-on (129)

Der Alkohol **217** (88.5 mg, 0.491 mmol) wurde in THF (20 mL) und DMSO (20 mL) unter Argon vorgelegt und IBX (**219**, 206 mg, 0.737 mmol) wurde in einer Portion hinzugegeben und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether (50 mL) versetzt, auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (30 mL) gequenchet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser ($4 \times 20\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **129** wurde in Form eines farblosen Öls (83.7 mg, 96%) erhalten.¹²

Ausbeute: 83.7 mg (0.470 mmol, 96%), farbloses Öl.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.23 g/mol).

$R_f = 0.19$ (CH/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CD_3CN ¹³): $\delta = 6.75$ (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), 5.47 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), 3.77 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_2), 2.76 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_2), 2.54–2.51 (m, 2H, H-4), 2.29–2.26 (m, 2H, H-5), 1.64–1.63 (m, 3H, CH_3) ppm.

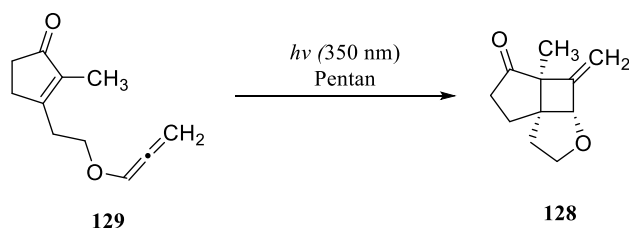
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_3CN): $\delta = 210.0$ (C-1), 202.0 ($\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), 170.9 (C-3), 137.8 (C-2), 122.0 ($\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), 91.4 ($\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), 66.8 (OCH_2CH_2), 34.6 (C-5), 31.6 (OCH_2CH_2), 29.9 (C-4), 8.2 (CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2921, 1952, 1646, 1444, 1351, 1303, 1192, 1045, 893\text{ cm}^{-1}$.

¹² Das Produkt ist sehr instabil und wurde daher schnellstmöglich weiter umgesetzt.

¹³ Das Produkt kann auch in CDCl_3 gemessen werden, allerdings konnte eine Zersetzung des Produktes beobachtet werden.

***rac*-(3*aS*,4*aS*,7*aR*)-4*a*-Methyl-4-methylidenehexahydrocyclopenta[2,3]cyclobuta[1,2-*b*]furan-5(3*aH*)-on (128)**



Das Allen **129** (143 mg, 0.802 mmol) wurde in trockenem Pentan (80 mL) vorgelegt und mittels „freeze-pump-thaw“-Verfahren entgast. Anschließend wurde 20 h im Photoreaktor ($\lambda = 350$ nm) bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 10:1) gereinigt. Das Produkt **128** wurde in Form farbloser Kristalle¹⁴ (28.0 mg, 20%) erhalten.

Ausbeute: 28.0 mg (0.157 mmol, 20%), farblose Kristalle.

C₁₁H₁₄O₂ (178.23 g/mol).

R_f = 0.08 (CH/EtOAc 10:1).

Schmelzbereich: 74.5–75.3 °C.

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC, NOESY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.18$ – 5.17 (m, 1H, C=CH_{2,*cis*}), 5.13 – 5.12 (m, 1H, C=CH_{2,*trans*}), 4.71 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-3a), 4.15 – 4.11 (m, 1H, H-2a), 3.81 (ddd, $J = 11.8$ Hz, $J = 9.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-2b), 2.60 (ddd, $J = 18.2$ Hz, $J = 12.8$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-6a), 2.39 (ddd, $J = 18.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-6b), 2.10 (ddd, $J = 12.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-7a), 2.01 – 1.92 (m, 2H, H-7b, H-1a), 1.78 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-1b), 1.13 (s, 3H, CH₃) ppm.

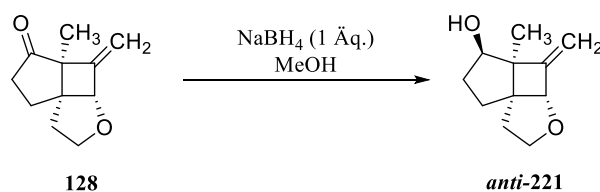
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 217.6$ (C-5), 149.5 (C-4), 111.6 (C=CH₂), 83.8 (C-3a), 68.5 (C-2), 57.1 (C-7a), 56.2 (C-4a), 37.6 (C-6), 32.1 (C-1), 28.8 (C-7), 13.4 (CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2926, 1735, 1453, 1411, 1195, 1114, 1064, 937, 885, 683$ cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 179.5 [M + H]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₁₁H₁₄O₂ + H]⁺: $m/z = 179.1072$, gefunden: 179.1067.

¹⁴ Die Kristalle waren geeignet für eine Kristallstrukturanalyse (siehe 8. Kristallstrukturanalyse)

***rac*-(3a*S*,4a*S*,7a*R*)-4a-Methyl-4-methylidenoctahydrocyclopenta[2,3]cyclobuta[1,2-*b*]furan-5-ol (*anti*-221)**

Das Keton **128** (50.6 mg, 0.284 mmol) wurde in Methanol (6 mL) vorgelegt und NaBH₄ (10.7 mg, 0.284 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ (10 mL) aufgenommen und mit Wasser (2 × 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt ***anti*-221** wurde in Form eines farblosen Öls (43.1 mg, 85%) erhalten.

Ausbeute: 43.1 mg (0.239 mmol, 85%), farbloses Öl.

C₁₁H₁₆O₂ (180.24 g/mol).

R_f = 0.21 (CH/EtOAc 3:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, C=CH_{2,cis}), 5.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C=CH_{2,trans}), 4.37 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-3a), 4.11–4.05 (m, 1H, H-2_a), 3.86–3.68 (m, 2H, H-2_b, H-5), 2.13–2.05 (m, 1H, H-6_a), 1.87 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-1_a), 1.70–1.54 (m, 4H, H-1_b, H-7, OH), 1.41–1.24 (m, 1H, H-6_b), 1.16 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (C-4), 112.8 (C=CH₂), 83.7 (C-3a), 80.7 (C-5), 69.2 (C-2), 57.4 (C-7a), 52.2 (C-4a), 34.7 (C-6), 30.9 (C-1), 30.6 (C-7), 17.6 (CH₃) ppm.

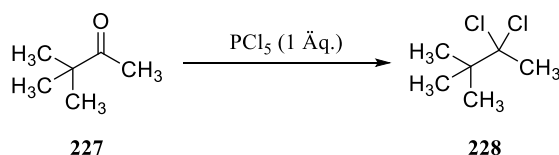
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3396, 2926, 2863, 1620, 1445, 1292, 1122, 1040, 961, 897, 704 cm⁻¹.

ESI-MS: *m/z* (%) = 203.2 [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₁₁H₁₆O₂ + Na]⁺: *m/z* = 203.1048, gefunden: 203.1044.

5.4 Versuche zur formalen Totalsynthese

2,2-Dichlor-3,3-dimethylbutan (**228**)



Nach einer Vorschrift von BARTLETT und ROSEN.^[185]

In einem Rundkoben wurde bei 0 °C Phosphorpentachlorid (57.2 g, 275 mmol) vorgelegt und Pinakolon (**227**, 27.5 g, 275 mmol) wurde langsam zugetropft. Anschließend wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit Eis (60 g) versetzt. Der Feststoff wurde abgesaugt, anschließend in Diethylether (200 mL) gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Das Produkt **228** wurde in Form eines farblosen Feststoffs¹⁵ (11.9 g, 28%) erhalten.

Ausbeute: 11.9 g (76.7 mmol, 28%), farbloser Feststoff.

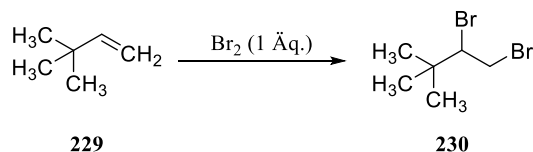
C₆H₁₂Cl₂ (155.07 g/mol).

Schmelzbereich: 150.3–151.5 °C (Lit.:^[185] 151–152 °C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 101.1 (C-2), 44.2 (C(CH₃)₃), 33.4 (CH₃), 26.3 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

¹⁵ Das Produkt ist sehr hygroskopisch.

1,2-Dibrom-3,3-dimethylbutan (230)

Nach einer Vorschrift von COLLIER und MACOMBER.^[187]

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurde *tert*-Butylethen (**229**, 23.1 g, 274 mmol) vorgelegt und Brom (43.9 g, 274 mmol) wurde innerhalb von 2 h zugetropft und anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit H₂O (50 mL) versetzt und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde anschließend fraktioniert destilliert und das Produkt **230** wurde bei 58–60 °C/1.5 mbar in Form einer farblosen Flüssigkeit (56.9 g, 85%) erhalten.

Ausbeute: 56.9 g (233 mmol, 85%), farblose Flüssigkeit.

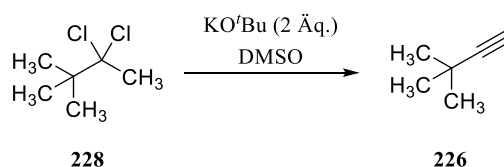
C₆H₁₂Br₂ (243.97 g/mol).

Sdp.: 58–60 °C bei 1.5 mbar (Lit.:^[187] 81–83 °C bei 16 mbar).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.06 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-1_a), 3.98 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-1_b), 3.57 (dd, *J* = 11.4 Hz, 9.8 Hz, 1H, H-2), 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 69.3 (C-2), 37.2 (C(CH₃)₃), 36.0 (C-1), 27.7 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[187]

3,3-Dimethylbut-1-in (226)**Methode A:**

Nach einer Vorschrift von HSIEH *et al.*^[186]

In einem Rundkolben wurde 2,2-Dichlor-3,3-dimethylbutan (**228**, 12.1 g, 78.0 mmol) in DMSO (10 mL) vorgelegt und KO^tBu (17.5 g, 156 mmol) in DMSO (40 mL) wurde langsam zugetropft und 2 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde fraktioniert destilliert und das Produkt **226** wurde bei 38 °C in Form einer farblosen Flüssigkeit (2.07 g, 33%) erhalten.

Ausbeute: 2.07 g (25.2 mmol, 33%), farblose Flüssigkeit.

C₆H₁₀ (82.14 g/mol).

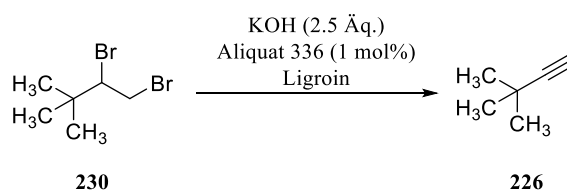
Sdp.: 38 °C (Lit.:^[186] 36.5–38 °C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.06 (s, 1H, C≡CH), 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 93.3 (C≡CH), 66.5 (C≡CH), 31.0 (3C, C(CH₃)₃), 27.4 (C(CH₃)₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[247]

Methode B:

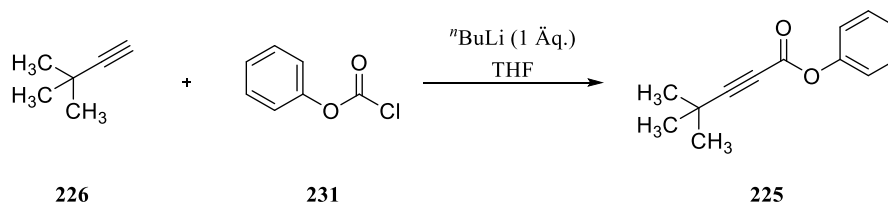


Nach einer Vorschrift von DEHMLOW und LISSEL.^[188]

In einem Rundkolben wurde 1,2-Dibrom-3,3-dimethylbutan (**230**, 56.2 g, 230 mmol) in Ligroin (200 mL) vorgelegt und KOH (32.3 g, 576 mmol) und Aliquat 336[®] (930 mg, 2.23 mmol) wurden hinzugegeben und auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde anschließend fraktioniert destilliert und das Produkt **226** wurde bei 38 °C in Form einer farblosen Flüssigkeit (1.83 g, 10%) erhalten.

Ausbeute: 1.83 g (22.3 mmol, 10%), farblose Flüssigkeit.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

4,4-Dimethylpent-2-insäurephenylester (225)

Nach einer Vorschrift von COREY und SU.^[184]

Unter Argon wurde das Alkin **226** (862 mg, 10.5 mmol) in THF (10 mL) bei -78°C vorgelegt und $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 6.6 mL, 10.5 mmol) wurde langsam zugetropft. Die Lösung wurde 3 h bei -78°C gerührt und anschließend wurde Phenylchlorformiat (**231**, 1.64 g, 10.5 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wurde 30 min bei -78°C gerührt und dann langsam über 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Das Produkt **225** wurde in Form eines farblosen Öls (2.08 g, 98%) erhalten.

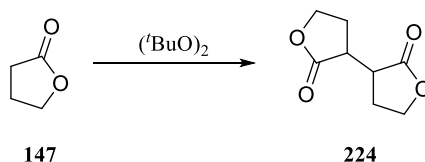
Ausbeute: 2.08 g (10.3 mmol, 98%), farbloses Öl.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (202.25 g/mol).

$R_f = 0.20$ (CH/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{--}7.37$ (m, 2H, Ph-H3,5), $7.30\text{--}7.23$ (m, 1H, Ph-H4), $7.15\text{--}7.12$ (m, 2H, Ph-H2,6), 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

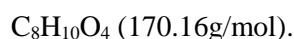
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.2$, 150.3 , 129.6 (2C), 126.4 (Ph-C4), 121.6 (2C), 99.4 , 71.5 , 30.0 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

Tetrahydro-3,3'-bifuran-2,2'-(3H,3'H)-dion (224)

In einem Rundkolben wurde γ -Butyrolacton (**147**, 30 mL, 394 mmol) vorgelegt und Di-*tert*-butylperoxid (6.60 g, 45.1 mmol) wurde hinzugegeben und 2 h auf 160°C erhitzt. Das

Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde aus Chloroform (100 mL) umkristallisiert. Das Produkt **224** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (4.68 g, 61%) erhalten.

Ausbeute: 4.68 g (27.5 mmol, 61%), farbloser Feststoff.



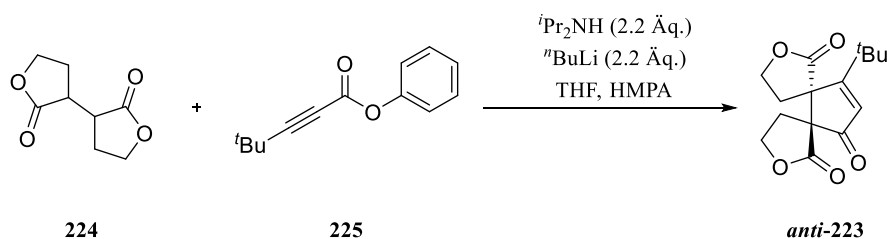
$R_f = 0.09$ (EtOAc).

Schmelzbereich: 175.4–177.2 °C (Lit.^[248]: 170 °C).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.34\text{--}4.29$ (m, 2H, H-5_a, H⁻-5_a), 4.22–4.15 (m, 2H, H-5_b, H⁻-5_b), 3.14–3.07 (2H, H-3, H⁻-3), 2.43–2.36 (m, 2H, H-4_a, H⁻-4_a), 1.99–1.88 (m, 2H, H-4_b, H⁻-4_b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.0$ (2C, C-2), 66.5 (2C, C-5), 38.9 (2C, C-3), 25.9 (2C, C-4) ppm.

***rac*-(5*R*,6*S*)-13-*tert*-Butyl-2,8-dioxadispiro[4.0.4.3]tridec-12-en-1,7,11-trion (*anti*-223)**



Angelehnt an eine Vorschrift von COREY und SU.^[184]

Unter Argon wurde bei 0 °C Diisopropylamin (227 mg, 2.20 mmol) in THF (3 mL) vorgelegt und $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 1.38 mL, 2.20 mmol) wurde langsam hinzugegeben und anschließend 30 min gerührt. Die Mischung wurde auf –78 °C gekühlt und HMPA (502 mg, 2.80 mmol) und das Lacton **224** (170 mg, 1.00 mmol) in THF (1 mL) wurden hinzugegeben und 40 min gerührt. Die Mischung wurde innerhalb von 15 min auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt. Nach Abkühlen auf –45 °C wurde das Alkin **225** (202 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) hinzugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C erwärmt und 2 h gerührt. Die Lösung wurde mit Essigsäure (1 mL) versetzt, mit 5% HCl (10 mL) verdünnt und mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , CH/EtOAc 1:1) gereinigt und das Produkt ***anti*-223** wurde in Form eines farblosen Öls (27.1 mg, 9.8%) erhalten.

Ausbeute: 27.1 mg (97.4 μmol , 9.8%), farbloses Öl.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278.30 g/mol).

$R_f = 0.33$ (CH/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, HSQC, HMBC, NOESY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.33$ (s, 1H, H-12), 4.65–4.58 (m, 1H, H-9_a), 4.55 (dt, $J = 9.7$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-3_a), 4.40–4.31 (m, 2H, H-3_b, H-9_b), 3.28 (ddd, $J = 15.4$ Hz, $J = 9.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4_a), 2.71 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-10_a), 2.50 (ddd, $J = 15.4$ Hz, $J = 8.6$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-4_b), 2.16–2.08 (m, 1H, H-10_b), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

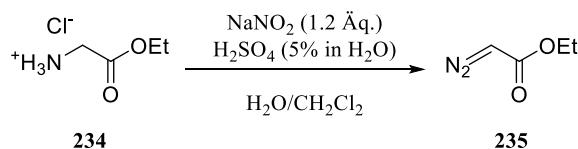
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.7$ (C-11), 185.5 (C-13), 175.5 (C-1), 171.8 (C-7), 130.4 (C-12), 67.0 (C-6), 66.6 (C-9), 66.0 (C-3), 60.2 (C-5), 36.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.9 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 (C-4), 28.4 (C-10) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2974, 2875, 1765, 1710, 1592, 1479, 1378, 1173, 1030$ cm^{-1} .

FD-MS: m/z (%) = 278.2 $[\text{M}]^{+}$ (100).

5.5 Versuche zur radikalischen Cyclisierung

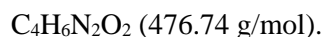
Ethyldiazoacetat (235)



Nach einer Vorschrift aus *Org. Synth.*^[191]

Unter Stickstoff wurde Glycinethylester Hydrochlorid (**234**, 14.0 g, 100 mmol) in Wasser (25 mL) und Dichlormethan (60 mL) bei $-5\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt und eine eiskalte Lösung aus Natriumnitrit (8.30 g, 120 mmol) in Wasser (25 mL) wurde langsam hinzugegeben. Anschließend wurde die Mischung auf $-9\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und eine 5% H_2SO_4 -Lösung (9.50 g) wurde innerhalb von 3 min tropfenweise zugegeben und anschließend 15 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 5% NaHCO_3 -Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt¹⁶ und das Produkt **235** wurde in Form einer gelben Flüssigkeit (8.71 g, 77%) erhalten.

Ausbeute: 8.71 g (76.3 mmol, 77%), gelbe Flüssigkeit.



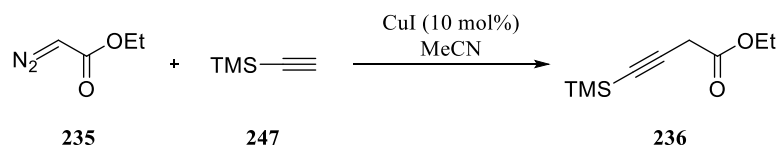
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.73$ (s_{br}, 1H, $\text{CH}=\text{N}_2$), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 61.0$ (OCH_2), 46.3 ($\text{CH}=\text{N}_2$), 14.6 (CH_3) ppm.¹⁷

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[249]

¹⁶ Das Wasserbad sollte nicht wärmer als $35\text{ }^\circ\text{C}$ sein.

¹⁷ Das Signal des Carbonyl-Kohlenstoffs war nicht sichtbar.

4-(Trimethylsilyl)but-3-insäureethylester (**236**)

Nach einer Vorschrift von SUAREZ und FU.^[192]

In einem Rundkolben wurden Kupferiodid (1.45 g, 7.6 mmol) und Trimethylsilylacetylen (**247**, 7.86 g, 80.0 mmol) in Acetonitril (100 mL) vorgelegt und Ethyldiazoacetat (**235**, 8.71 g, 76.3 mmol) wurde langsam hinzugegeben. Die Mischung wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel filtriert (CH/EtOAc 1:1). Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt **236** wurde in Form einer roten Flüssigkeit (12.2 g, 87%) erhalten.

Ausbeute: 12.2 g (66.2 mmol, 87%), rote Flüssigkeit.

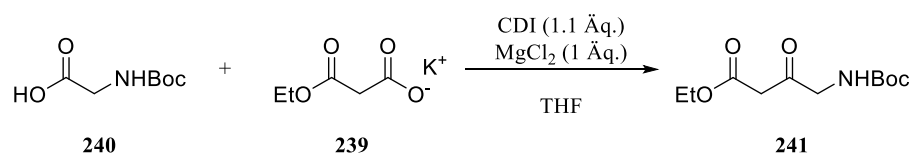
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Si}$ (476.74 g/mol).

$R_f = 0.46$ (CH/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.19$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.31 (s, 2H, CH_2CO), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.17 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.1$ (C=O), 97.7, 88.5, 61.7 (OCH_2CH_3), 27.3, 14.2, 0.0 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[192]

4-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-oxobutansäureethylester (**241**)

Nach einer Vorschrift von VANOTTI *et al.*^[195]

Zu einer Suspension aus BOC-Glycin (**240**, 10.0 g, 57.1 mmol) in THF (100 mL) wurde Carbonyldiimidazol (10.2 g, 62.9 mmol) hinzugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Magnesiumchlorid (5.44 g, 57.1 g) und Kaliummonoethylmalonat (**239**, 9.70 g, 56.3 mmol) hinzugefügt und 1.5 h bei 60 °C gerührt. Die Mischung wurde über Celite®

abfiltriert und das Filtrat wurde mit 1 M HCl (100 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) und Brine (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **241** wurde in Form einer braunen Flüssigkeit (12.7 g, 92%) erhalten.

Ausbeute: 12.7 g (51.8 mmol, 92%), braune Flüssigkeit.

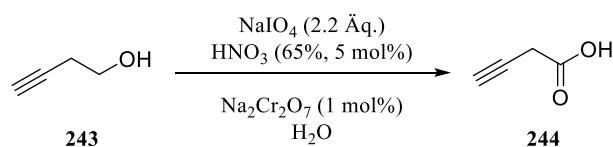
C₁₁H₂₉NO₅ (245.27 g/mol).

R_f = 0.13 (CH/EtOAc 4:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.18 (s_{br}, 1H, NH), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.13–4.10 (m, 2H, NHCH₂), 3.48 (s, 2H, COCH₂CO), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[250]

But-3-ensäure (**244**)



Nach einer Vorschrift von SCHMIEDER-VAN DE VONDERVOORT *et al.*^[196]

In einem Rundkolben wurden 65% Salpetersäure (0.23 mL), Natriumdichromat (0.20 g, 0.76 mmol) und Natriumperiodat (31.1 g, 145 mmol) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und 15 min gerührt. Anschließend wurde 3-Butin-1-ol (**243**, 4.64 g, 66.2 mmol) in Wasser (60 mL) langsam zutropft, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 20 h gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether (6 × 80 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Öl wurde in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und das Lösungsmittel anschließend unter Vakuum entfernt. Das Produkt **244** wurde in Form eines leicht gelben Feststoffs (4.65 g, 84%) erhalten.

Ausbeute: 4.65 g (55.3 mmol, 84%), leicht gelber Feststoff.

C₄H₄O₂ (84.07 g/mol).

R_f = 0.19 (CH/EtOAc 1:1).

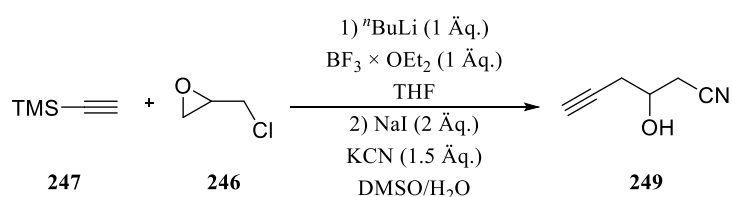
Schmelzbereich: 75.5–76.8 °C (Lit.:^[251] 75–76 °C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.0 (sbr, 1H, COOH), 3.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H, CH₂), 2.23 (t, J = 2.7 Hz, 1H, C≡CH) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 174.5 (COOH), 74.9 (C≡CH), 72.6 (C≡CH), 25.7 (CH₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[252]

3-Hydroxyhex-5-innitril (**249**)



Nach einer Vorschrift von CHANG *et al.*^[197]

Unter Argon wurde bei -78 °C Trimethylsilylacetylen (**247**, 5.81 g, 59.2 mmol) in THF (120 mL) vorgelegt und ⁿBuLi (2.2 M in Hexan, 26.8 mL, 59.0 mmol) wurde langsam zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird BF₃ × OEt₂ (8.40 g, 59.2 mmol) bei -78 °C hinzugegeben und 20 min gerührt. Im Anschluss wurde Epichlorhydrin (**246**, 2.68 g, 29.6 mmol) hinzugegeben und 4 h bei -78 °C gerührt. Die Mischung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) versetzt und mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in DMSO/H₂O (10:1, 130 mL) aufgenommen und Natriumiodid (8.86 g, 59.1 mmol) und Kaliumcyanid (2.89 g, 44.4 mmol) wurden hinzugegeben und die Mischung wurde 5 h bei 80 °C gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (150 mL) verdünnt und mit Essigsäureethylester (4 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 3:1) gereinigt und das Produkt **249** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (1.63 g, 51% über 2 Stufen) erhalten.

Ausbeute: 1.63 g (14.9 mmol, 51% über 2 Stufen), farblose Flüssigkeit.

C₆H₇NO (109.13 g/mol).

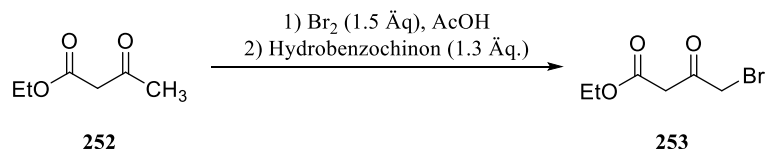
R_f = 0.11 (CH/EtOAc 4:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.16–4.10 (m, 1H, CHOH), 2.74–2.66 (m, 3H, OH, H-2), 2.54 (dd, J = 6.0 Hz, J = 2.7 Hz, 2H, H-4), 2.14 (t, J = 2.7 Hz, 1H, C≡CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 117.1$ (CN), 78.6 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 72.5, 66.2, 26.6, 24.9 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[253]

4-Bromacetessigsäureethylester (**253**)



Nach einer Vorschrift von CHOI und CHI.^[198]

In einem Rundkolben wurde Ethylacetoacetat (**252**, 23.4 g, 180 mmol) in Essigsäure (60 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Brom (43.2 g, 270 mmol) in Essigsäure (60 mL) wurde langsam zu der Lösung getropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde Hydrobenzochinon (25.8 g, 234 mmol) hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (100 mL) aufgenommen und mit Wasser (100 mL) und Brine (100 mL) gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Rückstand wurde unter Vakuum fraktioniert destilliert und das Produkt **253** wurde in Form einer braunen Flüssigkeit (1.4 mbar, 78–80 °C, 25.9 g, 69%, Keto-/Enol-Form 4:1) erhalten.

Ausbeute: 25.9 g (124 mmol, 69%), braune Flüssigkeit.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{BrO}_3$ (209.04 g/mol).

$R_f = 0.17$ (CH/EtOAc 4:1).

Sdp.: 78–80 °C bei 1.4 mbar (Lit.:^[254] 110–120 °C bei 16 mbar).

Keto-Form

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.21$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.05 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.8$, 166.7, 61.9, 46.2, 34.0, 14.2 ppm.

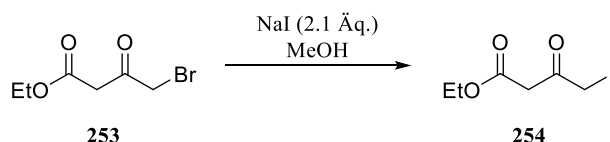
Enol-Form

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.0$ (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.28 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.85 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2$, 170.6, 92.0, 60.8, 28.8, 14.3 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[198]

4-Iodacetessigsäureethylester (**254**)



In einem Rundkolben wurde 4-Brom-3-oxobuttersäureethylester (**253**, 3.28 g, 15.7 mmol) in Methanol (150 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Natriumiodid (4.94 g, 33.0 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan (100 mL) aufgenommen und über Celite® abfiltriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **254** wurde in Form einer roten Flüssigkeit (3.13 g, 78%, Keto-/Enol-Form 4:1) erhalten.

Ausbeute: 3.13 g (12.2 mmol, 78%), rote Flüssigkeit.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{IO}_3$ (256.04 g/mol).

$R_f = 0.12$ (CH/EtOAc 5:1).

Keto-Form

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.21$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.99 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

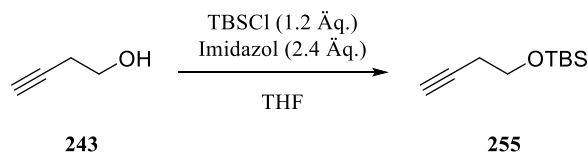
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.5, 166.9, 61.9, 45.6, 14.2, 5.7$ ppm.

Enol-Form

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.3, 172.3, 90.3, 60.7, 14.3, -0.4$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[255]

tert-Butyl(but-3-in-1-yloxy)dimethylsilan (255)

Nach einer Vorschrift von SNEDDON *et al.*^[256]

In einem Rundkolben wurden 3-Butin-1-ol (**243**, 4.64 g, 66.3 mmol) und Imidazol (10.8 g, 159 mmol) in THF (100 mL) vorgelegt und TBSCl (12.0 g, 79.5 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 3 h gerührt und anschließend über Kieselgel filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (100 mL) aufgenommen und mit Wasser (2 × 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt **255** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (11.4 g, 94%) erhalten.

Ausbeute: 11.4 g (61.8 mmol, 94%) farblose Flüssigkeit.

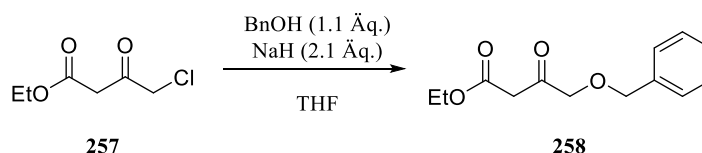
C₁₀H₂₀OSi (184.35 g/mol).

R_f = 0.27 (CH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂OTBS), 2.40 (dt, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH₂), 1.96 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C≡CH), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 81.7 (C≡CH), 69.4, 61.9, 26.0 (3C, C(CH₃)₃), 23.0 (CH₂), 18.5 (C(CH₃)₃), -5.2 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[257]

4-(Benzyloxy)-3-oxobuttersäureethylester (258)

Nach einer Vorschrift von FAN *et al.*^[201]

Unter Argon wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 8.57 g, 214 mmol) in THF (150 mL) bei 0 °C vorgelegt und Benzylalkohol (11.1 g, 103 mmol) wurde langsam zu der

Suspension getropft. Anschließend wurde 4-Chloracetessigsäureethylester (**257**, 16.0 g, 97.2 mmol) innerhalb von 3 h zugetropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung bei 0 °C in eine 5% HCl-Lösung getropft (100 mL). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 100 mL) und Brine (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 6:1) gereinigt und das Produkt **258** wurde in Form eines farblosen Öls (20.9 g, 91%, Keto-Form/Enol-Form 10:1) erhalten.

Ausbeute: 20.9 g (88.5 mmol, 91%), farbloses Öl.

C₁₃H₁₆O₄ (236.26 g/mol).

R_f = 0.32 (CH/EtOAc 4:1).

Keto-Form

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.31 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.14 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

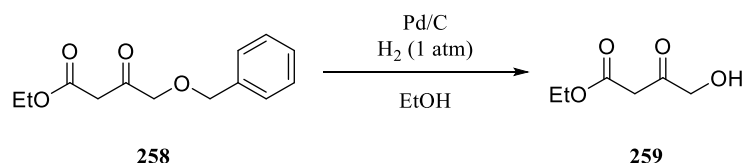
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 201.9, 167.1, 137.0, 128.7 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 74.9, 73.6, 61.6, 46.2, 14.2 ppm.

Enol-Form

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (s, 1H), 7.39–7.31 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.07 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 174.1, 172.8, 137.5, 128.6 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 89.0, 73.2, 68.7, 60.4, 14.4 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[201]

4-Hydroxyacetessigsäureethylester (259)

Nach einer Vorschrift von MILLER *et al.*^[202]

Der Benzylether **258** (8.05 g, 34.1 mmol) wurde in Ethanol (200 mL) gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (10%, 1.04 g) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 1:2) gereinigt und das Produkt **259** wurde in Form eines farblosen Öls (4.69 g, 95%) erhalten.

Ausbeute: 4.69 g (32.1 mmol, 95%), farbloses Öl.

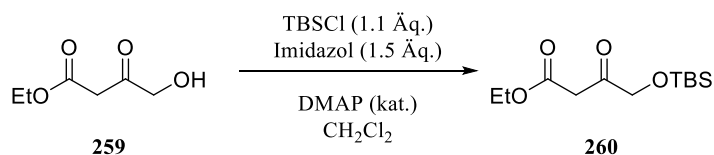
C₆H₁₀O₄ (476.74 g/mol).

$R_f = 0.36$ (CH/EtOAc 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.37$ (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.48 (s, 2H), 3.10–3.06 (m, 1H, OH), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 202.6, 166.5, 68.6, 62.0, 45.5, 14.1$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[202]

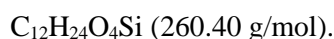
Ethyl 4-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-3-oxobutanoat (260)

Nach einer Vorschrift von FAN *et al.*^[201]

Der Alkohol **259** (4.69 g, 32.1 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (100 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit DMAP (180 mg, 1.47 mmol) und Imidazol (3.28 g, 48.2 mmol) versetzt. Anschließend wurde TBSCl (5.32 g, 35.3 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) langsam zu der Lösung getropft und die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 1 M HCl-Lösung

(2 × 50 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (50 mL) und Brine (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 8:1) gereinigt und das Produkt **260** wurde in Form eines farblosen Öls (4.86 g, 59%, Keto-/Enol-Form 13:1) erhalten.

Ausbeute: 4.86 g (18.7 mmol, 59%), farbloses Öl.



$R_f = 0.27$ (CH/EtOAc 8:1).

Keto-Form

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.21$ (s, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.55 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.91 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 204.4$, 167.4, 69.1, 61.5, 45.7, 25.8 (3C, C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 14.2, -5.5 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

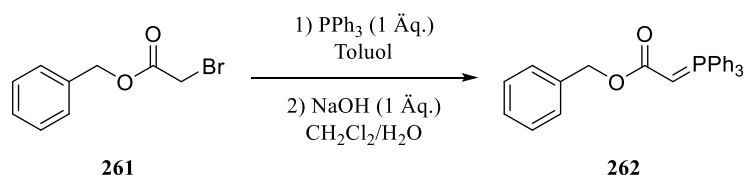
Enol-Form

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 5.31 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.92 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.09 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.1$, 173.1, 87.6, 62.3, 60.2, 25.9 (3C, C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 14.4, -5.4 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[201]

Benzyl (triphenyl- λ^5 -phospanyliden)acetat (262)



Angelehnt an eine Vorschrift von TRAN und KWON.^[203]

In einem Rundkolben wurde Triphenylphosphin (13.4 g, 51.1 mmol) in Toluol (100 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Benzyl-2-bromacetat (**261**, 11.7 g, 51.1 mmol) wurde innerhalb von 30 min zutropft. Anschließend wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das

Phosphoniumsalz wurde abgesaugt und unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Salz (19.3 g, 39.3 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und NaOH (1.57 g, 39.3 mmol) in Wasser (15 mL) wurde innerhalb von 60 min zu der Lösung getropft. Im Anschluss wurde die Mischung 60 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **262** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (16.0 g, 77%) erhalten.

Ausbeute: 16.0 g (39.0 mmol, 77%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{P}$ (410.44 g/mol).

$R_f = 0.08$ (CH/EtOAc 1:1).

Schmelzbereich: 125.5–126.3 °C (Lit.:^[258] 124–125 °C).

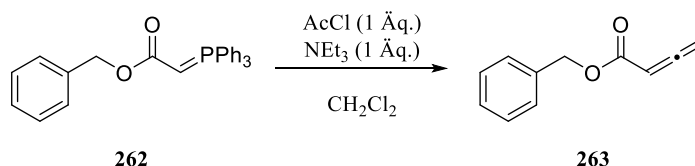
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65\text{--}7.60$ (m, 8H), 7.55–7.52 (m, 4H), 7.46–7.41 (m, 8H), 5.30 (s, 2H), 2.95 (s_{br}, 1H, CH=PPh₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 133.1$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.1$ Hz, 6C, PPh₃-C2,6), 132.0 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.1$ Hz, 3C, PPh₃-C4), 128.8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 12.2$ Hz, 6C, PPh₃-C3,5), 128.2 (2C), 127.9 (2C), 127.9 (d, $^1J_{\text{CP}} = 91.6$ Hz, 3C, PPh₃-C1), 127.1, 64.2 (d, $^4J_{\text{CP}} = 1.9$ Hz, OCH₂), 30.5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 125.0$ Hz, CH=P) ppm.¹⁸

$^{31}\text{P-NMR}$ (162.0 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.1$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[259]

Buta-2,3-diensäurebenzylester (**263**)



Nach einer Vorschrift von ROUT und HARNED.^[204]

In einem Rundkolben wurden das Ylid **262** (1.85 g, 4.51 mmol) und Triethylamin (455 mg, 4.50 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) vorgelegt und Acetylchlorid (350 mg, 4.46 mmol) in CH_2Cl_2

¹⁸ Die Signale sind teilweise sehr breit. Ph-C1 und C=O sind deshalb nicht erkennbar.

(5 mL) wurde langsam zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan (30 mL) aufgenommen und der Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde über Kieselgel filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt **263** wurde in Form eines farblosen Öls (433 mg, 56%) erhalten.

Ausbeute: 433 mg (2.49 mmol, 56%), farbloses Öl.

$C_{11}H_{10}O_2$ (174.20 g/mol).

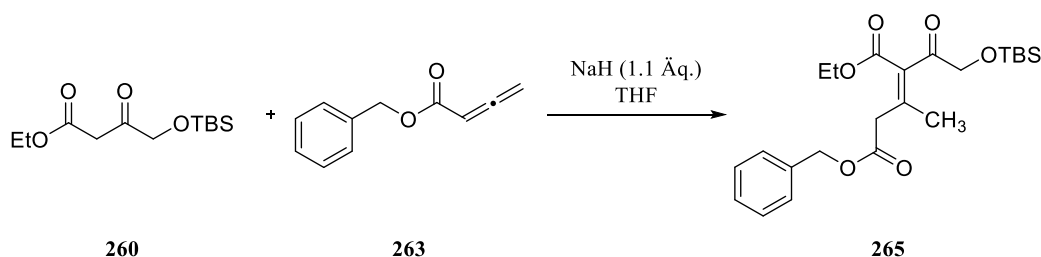
$R_f = 0.30$ (CH/EtOAc 10:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.38$ – 7.34 (m, 5H, Ph-H), 5.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, $CH=C=CH_2$), 5.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, $CH=C=CH_2$), 5.20 (s, 2H, Ph- CH_2) ppm.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 216.2$, 165.8, 136.0, 128.7 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 88.0, 79.6, 66.8 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[204]

5-Benzyl-1-ethyl 2-(((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)acetyl)-3-methylpent-2-endioat (**265**)



Der Ester **260** (134 mg, 0.514 mmol) wurde in THF (15 mL) unter Argon bei 0 °C vorgelegt und Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 21.6 mg, 0.540 mmol) wurde hinzugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurde das Allen **263** (89.6 mg, 0.514 mmol) in THF (2 mL) langsam hinzugegeben und die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Essigsäureethylester (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , CH/EtOAc 10:1) gereinigt und das Produkt **265** wurde in Form eines farblosen Öls (49.6 mg, 23%) erhalten.

Ausbeute: 49.6 mg (0.114 mmol, 23%), farbloses Öl.

$C_{23}H_{34}O_6Si$ (434.60 g/mol).

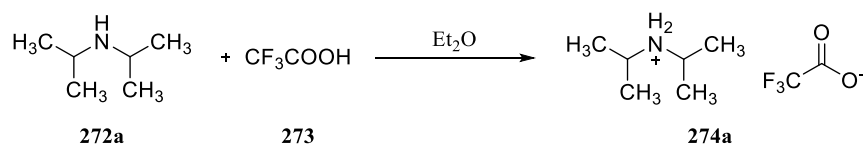
$R_f = 0.10$ (CH/EtOAc 10:1).

1H -NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.36$ – 7.31 (m, 5H, Ph-H), 5.14 (s, 2H, PhCH₂), 4.35 (s, 2H, CH₂OTBS), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.71 (s, 2H, CH₂COOBn), 1.95 (s, 3H, CH₃), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 203.7$ (C=O), 169.5 (COOBn), 163.8 (COOEt), 149.6 (C-3), 135.8 (Ph-C1), 132.2 (C-2), 128.7 (2C, Ph-C2,6), 128.4 (Ph-C4), 128.3 (2C, Ph-C3,5), 69.5 (CH₂OTBS), 66.8 (PhCH₂), 61.1 (OCH₂CH₃), 40.5 (CH₂COOBn), 25.8 (3C, C(CH₃)₃), 22.9 (CH₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 14.1 (OCH₂CH₃), -5.5 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

5.6 Versuche zur PATERNO-BÜCHI-Reaktion

N-(Propan-2-yl)propan-2-aminiumtrifluoracetat (**274a**)



Nach einer Vorschrift von BUGARIN *et al.*^[260]

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (**272a**, 10.0 g 100 mmol) in Diethylether (100 mL) wurde Trifluoressigsäure (**273**, 11.4 g, 100 mmol) bei 0 °C langsam hinzugegeben. Die Suspension wurde 5 min gerührt und der Feststoff wurde anschließend filtriert und mit Diethylether (3 × 30 mL) gewaschen. Das Produkt **274a** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (21.0 g, 98%) erhalten.

Ausbeute: 21.0 g (98.0 mmol, 98%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ (215.21 g/mol).

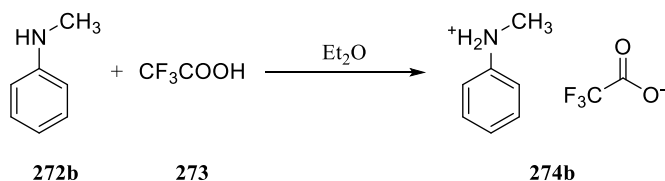
Schmelzbereich: 120.9–122.0 °C (Lit.^[261] 122–123 °C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.93 (s_{br}, 2H, NH_2), 3.37 (sept, J = 6.6 Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 161.8 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 34.8 Hz, COO^-), 116.7 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 291.9 Hz, CF_3), 47.0 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.0 (4C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[260]

N-Methylaniliniumtrifluoracetat (**274b**)



Nach einer Vorschrift von BUGARIN *et al.*^[260]

Zu einer Lösung von *N*-Methylanilin (**272b**, 59.0 g 314 mmol) in Diethylether (600 mL) wurde Trifluoressigsäure (**273**, 75.0 g, 314 mmol) bei 0 °C langsam hinzugegeben. Die Suspension wurde 5 min gerührt und der Feststoff wurde anschließend abgesaugt und mit Diethylether

(3 × 60 mL) gewaschen. Das Produkt **274b** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (60.0 g, 89%) erhalten.

Ausbeute: 60.0 g (279 mmol, 89%), farbloser Feststoff.

$C_9H_{10}F_3NO_2$ (221.18 g/mol).

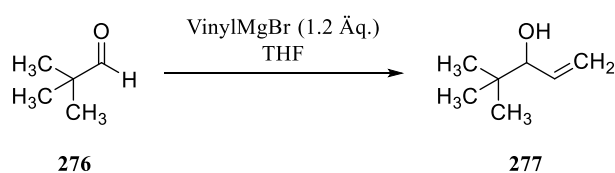
Schmelzbereich: 62.0–63.1 °C (Lit.:^[262] 63.5–64 °C).

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.6 (s_{br}, 2H, NH_2), 7.46–7.37 (m, 5H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, NH_2CH_3) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.7 (q, $^2J_{CF}$ = 36.5 Hz, CF_3COO^-), 138.0 (Ph-C1), 130.4 (2C), 129.2 (Ph-C4), 122.0 (2C), 116.3 (q, $^1J_{CF}$ = 291.2 Hz, CF_3COO^-), 37.9 (NCH₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[262]

4,4-Dimethylpent-1-en-3-ol (**277**)



Nach einer Vorschrift von CRAIG *et al.*^[208]

In einem Dreihalskolben wurde bei 0 °C unter Stickstoff Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 100 mL, 100 mmol) vorgelegt und Trimethylacetaldehyd (**276**, 7.36 g, 85.5 mmol) in THF (15 mL) wurde langsam zu der Lösung getropft. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NH_4Cl -Lösung (50 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **277** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (10.3 g, enthält 39% THF, 65%)¹⁹ erhalten.

Ausbeute: 10.3 g (enthält 39% THF, 55.2 mmol, 65%), farblose Flüssigkeit.

$C_7H_{14}O$ (114.19 g/mol).

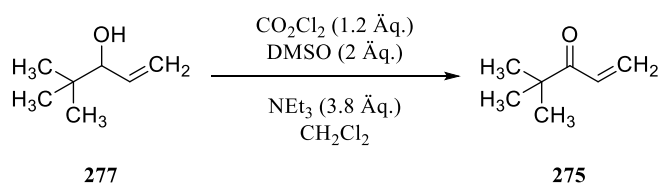
¹⁹ Der Siedepunkt des Produktes **277** ist zu niedrig, um THF ohne Ausbeuteverluste vollständig entfernen zu können.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.96–5.87 (m, 1H), 5.25–5.19 (m, 1H), 5.18–5.15 (m, 1H), 3.75–3.72 (m, 1H, CHOH)²⁰, 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[263]

4,4-Dimethylpent-1-en-3-on (275)

Methode A:



Nach einer Vorschrift von FELKER *et al.*^[209]

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (8.41 g, 66.2 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) wurde unter Argon bei –60 °C DMSO (10.4 g, 133 mmol) langsam innerhalb von 35 min hinzugegeben. Anschließend wurde der Alkohol **277** (10.3 g, enthält 39% THF, 55.2 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) innerhalb von 30 min zugetropft und 1 h bei –60 °C gerührt. Im Anschluss wurde Triethylamin (21.2 g, 210 mmol) innerhalb von 30 min hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser (30 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl (100 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) und Brine (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt.²¹ Der Rückstand wurde unter Vakuum bei 105 mbar fraktioniert destilliert und das Produkt **275** wurde bei 60 °C in Form einer farblosen Flüssigkeit (3.40 g, 55%) erhalten.

Ausbeute: 3.40 g (30.3 mmol, 55%), farblose Flüssigkeit.

C₇H₁₂O (112.17 g/mol).

Sdp.: 60 °C bei 105 mbar (Lit.: 67–67 °C bei 140 mbar)^[264]

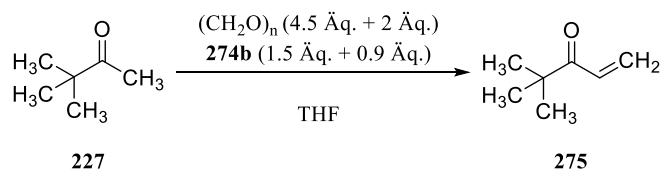
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.82 (dd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.35 (dd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH=CH_{2,cis}), 5.66 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH=CH_{2,trans}), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

²⁰ Signal überlagert mit THF-Signal.

²¹ Als Stabilisator wurde etwas Hydrochinon zugegeben.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[209]

Methode B:



Nach einer Vorschrift von ADAMS *et al.*^[206]

Zu einer Lösung von Pinakolon (**227**, 7.71 g, 77.0 mmol) und Paraformaldehyd (10.4 g, 346 mmol) in THF (100 mL) wurde das Salz **274b** (25.6 g, 115 mmol) hinzugegeben und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde eine zweite Portion Paraformaldehyd (5.20 g, 173 mmol) und dem Salz **274b** (12.8 g, 68 mmol) hinzugegeben und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Pentan (100 mL) hinzugegeben und die obere Phase (Pentan) wurde abgetrennt. Es wurde erneut Pentan (100 mL) hinzugegeben, 10 min gerührt und erneut die obere Phase abgetrennt. Die vereinigten Pentanphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter leichtem Vakuum eingeeengt.²² Der Rückstand wurde unter Vakuum ($p = 130$ mbar) fraktioniert destilliert und das Produkt **275** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (8.38 g) erhalten.²³

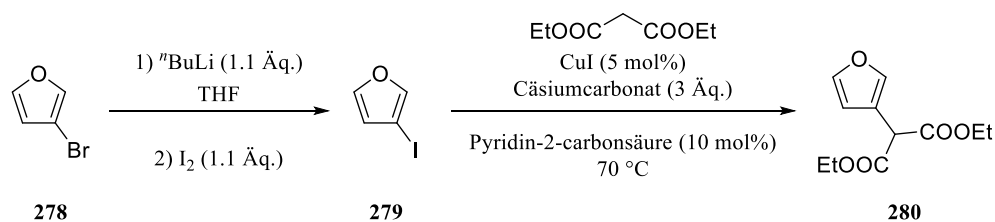
Ausbeute: 8.38 g ($\approx 65\%$), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 65 °C bei 130 mbar (Lit.:^[264] 67–67 °C bei 140 mbar).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

²² Als Stabilisator wird etwas Hydrochinon zugegeben.

²³ Das Keton **JE538** hat nach der Destillation eine Reinheit von ca. 70%.

Furan-3-ylpropandisäurediethylester (280)

Unter Argon wurde bei -78 °C 3-Bromfuran (**278**, 409 mg, 2.78 mmol) in THF (10 mL) vorgelegt und ⁿBuLi (1.4 M, in Hexan, 2.2 mL, 3 mmol) wurde langsam hinzugegeben und 1 h gerührt. Anschließend wurde bei -78 °C Iod (761 mg, 3 mmol) hinzugegeben und 2 h gerührt. In einem zweiten Kolben wurden unter Argon Malonsäurediethylester (891 mg, 5.56 mmol), Cäsiumcarbonat (2.70 g, 8.34 mmol), Kupferiodid (26.5 mg, 0.139 mmol) und Pyridin-2-carbonsäure (34.2 mg, 0.278 mmol) in THF (10 mL) vorgelegt und die 3-Iodfuran-Lösung (**279**) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde 4 h bei 70 °C gerührt und im Anschluss über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde mit Essigsäureethylester (50 mL) verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 20:1) gereinigt und das Produkt **280** wurde in Form eines farblosen Öls (32.8 mg, 5.3%) erhalten.

Ausbeute: 32.8 mg (0.147 mmol, 5.3%), farbloses Öl.

C₁₁H₁₄O₅ (226.23 g/mol).

$R_f = 0.09$ (CH/EtOAc 10:1).

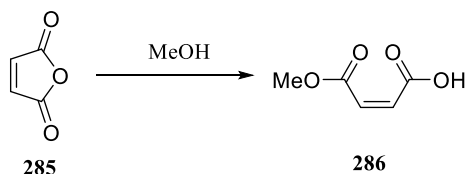
¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.53\text{--}7.52$ (m, 1H, Furyl-H2), 7.41–7.39 (m, 1H, Furyl-H5), 6.51–6.50 (m, 1H, Furyl-H4), 4.54 (s, 1H, H-2), 4.25–4.19 (m, 4H, OCH₂CH₃), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.9$ (2C, C-1,3), 143.1 (Furyl-C5), 141.3 (Furyl-C2), 117.2 (Furyl-C3), 111.0 (Furyl-C4), 62.0 (2C, OCH₂CH₃), 49.4 (C-2), 14.1 (2C, OCH₂CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2984, 1735, 1473, 1369, 1242, 1154, 1096, 874, 743\text{ cm}^{-1}$.

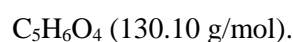
ESI-MS: m/z (%) = 227.1 (37) [M + H]⁺, 249.1 (100) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₁₁H₁₄O₅ + Na]⁺: $m/z = 249.0739$, gefunden: 249.0737.

(2Z)-4-Methoxy-4-oxobut-2-ensäure (286)

In einem Rundkolben wurde Maleinsäureanhydrid (**285**, 13.8 g, 141 mmol) vorgelegt und auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde Methanol (4.60 g, 144 mmol) zugetropft und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt **286** wurde unter Vakuum getrocknet und in Form eines farblosen Öls (18.4 g, quant.) erhalten.

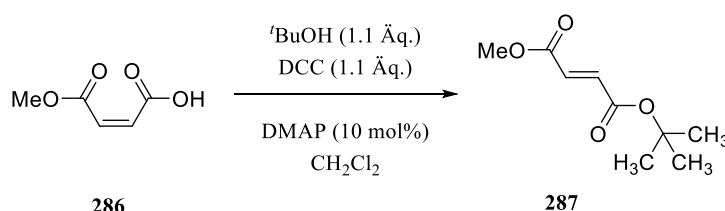
Ausbeute: 18.4 g (141 mmol, quant.), farbloses Öl.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.31 (s_{br}, 1H, COOH), 6.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H, COOMe) ppm.

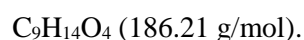
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 167.9, 165.7, 135.2, 129.6, 55.5 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[265]

***tert*-Butyl-methyl(2*E*)-but-2-endioat (287)**

Die Säure **286** (2.08 g, 16.0 mmol) wurde bei 0 °C in CH₂Cl₂ (30 mL) vorgelegt und DMAP (195 mg, 1.60 mmol), *tert*-Butanol (1.30 g, 17.5 mmol) und DCC (3.63 g, 17.6 mmol) wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite® filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeeengt und das Produkt **287** wurde in Form eines farblosen Öls (2.98 g, quant.) erhalten.

Ausbeute: 2.98 g (16.0 mmol, quant.), farbloses Öl.



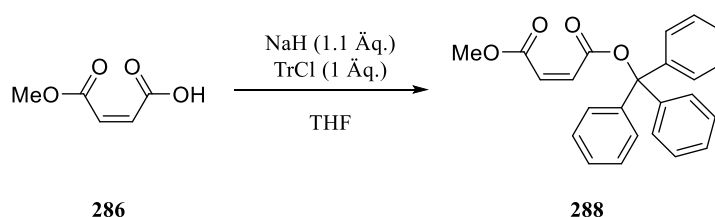
R_f = 0.10 (CH/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.79$ (d, $J = 15.8$ Hz, 1H)²⁴, 6.75 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H)²⁴, 3.79 (s, 3H, COOMe), 1.50 (s, 9H, COO^tBu) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.8$, 164.3 , 136.0 , 132.3 , 82.1 , 52.4 , 28.1 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2934$, 1706 , 1434 , 1368 , 1306 , 1259 , 1146 , 979 , 844 , 760 cm^{-1} .

Methyl-trityl (2Z)-but-2-endioat (288)



Die Säure **286** (2.10 g, 16.1 mmol) wurde in THF (50 mL) unter Argon bei 0 °C vorgelegt und Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 677 mg, 16.9 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 30 min gerührt und Tritylchlorid (4.49 g, 16.1 mmol) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (30 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **288** wurde in Form eines farblosen Öls (5.97 g, quant.) erhalten.

Ausbeute: 5.97 g (16.1 mmol, quant.), farbloses Öl.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (372.41 g/mol).

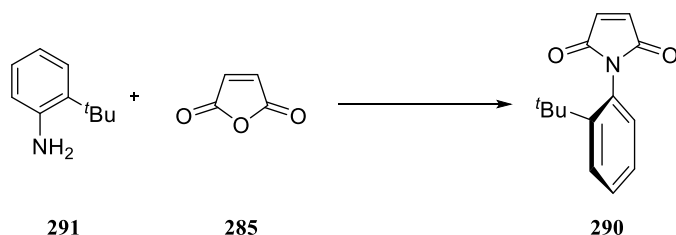
$R_f = 0.23$ (CH/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ – 7.26 (m, 15H, Ph-H), 6.46 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H, COOMe) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.3$, 164.5 , 147.0 (3C, Ph-C1), 136.6 , 190.0 , 128.1 (12C, Ph-C2,3,5,6), 127.4 (3C, Ph-C4), 82.2 (CPh₃), 53.7 (OCH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3059$, 2957 , 1725 , 1635 , 1441 , 1222 , 1166 , 1000 , 820 , 699 cm^{-1} .

²⁴ Sehr starker Dacheffekt.

1-(2-*tert*-Butylphenyl)-1*H*-pyrrol-2,5-dion (290)

Nach einer Vorschrift von CURRAN *et al.*^[266]

In einem Rundkolben wurde Maleinsäureanhydrid (**285**, 8.70 g, 88.7 mmol) vorgelegt und 2-*tert*-Butylanilin (**291**, 4.43 g, 29.7 mmol) wurde hinzugegeben. Der Rundkolben wurde mit einem Stopfen verschlossen und die Mischung wurde 16 h auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand in Essigsäureethylester (100 mL) aufgenommen und über Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 5:1 → 2:1) gereinigt. Das Produkt **290** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (6.33 g, 93%) erhalten.

Ausbeute: 6.33 g (27.6 mmol, 93%), farbloser Feststoff.

C₁₄H₁₅NO₂ (229.27 g/mol).

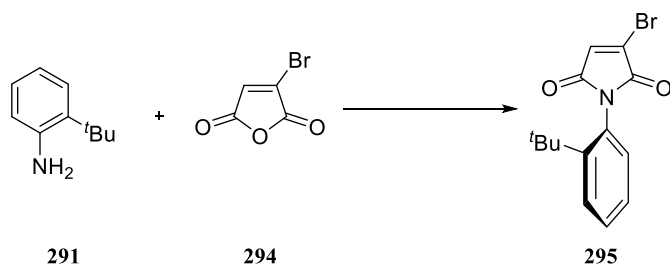
R_f = 0.10 (CH/EtOAc 9:1).

Schmelzbereich: 102.2–102.8 °C (Lit.:^[266] 89–90 °C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 1H), 7.28 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H, H-3,4), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.0 (2C, C=O), 149.7, 135.2 (2C, C-3,4), 131.5, 130.0, 128.8, 127.5, 35.6 (C(CH₃)₃), 31.7 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[267]

3-Brom-1-(2-*tert*-butylphenyl)-1*H*-pyrrol-2,5-dion (295)

Angelehnt an eine Vorschrift von CURRAN *et al.*^[266]

In einem Rundkolben wurde Brommaleinsäureanhydrid (**294**, 1.10 g, 6.22 mmol) vorgelegt und 2-*tert*-Butylanilin (**291**, 929 mg, 6.22 mmol) wurde hinzugegeben. Der Rundkolben wurde mit einem Stopfen verschlossen und die Mischung wurde 16 h auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand in Essigsäureethylester (100 mL) aufgenommen und über Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 5:1) gereinigt. Das Produkt **295** wurde in Form eines braunen Öls (1.48 g, 78%) erhalten.

Ausbeute: 1.48 g (4.80 mmol, 78%), braunes Öl.

C₁₄H₁₄BrNO₂ (308.17 g/mol).

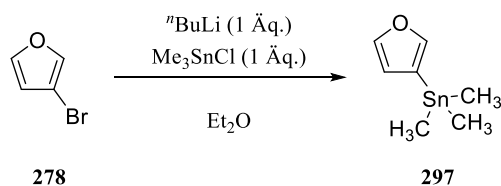
R_f = 0.37 (CH/EtOAc 5:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ph-H3), 7.44–7.40 (m, 1H, Ph-H4), 7.29 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ph-H5), 7.06 (s, 1H, H-4), 6.92 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ph-H6), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (C-5*), 165.5 (C-2*), 149.6 (Ph-C2), 132.9 (C-4), 132.5 (C-3), 131.5 (Ph-C6), 130.3 (Ph-C4), 129.1 (Ph-C1), 129.0 (Ph-C3), 127.6 (Ph-C5), 35.6 (C(CH₃)₃), 31.7 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2964, 1716, 1493, 1443, 1383, 1186, 1147, 1050, 847, 801, 761 cm⁻¹.

FD-MS: *m/z* (%) = 307.2 [M]⁺ (100), 309.2 [M]⁺ (96).

Furan-3-yl(trimethyl)stannan (297)²⁵

Nach einer Vorschrift von SHEFFY *et al.*^[224]

Zu einer Lösung von 3-Bromfuran (**278**, 1.64 g, 11.2 mmol) in Diethylether (40 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argon langsam ${}^n\text{BuLi}$ (2.2 M in Hexan, 5.1 mL, 11.2 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde Trimethylzinnchlorid (1 M in THF, 6.7 mL, 6.7 mmol) langsam hinzugegeben und die Mischung wurde 22 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit Wasser (40 mL) versetzt und mit Essigsäureethylester ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt **297** wurde in Form eines farblosen Öls (1.13 g, 73%) erhalten.

Ausbeute: 1.13 g (4.89 mmol, 73%), farbloses Öl.

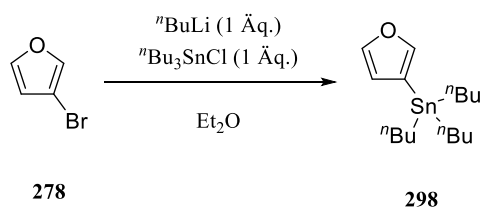
$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{OSn}$ (230.88 g/mol).

$R_f = 0.18$ (CH/EtOAc 10:1).

${}^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58\text{--}7.56$ (m, 1H), $7.28\text{--}7.26$ (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 1.7\text{ Hz}$, $J = 0.6\text{ Hz}$, 1H), 0.27 (s, 9H, 3 x CH_3) ppm.

${}^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.2, 142.9, 115.0, 114.6, -9.2$ (3C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[224]

Tributyl(furan-3-yl)stannan (298)²⁶

²⁵ Diese Substanz wurde in der Bachelorarbeit von ██████████ hergestellt.^[223]

²⁶ Diese Substanz wurde in der Bachelorarbeit von ██████████ hergestellt.^[223]

Nach einer Vorschrift von PINHEY und ROCHE.^[225]

Zu einer Lösung von 3-Bromfuran (**278**, 1.00 g, 6.80 mmol) in Diethylether (8 mL) wurde unter Argon bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 0.63 mL, 1.58 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wurde 15 min gerührt und Tributylzinnchlorid (2.21 g, 6.80 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wurde ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) und Brine (5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid (Al_2O_3 , Petrolether) gereinigt und das Produkt **298** wurde in Form eines farblosen Öls (318 mg, 57%) erhalten.

Ausbeute: 318 mg (0.890 mmol, 57%), farbloses Öl.

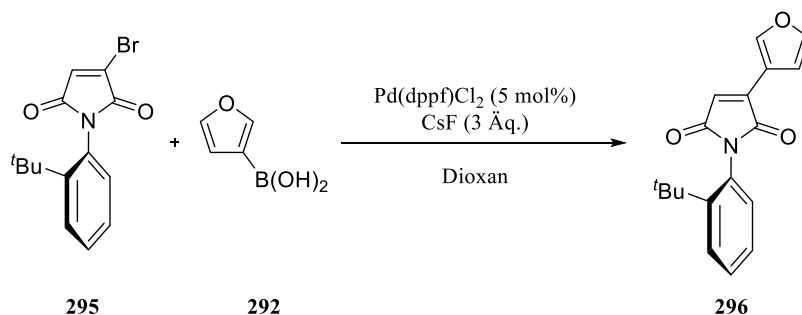
$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{OSn}$ (357.12 g/mol).

$R_f = 0.74$ (Al_2O_3 , Petrolether).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58\text{--}7.56$ (m, 1H), $7.25\text{--}7.23$ (m, 1H), $6.39\text{--}6.35$ (m, 1H), $1.65\text{--}1.45$ (m, 6H), $1.39\text{--}1.27$ (m, 6H), $1.04\text{--}0.99$ (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.2$, 142.6 , 115.1 , 113.8 , 29.2 (3C), 27.4 (3C), 13.8 (3C), 9.9 (3C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[225]

1-(2-*tert*-Butylphenyl)-3-(furan-3-yl)-1*H*-pyrrol-2,5-dion (296)**Methode A:²⁷**

Unter Argon wurden in einem Mikrowellengefäß (10 mL) das Maleimid **295** (60.0 mg, 0.195 mmol), Furan-3-boronsäure (**292**, 32.7 mg, 0.292 mmol), Cäsiumfluorid (88.9 mg, 0.585 mmol) und Pd(dppf)Cl₂ (9.2 mg, 0.013 mmol) in Dioxan (2 mL) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Die Mischung wurde in der Mikrowelle 20 min auf 100 °C erhitzt (300 W) und anschließend über Celite® abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (5 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 5:1) gereinigt und das Produkt **296** wurde in Form eines gelben Öls (53.3 mg, 93%) erhalten.

Ausbeute: 53.3 mg (0.180 mmol, 93%), gelbes Öl.

C₁₈H₁₇NO₃ (295.33 g/mol).

R_f = 0.27 (CH/EtOAc 5:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.39–8.38 (m, 1H, Furyl-H2), 7.60 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ph-H3), 7.55–7.54 (m, 1H, Furyl-H5), 7.43–7.39 (m, 1H, Ph-H4), 7.29 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ph-H5), 6.95 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ph-H6), 6.73 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, Furyl-H4), 6.63 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H-4), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 170.5 (C-2 und C-5), 149.7 (Ph-C2), 145.9 (Furyl-C2), 144.4 (Furyl-C5), 139.1 (C-3), 131.6 (Ph-C6), 129.9 (Ph-C4), 129.7 (Ph-C1), 128.8 (Ph-C3), 127.4 (Ph-C5), 121.5 (C-4), 115.5 (Furyl-C3), 108.6 (Furyl-C4), 35.6 (C(CH₃)₃), 31.7 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

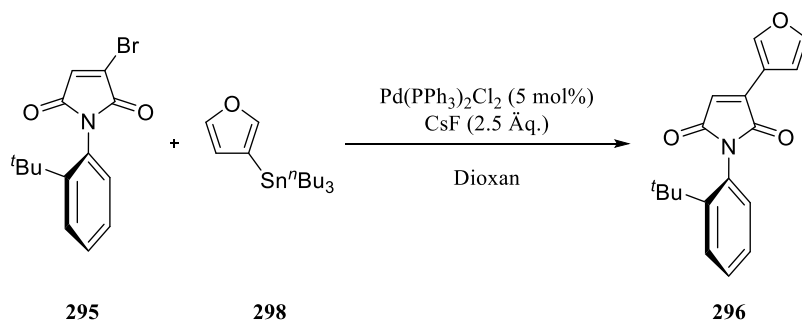
²⁷ Diese Reaktion wurde in der Bachelorarbeit von [REDACTED] optimiert.^[223]

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2924, 1766, 1639, 1541, 1490, 1442, 1375, 1250, 1190, 1159, 1142 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z (\%) = 591.6 [2M + H]^+$.

ESI-HRMS: Berechnet für $[C_{36}H_{34}N_2O_6 + H]^+$: $m/z = 591.2495$, gefunden: 591.2489.

Methode B:²⁸



Angelehnt an eine Vorschrift von DIANA *et al.*^[226]

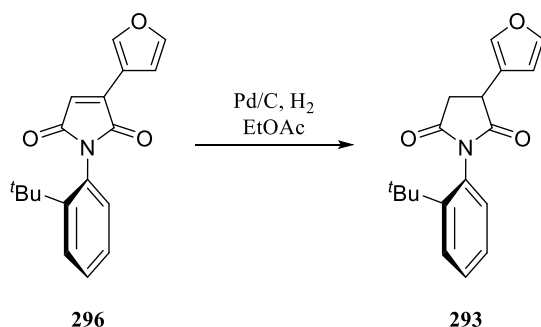
Unter Argon wurden zu einer Lösung aus dem Maleimid **295** (60.0 mg, 0.195 mmol) in Dioxan (2 mL) Cäsiumfluorid (74.1 mg, 0.488 mmol), Tributyl(furan-3-yl)stannan (**298**, 87.1 mg, 0.183 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6.8 mg, 9.74 μmol) hinzugegeben und die Mischung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion 1 h bei 40 °C und 2 h bei 50 °C gerührt. Die Mischung wurde über Celite® filtriert, mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , CH/EtOAc 5:1) gereinigt und das Produkt **296** wurde in Form eines gelben Öls (56.0 mg, 98%) erhalten.

Ausbeute: 56.0 mg (0.190 mmol, 98%), gelbes Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

²⁸ Die STILLE-Kupplung wurde in der Bachelorarbeit von [REDACTED] durchgeführt.^[223]

***rac*-(3*R,S_a*)-1-(2-*tert*-Butylphenyl)-3-(furan-3-yl)pyrrolidin-2,5-dion und *rac*-(3*S,S_a*)-1-(2-*tert*-Butylphenyl)-3-(furan-3-yl)pyrrolidin-2,5-dion (**293**)**

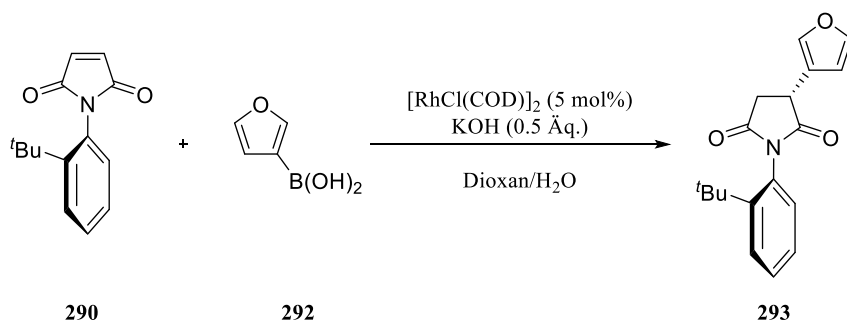


Zu einer Lösung von Maleimid **296** (21.9 mg, 74.2 μmol) in Essigsäureethylester (25 mL) wurde Pd/C (10%, ca. 10 mg) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite® filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt **293** wurde in Form eines farblosen Öls (17.2 mg, 78%) als Diastereomerengemisch (dr 1:1) erhalten.²⁹

Ausbeute: 17.2 mg (57.8 μmol , 78%), farbloses Öl.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (297.35 g/mol).

***rac*-(3*R,S_a*)-1-(2-*tert*-Butylphenyl)-3-(furan-3-yl)pyrrolidin-2,5-dion (**293**)³⁰**



Angelehnt an eine Vorschrift von DUAN *et al.*^[222]

Zu einer Lösung von $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (6.45 mg, 13.1 μmol)³¹ in Dioxan (1 mL) wurde unter Argon KOH (7.34 mg, 0.131 mmol), gelöst in H_2O (0.5 mL), hinzugegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde Furan-3-boronsäure (**292**, 87.9 mg, 0.786 mmol)

²⁹ Die vollständige Analytik ist bei Substanz **293** vorhanden.

³⁰ Diese Reaktion wurde in der Bachelorarbeit von [REDACTED] optimiert.^[223]

³¹ Bei größeren Ansätzen (>1 g) kann die Katalysatormenge auf bis zu 1 mol% verringert werden.

hinzugegeben und weitere 3 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Maleimid **290** (60.0 mg, 0.262 mmol) in Dioxan (1 mL) wurde hinzugefügt und 5 h bei 50 °C gerührt. Die Lösung wurde über Kieselgel filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 10:1) gereinigt und das Produkt **293** wurde in Form eines farblosen Öls (66.6 mg, 86%) erhalten.

Ausbeute: 66.6 mg (0.224 mmol, 86%), farbloses Öl.

C₁₈H₁₉NO₃ (297.35 g/mol).

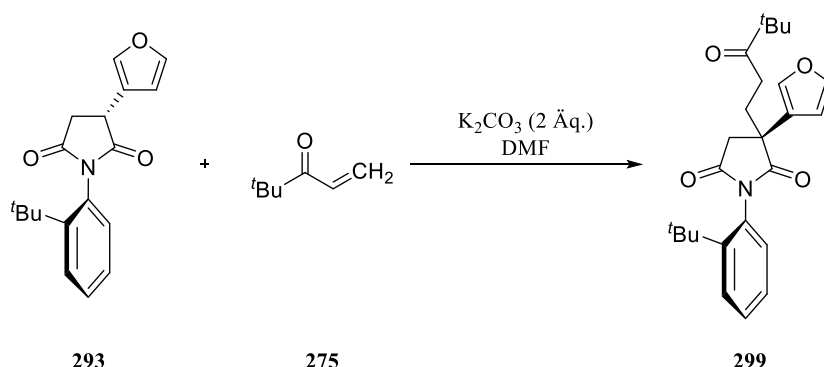
R_f = 0.29 (CH/EtOAc 5:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ph-H3), 7.54–7.53 (m, 1H, Furyl-H2), 7.47 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, Furyl-H5), 7.42–7.38 (m, 1H, Ph-H4), 7.30–7.26 (m, 1H, Ph-H5), 6.82 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ph-H6), 6.48–6.47 (m, 1H, Furyl-H4), 4.14 (ddd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-3), 3.35 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4_a), 2.93 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-4_b), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.4 (C-5), 175.9 (C-2), 148.1 (Ph-C2), 144.2 (Furyl-C5), 140.0 (Furyl-C2), 130.8 (Ph-C6), 130.3 (Ph-C1), 130.1 (Ph-C4), 129.1 (Ph-C3), 127.6 (Ph-C5), 120.7 (Furyl-C3), 109.5 (Furyl-C4), 37.6 (C-4), 36.4 (C-3), 35.8 (C(CH₃)₃), 31.8 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2966, 1705, 1491, 1442, 1376, 1300, 1179, 1019, 941, 873 cm⁻¹.

FD-MS: *m/z* (%) = 297.2 [M]⁺.

***rac*-(3*S*,5*a*)-1-(2-*tert*-Butylphenyl)-3-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)-3-furan-3-yl)pyrrolidin-2,5-dion (**299**)**

Angelehnt an eine Vorschrift von DUAN *et al.*^[222]

Zu einer Lösung aus Maleimid **293** (967 mg, 3.25 mmol) in DMF (50 mL) wurden unter Argon K_2CO_3 (898 mg, 6.50 mmol) und *tert*-Butylvinylketon (**275**, 571 mg, 4.87 mmol) hinzugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser (30 mL) versetzt und mit Essigsäureethylester (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3×30 mL) und Brine (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , CH/EtOAc 5:1) gereinigt und das Produkt **299** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (830 mg, 63%) erhalten.

Ausbeute: 830 mg (2.03 mmol, 63%), farbloser Feststoff.

$C_{25}H_{31}NO_4$ (409.52 g/mol).

$R_f = 0.17$ (CH/EtOAc 5:1).

Schmelzbereich: 134.1–135.7 °C.

1H -NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.56$ (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, Ph-H3), 7.51–7.49 (m, 1H, Furyl-H2), 7.46 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, Furyl-H5), 7.42–7.37 (m, 1H, Ph-H4), 7.31 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ph-H5), 6.89 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ph-H6), 6.49–6.47 (m, 1H, Furyl-H4), 3.11 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, H-4_a), 3.00 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, H-4_b), 2.65 (ddd, $J = 17.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-2_a'), 2.48 (ddd, $J = 17.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-2_b'), 2.40–2.32 (m, 1H, H-1_a'), 2.22 (ddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-1_b'), 1.19 (s, 9H, Ph-C-2-C(CH₃)₃), 1.10 (s, 9H, COC(CH₃)₃) ppm.

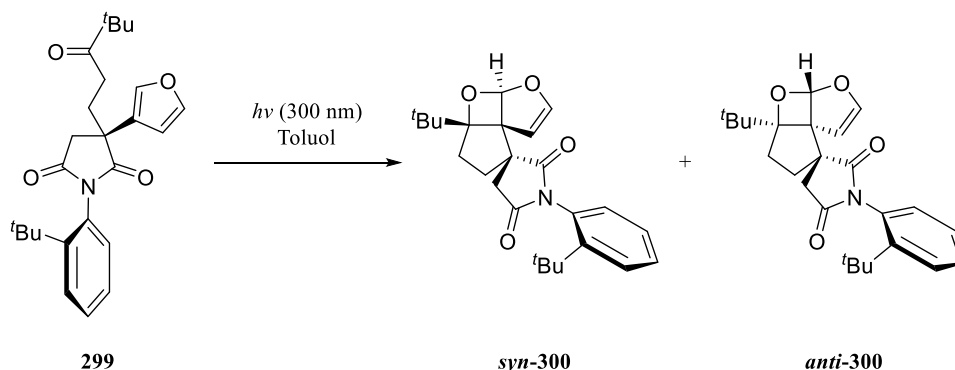
$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 214.5$ (CO'Bu), 179.4 (C-2), 175.4 (C-5), 148.4 (Ph-C2), 144.4 (Furyl-C5), 139.8 (Furyl-C2), 130.8 (Ph-C6), 130.5 (Ph-C1), 130.0 (Ph-C4), 128.9 (Ph-C3), 127.7 (Ph-C5), 124.5 (Furyl-C3), 109.3 (Furyl-C4), 45.9 (C-3), 44.4 (COC(CH₃)₃), 42.2 (C-4), 35.7 (Ph-C-2-C(CH₃)₃), 33.7 (C-1'), 31.7 (C-2'), 31.6 (3C, Ph-C-2-C(CH₃)₃), 26.6 (3C, COC(CH₃)₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966, 1709, 1490, 1442, 1368, 1191, 1053, 912, 875, 799, 759, 732 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: m/z (%) = 410.2 [M + H]⁺ (100), 432.2 [M + Na]⁺ (33).

ESI-HRMS: Berechnet für [C₂₅H₃₁NO₄ + Na]⁺: $m/z = 432.2198$, gefunden: 432.2139.

rac-(3*aR*,4*aS*,7*S*,7*aR*,*S_a*)-4*a*-*tert*-Butyl-1'-(2-*tert*-butylphenyl)-5,6-dihydro-2'H,4*aH*,5'H-spiro-[cyclopenta[3,4]oxeto[2,3-*b*]furan-7,3'-pyrrolidin]-2',5'-dion (*syn*-**300**) und *rac*-(3*aS*,4*aR*,7*S*,7*aS*,*S_a*)-4*a*-*tert*-Butyl-1'-(2-*tert*-butylphenyl)-5,6-dihydro-2'H,4*aH*,5'H-spiro-[cyclopenta[3,4]oxeto[2,3-*b*]furan-7,3'-pyrrolidin]-2',5'-dion (*anti*-**300**)



Das Maleimid **299** (1.14 g, 2.78 mmol) wurde in trockenem Toluol (300 mL) gelöst und anschließend im Ultraschallbad mittels Durchleiten von Argon entgast. Anschließend wurde die Lösung im Photoreaktor bei einer Wellenlänge von $\lambda = 300 \text{ nm}$ 43 h bei Raumtemperatur bestrahlt.³² Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 5:1) gereinigt. Das Produkt **300** wurde in Form eines farblosen Schaums (451 mg, 40%, d.r. 1:1) erhalten.

Ausbeute: 451 mg (1.10 mmol, 40%), farbloser Schaum.

C₂₅H₃₁NO₄ (409.52 g/mol).

³² Die Reaktionszeit ist stark abhängig von der Ansatzgröße. Die Reaktionskontrolle erfolgte über ¹H-NMR-Spektroskopie.

$R_f = 0.20$ (CH/EtOAc 4:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2962, 1713, 1442, 1376, 1188, 1026, 971, 912, 872, 758 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: m/z (%) = 410.4 [M + H]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₂₅H₃₁NO₄ + Na]⁺: $m/z = 432.2151$, gefunden: 432.2134.

Diastereomer *syn*-300

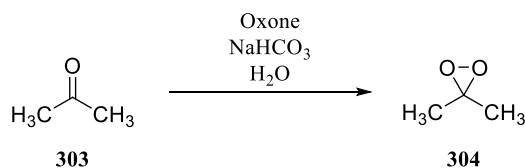
¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55$ (dd, $J = 8.1 \text{ Hz}, J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, Ph-H3), 7.40–7.36 (m, 1H, Ph-H4), 7.30–7.26 (m, 1H, Ph-H5), 6.82 (d, $J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3a), 6.78 (dd, $J = 7.8 \text{ Hz}, J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, Ph-H6), 6.59 (dd, $J = 3.0 \text{ Hz}, J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.02 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 2.93–2.86 (m, 1H, H-6_a), 2.81 (d, $J = 18.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4_a[^]), 2.60 (d, $J = 18.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4_b[^]), 2.13–1.99 (m, 3H, H-5, H-6_b), 1.24 (s, 9H, Ph-C-2-C(CH₃)₃), 1.07 (s, 9H, C-4a-C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 179.5$ (C-5[^]), 175.6 (C-2[^]), 153.0 (C-2), 148.4 (Ph-C2), 130.9 (Ph-C6), 130.8 (Ph-C1), 130.0 (Ph-C4), 128.7 (Ph-C3), 127.6 (Ph-C5), 108.4 (C-4a), 107.2 (C-3a), 98.8 (C-1), 69.7 (C-7a), 52.1 (C-7), 39.4 (C-4[^]), 37.0 (C-4a-C(CH₃)₃), 35.7 (C-6), 35.6 (Ph-C2-C(CH₃)₃), 32.8 (C-5), 31.8 (3C, Ph-C2-C(CH₃)₃), 25.8 (3C, C-4a-C(CH₃)₃) ppm.

Diastereomer *anti*-300

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}, J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, Ph-H3), 7.40–7.36 (m, 1H, Ph-H4), 7.31–7.28 (m, 1H, Ph-H5), 6.79 (dd, $J = 7.8 \text{ Hz}, J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, Ph-H6), 6.68 (dd, $J = 2.9 \text{ Hz}, J = 0.6 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.99 (d, $J = 0.5 \text{ Hz}$, 1H, H-3a), 5.01 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 2.82 (d, $J = 17.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4_a[^]), 2.70 (d, $J = 17.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4_b[^]), 2.56–2.33 (m, 3H, CH₂), 2.13–1.93 (m, 1H, CH₂), 1.30 (s, 9H, Ph-C2-C(CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, C-4a-C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 179.8$ (C-5[^]), 175.4 (C-2[^]), 153.6 (C-2), 148.4 (Ph-C2), 130.6 (Ph-C6), 130.5 (Ph-C1), 130.1 (Ph-C4), 128.8 (Ph-C3), 127.7 (Ph-C5), 109.3 (C-4a), 107.9 (C-3a), 99.0 (C-1), 67.9 (C-7a), 53.0 (C-7), 37.6 (C-4a-C(CH₃)₃), 37.5 (C-4[^]), 36.4 (CH₂), 35.6 (Ph-C2-C(CH₃)₃), 33.1 (CH₂), 31.7 (3C, Ph-C2-C(CH₃)₃), 26.1 (3C, C-4a-C(CH₃)₃) ppm.

Dimethyldioxiran (304)

Nach einer Vorschrift aus *Org. Synth.*^[268]

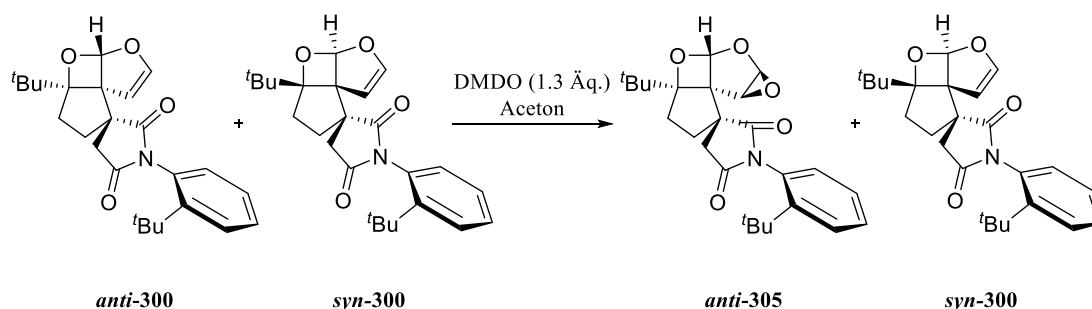
In einem Vierhalsrundkolben mit Gaseinleitungsrohr, Tropftrichter, Feststoffdosiertrichter und einer Vigreux-Kolonnen wurden Aceton (75 mL), Wasser (120 mL) und Natriumhydrogencarbonat (144 g) vorgelegt. Die Vigreux-Kolonnen war mit einer Destillierbrücke und einem Luftkühler mit einem Dreihalskolben mit einem Trockeneis/Aceton-Kühler verbunden, welcher auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt wurde. Der Trockeneis/Aceton-Kühler war mit einer Gaswaschflasche, gefüllt mit einer wässrigen Kaliumiodid-Lösung, verbunden. Durch die gesamte Apparatur wurde Stickstoff geleitet. Durch den Feststoffdosiertrichter wurde Oxone® (270 g) und durch den Tropftrichter eine Mischung aus Aceton (80 mL) und Wasser (90 mL) gleichzeitig innerhalb von 30 min hinzugegeben. Nach Beenden der Zugabe wurde die Lösung noch weitere 15 min gerührt. Anschließend wurde das Gaseinleitungsrohr entfernt und über den Trockeneiskühler wurde ein Vakuum von 70 mbar für 30 min angelegt. Das gelb gefärbte Destillat im Dreihalskolben wurde im Anschluss unter Argon über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Produkt **304** wurde in Form einer gelben Lösung in Aceton (180 mL, 0.031 M^{33}) erhalten.

Ausbeute: 180 mL ($c = 0.031\text{ mol/L}$), gelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.63$ (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$) ppm.

³³ Die Konzentration wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. Dafür wurde ein bekanntes Volumen der DMDO-Lösung in CDCl_3 gelöst und anschließend direkt ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gemessen. Über das Volumen und der Dichte von Aceton konnte die Menge berechnet werden. Über das Verhältnis des Integrals von DMDO und des Signals von ^{13}C -Aceton konnte das Stoffmengenverhältnis berechnet werden und aus diesen Werten konnte so die Konzentration bestimmt werden.

***rac*-(1*S*,3*aR*,4*aR*,6*bR*,*S*_a)-3*a-tert*-Butyl-1`-(2-*tert*-butylphenyl)tetrahydro-2*H*,2`*H*,5`*H*-spiro[cyclopenta[3,4]oxeto[2,3-*b*]oxireno[*d*]furan-1,3`-pyrrolidin]-2`,5`-dion (*anti*-305)**



In einem Rundkolben wurde der Enolether *syn/anti*-300 (1.58 g, 3.86 mmol) in Aceton (70 mL) vorgelegt und Dimethyldioxiran (0.031 M in Aceton, 162 mL, 5.02 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 30 min gerührt und anschließend unter Vakuum eingengt. Das Produkt *anti*-305/*syn*-300 wurde in Form eines farblosen Öls (1.71 g, quant.)³⁴ erhalten.

Ausbeute: 1.71 g (quant.), farbloses Öl.

C₂₅H₃₁NO₅ (425.52 g/mol).

R_f = 0.22 (CH/EtOAc 4:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ³⁵ = 7.59 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ph-H3), 7.41–7.35 (m, 1H, Ph-H4), 7.31–7.25 (m, 1H, Ph-H5), 6.83 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ph-H6), 5.32–5.31 (m, 2H, H-4a, H-5a), 3.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-6a), 2.82–2.72 (m, 2H, H-4`), 2.49–2.31 (m, 3H, H-2, H-3_a), 1.90–1.85 (m, 1H, H-3_b), 1.31 (s, 9H, Ph-C-2-C(CH₃)₃), 1.14 (s, 9H, C-3a-C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 180.0 (C-5`), 175.7 (C-2`), 148.5 (Ph-C2), 130.5 (Ph-C6), 130.2 (Ph-C1), 130.0 (Ph-C4), 129.0 (Ph-C3), 127.6 (Ph-C5), 103.9 (C-4a), 102.6 (C-3a), 83.6 (C-5a), 69.7 (C-6b), 56.1 (C-6a), 53.0 (C-1), 39.4 (C-4`), 37.2 (C-2), 37.1 (C-3a-C(CH₃)₃), 35.6 (Ph-C2-C(CH₃)₃), 32.8 (C-3), 31.6 (3C, Ph-C2-C(CH₃)₃), 26.7 (3C, C-3a-C(CH₃)₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970, 1709, 1442, 1372, 1240, 1185, 1047, 974, 908, 871, 832, 757 cm⁻¹.

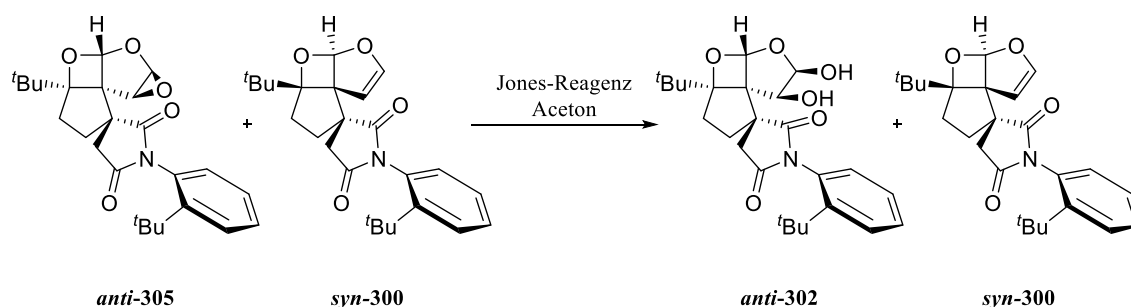
³⁴ Bei der Reaktion wurde nur das Isomer *anti*-300 umgesetzt. Das Isomer *syn*-300 wurde nicht umgesetzt. Die beiden Substanzen sind aber mittels Säulenchromatographie an Kieselgel nur schwer trennbar.

³⁵ Die Signale überlagern teilweise mit Signalen des Enolethers *syn*-300.

ESI-MS: m/z (%) = 426.3 (28) $[M + H]^+$, 444.3 (100) $[M + H_2O + H]^+$, 466.2 (86) $[M + H_2O + Na]^+$.

ESI-HRMS: Berechnet für $[C_{25}H_{31}NO_5 + H]^+$: $m/z = 426.2280$, gefunden: 426.2282.

rac-(2R,3aR,4aR,7S,7aR,S_a)-4a-tert-Butyl-1`-(2-tert-butylphenyl)-1.2-dihydroxytetrahydro-2`H,4aH,5`H-spiro[cyclopenta[3,4]oxeto[2,3-b]furan-7,3`-pyrrolidin]-2`,5`-dion (anti-302)



In einem Rundkolben wurde das Epoxid **anti-305** (343 mg, 1:1 Mischung mit Enolether **syn-300**, 0.403 mmol) in Aceton (30 mL) vorgelegt und JONES-Reagenz (8 mL, 8 M in H_2O/H_2SO_4) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 15 min gerührt und anschließend in ein Erlenmeyerkolben, gefüllt mit Ethanol (10 mL) und Dichlormethan (50 mL), gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 ; CH/EtOAc 5:1) gereinigt und das Produkt **anti-302** wurde in Form eines farblosen Öls (114 mg, 64%) erhalten.³⁶

Ausbeute: 114 mg (0.257 mmol, 64%), farbloses Öl.

$C_{25}H_{33}NO_6$ (443.53 g/mol).

$R_f = 0.19$ (CH/EtOAc 3:1).

1H -NMR, COSY, HSQC, HMBC (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.56$ (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ph-H3), 7.41–7.35 (m, 1H, Ph-H4), 7.29 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ph-H5), 6.77 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ph-H6), 6.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-2), 5.78 (s, 1H, H-3a), 5.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 3.65 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-4_a'), 2.72 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-4_b'), 2.54–2.30

³⁶ Der Enolether **syn-300** konnte ebenfalls isoliert werden (119 mg, 70%).

(m, 3H, H-6, H-5_a), 1.90 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-5_b), 1.31 (s, 9H, Ph-C2-C(CH₃)₃), 1.13 (s, 9H, C-4a-C(CH₃)₃) ppm.

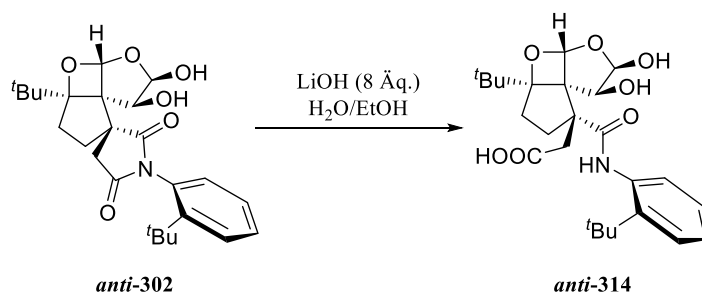
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 180.3$ (C-2'), 176.2 (C-5'), 149.1 (Ph-C2), 131.6 (Ph-C1), 130.5 (Ph-C6), 130.0 (Ph-C4), 128.4 (Ph-C3), 127.8 (Ph-C5), 110.2 (C-2), 106.1 (C-3a), 100.6 (C-4a), 81.5 (C-1), 64.0 (C-7a), 54.1 (C-7), 41.5 (C-4'), 38.4 (C-6), 37.5 (C-4a-C(CH₃)₃), 35.3 (Ph-C2-C(CH₃)₃), 32.9 (C-5), 31.4 (3C, Ph-C2-C(CH₃)₃), 26.9 (3C, C-4a-C(CH₃)₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2963, 1712, 1488, 1372, 1170, 1076, 1056, 975, 923, 732$ cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 426.3 [M – OH]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₂₅H₃₃NO₆ – OH]⁺: $m/z = 426.2280$, gefunden: 426.2287.

rac-{(2*R*,3*aR*,4*aR*,7*S*,7*aR*,*S*_a)-4*a*-*tert*-Butyl-7-[(2-*tert*-butylphenyl)carbamoyl]-1,2-dihydroxyhexahydrocyclopenta[3,4]oxeto[2,3-*b*]furan-7-yl}essigsäure (*anti*-314)



Das Maleimid *anti*-302 (251 mg, 0.566 mmol) wurde in Wasser (70 mL) und Ethanol (70 mL) gelöst und Lithiumhydroxid (100 mg, 4.18 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 16 h unter Reflux erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit konzentrierter Salzsäure auf pH = 1 gestellt und mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Das Produkt *anti*-314 wurde in Form eines leicht bräunlichen Öls (248 mg, 95%) erhalten.

Ausbeute: 248 mg (0.537 mmol, 95%), leicht bräunliches Öl.

C₂₅H₃₅NO₇ (461.55 g/mol).

$R_f = 0.10$ (CH/EtOAc 2:1).

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC, NOESY (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.06$ (s, 1H, CONH), 7.42 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ph-H3), 7.23–7.16 (m, 3H, Ph-H4,5,6), 6.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H,

$R_f = 0.59$ (CH/EtOAc 5:3).

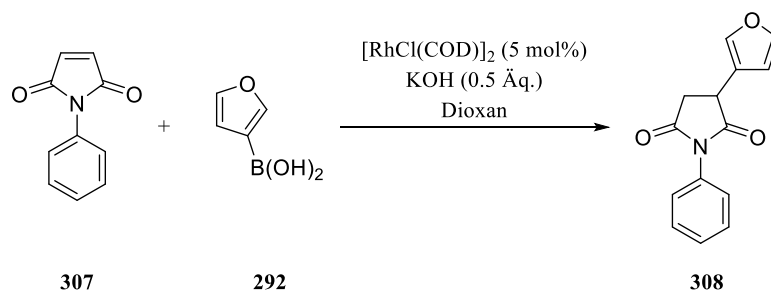
Schmelzbereich: 84.7–85.9 (Lit.:^[227] 83–84 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50\text{--}7.44$ (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 3H), 6.85 (s, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.6$ (2C, C=O), 134.3 (2C), 131.1 (Ph-C1), 129.3 (2C), 128.1 (Ph-C4), 126.2 (2C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[227]

***rac*-3-(Furan-3-yl)-1-phenylpyrrolidin-2,5-dion (308)**



Angelehnt an eine Vorschrift von DUAN *et al.*^[222]

Zu einer Lösung von [RhCl(COD)]₂ (10.0 mg, 20.3 μmol)³⁷ in Dioxan (1 mL) wurde unter Argon KOH (15.0 mg, 0.267 mmol) hinzugegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde Furan-3-boronsäure (**292**, 150 mg, 1.34 mmol) hinzugegeben und weitere 3 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Maleimid **307** (76.8 mg, 0.439 mmol) in Dioxan (2 mL) wurde hinzugefügt und 5 h bei 50 °C gerührt. Die Lösung wurde über Kieselgel filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, CH/EtOAc 5:1) gereinigt und das Produkt **308** wurde in Form eines orange-farbenen Feststoffs (51.8 mg, 49%) erhalten.

Ausbeute: 51.8 (0.215 mmol, 49%), orange-farbener Feststoff.

C₁₄H₁₁NO₃ (241.25 g/mol).

$R_f = 0.27$ (CH/EtOAc 10:3).

Schmelzbereich: 107.2–108.4 °C.

³⁷ Bei größeren Ansätzen (>1 g) kann die Katalysatormenge auf bis zu 1 mol% verringert werden.

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.53–7.51 (m, 1H, Furyl-H2), 7.50–7.46 (m, 3H, Furyl-H5, Ph-H3,5), 7.42–7.39 (m, 1H, Ph-H4), 7.31–7.29 (m, 2H, Ph-H2,6), 6.47–6.46 (m, 1H, Furyl-H4), 4.14 (ddd, J = 9.6 Hz, J = 5.3 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, H-3), 3.33 (dd, J = 18.2 Hz, J = 9.6 Hz, 1H, H-4_a), 2.93 (dd, J = 18.2 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, H-4_b) ppm.

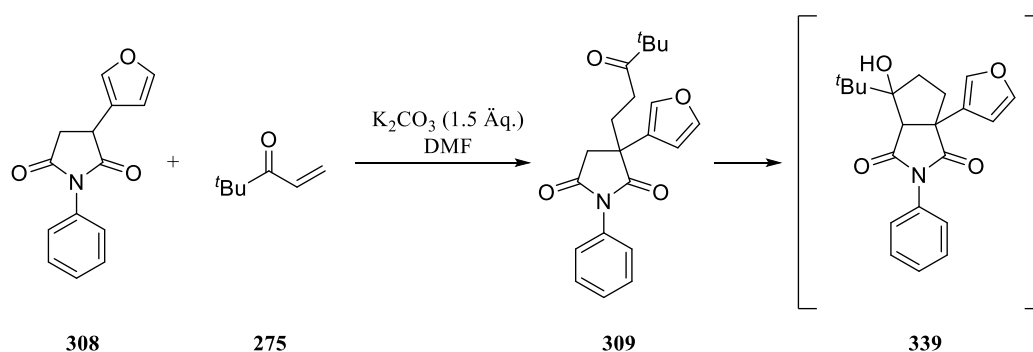
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ = 176.2 (C-5), 174.8 (C-2), 144.2 (Furyl-C5), 140.0 (Furyl-C2), 131.8 (Ph-C1), 129.3 (2C, Ph-C3,5), 128.9 (Ph-C4), 126.5 (2C, Ph-C2,6), 120.8 (Furyl-C3), 109.4 (Furyl-C4), 37.2 (C-3), 35.9 (C-4) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3144, 1710, 1597, 1500, 1384, 1183, 1020, 875, 811, 735, 697 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 242.2 [M + H]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₁₄H₁₁NO₃ + Na]⁺: m/z = 264.0637, gefunden: 264.0643.

***rac*-3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-pentyl)-3-(furan-3-yl)-1-phenylpyrrolidin-2,5-dion (309)**



Angelehnt an eine Vorschrift von DUAN *et al.*^[222]

Zu einer Lösung aus Maleimid **308** (129 mg, 0.535 mmol) in DMF (6 mL) wurden unter Argon K₂CO₃ (115 mg, 0.832 mmol) und *tert*-Butylvinylketon (**275**, 272 mg, 2.42 mmol) hinzugegeben und 8 h bei Raumtemperatur gerührt.³⁸ Die Lösung wurde mit Wasser (30 mL) versetzt und mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 × 30 mL) und Brine (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂,

³⁸ Bei längerer Reaktionszeit cyclisierte das Produkt **309** weiter zum Alkohol **339**. Der Alkohol konnte säulenchromatographisch an Kieselgel nicht vom Maleimid **309** getrennt werden. Der Alkohol wurde bei der anschließenden Photoreaktion nicht umgesetzt und konnte anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel vom Photoprodukt getrennt und charakterisiert werden.

CH/EtOAc 5:1) gereinigt und das Produkt **309** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (118 mg, 63%) erhalten.

Ausbeute: 118 mg (0.334 mmol, 63%), farbloser Feststoff.

$C_{21}H_{23}NO_4$ (353.42 g/mol).

$R_f = 0.64$ (CH/EtOAc 5:3).

Schmelzbereich: 144.8–145.7 °C.

1H -NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.50$ – 7.46 (m, 4H, Ph-H3,5, Furyl-H2,5), 7.42 – 7.38 (m, 1H, Ph-H4), 7.29 – 7.27 (m, 2H, Ph-H3,5), 6.46 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, Furyl-H4), 3.09 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H, H-4_a), 3.01 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H, H-4_b), 2.67 (ddd, $J = 17.6$ Hz, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, $CH_2CH_2CO^tBu$), 2.48 (ddd, $J = 17.6$ Hz, $J = 9.4$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, $CH_2CH_2CO^tBu$), 2.36 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, $CH_2CH_2CO^tBu$), 2.23 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 9.4$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, $CH_2CH_2CO^tBu$), 1.10 (s, 9H, $C(CH_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 214.5$ (CO^tBu), 178.6 (C-2), 174.1 (C-5), 144.4 , 139.6 (Furyl-C2,5), 131.8 (Ph-C1), 129.3 (2C, Ph-C3,5), 128.9 (Ph-C4), 126.6 (2C, Ph-C2,6), 125.0 (Furyl-C3), 109.1 (Furyl-C4), 45.6 (C-3), 44.4 ($C(CH_3)_3$), 42.1 (C-4), 33.2 ($CH_2CH_2CO^tBu$), 31.7 ($CH_2CH_2CO^tBu$), 26.6 (3C, $C(CH_3)_3$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2969, 1705, 1492, 1393, 1202, 1057, 1029, 876, 756, 728, 699$ cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 354.2 (100) $[M + H]^+$, 376.1 (42) $[M + Na]^+$.

ESI-HRMS: Berechnet für $[C_{21}H_{23}NO_4 + H]^+$: $m/z = 354.1705$, gefunden: 354.1704 .

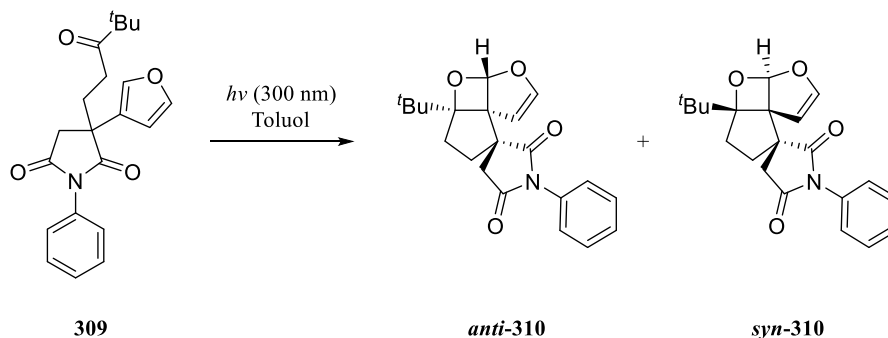
Nebenprodukt 339

1H -NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.48$ – 7.44 (m, 4H, Ph-H3,5, Furyl-H2,5), 7.41 – 7.39 (m, 1H, Ph-H4), 7.29 – 7.26 (m, 2H, Ph-H2,6), 6.51 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, Furyl-H4), 3.54 (s, 1H, H-7), 2.67 – 2.59 (m, 1H, H-4_a), 2.37 (s_{br}, 1H, OH), 2.28 – 2.17 (m, 2H, H-4_b, H-5_a), 1.95 – 1.89 (m, 1H, H-5_b), 1.09 (s, 9H, $C(CH_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 178.5$ (C-2), 175.3 (C-8), 144.3 , 139.1 (Furyl-C2,5), 132.1 (Ph-C1), 129.3 (2C, Ph-C3,5), 128.8 (Ph-C4), 126.8 (2C, Ph-C2,6), 125.3 (Furyl-C3), 109.3 (Furyl-C4), 89.0 (C-6), 58.5 (C-7), 54.6 (C-3), 37.7 ($C(CH_3)_3$), 36.6 (C-5), 35.8 (C-4), 25.9 (3C, $C(CH_3)_3$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3529, 2967, 1708, 1501, 1382, 1199, 1166, 1036, 875, 708 \text{ cm}^{-1}$.

rac-(3*aR*,4*aS*,7*S*,7*aR*)-4*a-tert*-Butyl-1'-phenyl-5,6-dihydro-2*H*,4*aH*,5'-spiro[cyclopenta[3,4]-oxeto[2,3-*b*]furan-7,3'-pyrrolidin]-2',5'-dion (*syn*-310) und *rac*-(3*aS*,4*aR*,7*S*,7*aS*)-4*a-tert*-Butyl-1'-phenyl-5,6-dihydro-2*H*,4*aH*,5'-spiro[cyclopenta[3,4]-oxeto[2,3-*b*]furan-7,3'-pyrrolidin]-2',5'-dion (*anti*-310)



Das Maleimid **309** (115 mg, 0.325 mmol) wurde in Toluol (50 mL) gelöst und im Ultraschallbad mittels Durchleiten von Argon entgast. Anschließend wurde die Lösung im Photoreaktor bei einer Wellenlänge von $\lambda = 300 \text{ nm}$ 26 h bei Raumtemperatur bestrahlt.³⁹ Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , CH/EtOAc 5:1) gereinigt. Das Produkt *syn/anti*-**310** wurde in Form eines farblosen Öls (47.8 mg, 42%, d.r. 4:3) erhalten.

Ausbeute: 47.8 mg (0.135 mmol, 42%), farbloses Öl.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (353.42 g/mol).

$R_f = 0.19$ (CH/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960, 1712, 1560, 1500, 1383, 1189, 1026, 971, 754, 696 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: m/z (%) = 376.2 [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$: $m/z = 376.1525$, gefunden: 376.1541.

³⁹ Die Reaktionszeit ist stark abhängig von der Ansatzgröße. Die Reaktionskontrolle erfolgt über ¹H-NMR-Spektroskopie.

Diastereomer *syn*-310

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50–7.43 (m, 2H, Ph-H_{3,5}), 7.42–7.36 (m, 1H, Ph-H₄), 7.26–7.21 (m, 2H, Ph-H_{2,6}), 6.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-3a), 6.61 (dd, J = 3.0 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, H-2), 4.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.00–2.88 (m, 1H, H-2_a), 2.81–2.61 (m, 2H, H-4'), 2.13–1.94 (m, 3H, H-2_b, H-3), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

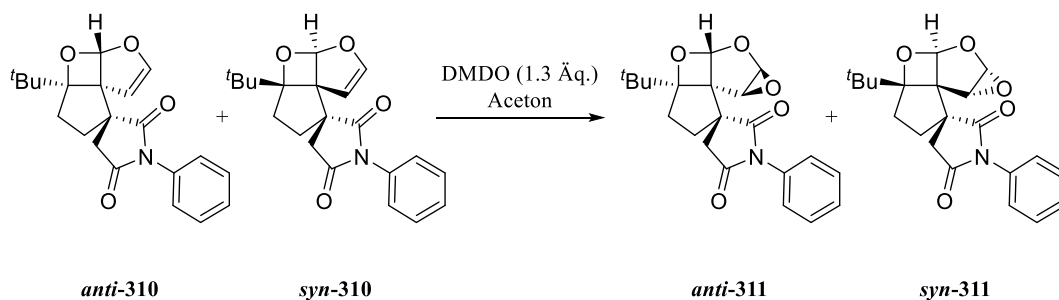
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 178.1 (C-5*), 174.1 (C-2*), 153.5 (C-2), 131.8 (Ph-C1), 129.3 (2C, Ph-C_{3,5}), 129.0 (Ph-C₄), 126.5 (2C, Ph-C_{2,6}), 108.2 (C-4a), 107.4 (C-3a), 97.2 (C-1), 70.4 (C-7a), 51.7 (C-7), 39.7 (C-4'), 37.4 (C(CH₃)₃), 33.8 (C-2), 32.9 (C-3), 25.8 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

Diastereomer *anti*-310

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50–7.43 (m, 2H, Ph-H_{3,5}), 7.42–7.36 (m, 1H, Ph-H₄), 7.26–7.21 (m, 2H, Ph-H_{2,6}), 6.66 (dd, J = 2.9 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, H-2), 6.03 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-3a), 4.89 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-1), 2.81–2.73 (m, 2H, H-4'), 2.50–2.45 (m, 1H, H-2_a), 2.38–2.30 (m, 1H, H-2_b), 2.13–1.94 (m, 2H, H-3), 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 178.6 (C-5*), 173.8 (C-2*), 154.0 (C-2), 131.6 (Ph-C1), 129.4 (2C, Ph-C_{3,5}), 129.0 (Ph-C₄), 126.5 (2C, Ph-C_{2,6}), 109.2 (C-4a), 108.2 (C-3a), 98.2 (C-1), 69.0 (C-7a), 52.2 (C-7), 37.4 (C(CH₃)₃), 36.7 (C-4'), 34.4 (C-2), 33.5 (C-3), 25.8 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

rac-(1*S*,3*aS*,4*aS*,5*aS*,6*bS*)-3*a*-*tert*-Butyl-1'-phenyltetrahydro-2*H*,2'*H*,5'*H*,*-*spiro[cyclopenta[3,4]oxeto[2,3-*b*]oxireno[*d*]furan-1,3'-pyrrolidin]-2',5'-dion (*syn*-311) und *rac*-(1*S*,3*aR*,4*aR*,5*aR*,6*bR*)-3*a*-*tert*-Butyl-1'-phenyltetrahydro-2*H*,2'*H*,5'*H*,*-*spiro[cyclopenta[3,4]oxeto[2,3-*b*]oxireno[*d*]furan-1,3'-pyrrolidin]-2',5'-dion (*anti*-311)



In einem Rundkolben wurden die Enoether *syn/anti*-310 (56.5 g, 0.160 mmol) in Aceton (7 mL) vorgelegt und Dimethyldioxiran (0.0598 M in Aceton, 3.50 mL, 0.209 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 30 min gerührt und anschließend unter Vakuum eingengt. Die Produkte *anti/syn*-311 wurden in Form eines farblosen Öls (49.4 mg, 84%, d.r. 4:3) erhalten.

Ausbeute: 49.4 mg (0.134 mmol, 84%), farbloses Öl.

$C_{21}H_{23}NO_5$ (369.42 g/mol).

$R_f = 0.21$ (CH/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966, 1710, 1501, 1387, 1192, 1072, 989, 911, 756, 697 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: m/z (%) = 370.3 (59 [M + H]⁺, 388.2 (17) [M + H₂O + H]⁺, 410.2 (100) [M + H₂O + Na]⁺.

ESI-HRMS: Berechnet für [C₂₁H₂₃NO₄ + H]⁺: $m/z = 370.1654$, gefunden: 370.1672.

Diastereomer *syn*-311

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.51\text{--}7.44$ (m, 2H, Ph-H_{3,5}), 7.42–7.36 (m, 1H, Ph-H₄), 7.33–7.22 (m, 2H, Ph-H_{2,6}), 6.02 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-4_a), 5.30–5.29 (m, 1H, H-5_a), 3.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-6_a), 2.94 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H, H-4'_a), 2.86–2.80 (m, 1H, H-2_a), 2.71 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H, H-4'_b), 2.09–1.96 (m, 3H, H-3, H-2_b), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.5$ (C-5'*), 173.7 (C-2'*), 132.0 (Ph-C₁), 129.3 (2C, Ph-C_{3,5}), 128.9 (Ph-C₄), 126.7 (2C, Ph-C_{2,6}), 102.8 (H-4_a), 100.7 (C-3_a), 83.7 (C-5_a), 67.2 (C-6_b), 55.0 (C-6_a), 50.8 (C-1), 39.5 (C-4'), 36.2 ((C(CH₃)₃), 34.0 (C-2), 32.8 (C-3), 26.2 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

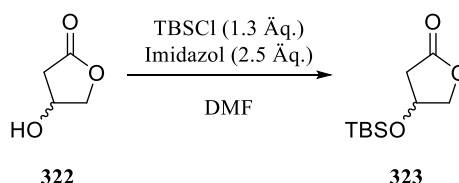
Diastereomer anti-311

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51–7.44 (m, 2H, Ph-H_{3,5}), 7.42–7.36 (m, 1H, Ph-H₄), 7.33–7.22 (m, 2H, Ph-H_{2,6}), 5.32 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H-4a), 5.30–5.29 (m, 1H, H-5a), 3.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-6a), 3.36 (d, J = 18.5 Hz, 1H, H-4_a'), 2.78 (d, J = 18.4 Hz, H-4_b'), 2.57–2.50 (m, 1H, H-3_a), 2.48–2.39 (m, 1H, H-2_a), 2.32–2.23 (m, 1H, H-2_b), 1.92–1.87 (m, 1H, H-3_b), 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 178.8 (C-5*), 174.0 (C-2*), 131.6 (Ph-C1), 129.4 (2C, Ph-C_{3,5}), 129.0 (Ph-C₄), 126.6 (2C, Ph-C_{2,6}), 103.9 (C-4a), 102.5 (C-3a), 83.2 (C-5a), 63.5 (C-6b), 55.9 (C-6a), 52.7 (C-1), 38.2 (C-4'), 36.9 (C(CH₃)₃), 35.3 (C-2), 33.1 (C-3), 26.7 (3C, C(CH₃)₃) ppm.

5.7 Versuche zur Ringschlussmetathese/MCMURRY-Kupplung

rac-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}dihydrofuran-2(3*H*)-on (**323**)



Unter Stickstoff wurden 3-Hydroxybutyrolacton (**322**, 949 mg, 9.30 mmol) und Imidazol (1.58 g, 23.2 mmol) in DMF (10 mL) vorgelegt. Die Mischung wurde auf 0 °C gek\u00fchlt, TBSCl (1.82 g, 12.1 mmol) wurde hinzugegeben und anschlie\u00dfend wurde 24 h bei Raumtemperatur ger\u00fchrt. Die Reaktionsl\u00f6sung wurde mit Dichlormethan (30 mL) verd\u00fcnt und mit H₂O (2 × 20 mL) und Brine (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde \u00fcber Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der R\u00fcckstand wurde zweimal in Toluol (30 mL) aufgenommen und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **323** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (2.01 g, quant.) erhalten.

Ausbeute: 2.01 g (9.30 mmol, quant.), farbloser Feststoff.

C₁₀H₂₀O₃Si (216.35 g/mol).

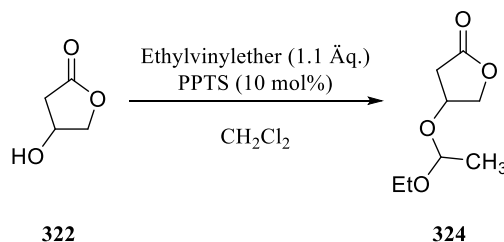
R_f = 0.35 (CH/EtOAc 4:1).

Schmelzbereich: 59.9–60.8 °C (Lit.:^[269] 61–62 °C).

¹H-NMR, HSQC (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.61–4.57 (m, 1H, H-4), 4.37 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-5_a), 4.17 (ddd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-5_b), 2.68 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-3_a), 2.44 (ddd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-3_b), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.8 (C=O), 76.2 (C-5), 68.2 (C-4), 38.3 (C-3), 25.8 (3C, C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), –4.7 (2C, Si(CH₃)₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur \u00fcberein.^[269]

rac-4-(1-Ethoxyethoxy)dihydrofuran-2(3H)-on (324)

Nach einer Vorschrift von KANNO *et al.*^[270]

In einem Rundkolben wurden 3-Hydroxybutyrolacton (**322**, 439 mg, 4.30 mmol) und Ethylvinylether (341 mg, 4.73 mmol) in Dichlormethan (10 mL) vorgelegt und Pyridinium-toluol-4-sulfonat (108 mg, 0.430 mmol) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde 90 min gerührt, anschließend mit Diethylether (30 mL) verdünnt und mit Brine (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Das Produkt **324** wurde in Form eines farblosen Öls (761 mg, quant., dr 1:1) erhalten.

Ausbeute: 747 mg (4.29 mmol, quant.), farbloses Öl.

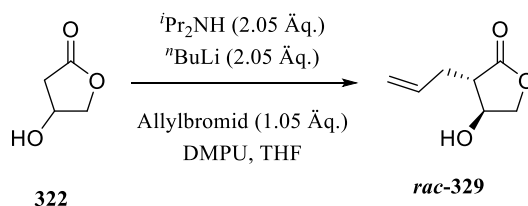
$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ (174.20 g/mol).

$R_f = 0.15$ (CH/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.80\text{--}4.71$ (m, 2H, CHCH_3), $4.60\text{--}4.53$ (m, 2H, H-4), $4.45\text{--}4.35$ (m, 2H, H-5), $4.33\text{--}4.25$ (m, 2H, H-5), $3.63\text{--}3.40$ (m, 4H, OCH_2CH_3), 2.71 (ddd, $J = 17.8$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-3), $2.60\text{--}2.50$ (m, 2H, H-3), 1.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.7$ (C=O), 175.5 (C=O), 99.2 (CHCH_3), 99.0 (CHCH_3), 74.4 (C-5), 73.5 (C-5), 70.2 (C-4), 69.7 (C-4), 60.6 (OCH_2CH_3), 60.5 (OCH_2CH_3), 36.2 (C-3), 35.3 (C-3), 20.1 (2C, CHCH_3), 15.3 (OCH_2CH_3), 15.3 (OCH_2CH_3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[270]

***rac*-(3*S*,4*S*)-4-Hydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (*rac*-329)**

Nach einer Vorschrift von WU *et al.*^[228]

Unter Argon wurde Diisopropylamin (193 mg, 1.91 mmol) in THF (5 mL) bei 0 °C vorgelegt und $n\text{BuLi}$ (2 M in Hexan, 0.95 mL, 1.91 mmol) wurde langsam hinzugegeben und 10 min gerührt. Die Lösung wurde auf –40 °C gekühlt und 3-Hydroxybutyrolacton (**322**, 94.9 mg, 0.930 mmol) und DMPU (298 mg, 2.32 mmol) in THF (3 mL) wurden hinzugegeben und 1 h gerührt. Anschließend wurde Allylbromid (118 mg, 0.976 mmol) hinzugegeben, 2 h bei –40 °C gerührt und dann langsam auf –15 °C erwärmt. Die Mischung wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt und mit Essigsäureethylester (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 × 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt ***rac*-329** wurde in Form eines farblosen Öls⁴⁰ (83.7 mg, 64%) erhalten.

Ausbeute: 83.7 mg (0.589 mmol, 64%), farbloses Öl.

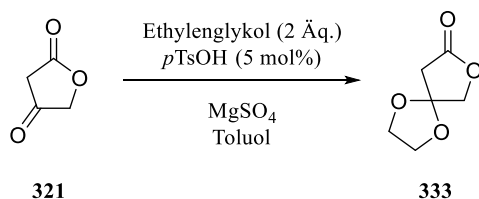
$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (142.15 g/mol).

$R_f = 0.06$ (CH/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.84\text{--}5.74$ (m, 1H), 5.18–5.13 (m, 1H), 5.13–5.09 (m, 1H), 4.40–4.32 (m, 2H), 4.10–4.05 (m, 1H), 4.01 (s_{br} , 1H, OH), 2.62–2.58 (m, 1H), 2.54–2.47 (m, 1H), 2.36–2.29 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.5$ (C-2), 133.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 73.1, 71.6, 48.1 (C-3), 32.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) ppm.

⁴⁰ Das Produkt enthielt noch Spuren von DMPU.

1,4,7-Trioxaspiro[4.4]nonan-8-on (333)

In einem Rundkolben wurden Tetronsäure (**321**, 323 mg, 3.23 mmol) und Ethylenglykol (401 mg, 6.46 mmol) in Toluol (30 mL) gelöst und *p*-Toluolsulfonsäure (21.5 mg, 0.113 mmol) und Magnesiumsulfat (1.05 g) wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde 16 h refluxiert und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingedunstet und das Produkt **333** wurde in Form eines gelben Öls⁴¹ (248 mg, 54%) erhalten.

Ausbeute: 248 (1.72 mmol, 54%), gelbes Öl.

C₆H₈O₄ (144.13 g/mol).

R_f = 0.21 (CH/EtOAc 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.23 (s, 2H, H-5), 3.97 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 2.73 (s, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (C=O), 110.2 (C-4), 75.3 (C-5), 65.2 (2C, OCH₂CH₂O), 38.7 (C-3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[271]

⁴¹ Das Produkt hatte eine Reinheit von etwa 70% (enthielt Spuren von Tetronsäure, *p*-Toluolsulfonsäure und Ethandiol)

6. Literaturverzeichnis

- [1] D. L. Royer, S. L. Wing, D. J. Beerling, D. W. Jolley, P. L. Koch, L. J. Hickey, R. A. Berner, *Science* **2001**, *292*, 2310–2313.
- [2] G. J. Retallack, *Nature* **2001**, *411*, 287–290.
- [3] Z. Zhou, S. Zheng, *Nature* **2003**, *423*, 821–822.
- [4] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ginkgo_biloba_-_fruit.JPG, 25.04.2016.
- [5] C. J. Chamberlain, *Gymnosperms: Structure and Evolution*, University of Chicago press, Chicago, Chicago, **1935**.
- [6] L. Benson, *Plant Classification*, 2 ed., D.C. Heath and Co., Toronto, **1979**.
- [7] K. Drieu, H. Jaggy, in *Ginkgo biloba - Medicinal and aromatic Plants - Industrial Profiles, Vol. 12* (Ed.: T. A. v. Beek), Haarwood Academic, Amsterdam, **2000**, 267–279.
- [8] K. Wada, in *Ginkgo biloba - Medicinal and aromatic Plants - Industrial Profiles, Vol. 12* (Ed.: T. A. v. Beek), Haarwood Academic, Amsterdam, **2000**, 453–466.
- [9] Y. Kajiyama, K. Fujii, H. Takeuchi, Y. Manabe, *Pediatrics* **2002**, *109*, 325–327.
- [10] *Drugs in R & D* **2003**, *4*, 188–193.
- [11] W. Schmid, *Nature* **1997**, *386*, 755.
- [12] S. Furukawa, *Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res.* **1932**, *19*, 27–42.
- [13] M. Maruyama, A. Terahara, Y. Itagaki, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 299–302.
- [14] M. Maruyama, A. Terahara, Y. Itagaki, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 303–308.
- [15] M. Maruyama, A. Terahara, Y. Nakadaira, M. C. Woods, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 309–313.
- [16] M. Maruyama, A. Terahara, Y. Nakadaira, M. C. Woods, Y. Takagi, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 315–319.
- [17] M. C. Woods, I. Miura, Y. Nakadaira, A. Terahara, M. Maruyama, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 321–326.
- [18] K. Strømgaard, K. Nakanishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1640–1658.
- [19] K. Okabe, K. Yamada, S. Yamamura, S. Takada, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2201–2206.
- [20] N. Sakabe, S. Takada, K. Okabe, *Chem. Commun. (London)* **1967**, 259–261.
- [21] T. A. van Beek, P. P. Lankhorst, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4505–4514.
- [22] L. Dupont, O. Dideberg, G. Germain, P. Braquet, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1986**, *42*, 1759–1762.
- [23] M. Sbit, L. Dupont, O. Dideberg, P. Braquet, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1987**, *43*, 2377–2381.

- [24] K. Weinges, M. Hepp, H. Jaggy, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1987, 521–526.
- [25] R. T. Major, *Science* **1967**, 157, 1270–1273.
- [26] K. Weinges, W. Bähr, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 724, 214–216.
- [27] K. Nakanishi, K. Habaguchi, Y. Nakadaira, M. C. Woods, M. Maruyama, R. T. Major, M. Alauddin, A. R. Patel, K. Weinges, W. Baehr, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3544–3546.
- [28] K. Weinges, W. Bähr, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 759, 158–172.
- [29] K. Weinges, M. Hepp, U. Huber-Platz, H. Irngartinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1987, 1079–1085.
- [30] G.-L. Ma, J. Xiong, G.-X. Yang, L.-L. Pan, C.-L. Hu, W. Wang, H. Fan, Q.-H. Zhao, H.-Y. Zhang, J.-F. Hu, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 1354–1364.
- [31] K. Nakanishi, K. Habaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3546–3547.
- [32] A. B. Sabater-Jara, S. Souliman-Youssef, E. Novo-Uzal, L. Almagro, S. Belchí-Navarro, M. A. Pedreño, *Phytochem. Rev.* **2013**, 12, 191–205.
- [33] M. Rohmer, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 565–574.
- [34] B. M. Lange, M. Ghassemian, *Plant Mol. Biol.* **2003**, 51, 925–948.
- [35] D.-J. Carrier, J. Archambault, R. van der Heijden, R. Verpoorte, *Plant Cell Rep.* **1996**, 15, 888–891.
- [36] S.-M. Kang, J.-Y. Min, Y.-D. Kim, D.-J. Park, H.-N. Jung, C. S. Karigar, Y.-L. Ha, S.-W. Kim, M.-S. Choi, *J. Biotechnol.* **2006**, 123, 85–92.
- [37] J. Peñuelas, S. Munné-Bosch, *Trends Plant Sci.* **2005**, 10, 166–169.
- [38] G. Shen, Y. Pang, W. Wu, Z. Liao, L. Zhao, X. Sun, K. Tang, *Mol. Biol. Rep.* **2006**, 33, 117–127.
- [39] Y. Gong, Z. Liao, M. Chen, K. Zuo, L. Guo, Q. Tan, Z. Huang, G. Kai, X. Sun, F. Tan, K. Tang, *DNA Sequence* **2005**, 16, 111–120.
- [40] S.-M. Kim, T. Kuzuyama, Y.-J. Chang, K.-S. Song, S.-U. Kim, *Planta Med.* **2006**, 72, 234–240.
- [41] H. G. Schepmann, J. Pang, S. P. T. Matsuda, *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, 392, 263–269.
- [42] M. Schwarz, D. Arigoni, in *Comprehensive Natural Products Chemistry, Vol. 2* (Eds.: S. D. Barton, K. Nakanishi), Elsevier, Amsterdam, **1999**, 367–400.
- [43] A. Cartayrade, E. Neau, C. Sohier, J.-P. Balz, J.-P. Carde, J. Walter, *Plant. Physiol. Biochem.* **1997**, 35, 859–868.
- [44] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Wiley, Chichester, **2009**.
- [45] Y.-f. Gong, Z.-h. Liao, B.-h. Guo, X.-f. Sun, K.-x. Tang, *Planta Med.* **2006**, 72, 329–335.
- [46] S.-M. Kim, T. Kuzuyama, Y.-J. Chang, H.-J. Kwon, S.-U. Kim, *Phytochemistry* **2006**, 67, 1435–1441.

- [47] S.-M. Kim, Y.-B. Kim, T. Kuzuyama, S.-U. Kim, *Planta* **2008**, 228, 941–950.
- [48] S. Gao, J. Lin, X. Liu, Z. Deng, Y. Li, X. Sun, K. Tang, *J. Biochem. Mol. Biol.* **2006**, 39, 502–510.
- [49] S.-M. Kim, S.-U. Kim, *Mol. Biol. Rep.* **2009**, 37, 973–979.
- [50] S.-M. Kim, T. Kuzuyama, A. Kobayashi, T. Sando, Y.-J. Chang, S.-U. Kim, *Planta* **2008**, 227, 287–298.
- [51] J. Lu, W. Wu, S. Cao, H. Zhao, H. Zeng, L. Lin, X. Sun, K. Tang, *Mol. Biol. Rep.* **2008**, 35, 413–420.
- [52] W. Wang, M. Chen, C. Yang, W. Liu, X. Lan, Z. Liao, *Afr. J. Biotechnol.* **2009**, 8, 1203–1210.
- [53] J.-H. Kim, K.-I. Lee, Y.-J. Chang, S.-U. Kim, *Plant Cell Rep.* **2012**, 31, 1119–1127.
- [54] H. Huh, E. J. Staba, *Planta Med.* **1993**, 59, 232–239.
- [55] E. Neau, A. Cartayrade, J.-P. Balz, J.-P. Carde, J. Walter, *Plant Physiol. Biochem.* **1997**, 35, 869–879.
- [56] D. J. Carrier, T. A. van Beek, R. van der Heijden, R. Verpoorte, *Phytochemistry* **1998**, 48, 89–92.
- [57] E. J. Corey, M. C. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5384–5385.
- [58] E. J. Corey, W. G. Su, I. N. Houpis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5951–5954.
- [59] E. J. Corey, W. G. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7534–7536.
- [60] E. J. Corey, A. V. Gavai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3201–3204.
- [61] E. J. Corey, A. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3205–3206.
- [62] E. J. Corey, M. C. Kang, M. C. Desai, A. K. Ghosh, I. N. Houpis, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 649–651.
- [63] E. J. Corey, W. G. Su, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3423–3426.
- [64] E. J. Corey, K. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4623–4626.
- [65] M. T. Crimmins, D. K. Jung, J. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5445–5447.
- [66] M. T. Crimmins, D. K. Jung, J. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3146–3155.
- [67] M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10249–10250.
- [68] M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8453–8463.
- [69] J. Klein, O. Weichel, M. Hilgert, J. Rupp, S. S. Chatterjee, H. Nawrath, *Pharmacopsychiatry* **2003**, 36, 78–83.
- [70] A. Mdzinarishvili, C. Kiewert, V. Kumar, M. Hillert, J. Klein, *Neuroscience* **2007**, 144, 217–222.
- [71] IQWIG, **2008**, Abschlussbericht: Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz.

- [72] P. L. Le Bars, M. Kieser, K. Z. Itil, *Dementia Geriatr. Cognit. Disord.* **2000**, *11*, 230–237.
- [73] O. Napryeyenko, G. Sonnik, I. Tartakovsky, *J. Neurol. Sci.* **2009**, *283*, 224–229.
- [74] R. Ihl, N. Bachinskaya, A. D. Korczyn, V. Vakhapova, M. Tribanek, R. Hoerr, O. Napryeyenko, *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2011**, *26*, 1186–1194.
- [75] S. T. DeKosky, J. D. Williamson, A. L. Fitzpatrick, et al., *JAMA* **2008**, *300*, 2253–2262.
- [76] J. Birks, J. Grimley Evans, *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2009**.
- [77] F. V. DeFeudis, *Pharmacol. Res.* **2002**, *46*, 565–568.
- [78] K. Sasaki, K. Wada, S. Hatta, H. Ohshika, M. Haga, *Res. Commun. Biol. Psychol. Pysychiatry* **1995**, *20*, 145–156.
- [79] K. Sasaki, K. Wada, S. Hatta, H. Ohshika, M. Haga, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* **1997**, *96*, 45–56.
- [80] K. Sasaki, S. Hatta, M. Haga, H. Ohshika, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *367*, 165–173.
- [81] K. Sasaki, S. Hatta, K. Wada, H. Ohshika, M. Haga, *Life Sci.* **2000**, *67*, 709–715.
- [82] K. Sasaki, I. Oota, K. Wada, K. Inomata, H. Ohshika, M. Haga, *Comp. Biochem. Physiol., Part C: Pharmacol., Toxicol. Endocrinol.* **1999**, *124*, 315–321.
- [83] L. Ivic, T. T. J. Sands, N. Fishkin, K. Nakanishi, A. R. Kriegstein, K. Strømgaard, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 49279–49285.
- [84] S. H. Huang, R. K. Duke, M. Chebib, K. Sasaki, K. Wada, G. A. R. Johnston, *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *464*, 1–8.
- [85] A. S. Granger, *Age ageing* **2001**, *30*, 523–525.
- [86] L. Johns, A. J. Sinclair, J. A. Davies, *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 369–371.
- [87] A. F. Jones, S. S. Chatterjee, A. J. Davies, *Amino Acids* **2002**, *22*, 369–379.
- [88] C. Michiels, T. Arnould, I. Knott, M. Dieu, J. Remacle, *Am J Physiol.* **1993**, *264*, C866–C874.
- [89] T. Arnould, C. Michiels, D. Janssens, E. Delaive, J. Remacle, *Cardiovasc. Res.* **1995**, *30*, 1009–1016.
- [90] D. Janssens, J. Remacle, K. Drieu, C. Michiels, *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 109–119.
- [91] P. Braquet, B. Spinnewyn, M. Braquet, R. H. Bourgain, J. E. Taylor, A. Etienne, K. Drieu, *Blood Vessels* **1985**, *16*, 559–572.
- [92] P. Braquet, K. Drieu, A. Etienne, *Actual. Chim. Ther.* **1986**, *13*, 237–254.
- [93] H. Lemjabbar, C. Basbaum, *Nat. Med.* **2002**, *8*, 41–46.
- [94] P. Braquet, A. Esan, (SCRAS), **1989**, GB 2211841.
- [95] E. J. Corey, A. V. Gavai, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6959–6962.
- [96] E. B. Villhauer, R. C. Anderson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1186–1189.
- [97] P. U. Park, S. Pyo, S. K. Lee, J. H. Sung, W. J. Kwak, H. K. Park, Y. B. Cho, G. H. Ryu, T. S. Kim, **1995**, *WO 9518131*.

- [98] H. K. Park, S. K. Lee, P. U. Park, W. J. Kwan, **1993**, WO 9306107.
- [99] K. Strømgaard, D. R. Saito, H. Shindou, S. Ishii, T. Shimizu, K. Nakanishi, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4038–4046.
- [100] S. B. Vogensen, K. Strømgaard, H. Shindou, S. Jaracz, M. Suehiro, S. Ishii, T. Shimizu, K. Nakanishi, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 601–608.
- [101] E. L. Kondratskaya, O. A. Krishtal, *Neurophysiology* **2002**, *34*, 155–157.
- [102] E. L. Kondratskaya, P. V. Lishko, S. S. Chatterjee, O. A. Krishtal, *Neurochem. Int.* **2002**, *40*, 647–653.
- [103] H. Amri, S. O. Ogwuegbu, N. Boujrad, K. Drieu, V. Papadopoulos, *Endocrinology* **1996**, *137*, 5707–5718.
- [104] H. Amri, K. Drieu, V. Papadopoulos, *Endocrinology* **1997**, *138*, 5415–5426.
- [105] K. Drieu, (SCRAS), **2001**, US 6274621.
- [106] H. Amri, K. Drieu, V. Papadopoulos, *Cell. Mol. Biol.* **2002**, *48*, 633–640.
- [107] H. Amri, K. Drieu, V. Papadopoulos, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 717–729.
- [108] K. M. MacLennan, C. L. Darlington, P. F. Smith, *Progress in Neurobiology* **2002**, *67*, 235–257.
- [109] S. Pietri, E. Maurelli, K. Drieu, M. Culcasi, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **1997**, *29*, 733–742.
- [110] J. H. M. Prehn, J. Krieglstein, *J. Neurosci. Res.* **1993**, *34*, 179–188.
- [111] N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.
- [112] T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000–1045.
- [113] K. E. Wilzbach, L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2066–2067.
- [114] D. Bryce-Smith, A. Gilbert, B. H. Orger, *Chem. Commun. (London)* **1966**, 512–514.
- [115] J. Cornelisse, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 615–669.
- [116] U. Streit, C. G. Bochet, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 525–542.
- [117] D. Bryce-Smith, B. Foulger, J. Forrester, A. Gilbert, B. H. Orger, H. M. Tyrrell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 55–71.
- [118] P. de Vaal, E. M. Osselton, E. S. Krijnen, G. Lodder, J. Cornelisse, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 407–411.
- [119] K. N. Houk, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1633–1650.
- [120] H. Morrison, W. I. Ferree, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 268–269.
- [121] D. Chappell, A. T. Russell, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4409–4430.
- [122] A. Gilbert, G. N. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 229–230.
- [123] C. Baralotto, M. Chanon, M. Julliard, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3576–3577.
- [124] P. A. Wender, T. W. Von Geldern, B. H. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4858–4860.

- [125] P. A. Wender, J. J. Howbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 688–690.
- [126] T. Gaich, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 452–453.
- [127] T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 272–275.
- [128] G. Ciamician, P. Silber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1928–1935.
- [129] M. Fleck, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6189–6191.
- [130] P. Lu, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1261–1264.
- [131] P. Selig, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3509–3525.
- [132] E. Paterno, G. Chieffi, *Gazz. Chem. Ital.* **1909**, *39*, 341–361.
- [133] G. Büchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327–4331.
- [134] S. C. Freilich, K. S. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3819–3822.
- [135] S. L. Schreiber, K. Satake, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4186–4188.
- [136] S. L. Schreiber, K. Satake, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6723–6724.
- [137] V. H. Rawal, A. Eschbach, C. Dufour, S. Iwasa, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 675–678.
- [138] V. H. Rawal, C. Dufour, A. Eschbach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1797–1798.
- [139] C. R. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1854–1858.
- [140] G. A. Howie, I. K. Stamos, J. M. Cassady, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 309–313.
- [141] G. E. Keck, R. L. Giles, V. J. Cee, C. A. Wager, T. Yu, M. B. Kraft, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9675–9691.
- [142] G. Rosini, F. Laffi, E. Marotta, I. Pagani, P. Righi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2389–2391.
- [143] R. C. Hughes, C. A. Dvorak, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5545–5551.
- [144] J. A. Murphy, F. Rasheed, S. J. Roome, K. A. Scott, N. Lewis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2331–2340.
- [145] J. A. Lafontaine, D. P. Provencal, C. Gardelli, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215–4234.
- [146] P. A. Aristoff, P. D. Johnson, A. W. Harrison, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5341–5348.
- [147] V. Bernat, C. André-Barrès, M. Baltas, N. Saffon, H. Vial, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9216–9224.
- [148] P. A. Allegretti, E. M. Ferreira, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5924–5927.
- [149] C. J. Hollowood, S. Yamanoi, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1664–1675.
- [150] A.-L. Girard, R. Lhermet, C. Fressigné, M. Durandetti, J. Maddaluno, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2895–2905.
- [151] G. F. Hennion, F. P. Kupiecki, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1601–1609.
- [152] A. W. Murray, R. G. Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 132–133.

- [153] E. J. Kang, E. J. Cho, M. K. Ji, Y. E. Lee, D. M. Shin, S. Y. Choi, Y. K. Chung, J.-S. Kim, H.-J. Kim, S.-G. Lee, M. S. Lah, E. Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6321–6329.
- [154] B. Bi, K. Maurer, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17405–17407.
- [155] H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2941–2958.
- [156] A. W. J. Logan, J. S. Parker, M. S. Hallside, J. W. Burton, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2940–2943.
- [157] T. Hudlicky, J. W. Reed, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4864–4876.
- [158] Z. Goldschmidt, B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229–267.
- [159] E. J. Corey, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5574–5576.
- [160] P. A. Wender, G. B. Dreyer, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4445–4450.
- [161] H. Rahaman, M. Ueda, O. Miyata, T. Naito, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2651–2654.
- [162] P. A. Wender, J. J. Howbert, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5325–5328.
- [163] A. D. Lebsack, L. E. Overman, R. J. Valentekovich, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4851–4852.
- [164] D. R. Williams, L. A. Robinson, G. S. Amato, M. H. Osterhout, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3740–3744.
- [165] J. R. Hwu, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4432–4433.
- [166] E. Block, A. Wall, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 809–818.
- [167] E. J. Corey, C. L. Cywin, M. C. Noe, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 69–72.
- [168] W. J. Baumann, T. H. Madson, *J. Lipid Res.* **1974**, *15*, 528–529.
- [169] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.
- [170] S. H. Shim, D. C. Swenson, J. B. Gloer, P. F. Dowd, D. T. Wicklow, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1225–1228.
- [171] S. H. Shim, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1601–1605.
- [172] M. Rosenberger, P. J. McDougal, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2134–2136.
- [173] A. Schulé, H. Liang, J.-P. Vors, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1587–1597.
- [174] Y. Kita, A. Furukawa, J. Futamura, K. Ueda, Y. Sawama, H. Hamamoto, H. Fujioka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8779–8786.
- [175] K. P. Cole, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4843–4846.
- [176] A. K. Cheung, R. Murelli, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5712–5719.
- [177] H. Kono, K. Ito, Y. Nagai, *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 1095–1096.
- [178] J.-G. Fu, R. Ding, B.-F. Sun, G.-Q. Lin, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8374–8379.
- [179] W. R. Cantrell, H. M. L. Davies, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 723–727.
- [180] G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075–1078.
- [181] S. Gao, Y. Liu, S. Ma, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 396–403.

- [182] A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1562–1590.
- [183] M. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402–12403.
- [184] E. J. Corey, W.-g. Su, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5241–5244.
- [185] P. D. Bartlett, L. J. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 543–546.
- [186] H.-P. Hsieh, A.-C. Chen, N. R. Villarante, G. J. Chuang, C.-C. Liao, *RSC Advances* **2013**, *3*, 1165–1178.
- [187] W. L. Collier, R. S. Macomber, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1367–1369.
- [188] E. V. Dehmlow, M. Lissel, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1653–1658.
- [189] S. Belot, A. Quintard, N. Krause, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 667–695.
- [190] D. Das, R. Kant, T. K. Chakraborty, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2618–2621.
- [191] *Org. Synth.* **1956**, *36*, 25.
- [192] A. Suárez, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3580–3582.
- [193] V. Pace, G. Verniest, J.-V. Sinisterra, A. R. Alcántara, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5760–5763.
- [194] D. Marcoux, A. B. Charette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155–10158.
- [195] E. Vanotti, R. Amici, A. Bargiotti, J. Berthelsen, R. Bosotti, A. Ciavolella, A. Cirila, C. Cristiani, R. D'Alessio, B. Forte, A. Isacchi, K. Martina, M. Menichincheri, A. Molinari, A. Montagnoli, P. Orsini, A. Pillan, F. Roletto, A. Scolaro, M. Tibolla, B. Valsasina, M. Varasi, D. Volpi, C. Santocanale, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 487–501.
- [196] L. Schmieder-van de Vondervoort, S. Bouttemy, J. M. Padrón, J. L. Bras, J. Muzart, P. L. Alsters, *Synlett* **2002**, 243–246.
- [197] S. Chang, M. Lee, D. Y. Jung, E. J. Yoo, S. H. Cho, S. K. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12366–12367.
- [198] H. Y. Choi, D. Y. Chi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 411–414.
- [199] G. Zhu, E.-i. Negishi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 311–318.
- [200] K. Endo, T. Hatakeyama, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5264–5271.
- [201] W. Fan, W. Li, X. Ma, X. Tao, X. Li, Y. Yao, X. Xie, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9444–9451.
- [202] D. J. Miller, F. Yu, D. W. Knight, R. K. Allemann, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 962–975.
- [203] Y. S. Tran, O. Kwon, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4289–4291.
- [204] L. Rout, A. M. Harned, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12926–12928.
- [205] J.-L. Gras, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2955–2958.
- [206] C. Adams, Q.-Y. Hu, L. W. McQuire, J. Papillon, WO2009/156462 A2, **2009**.
- [207] A. Bugarin, K. D. Jones, B. T. Connell, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2010**, *46*, 1715–1717.

- [208] D. Craig, M. W. Pennington, P. Warner, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13495–13512.
- [209] I. Felker, G. Pupo, P. Kraft, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1960–1964.
- [210] S. F. Yip, H. Y. Cheung, Z. Zhou, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3469–3472.
- [211] E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 269–272.
- [212] C. Alvarez-Ibarra, M. L. Quiroga-Feijoo, E. Toledano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 679–690.
- [213] X. Xie, G. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4693–4695.
- [214] M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557–12565.
- [215] C. Amatore, M. A. Oturan, J. Pinson, J. M. Saveant, A. Thiebault, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3451–3459.
- [216] C. Rodríguez, À. Vázquez, N. S. Nudelman, *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2008**, 140–151.
- [217] Y.-C. Chung, D. Janmanchi, H.-L. Wu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2766–2769.
- [218] X. Du, M. Suguro, K. Hirabayashi, A. Mori, T. Nishikata, N. Hagiwara, K. Kawata, T. Okeda, H. F. Wang, K. Fugami, M. Kosugi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3313–3316.
- [219] I. S. Young, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465–1469.
- [220] M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130–4133.
- [221] C. Gürtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107–3112.
- [222] W.-L. Duan, Y. Imazaki, R. Shintani, T. Hayashi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8529–8536.
- [223] ██████████ Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Bachelorarbeit, **2015**.
- [224] F. K. Sheffy, J. P. Godschalx, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4833–4840.
- [225] J. T. Pinhey, E. G. Roche, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2415–2421.
- [226] G. D. Diana, A. M. Treasurywala, T. R. Bailey, R. C. Oglesby, D. C. Pevear, F. J. Dutko, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1306–1311.
- [227] D. N. Garad, S. D. Tanpure, S. B. Mhaske, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1008–1016.
- [228] X. Wu, P. Öhrngren, A. A. Joshi, A. Trejos, M. Persson, R. K. Arvela, H. Wallberg, L. Vrang, Å. Rosenquist, B. B. Samuelsson, J. Unge, M. Larhed, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2724–2736.
- [229] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [230] J. R. Falck, A. He, H. Fukui, H. Tsutsui, A. Radha, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527–4529.
- [231] S. Raghavan, V. Sudheer Babu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8487–8494.
- [232] Y. Yamamoto, Z. Kanda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3436–3438.

- [233] C. D. Reeve, D. H. G. Crout, K. Cooper, M. J. Fray, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 785–794.
- [234] G. Solladié, A. Almario, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 559–576.
- [235] T. Sato, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2700–2705.
- [236] A. W. Murray, R. G. Reid, *Synthesis* **1985**, *1985*, 35–38.
- [237] L. F. Basil, H. Nakano, R. Frutos, M. Kopach, A. I. Meyers, *Synthesis* **2002**, 2064–2074.
- [238] P. Das, J. McNulty, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3587–3591.
- [239] F. Straus, H. Heinze, *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *493*, 191–217.
- [240] C. Rochin, O. Babot, J. Dunoguès, F. Duboudin, *Synthesis* **1986**, 228–229.
- [241] C. Karakus, L. H. Fischer, S. Schmeding, J. Hummel, N. Risch, M. Schaferling, E. Holder, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9623–9632.
- [242] N. T. Barczak, E. R. Jarvo, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12912–12916.
- [243] T. Hoshikawa, K. Tanji, J.-i. Matsuo, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 548–553.
- [244] M. J. Mphahlele, T. A. Modro, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8236–8240.
- [245] J. Suffert, B. Salem, P. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12107–12108.
- [246] G. T. Giuffredi, S. Purser, M. Sawicki, A. L. Thompson, V. Gouverneur, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 910–920.
- [247] R. A. Aitken, J. I. Atherton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1281–1284.
- [248] A. Michael, N. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 999–1004.
- [249] S. A. Moore, D. E. G. Shuker, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, 855–858.
- [250] J. Chen, X.-G. Fu, L. Zhou, J.-T. Zhang, X.-L. Qi, X.-P. Cao, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4149–4157.
- [251] L. Crombie, P. A. Jenkins, D. A. Mitchard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1081–1090.
- [252] S. M. Wickel, C. A. Citron, J. S. Dickschat, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2906–2913.
- [253] C. Herb, F. Dettner, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 728–739.
- [254] A. Svendsen, P. M. Boll, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4251–4258.
- [255] Y. Yasohara, N. Kizaki, J. Hasegawa, M. Wada, M. Kataoka, S. Shimizu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1713–1718.
- [256] H. F. Sneddon, M. J. Gaunt, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1147–1150.
- [257] J. Yi, X. Lu, Y.-Y. Sun, B. Xiao, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409–12413.
- [258] P. A. Chopard, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1016–1021.
- [259] R. Alan Aitken, J. M. Armstrong, M. J. Drysdale, F. C. Ross, B. M. Ryan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 593–604.

- [260] A. Bugarin, K. D. Jones, B. T. Connell, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2010**, 46, 1715–1717.
- [261] W. P. Norris, L. H. Merwin, G. S. Ostrom, R. D. Gilardi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9070–9075.
- [262] N. R. Graciani, D. S. Swanson, J. W. Kelly, *Tetrahedron* **1995**, 51, 1077–1086.
- [263] D. Brandt, V. Bellosta, J. Cossy, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5594–5597.
- [264] A. R. Katritzky, R. F. Pinzelli, R. D. Topsom, *Tetrahedron* **1972**, 28, 3449–3464.
- [265] S. Niwayama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5834–5836.
- [266] D. P. Curran, S. Geib, N. DeMello, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5681–5704.
- [267] C. W. Miller, E. S. Jönsson, C. E. Hoyle, K. Viswanathan, E. J. Valente, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 2707–2717.
- [268] *Org. Synth.* **1997**, 74, 91.
- [269] J. U. Rhee, B. I. Bliss, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1492–1493.
- [270] O. Kanno, M. Miyauchi, I. Kawamoto, *Heterocycles* **2000**, 53, 173–181.
- [271] A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C. K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7612–7624.

7. Spektrenanhang

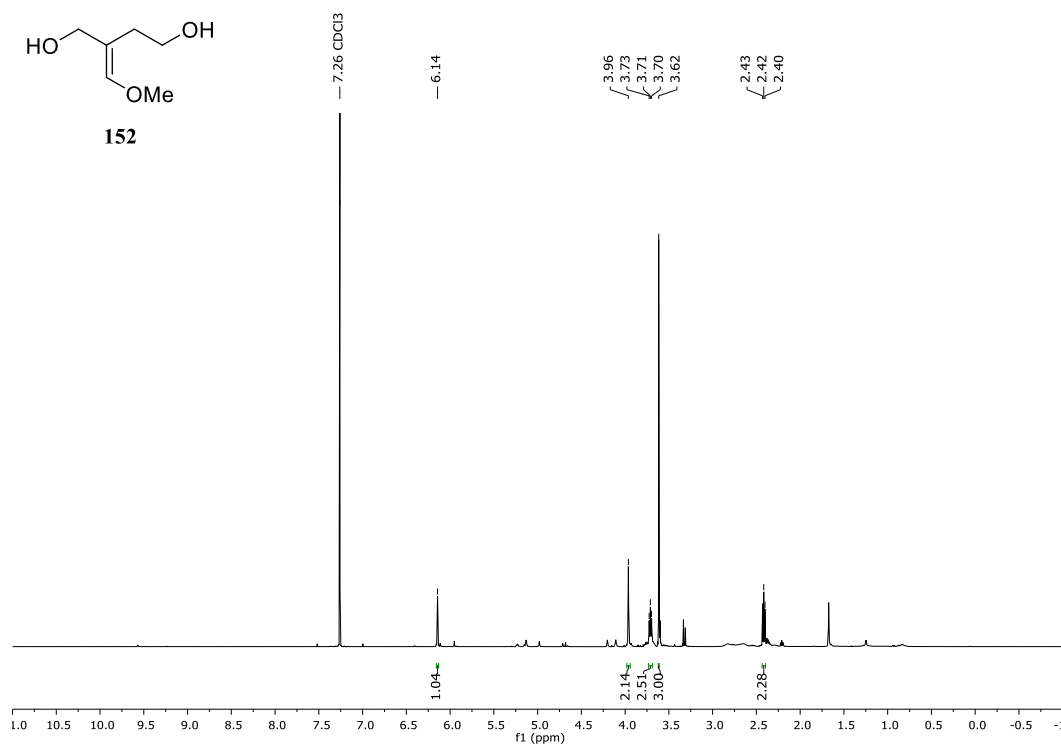


Abbildung 137: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 152.

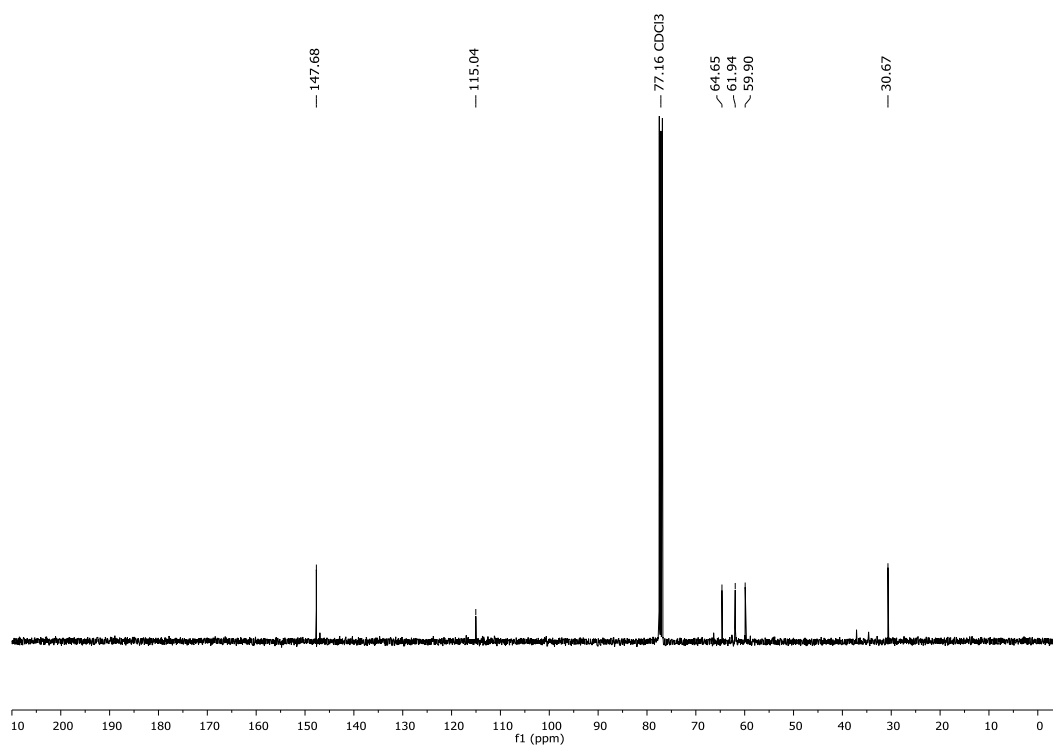
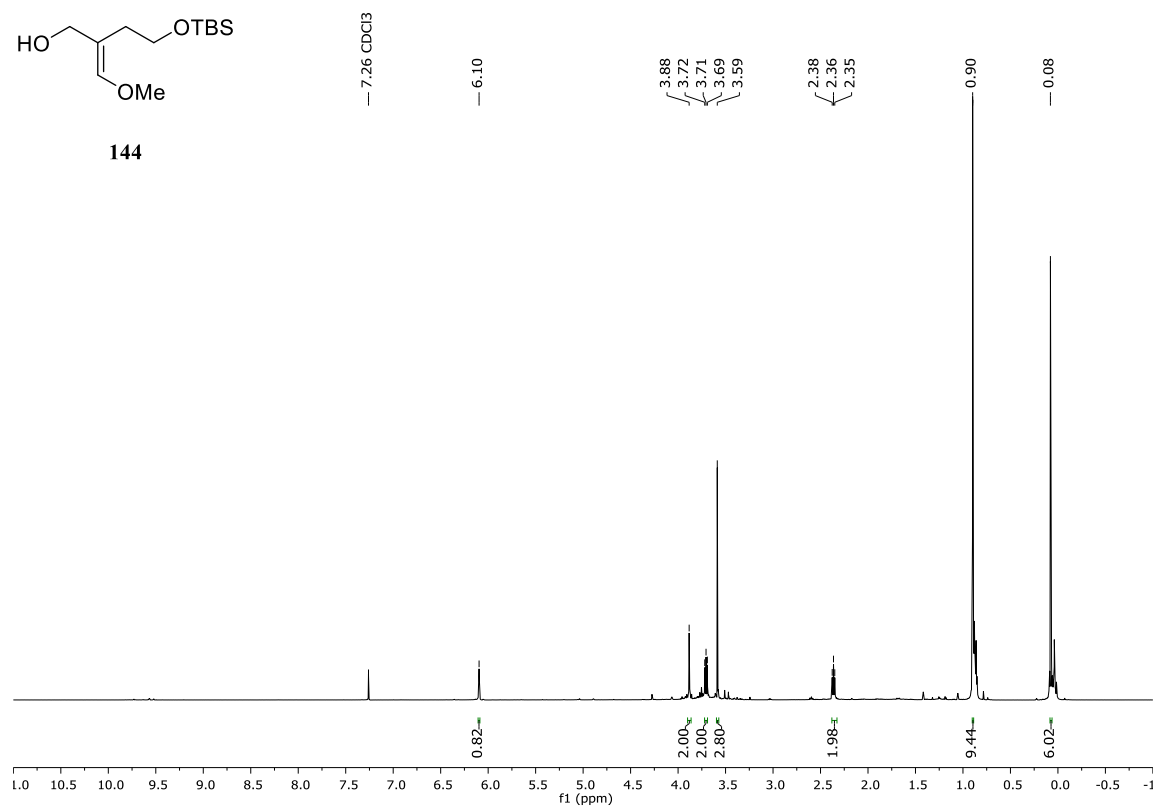
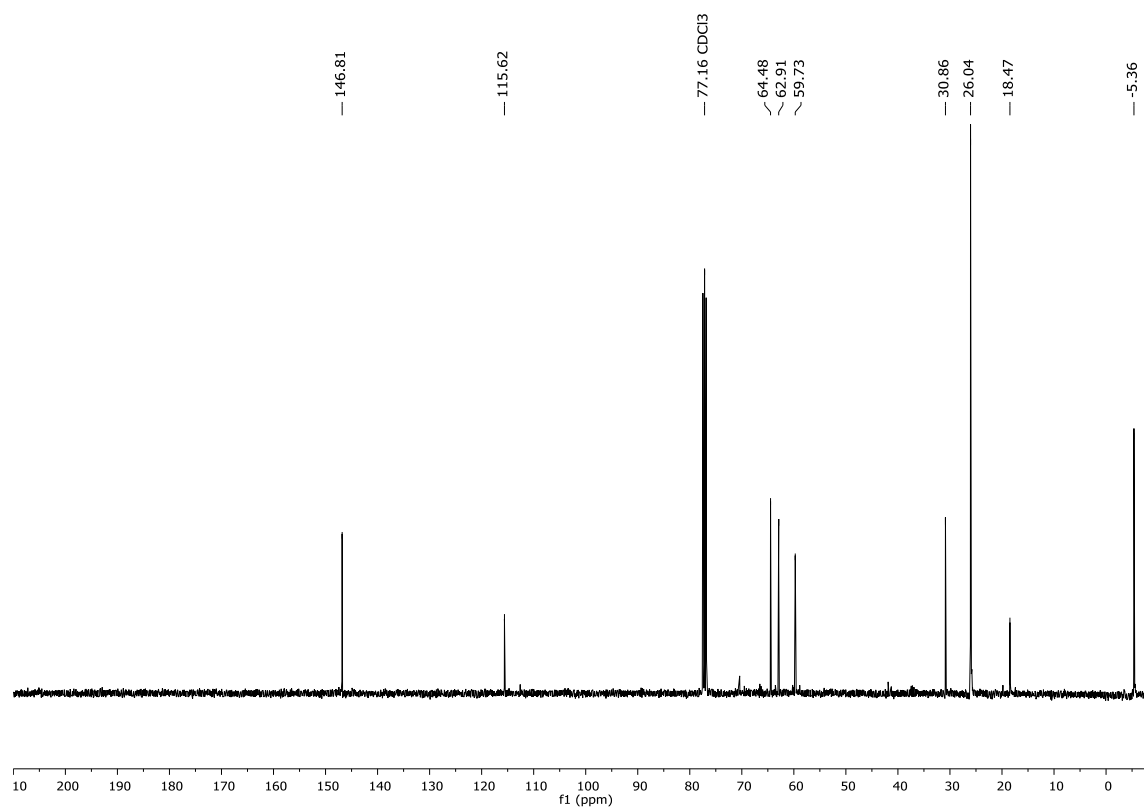
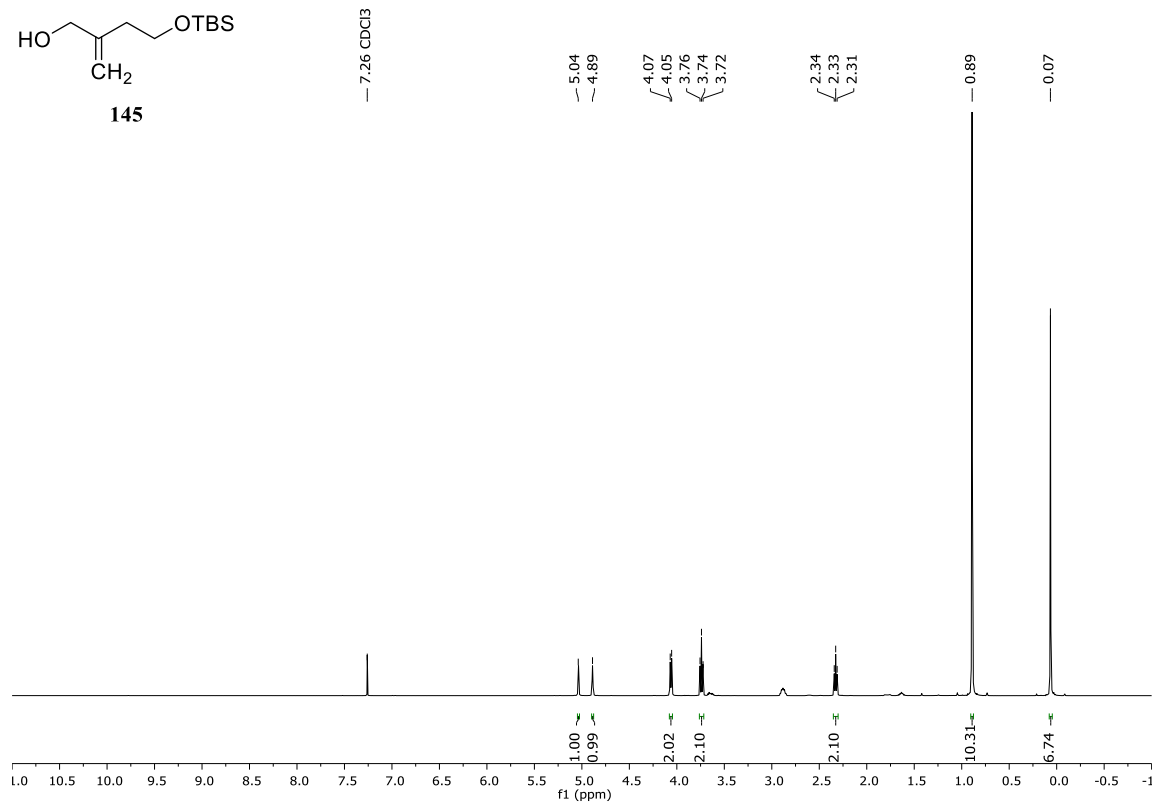
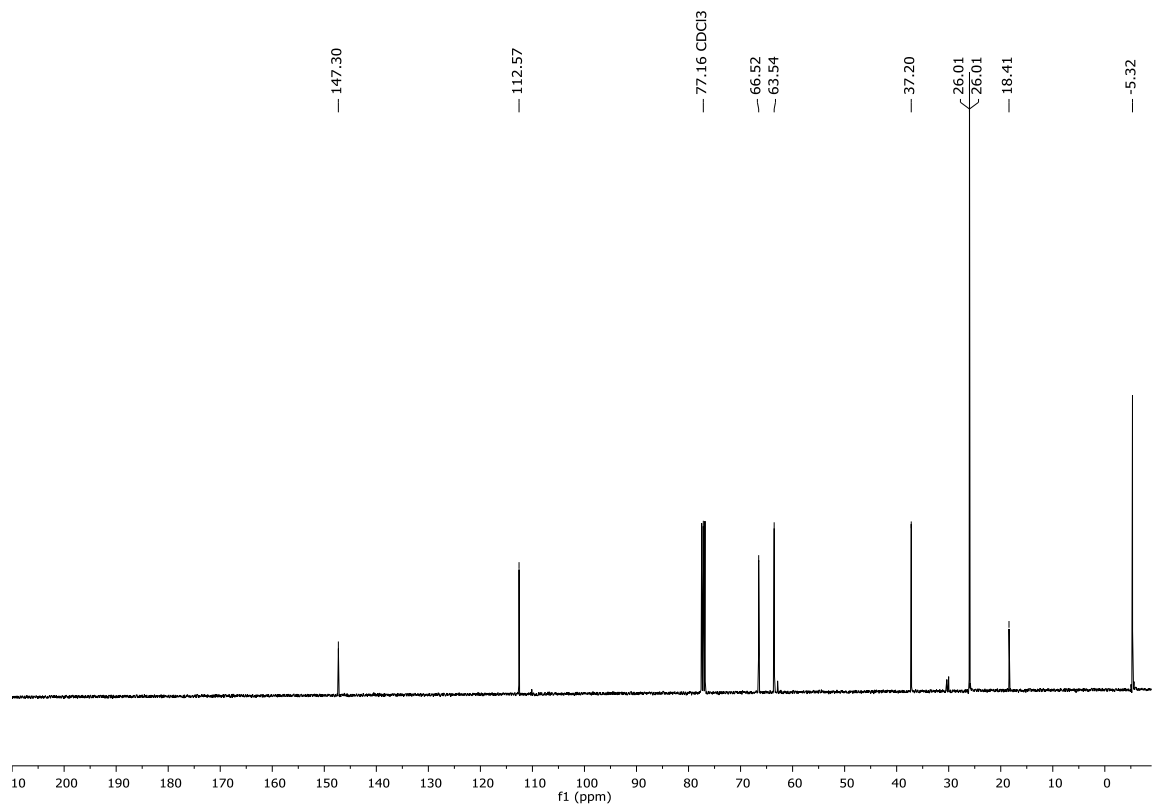


Abbildung 138: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 152.

Abbildung 139: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 144.Abbildung 140: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 144.

Abbildung 141: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 145.Abbildung 142: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 145.

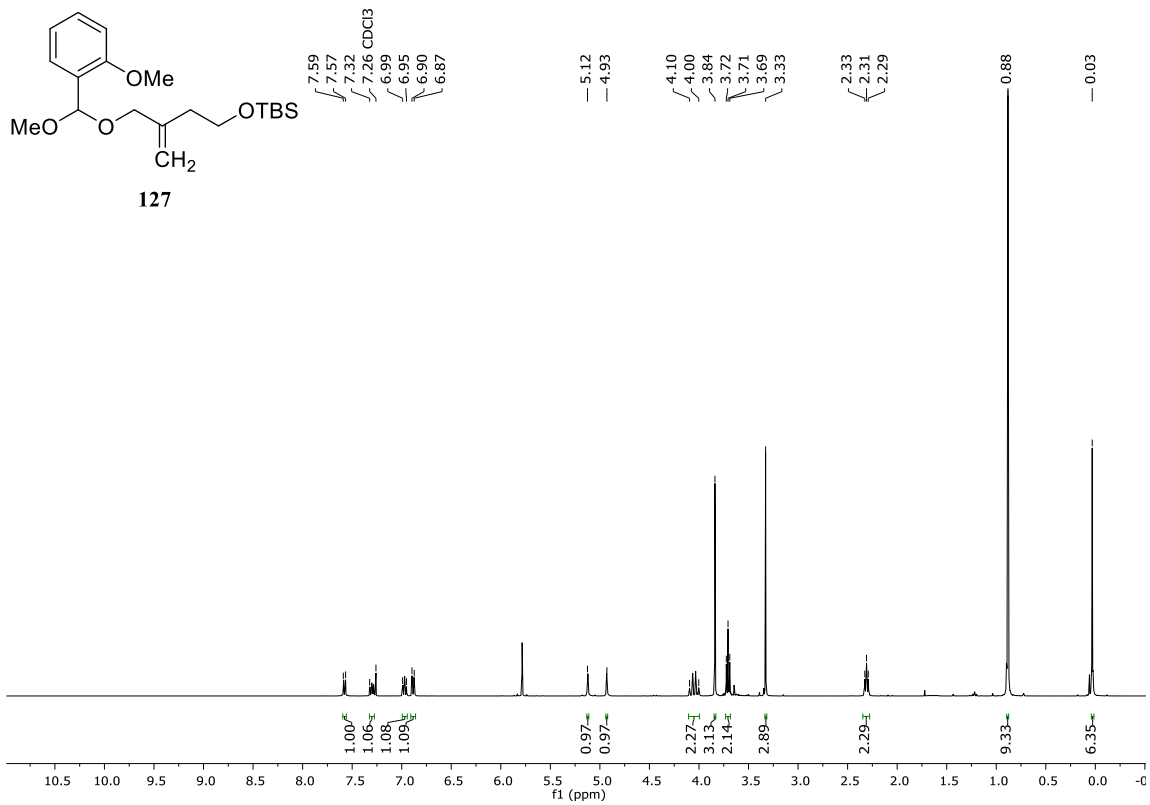


Abbildung 143: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 127.

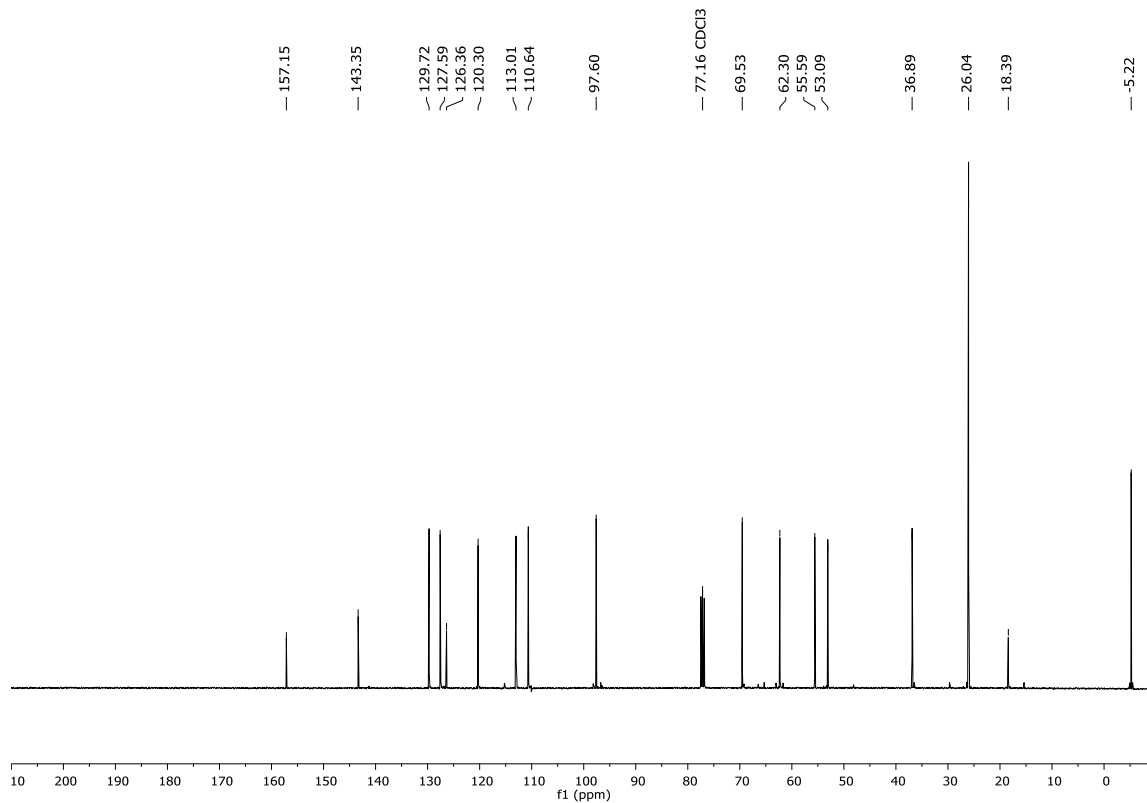
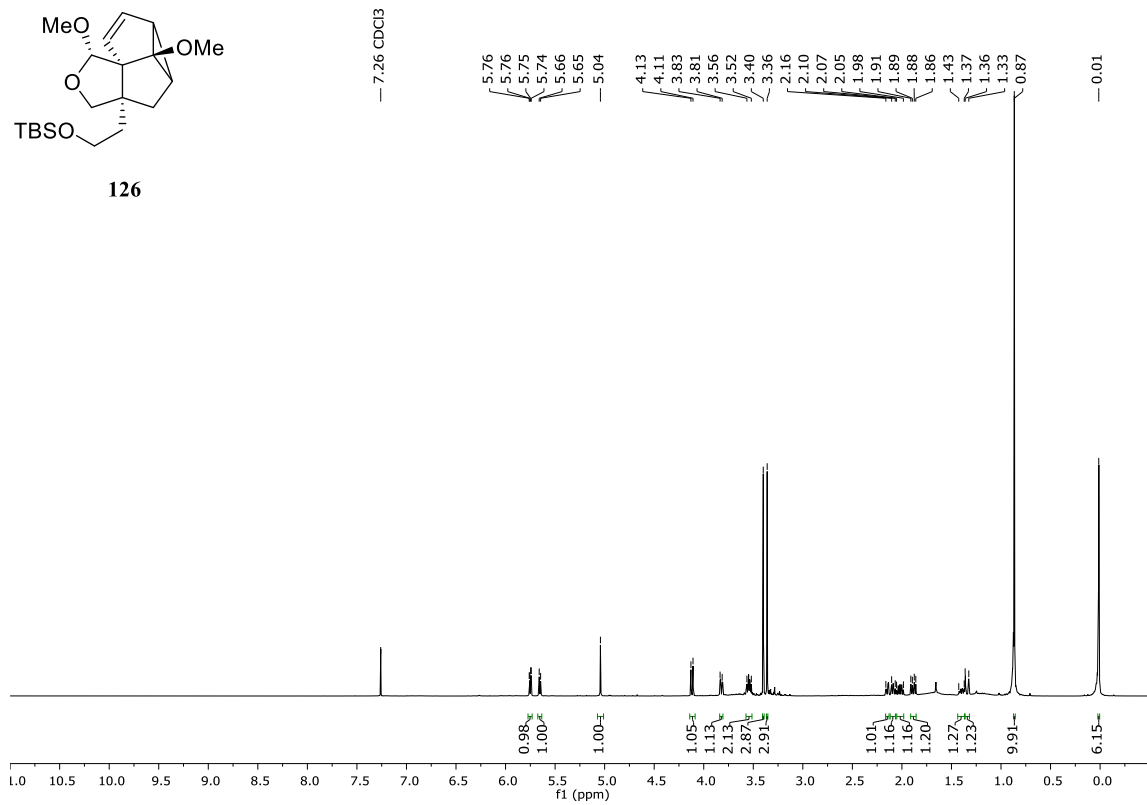
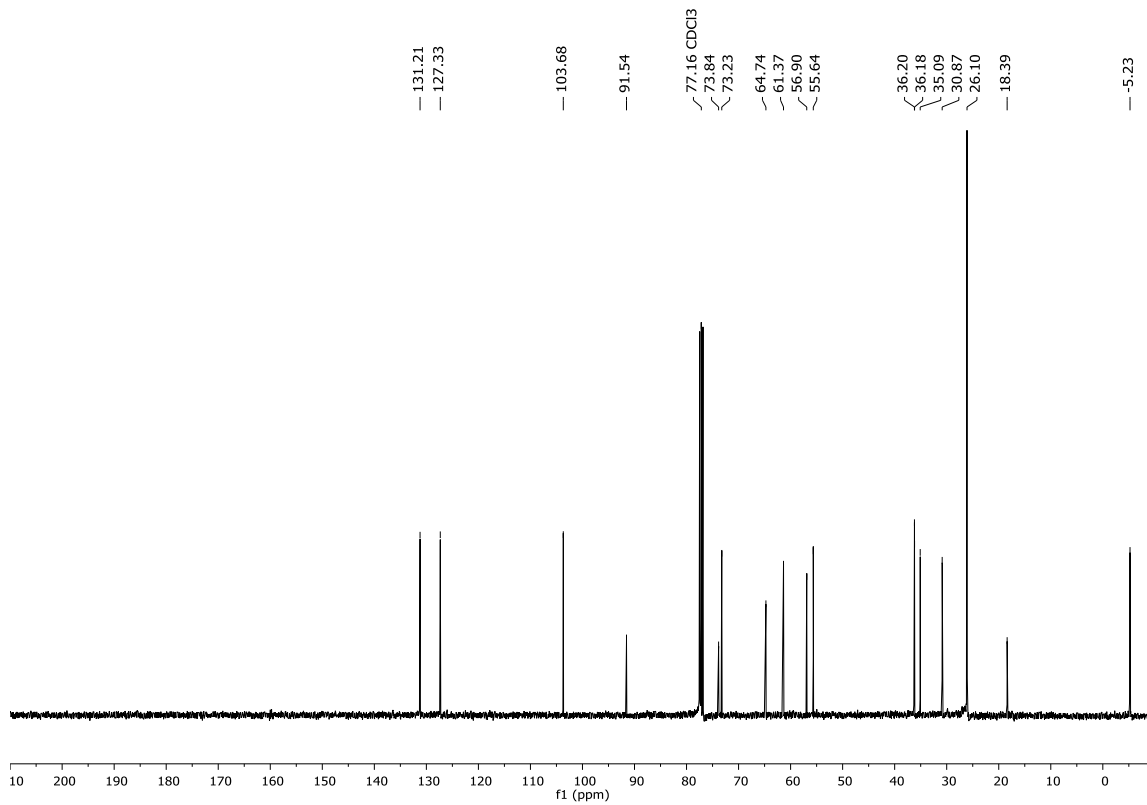
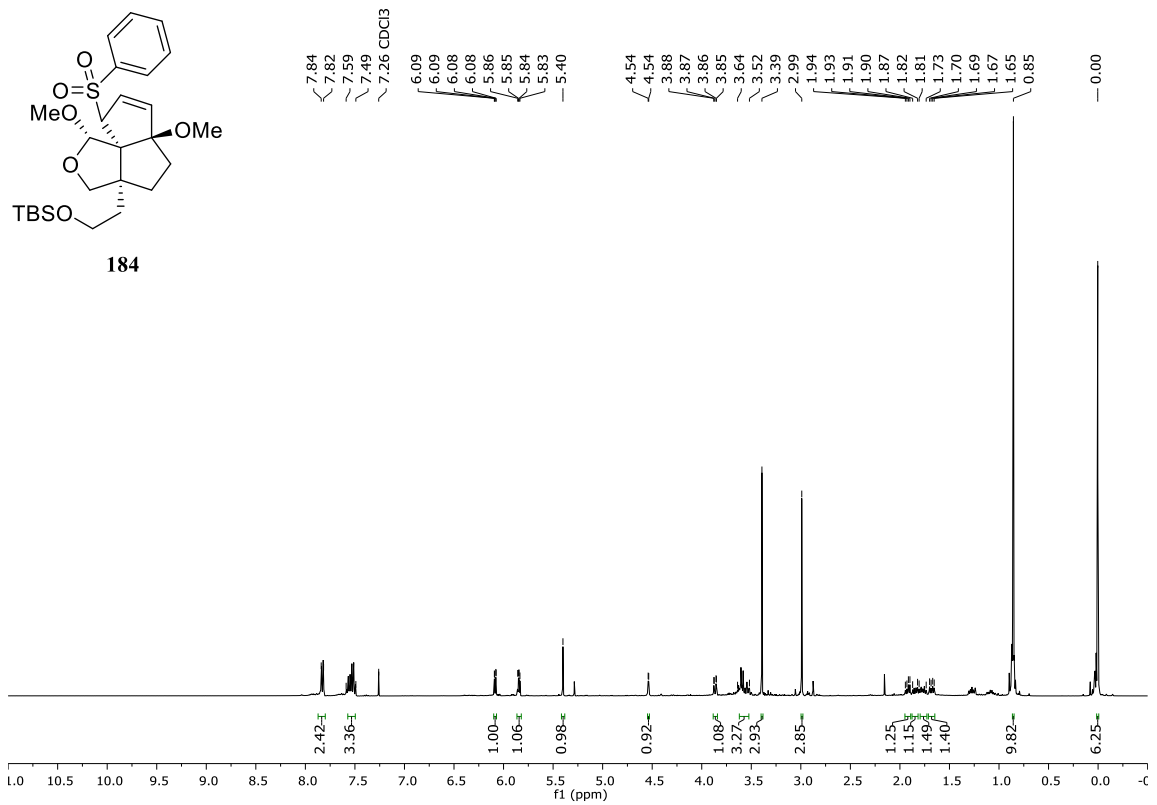
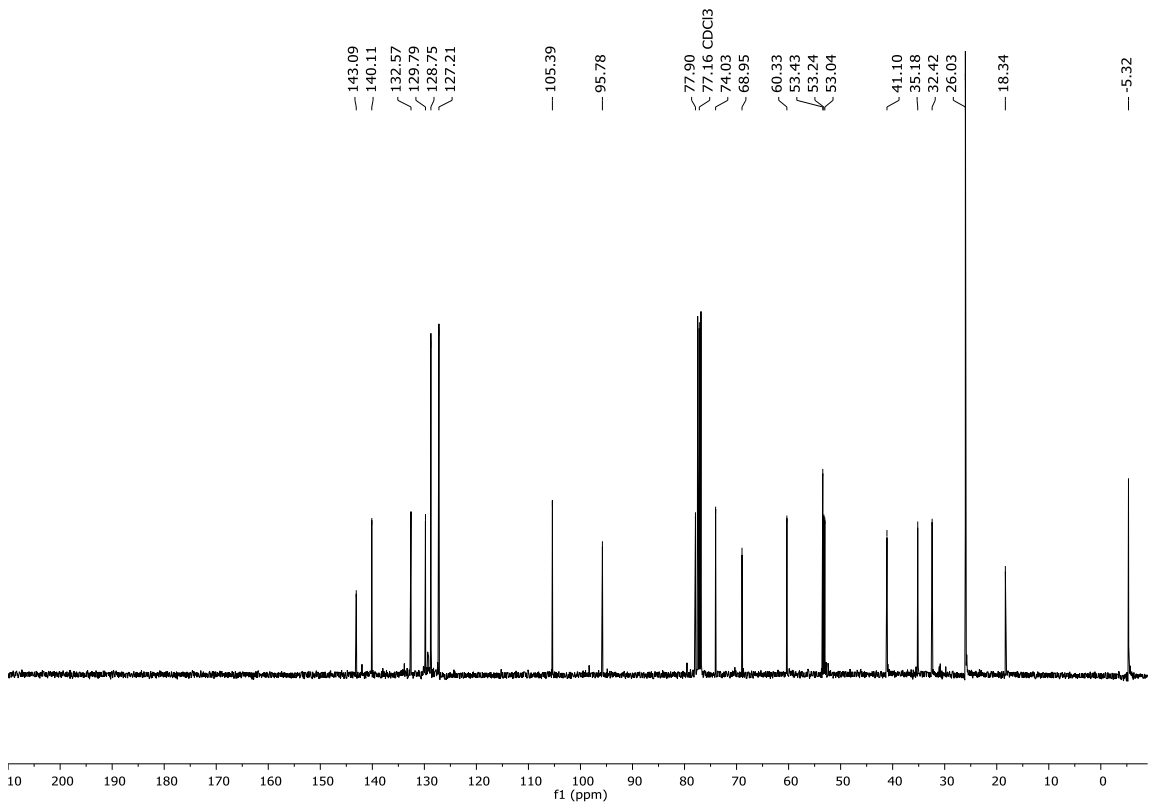
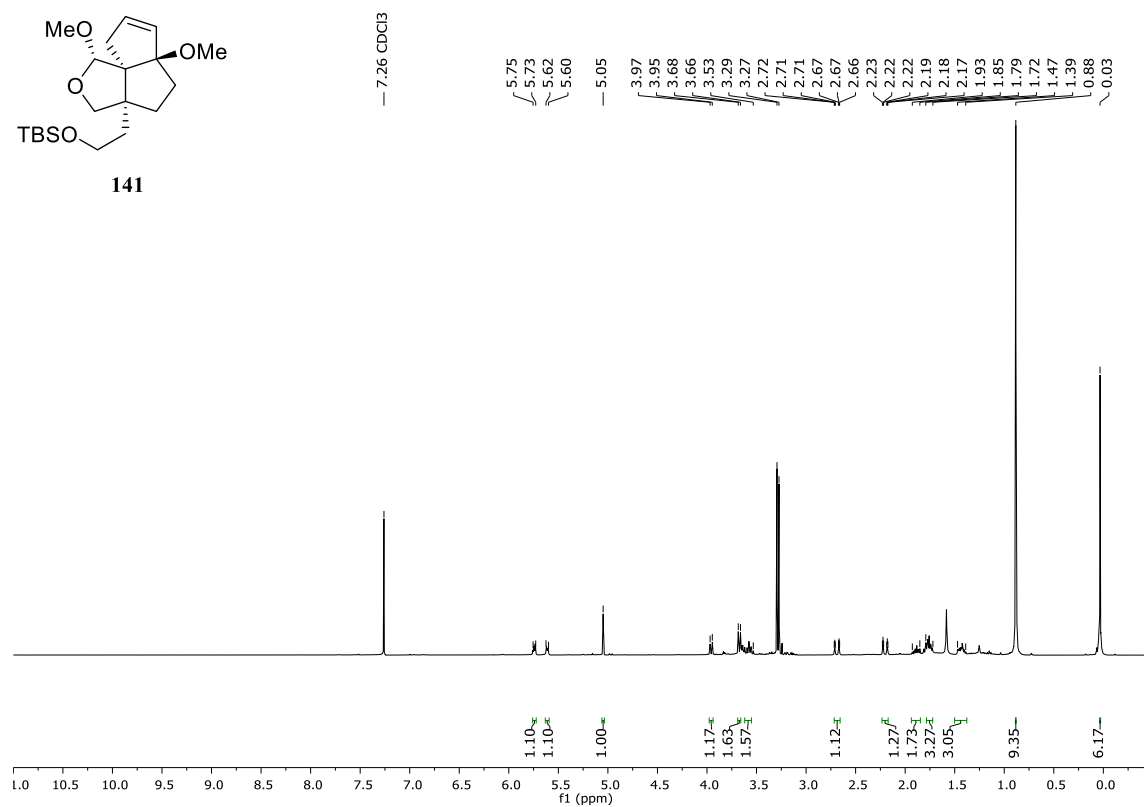
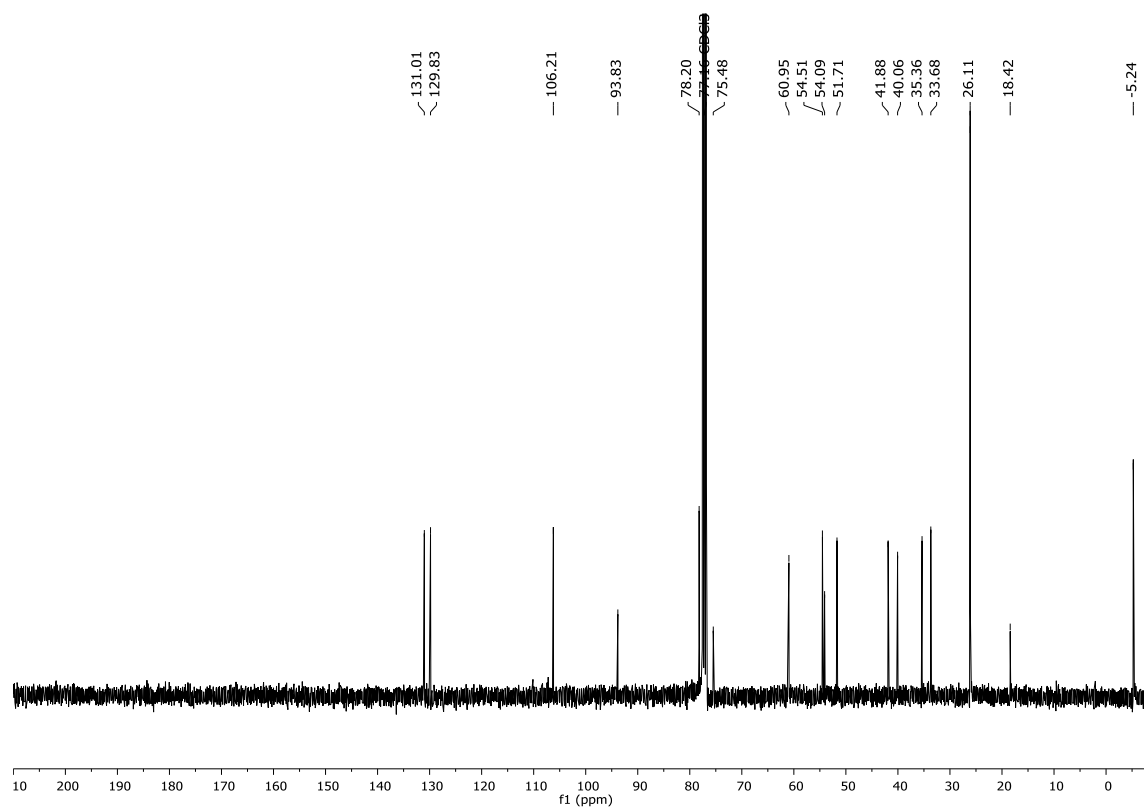
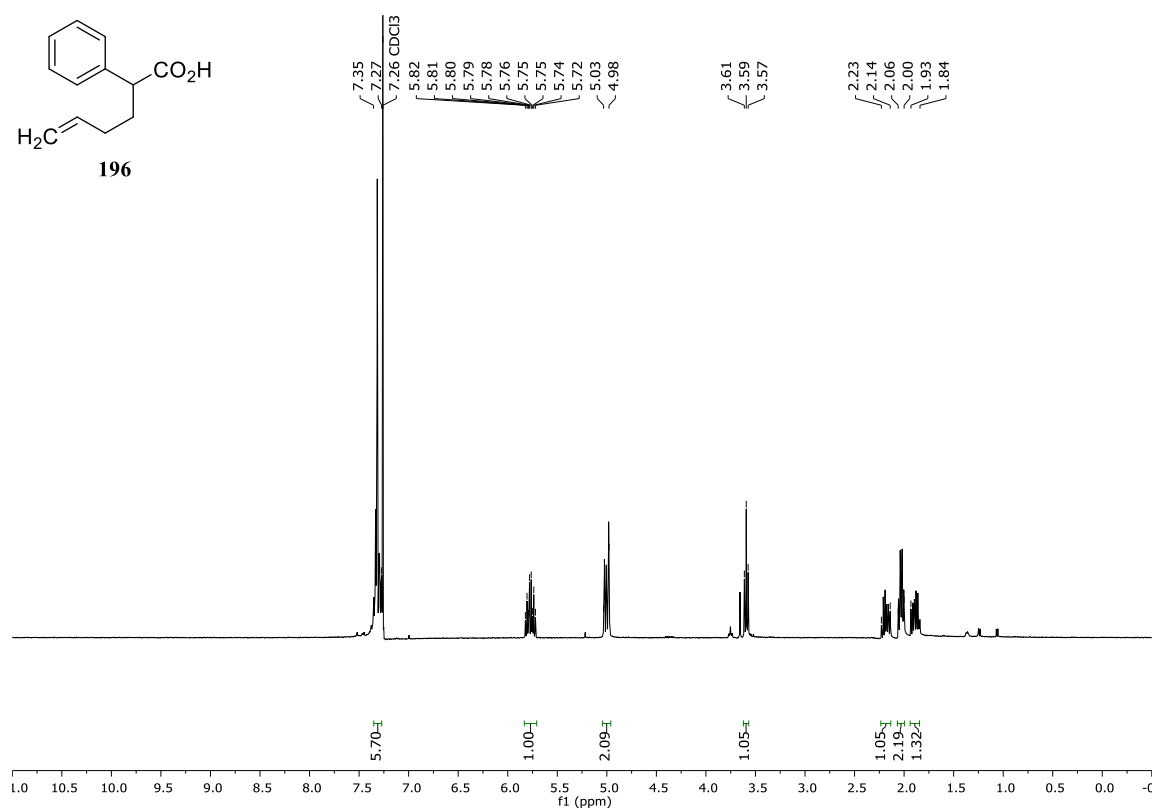
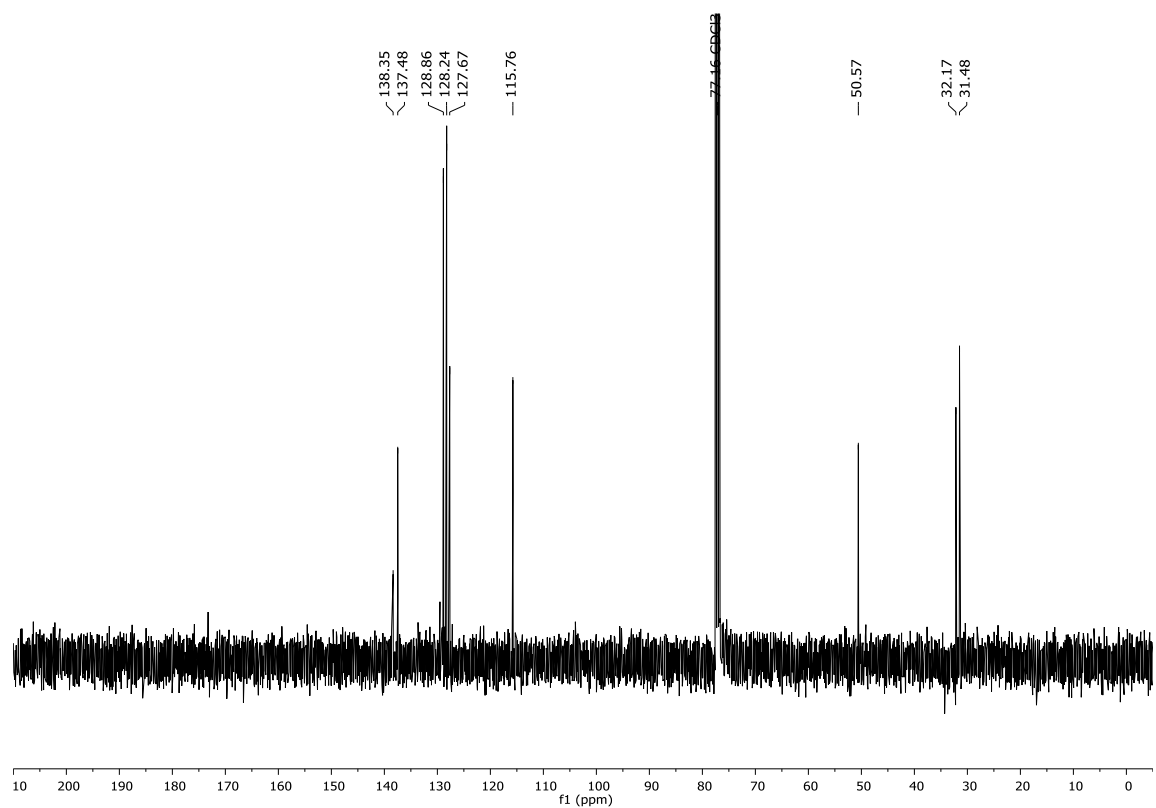


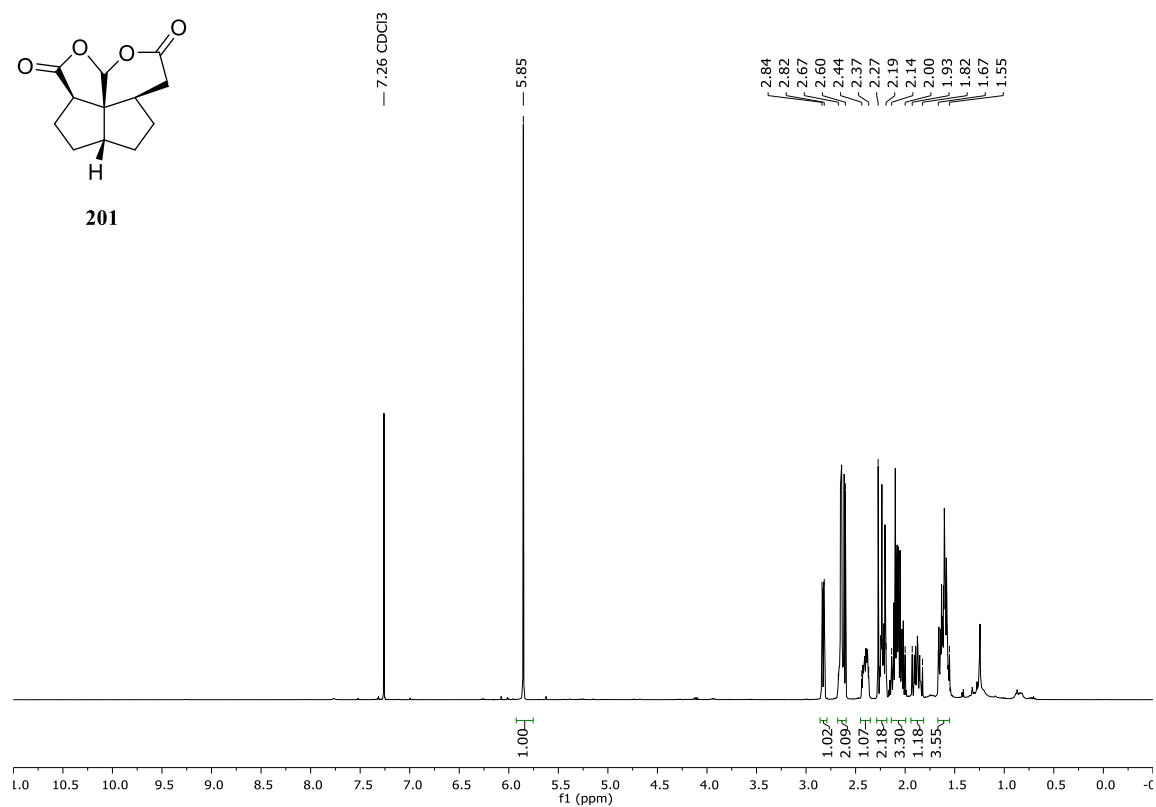
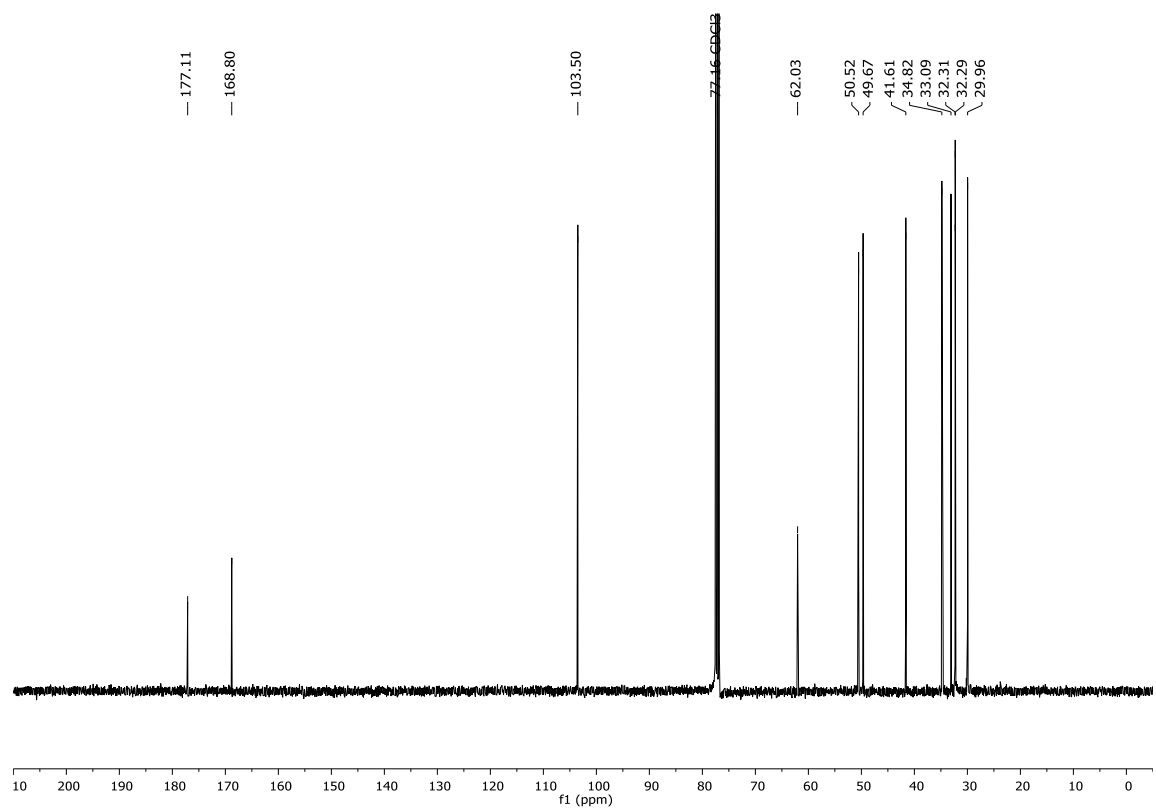
Abbildung 144: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 127.

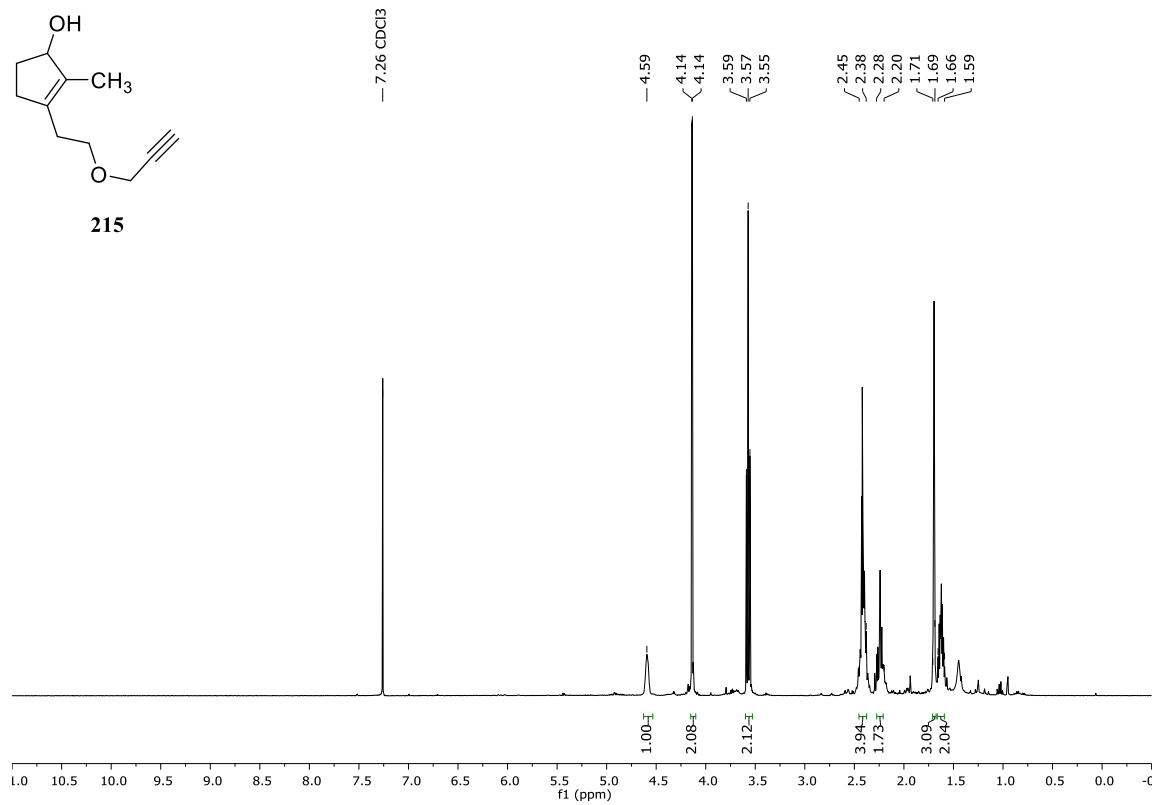
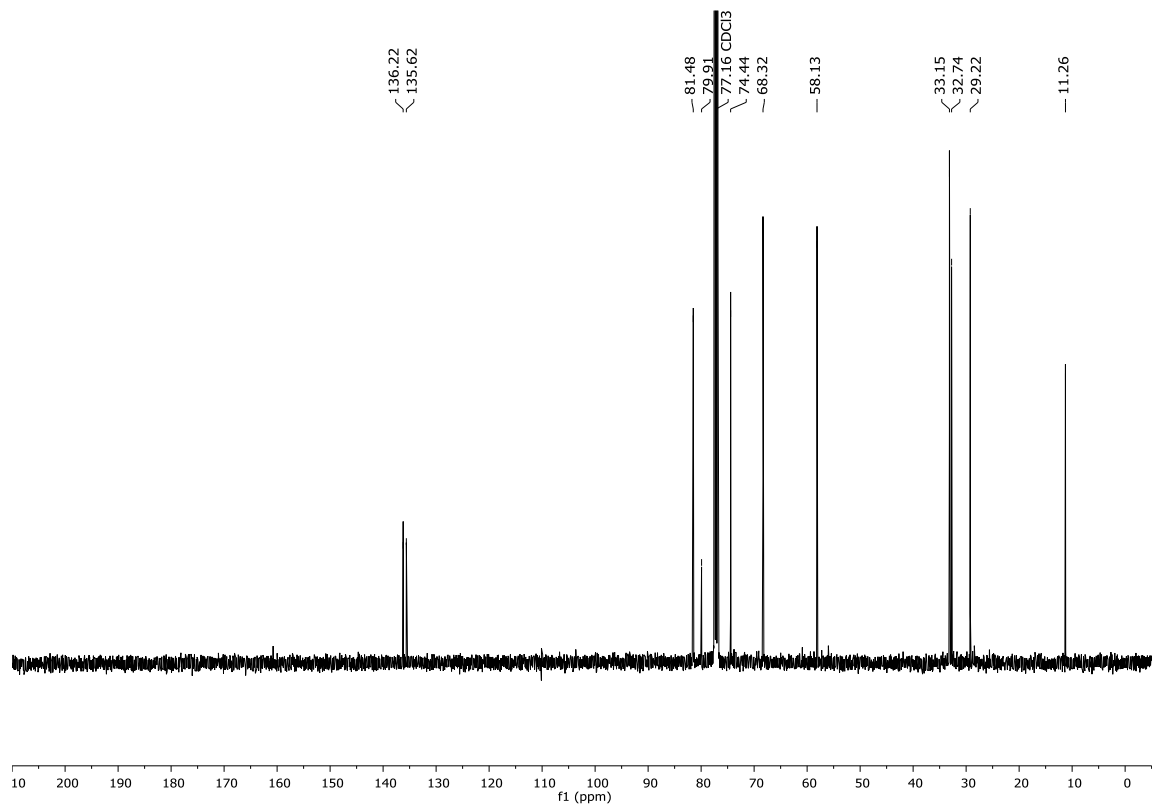
Abbildung 145: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von 126.Abbildung 146: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von 126.

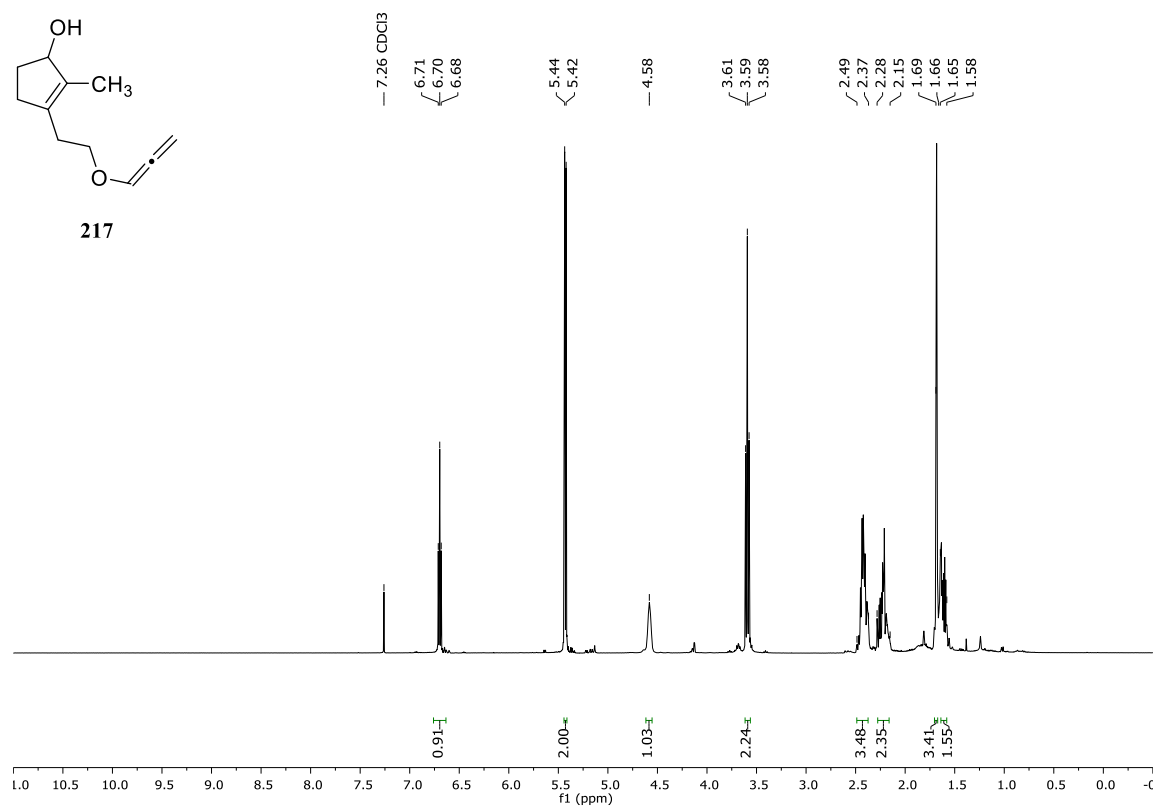
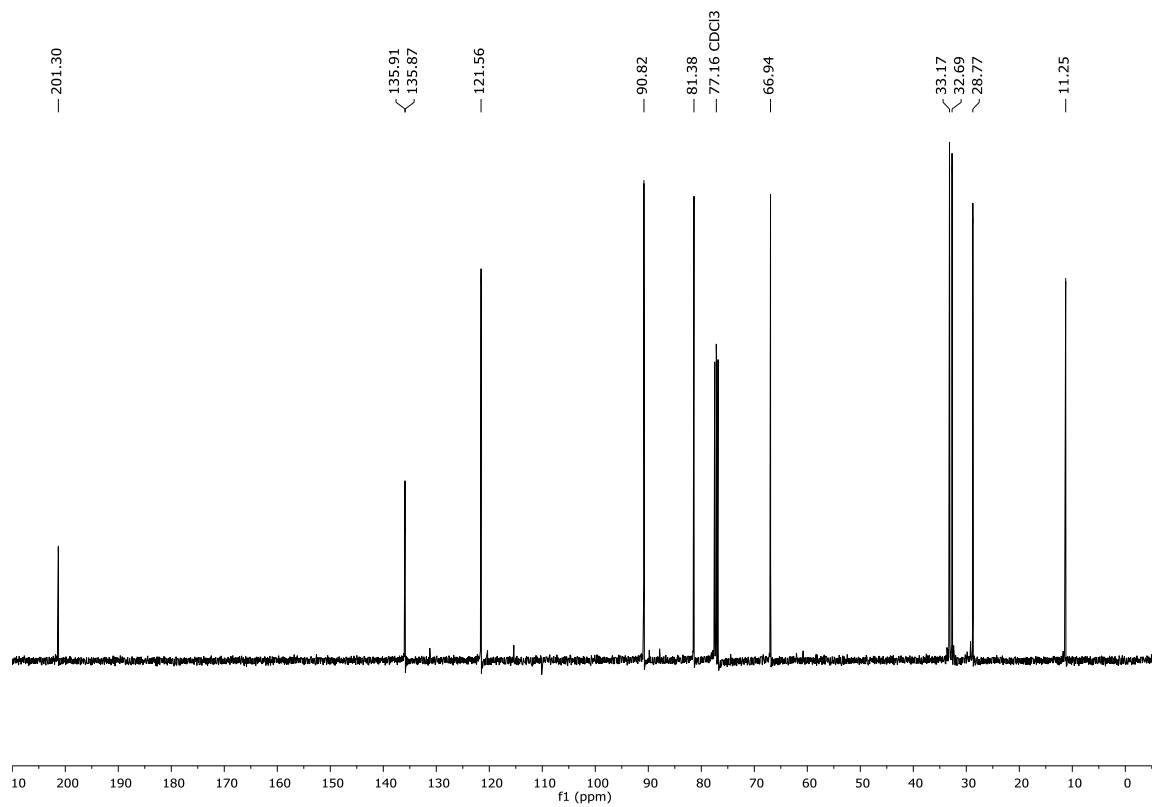
Abbildung 149: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von 184.Abbildung 150: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von 184.

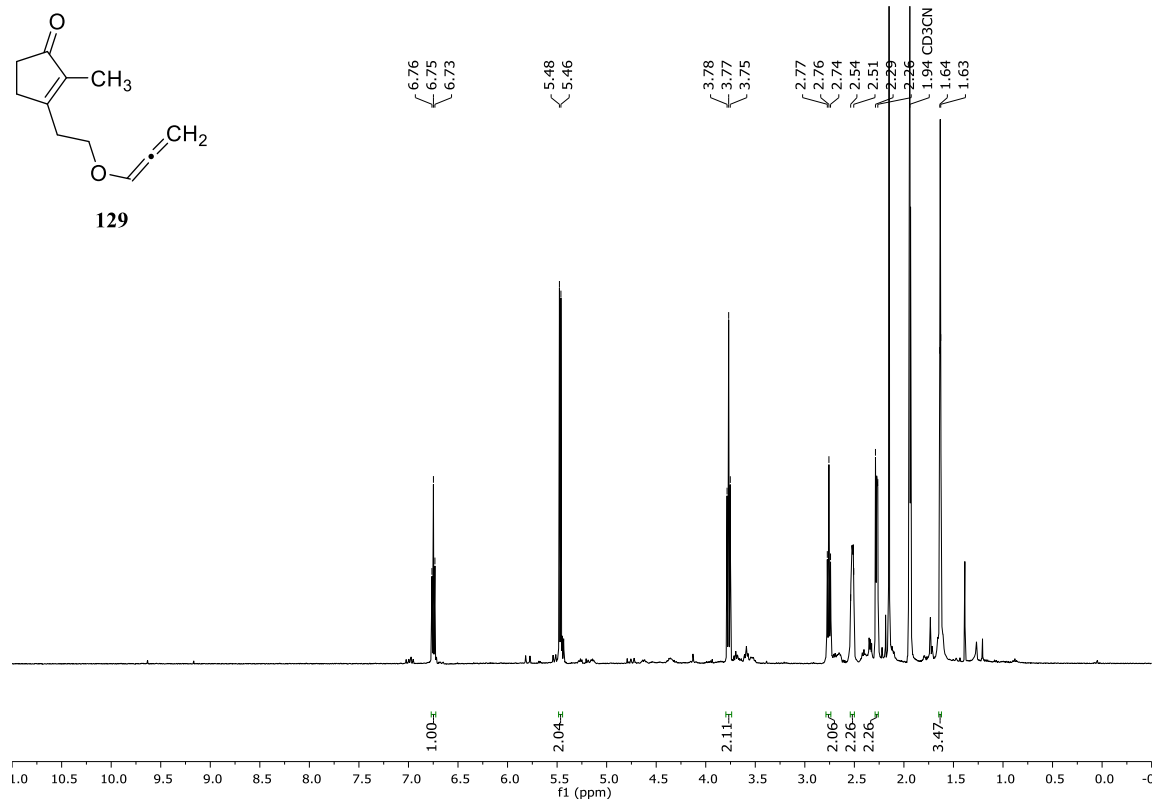
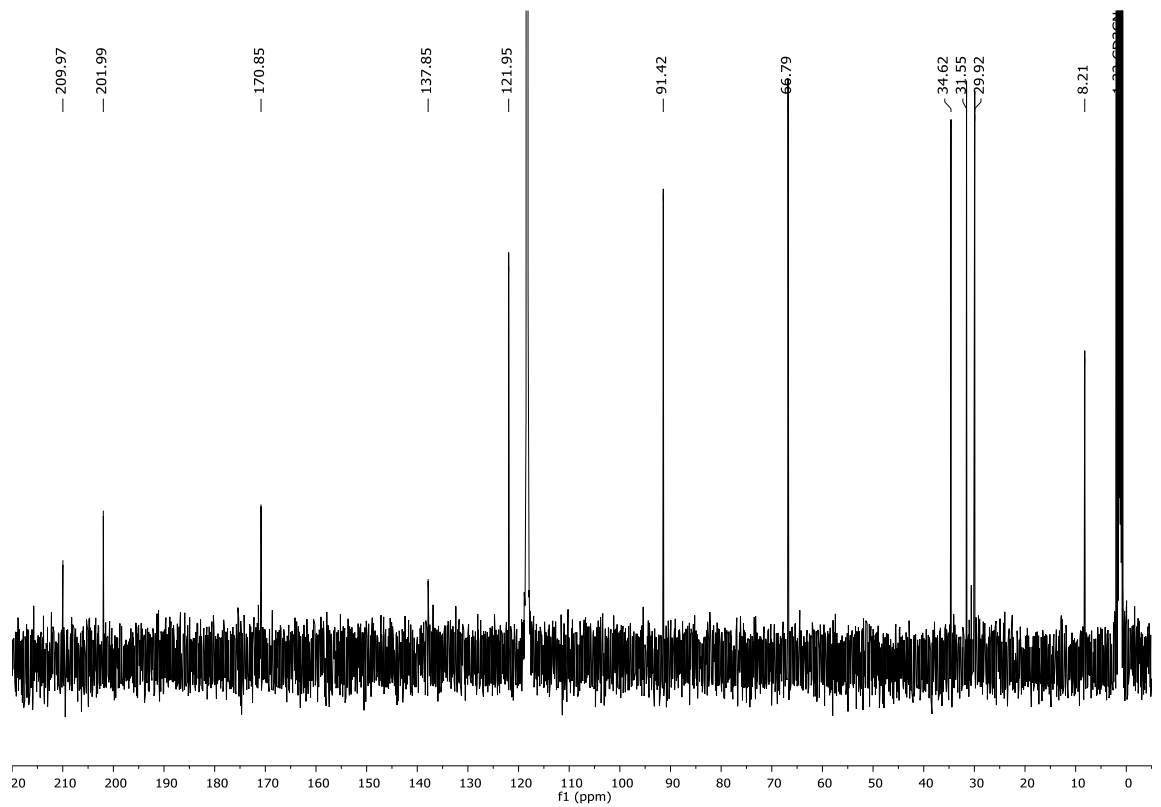
Abbildung 151: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 141.Abbildung 152: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 141.

Abbildung 155: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 196.Abbildung 156: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 196.

Abbildung 159: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 201.Abbildung 160: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 201.

Abbildung 161: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 215.Abbildung 162: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 215.

Abbildung 163: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 217.Abbildung 164: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 217.

Abbildung 165: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CD₃CN) von 129.Abbildung 166: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CD₃CN) von 129.

7. SPEKTRENANHANG

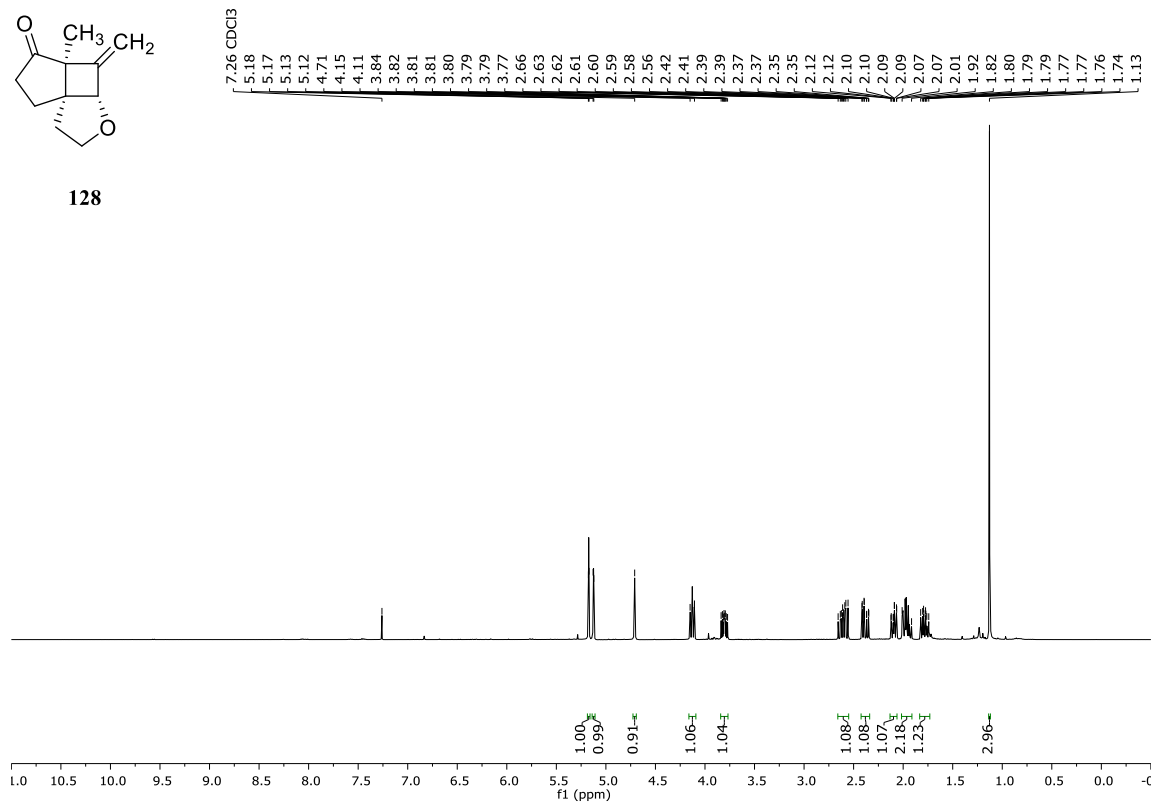


Abbildung 167: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 128.

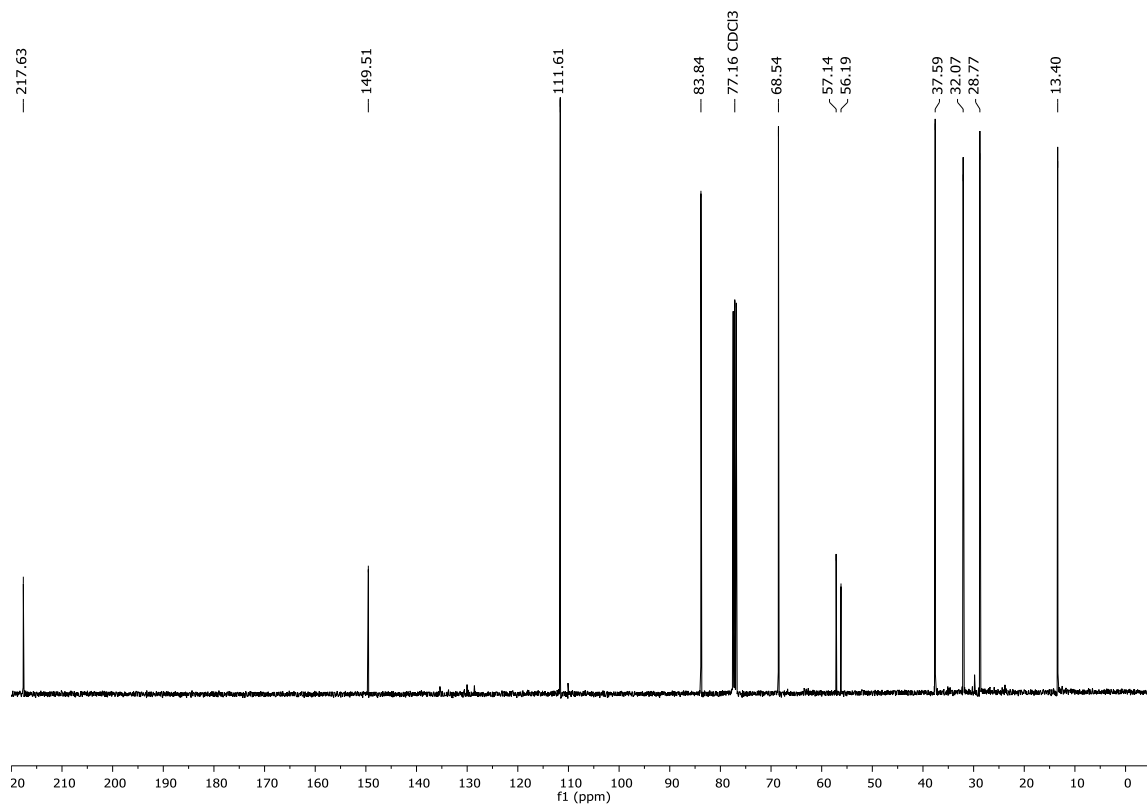
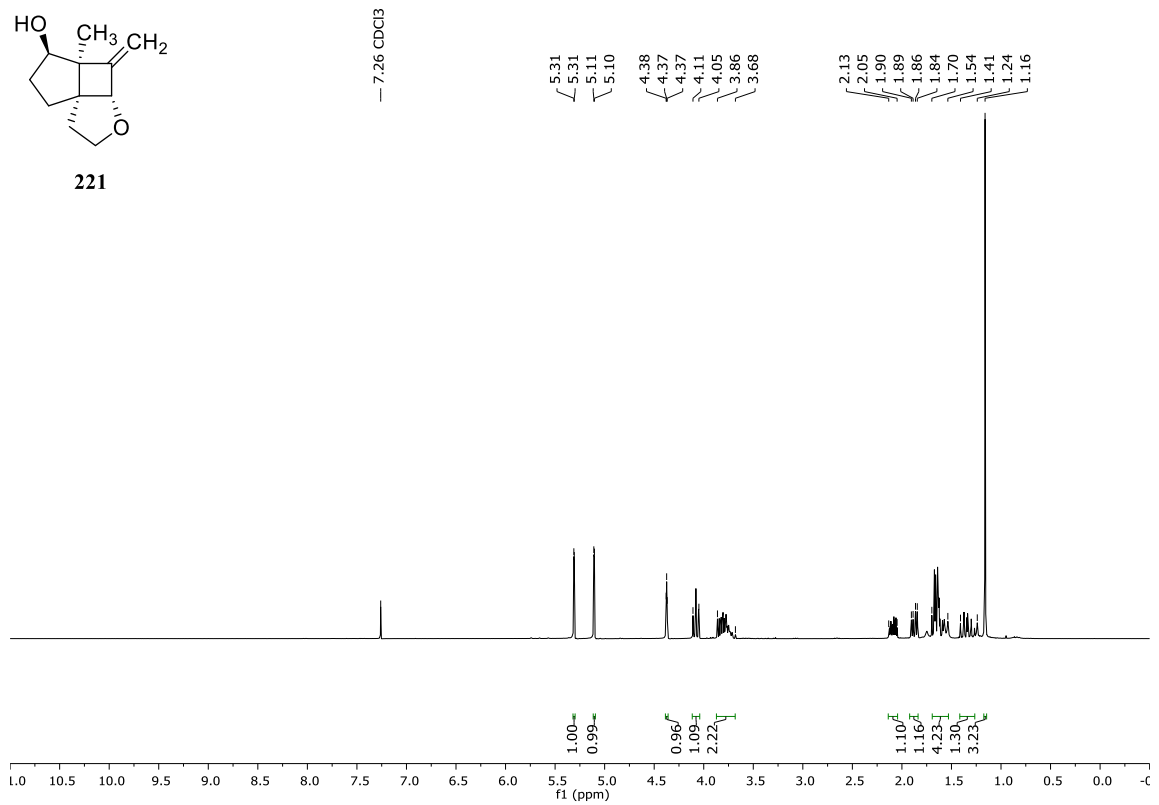
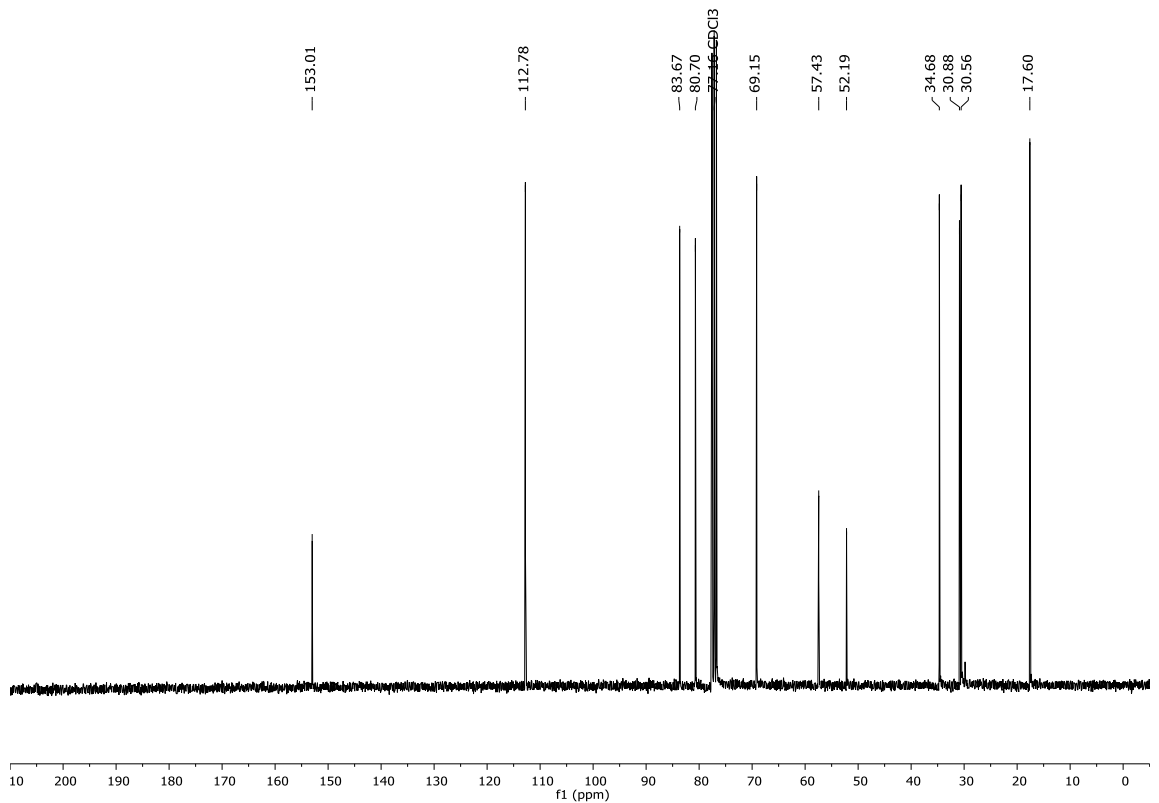
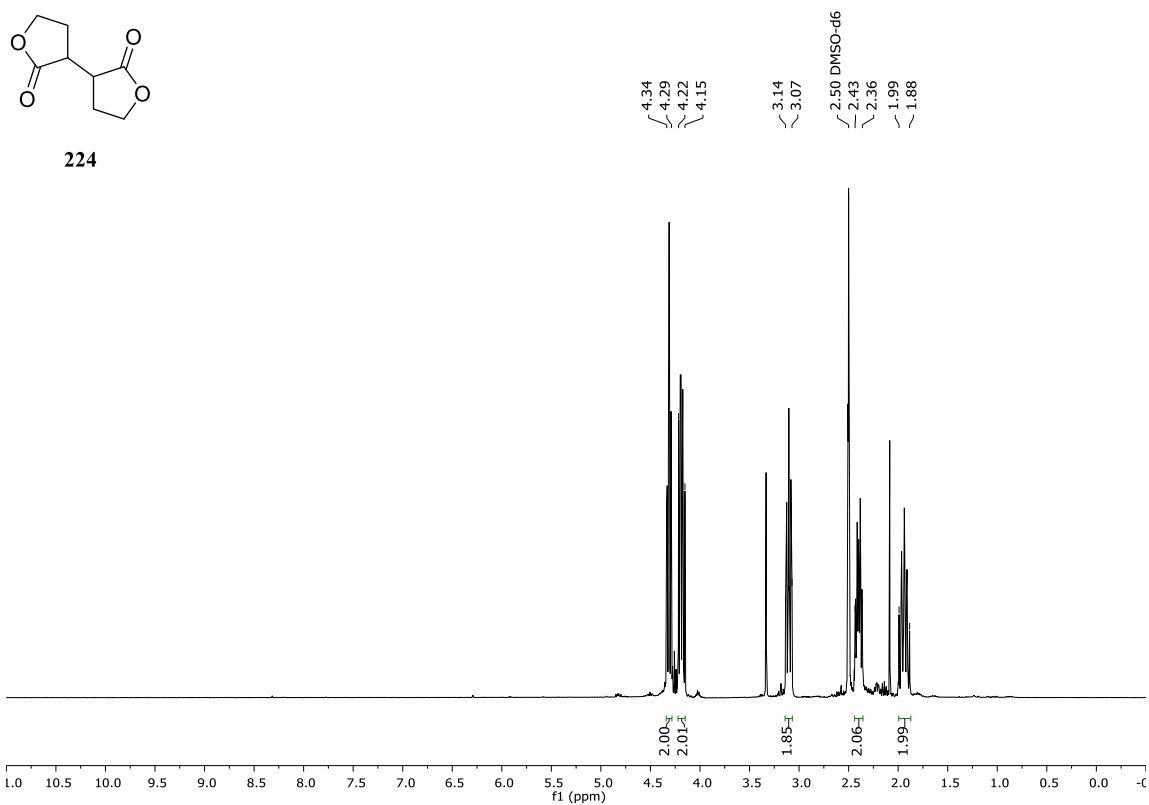
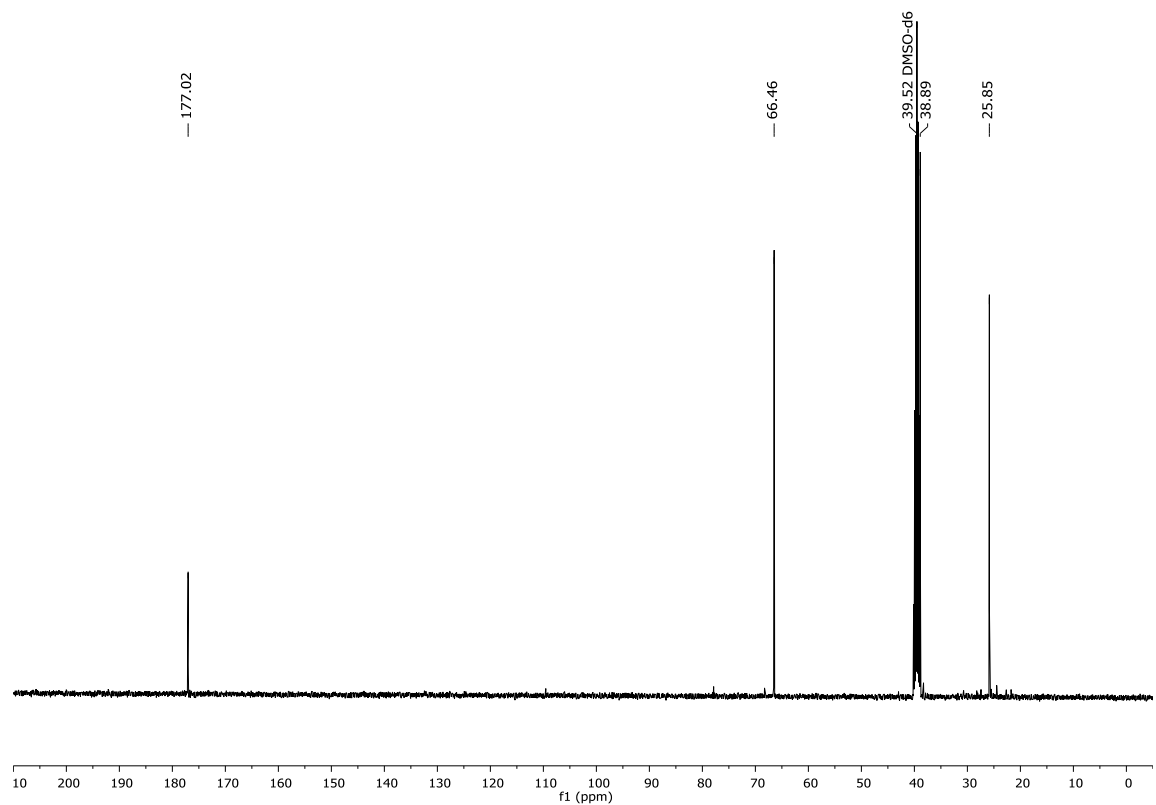
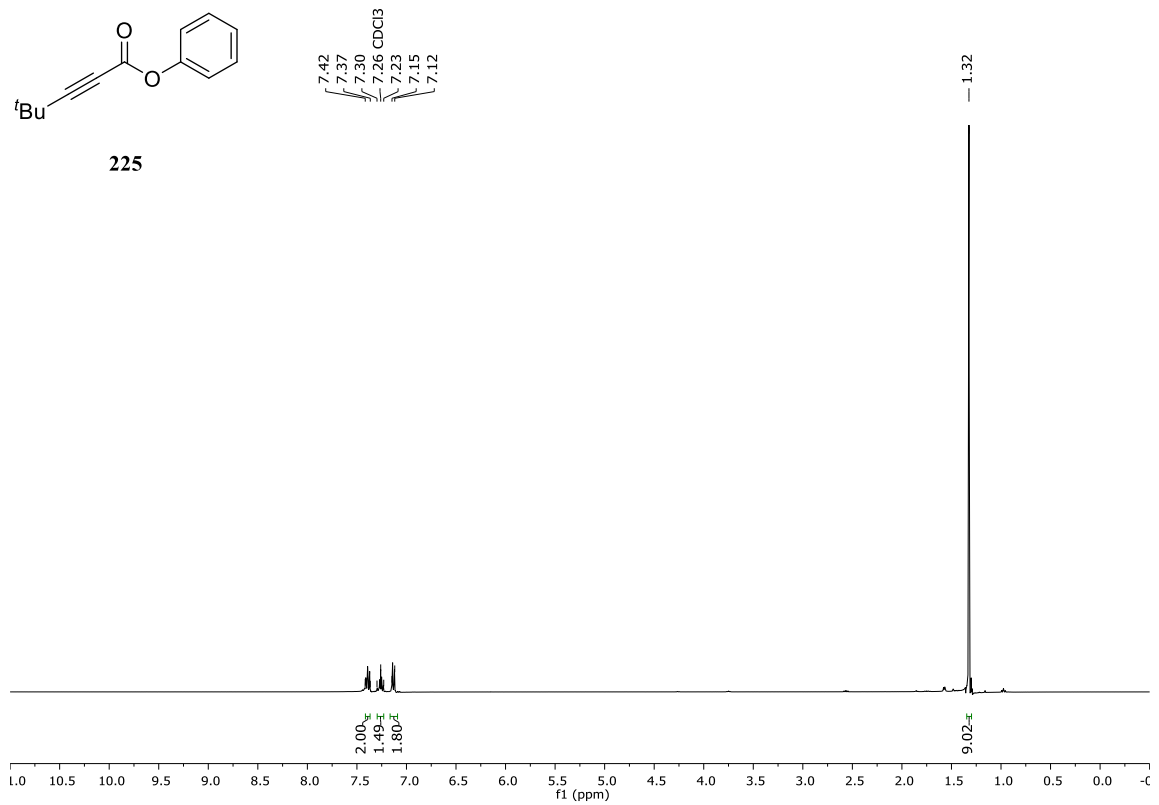
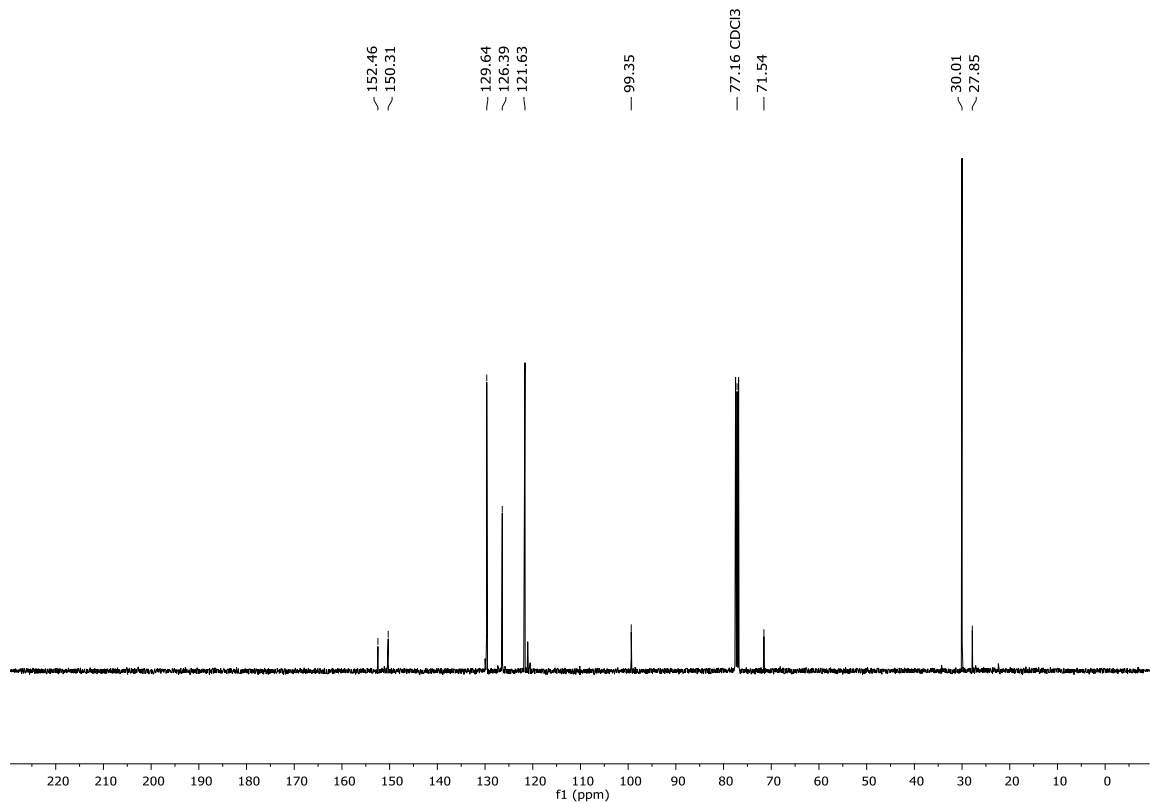
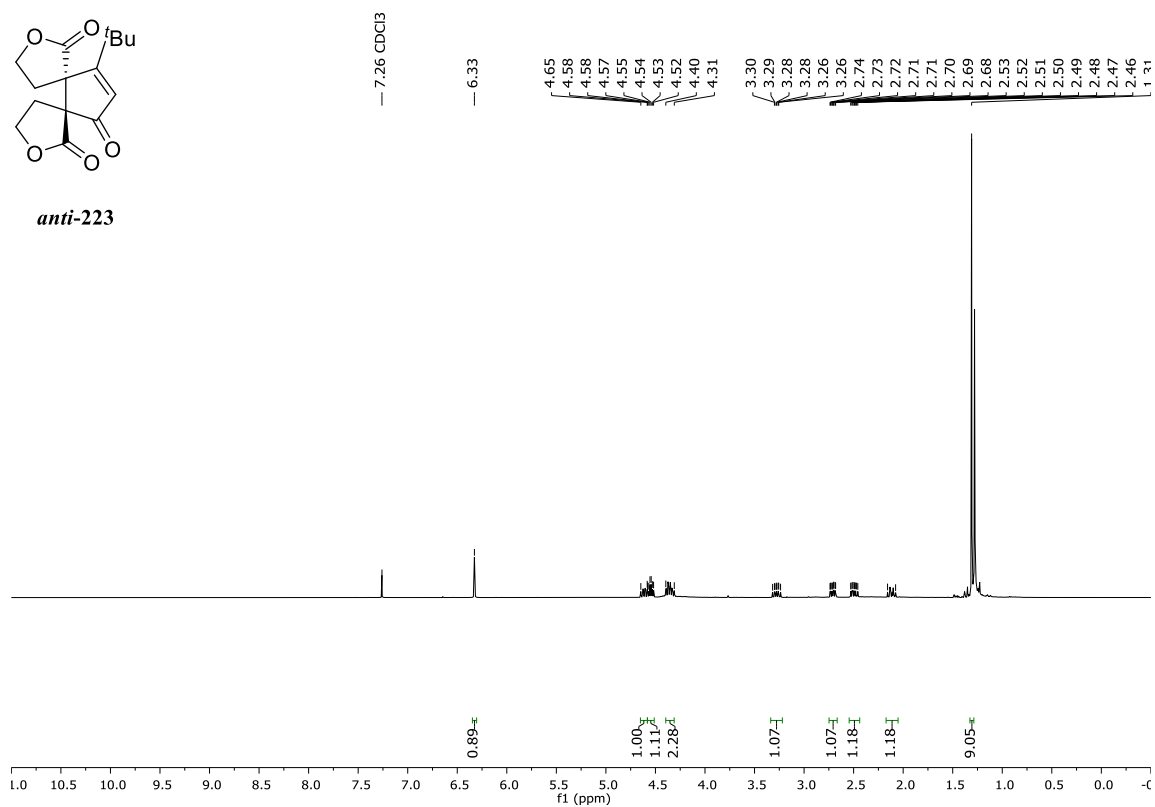
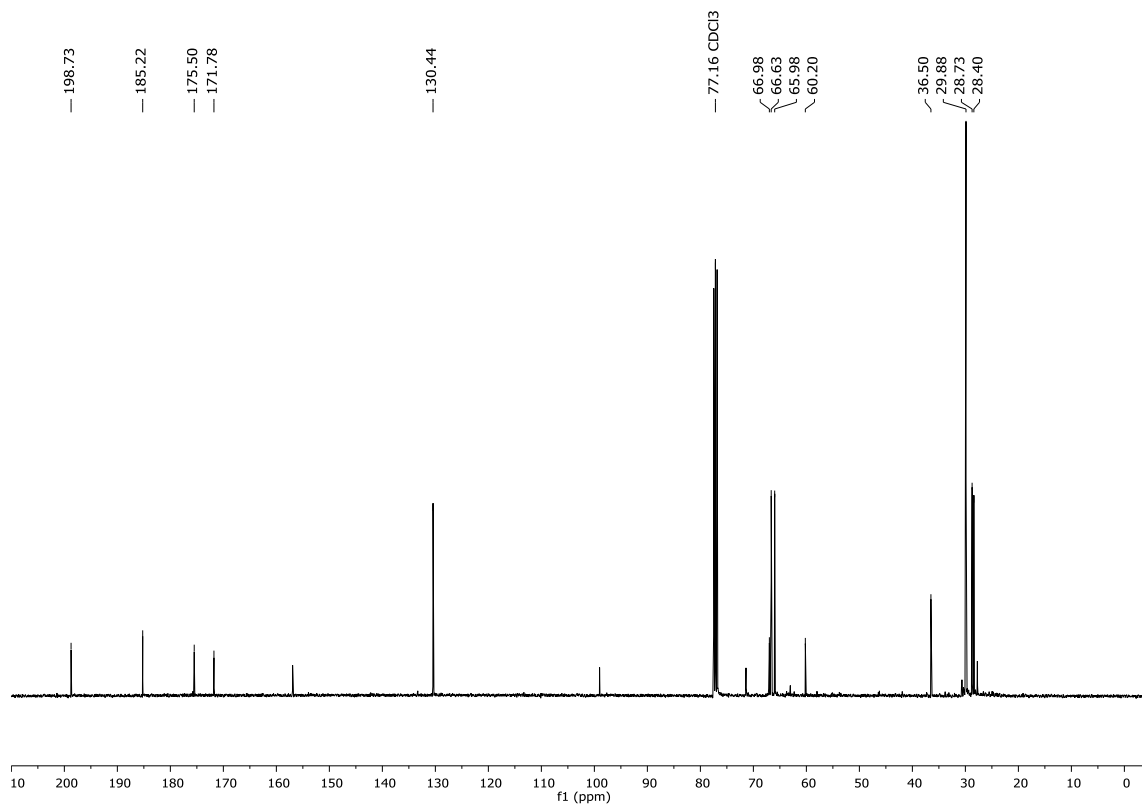


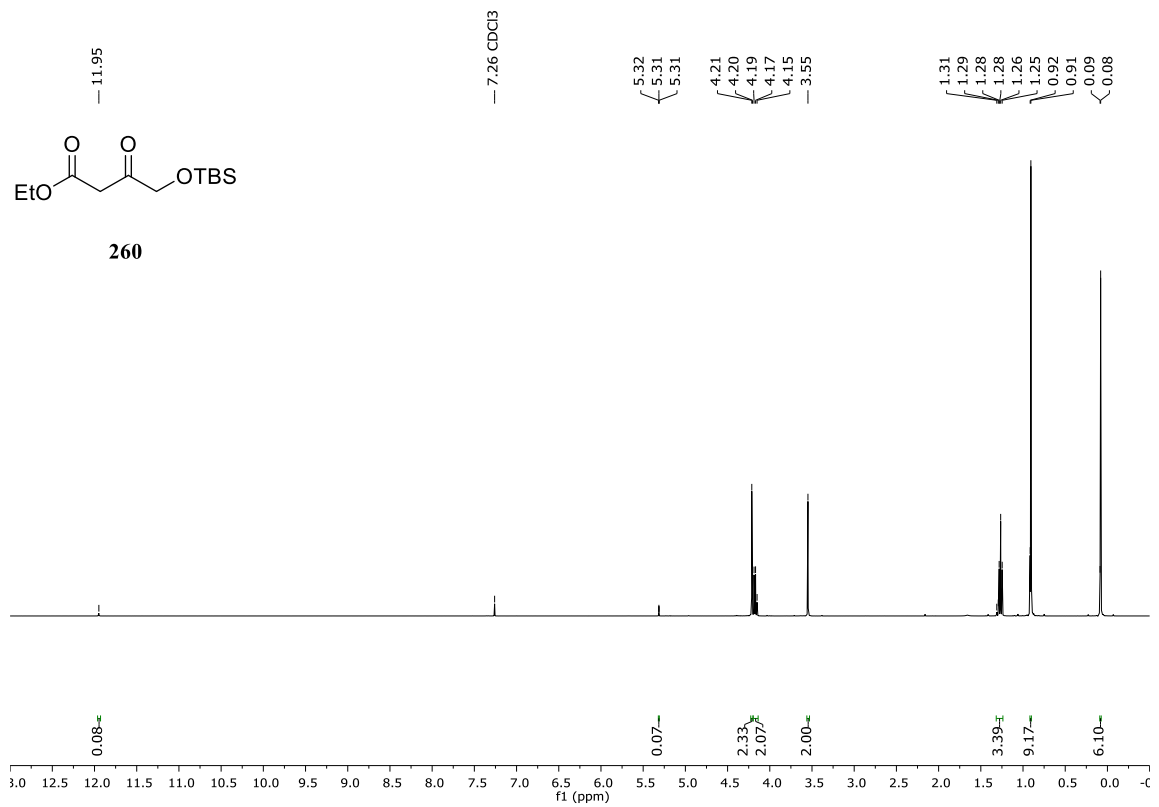
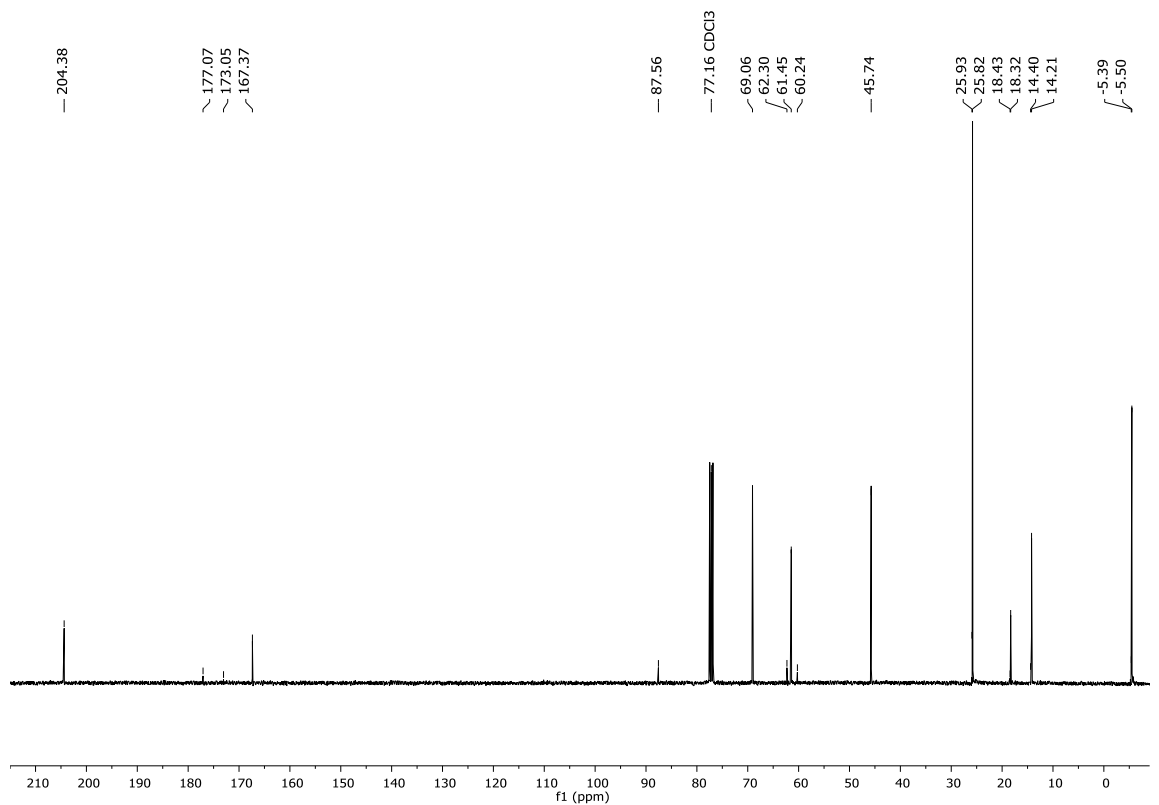
Abbildung 168: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 128.

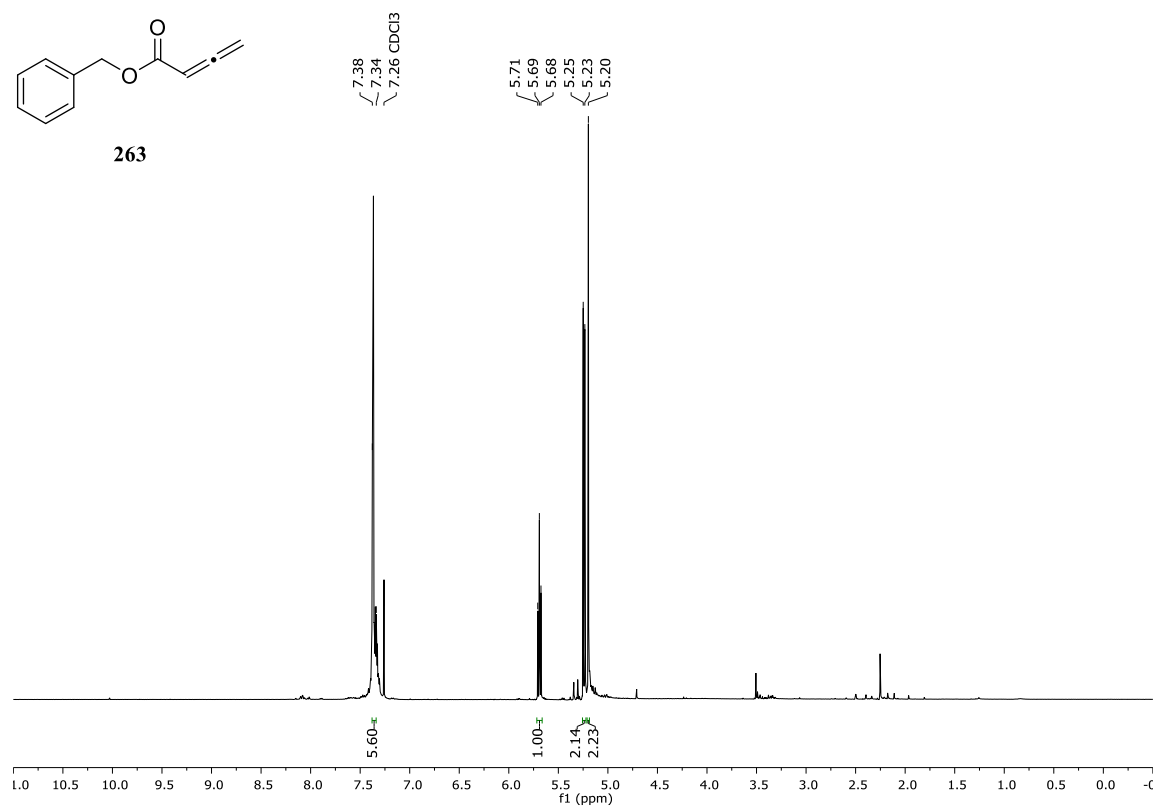
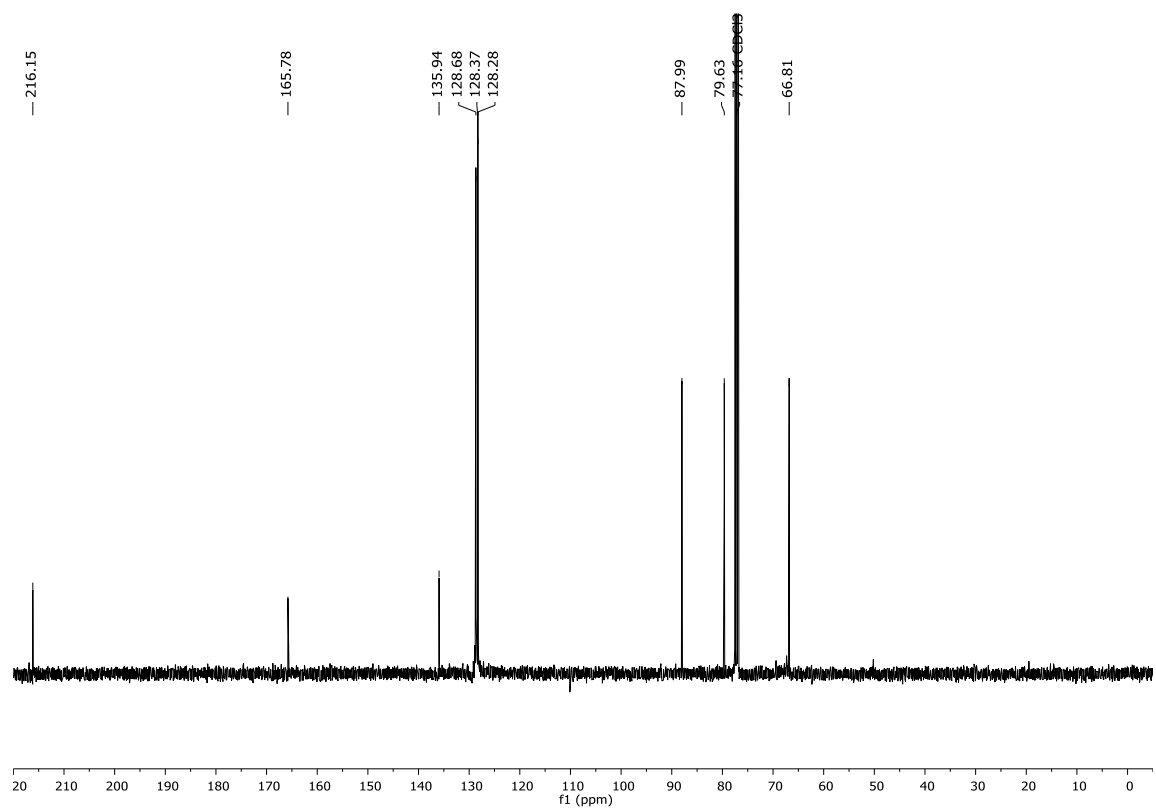
Abbildung 169: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von 221.Abbildung 170: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von 221.

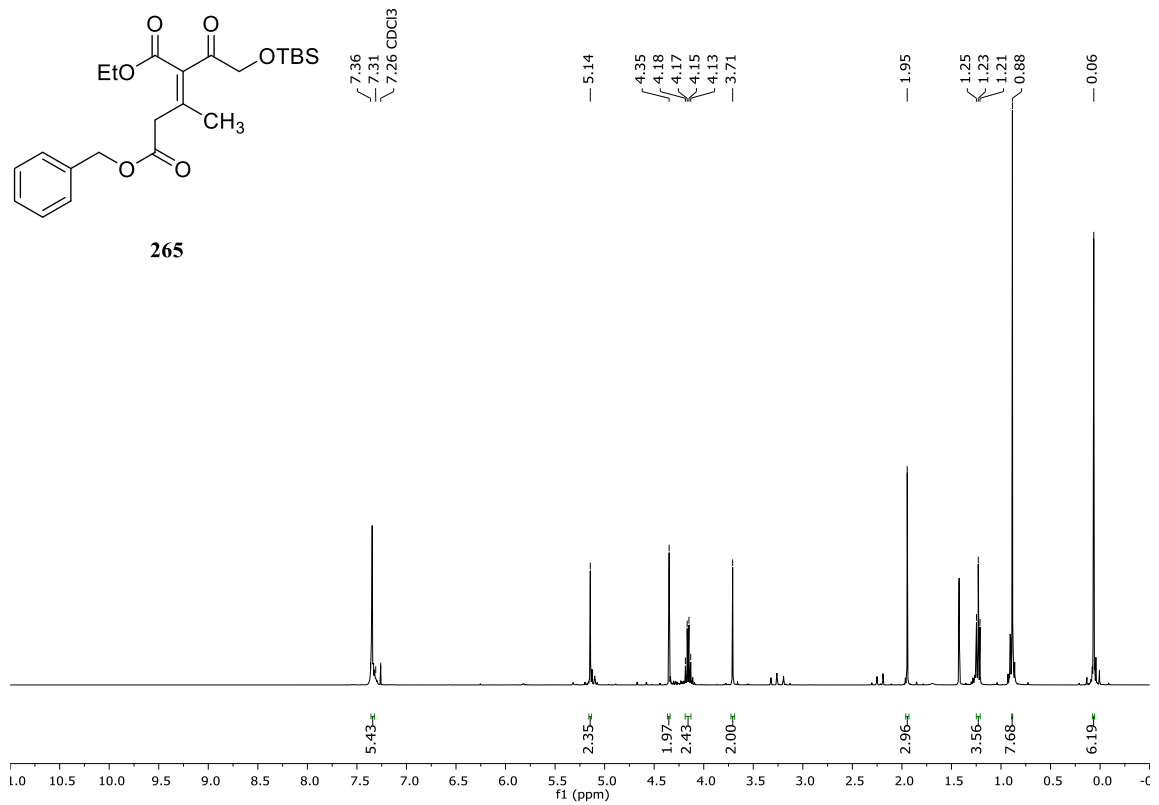
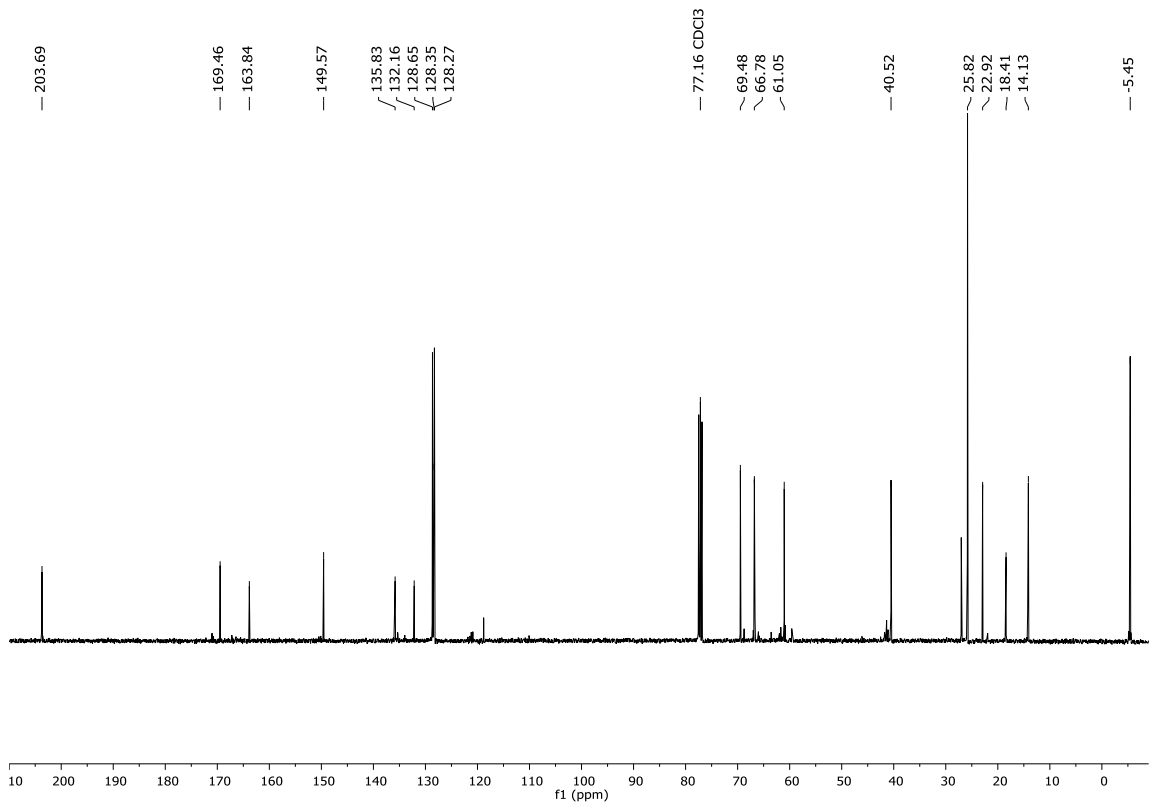
Abbildung 171: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) von 224.Abbildung 172: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d₆) von 224.

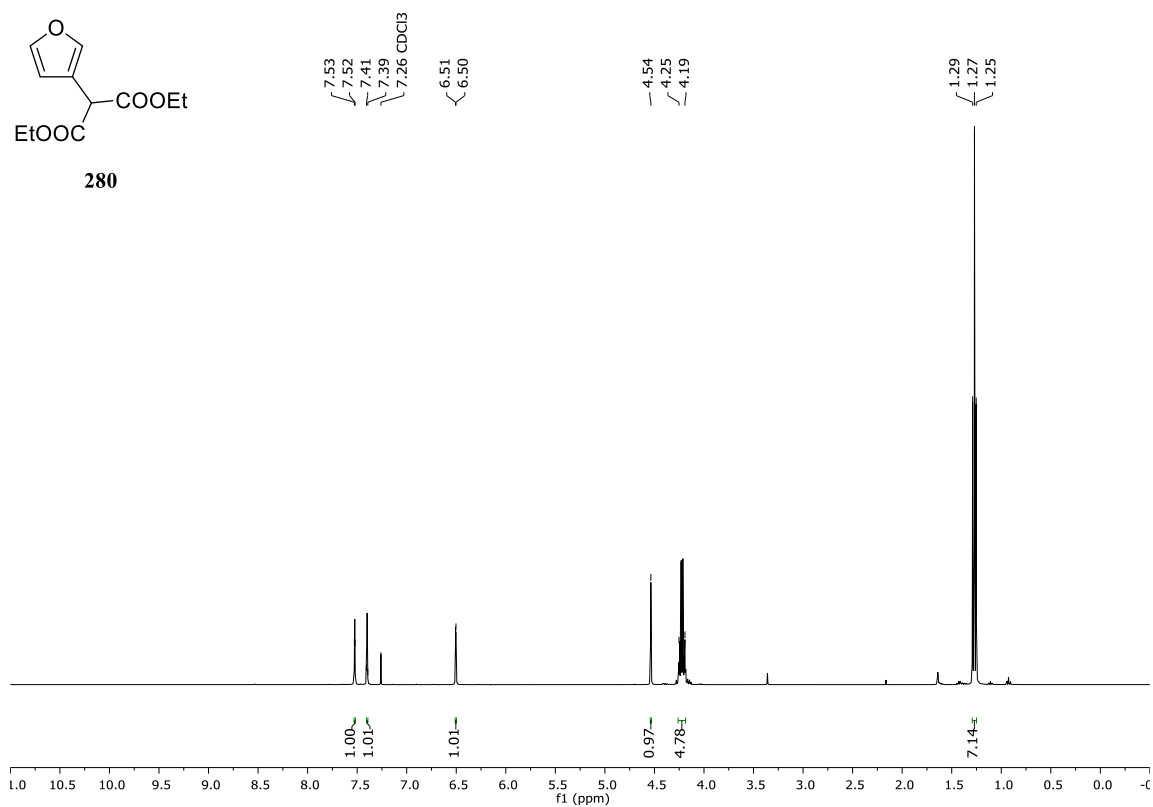
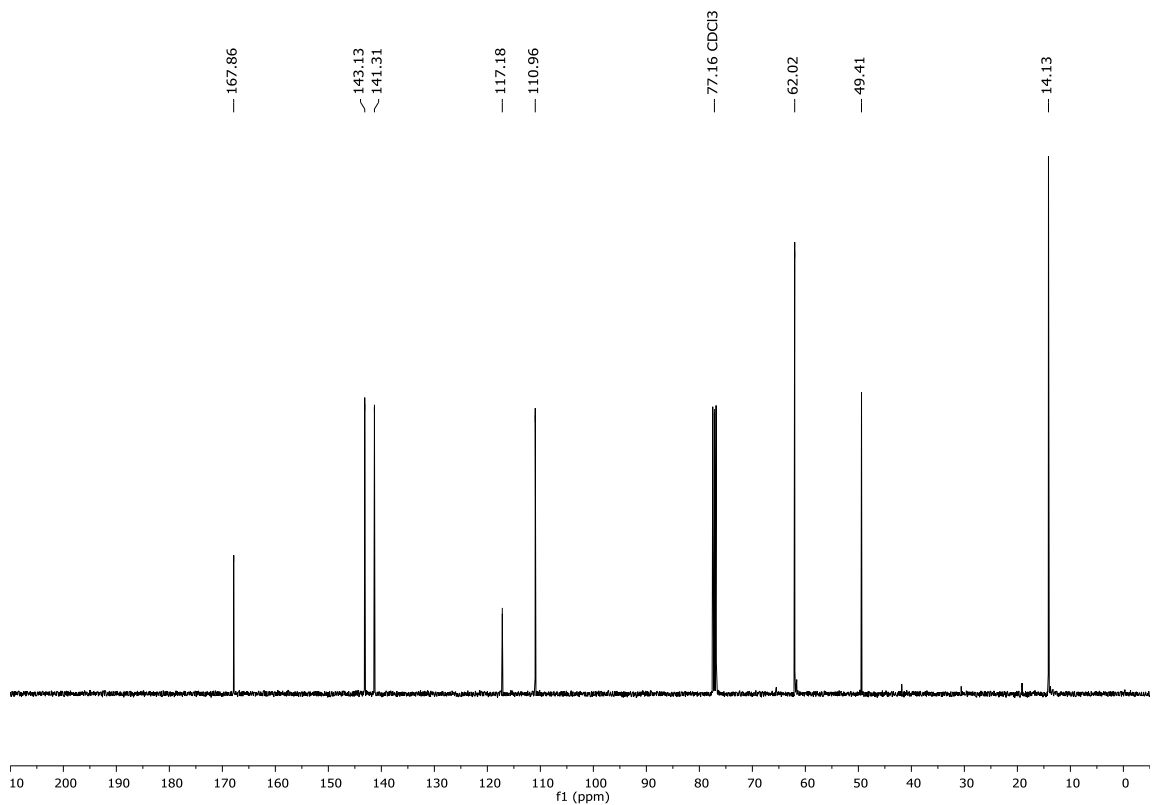
Abbildung 173: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 225.Abbildung 174: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 225.

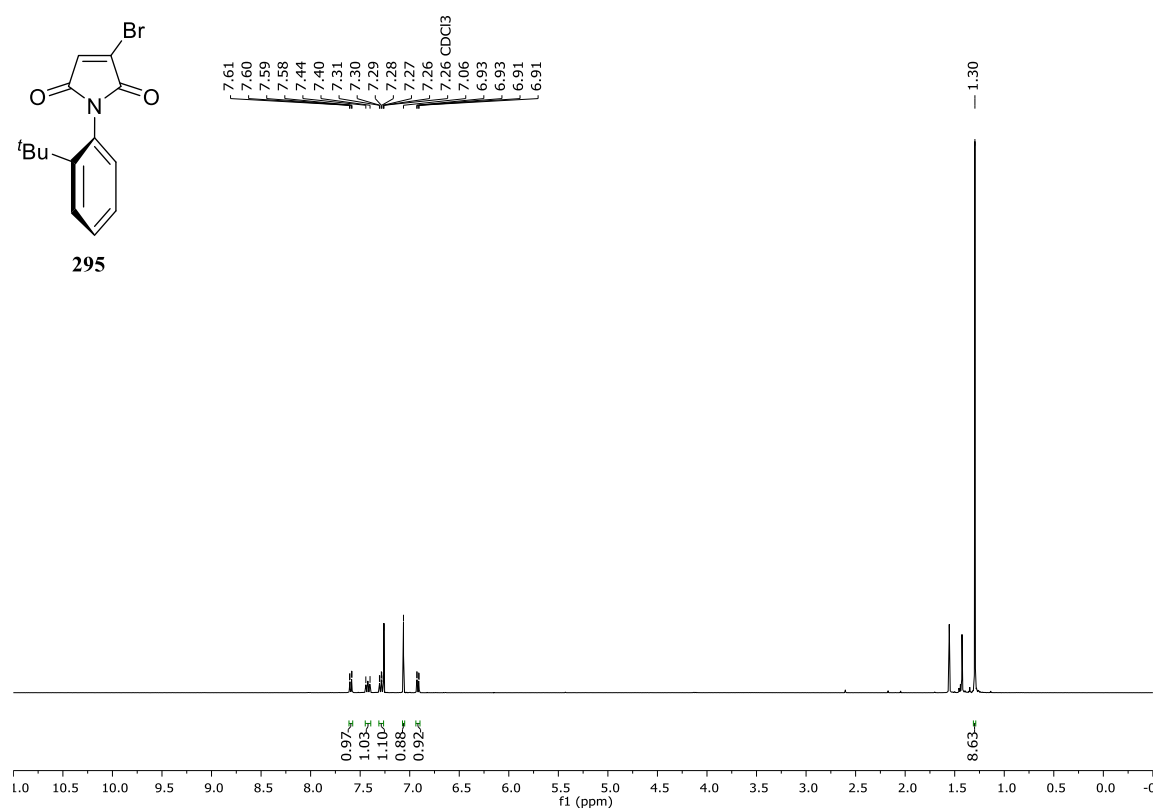
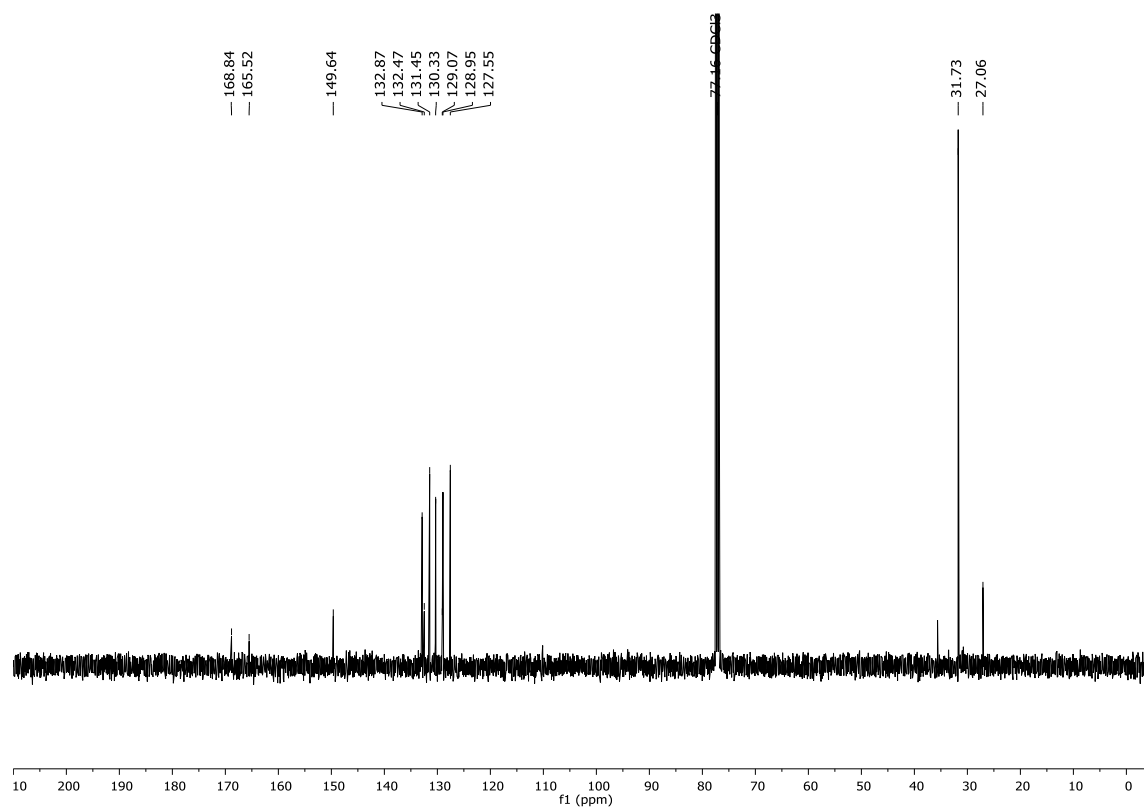
Abbildung 175: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von *anti*-223.Abbildung 176: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von *anti*-223.

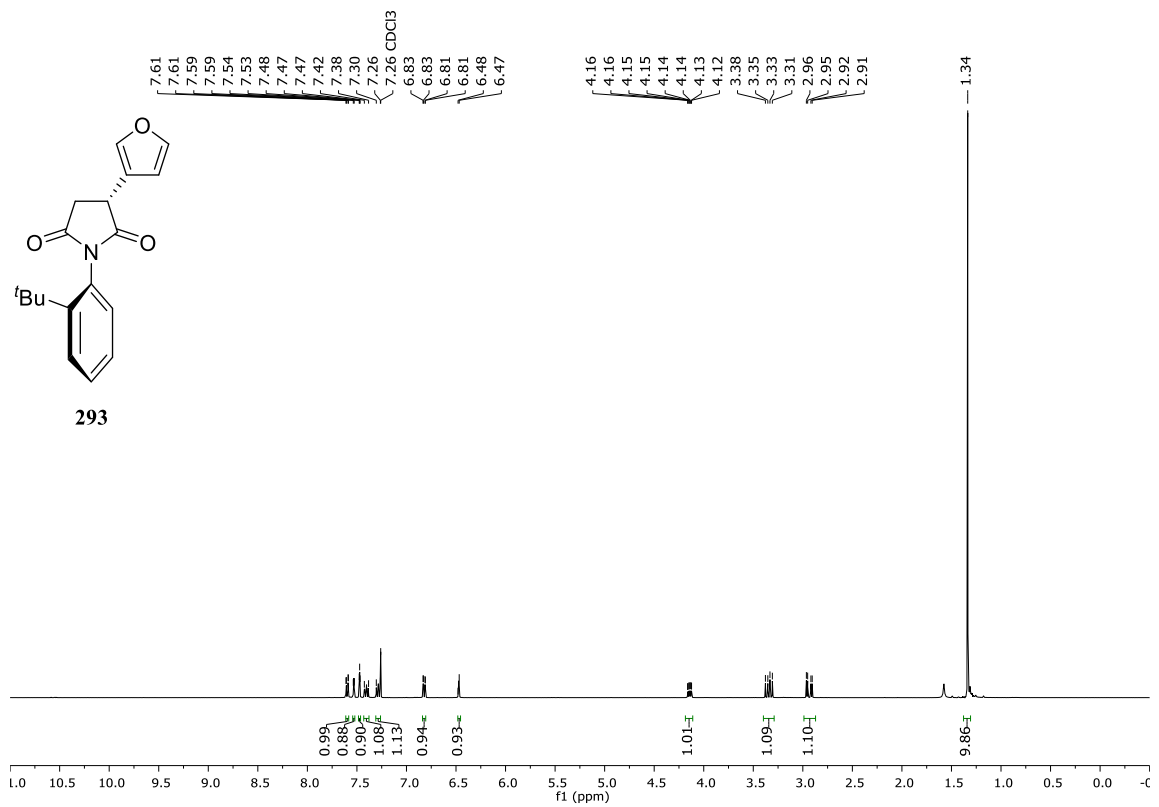
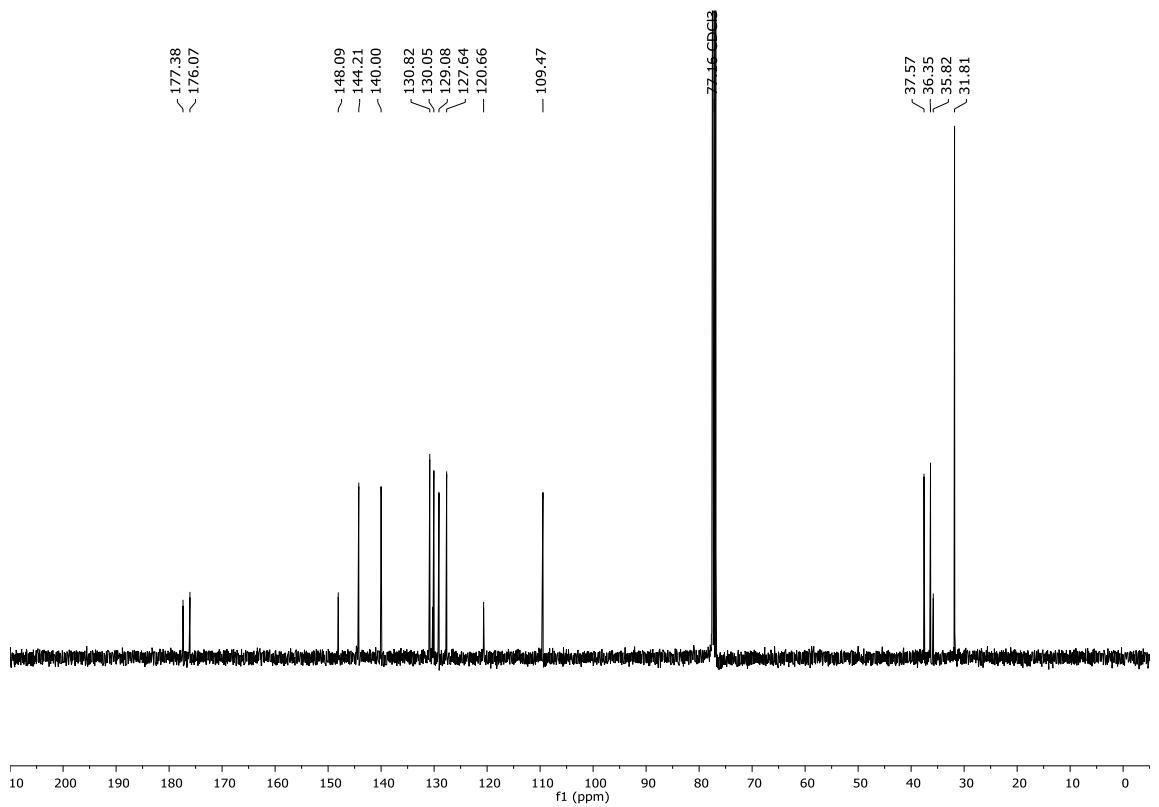
Abbildung 177: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 260.Abbildung 178: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 260.

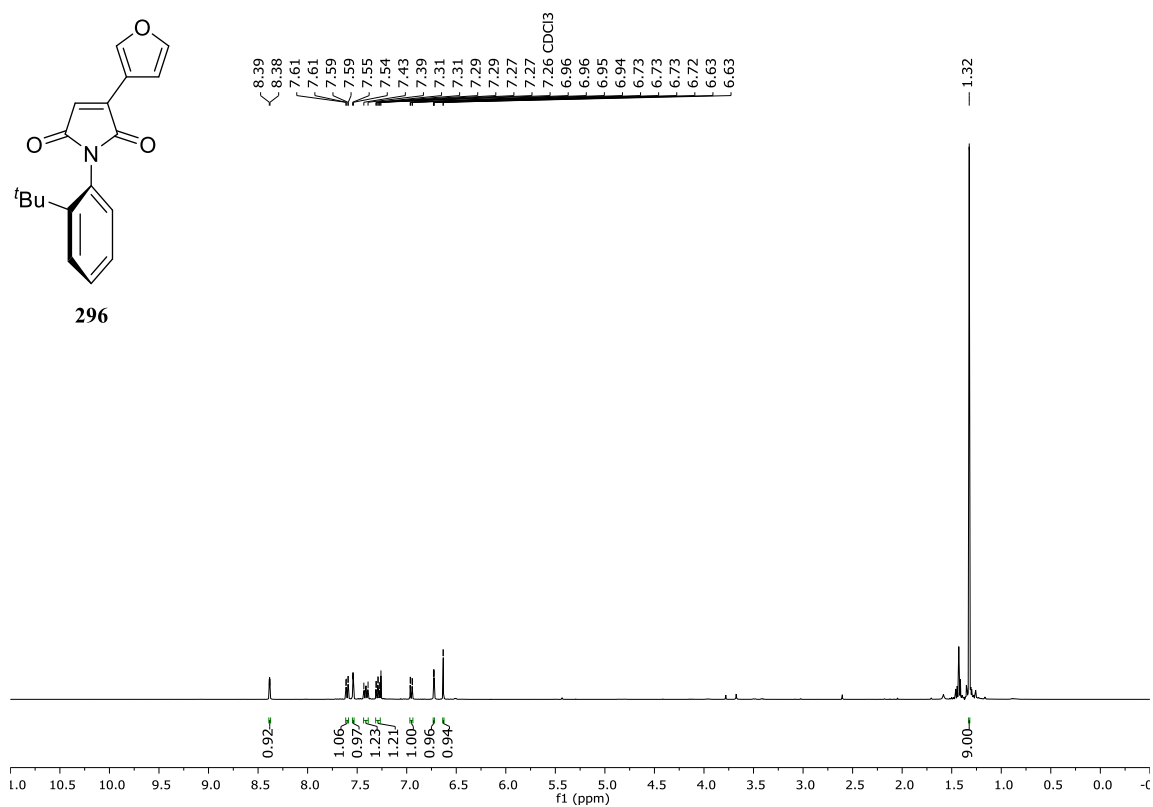
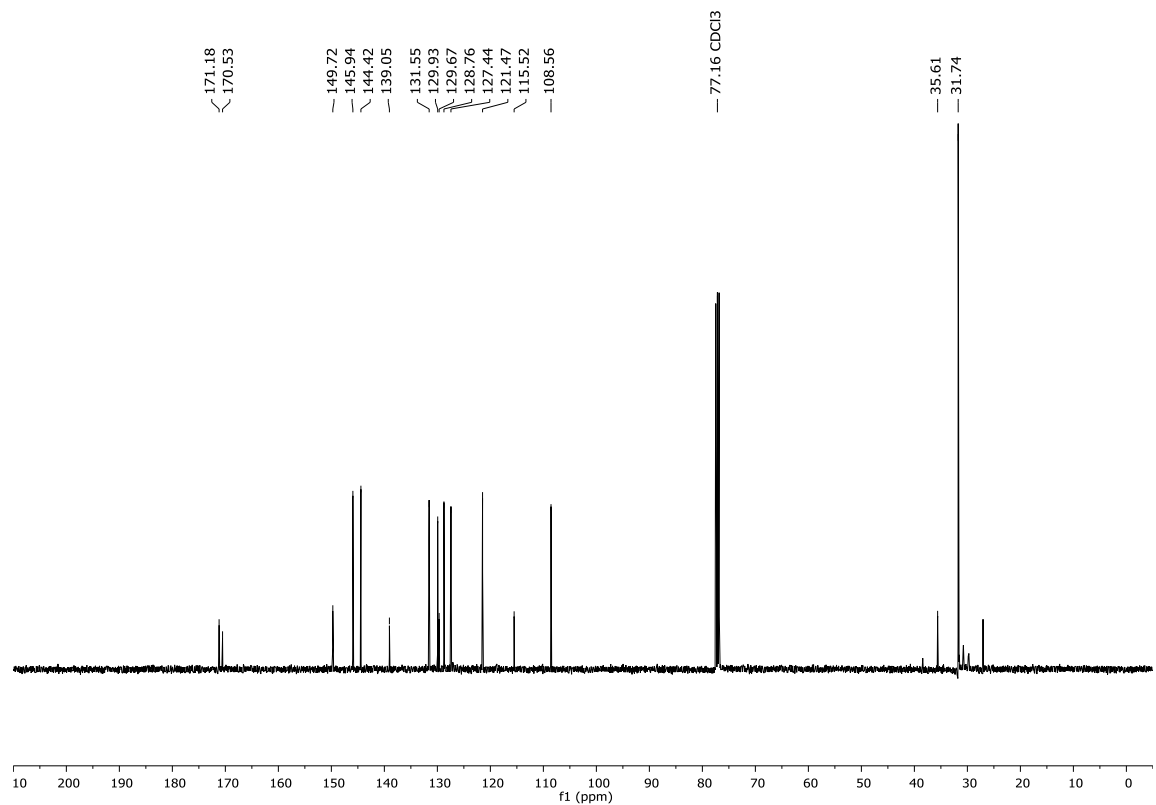
Abbildung 179: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 263.Abbildung 180: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 263.

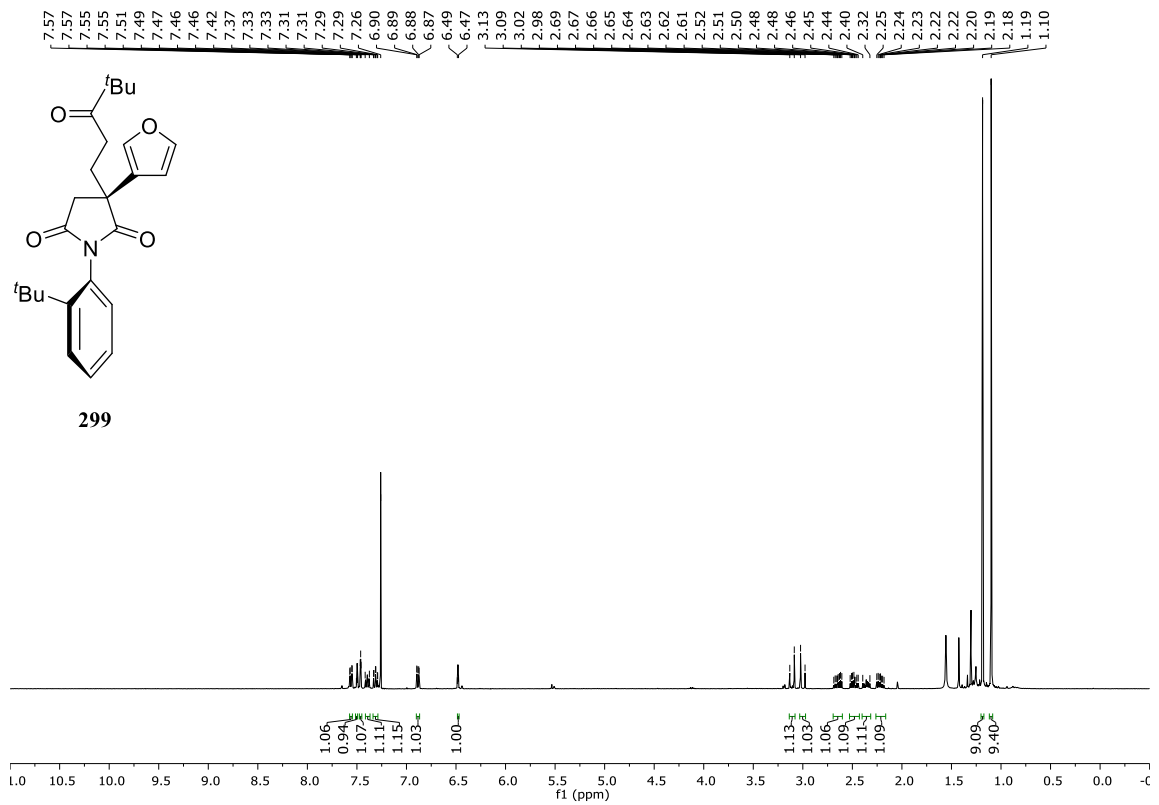
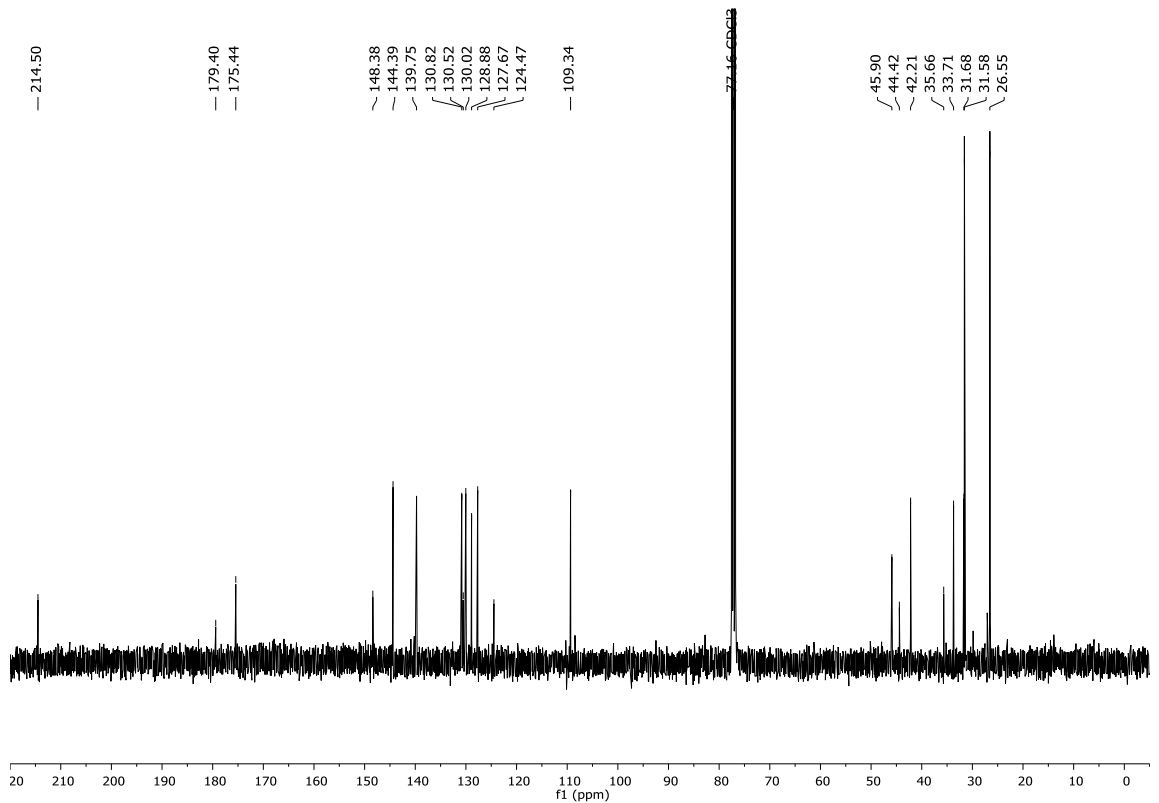
Abbildung 181: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von 265.Abbildung 182: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von 265.

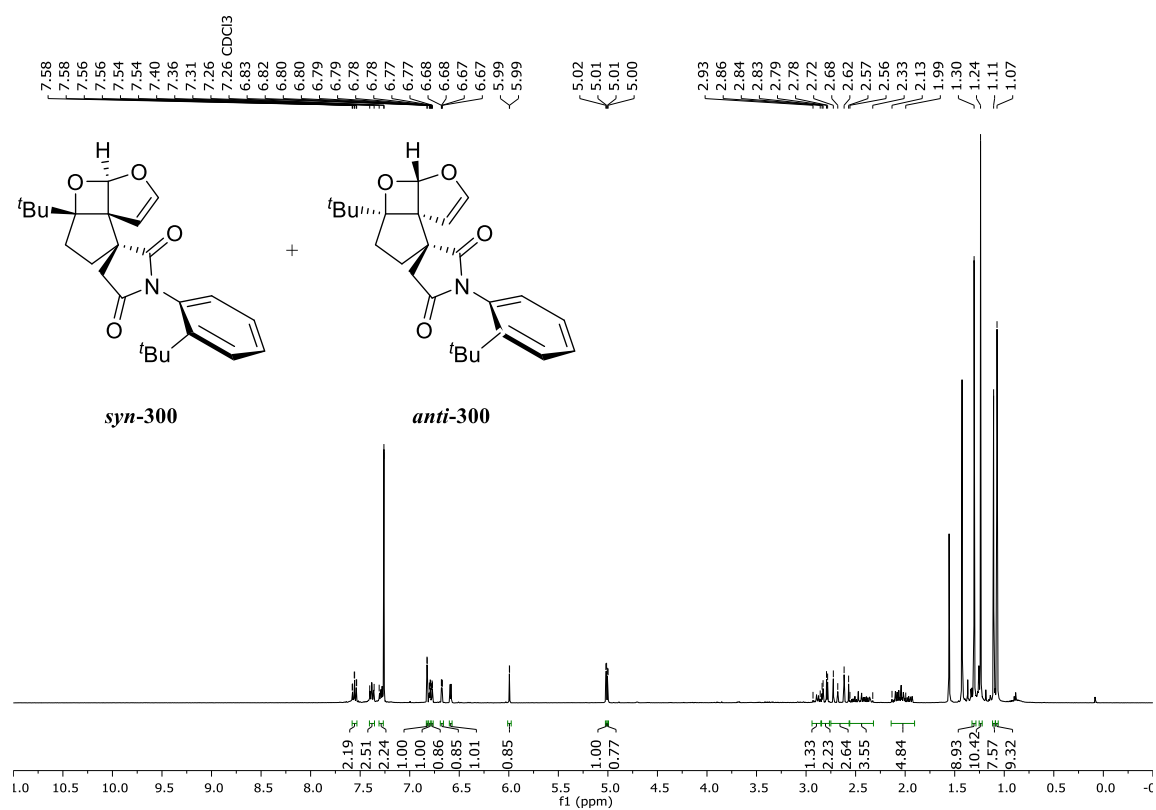
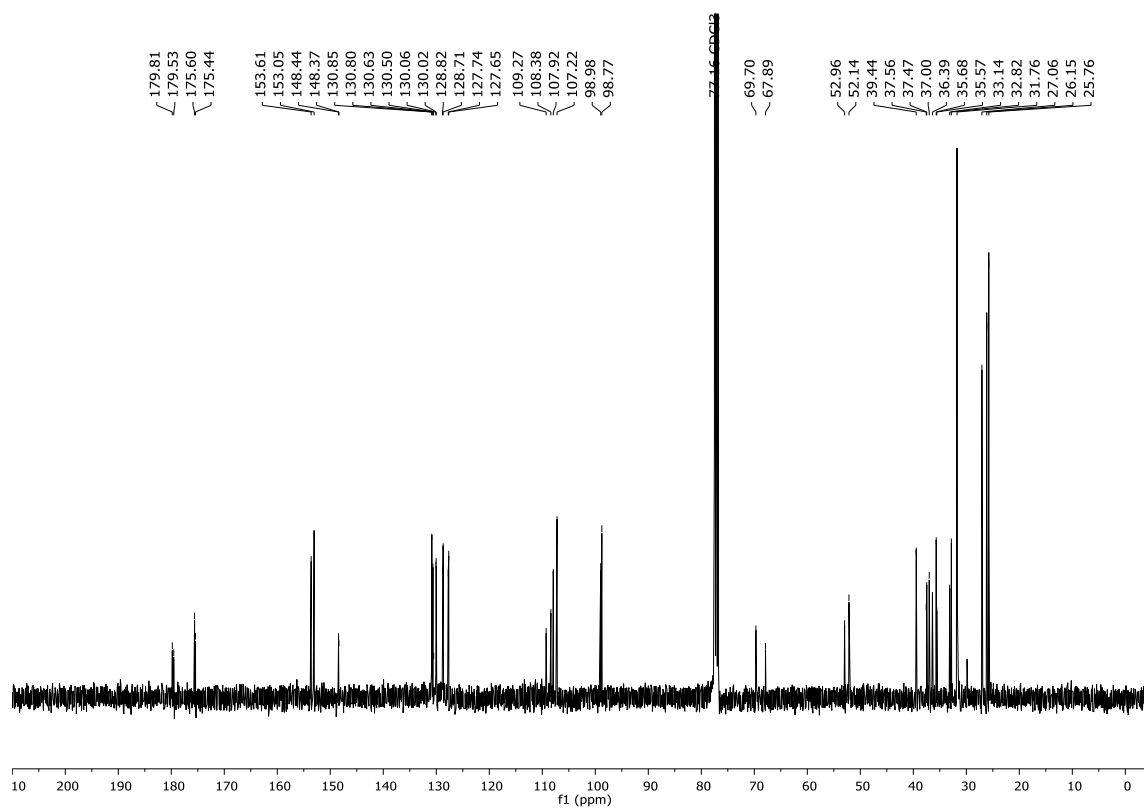
Abbildung 183: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 280.Abbildung 184: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 280.

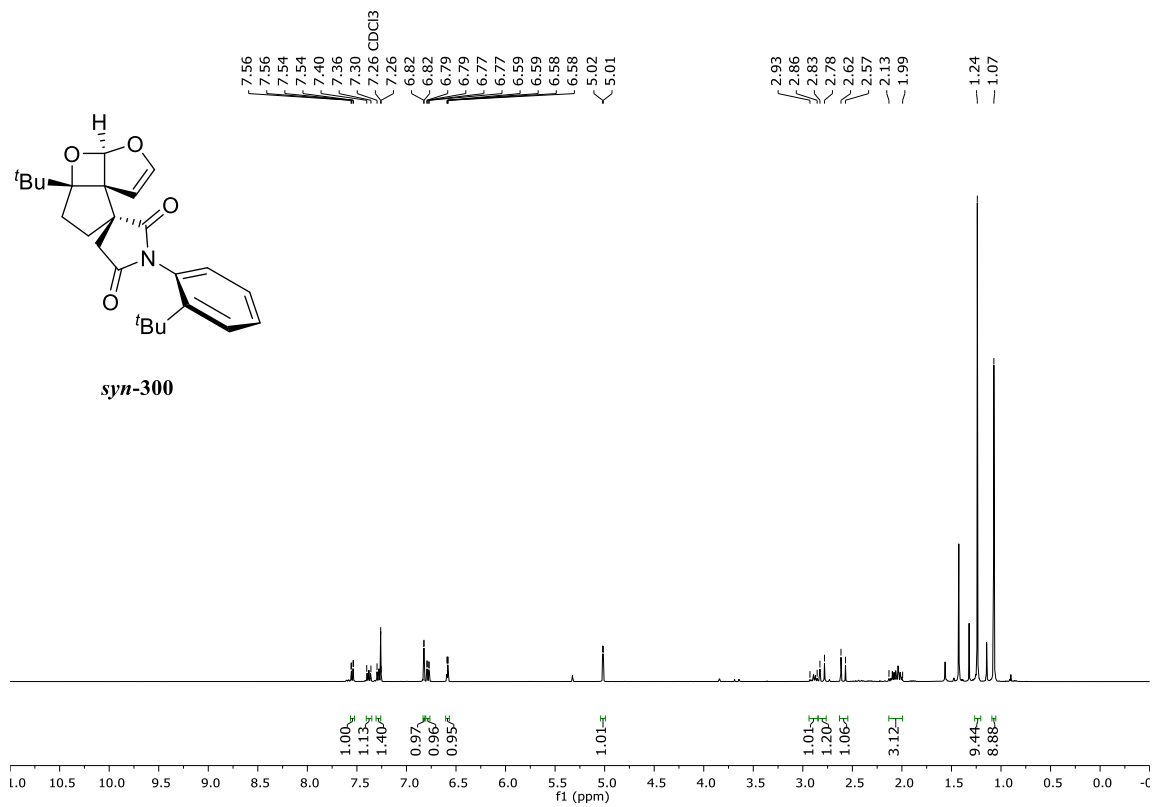
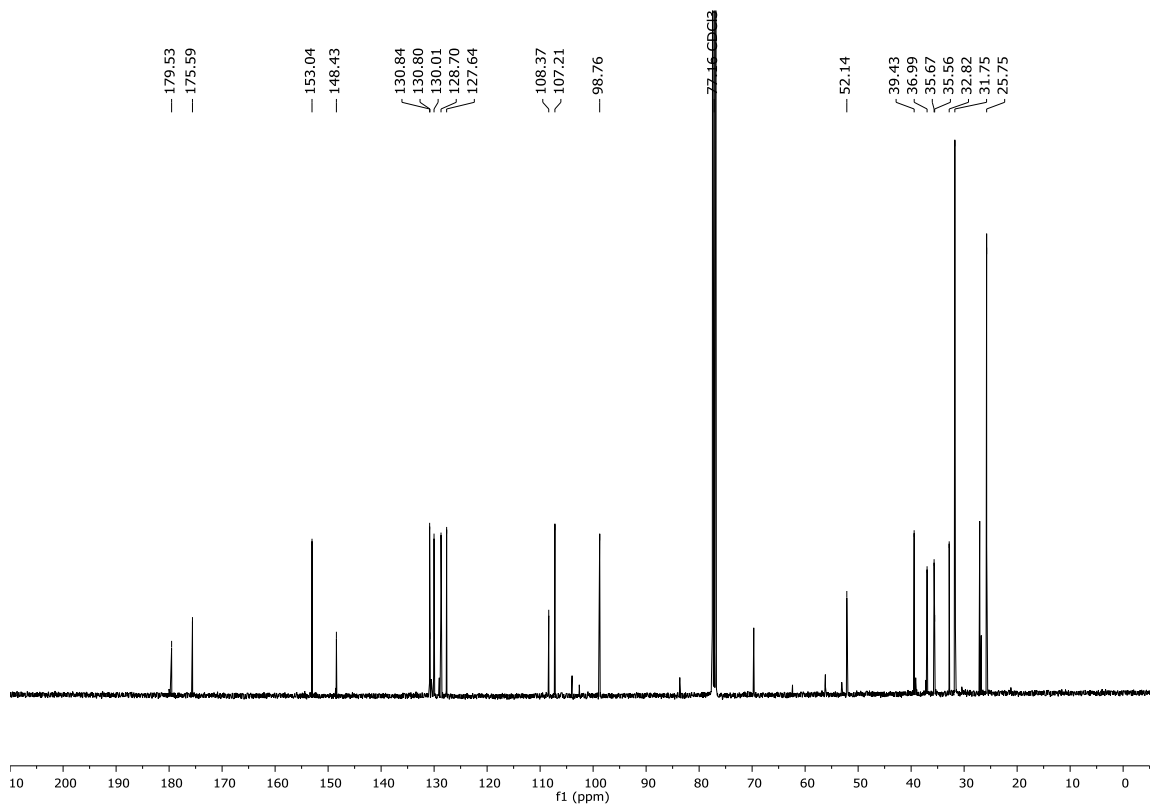
Abbildung 187: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 295.Abbildung 188: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 295.

Abbildung 189: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 293.Abbildung 190: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 293.

Abbildung 191: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 296.Abbildung 192: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 296.

Abbildung 193: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 299.Abbildung 194: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 299.

Abbildung 195: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von *anti/syn*-300Abbildung 196: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von *anti/syn*-300.

Abbildung 197: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von syn-300.Abbildung 198: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von syn-300.

7. SPEKTRENANHANG

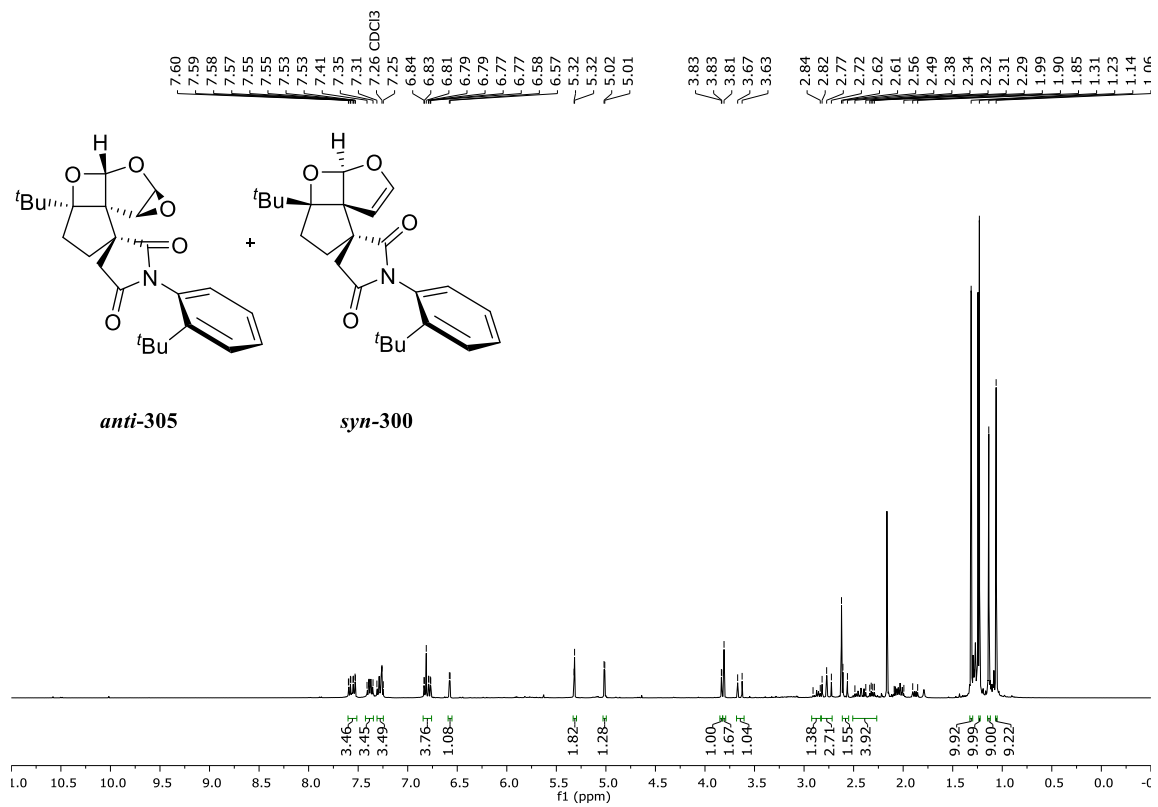


Abbildung 199: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von *syn*-300/*anti*-305.

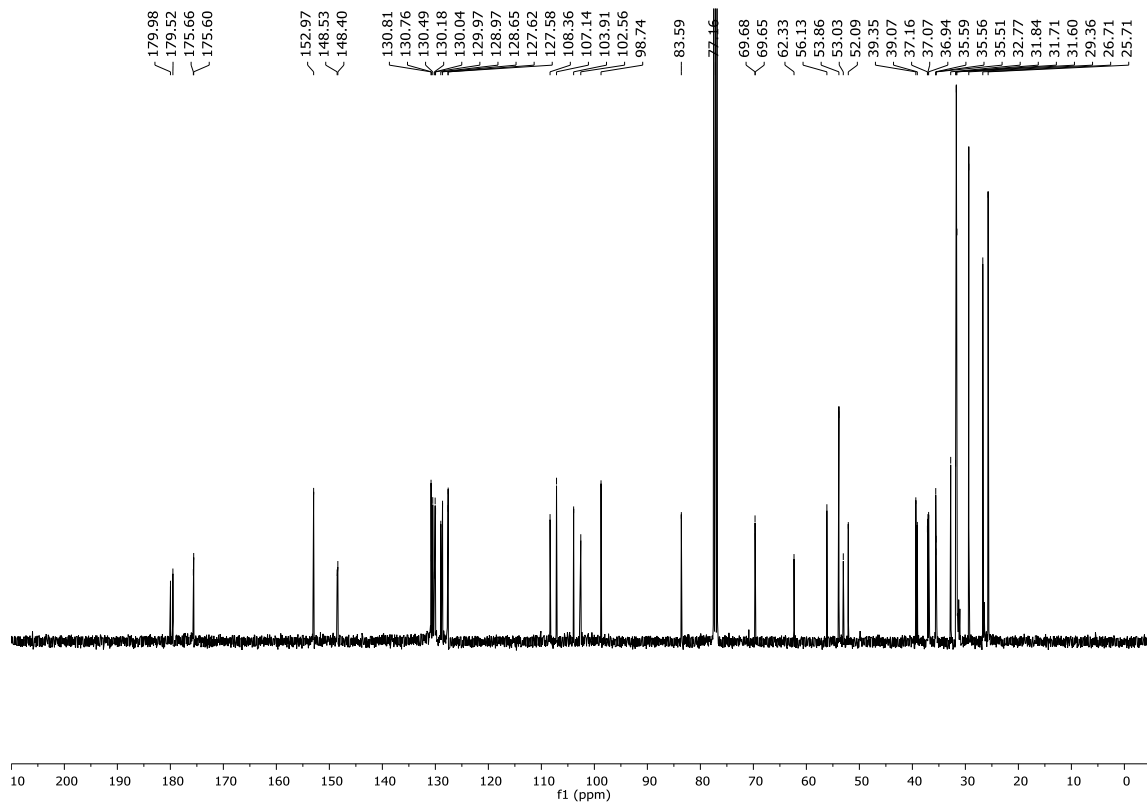
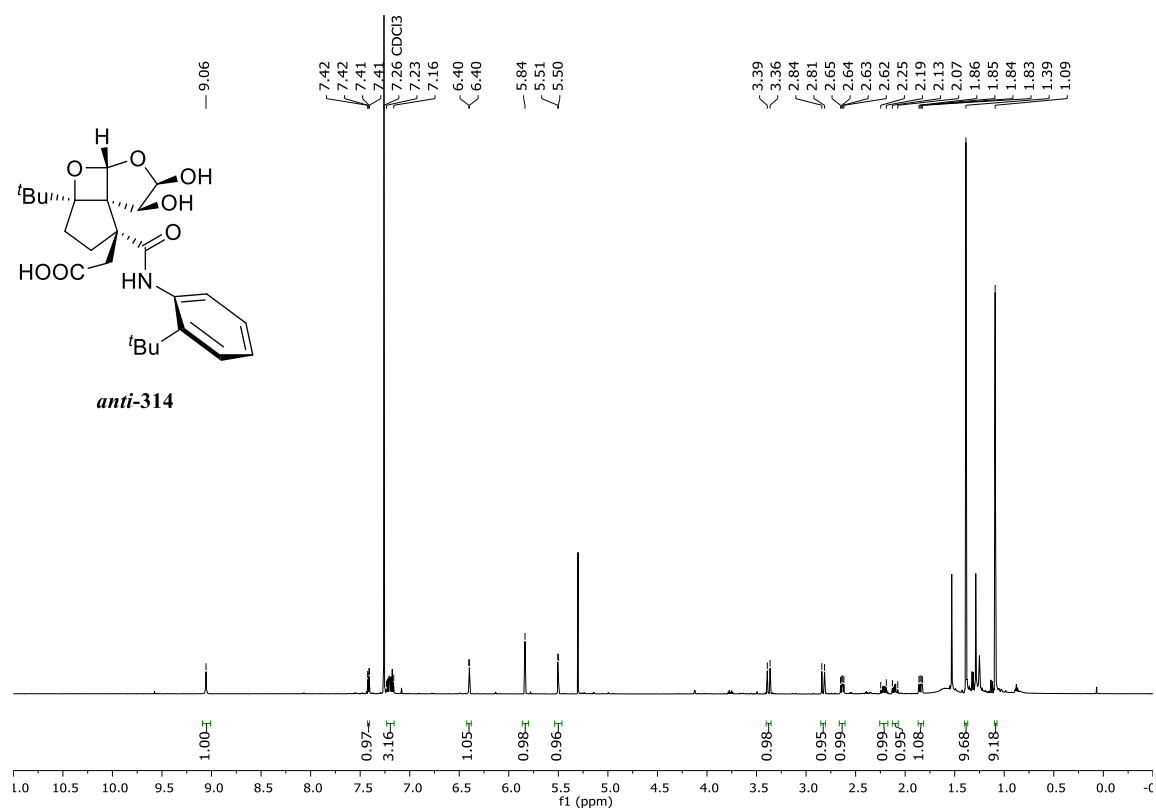
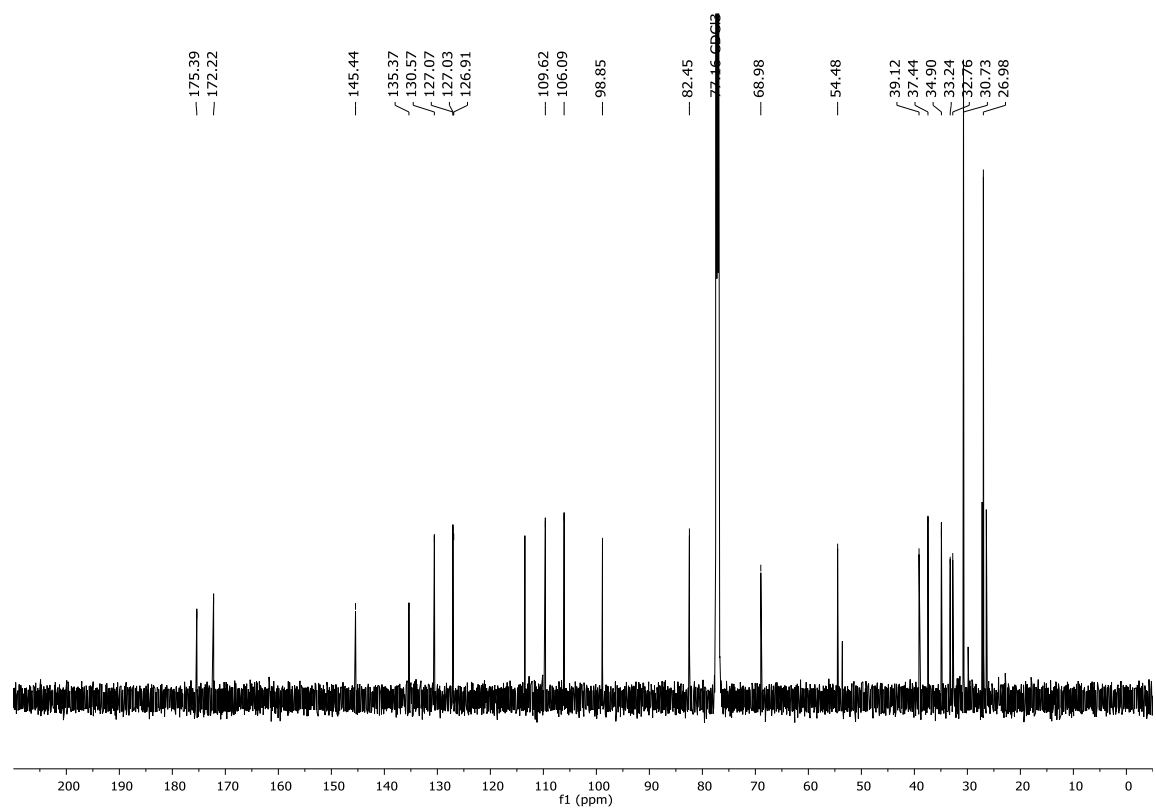
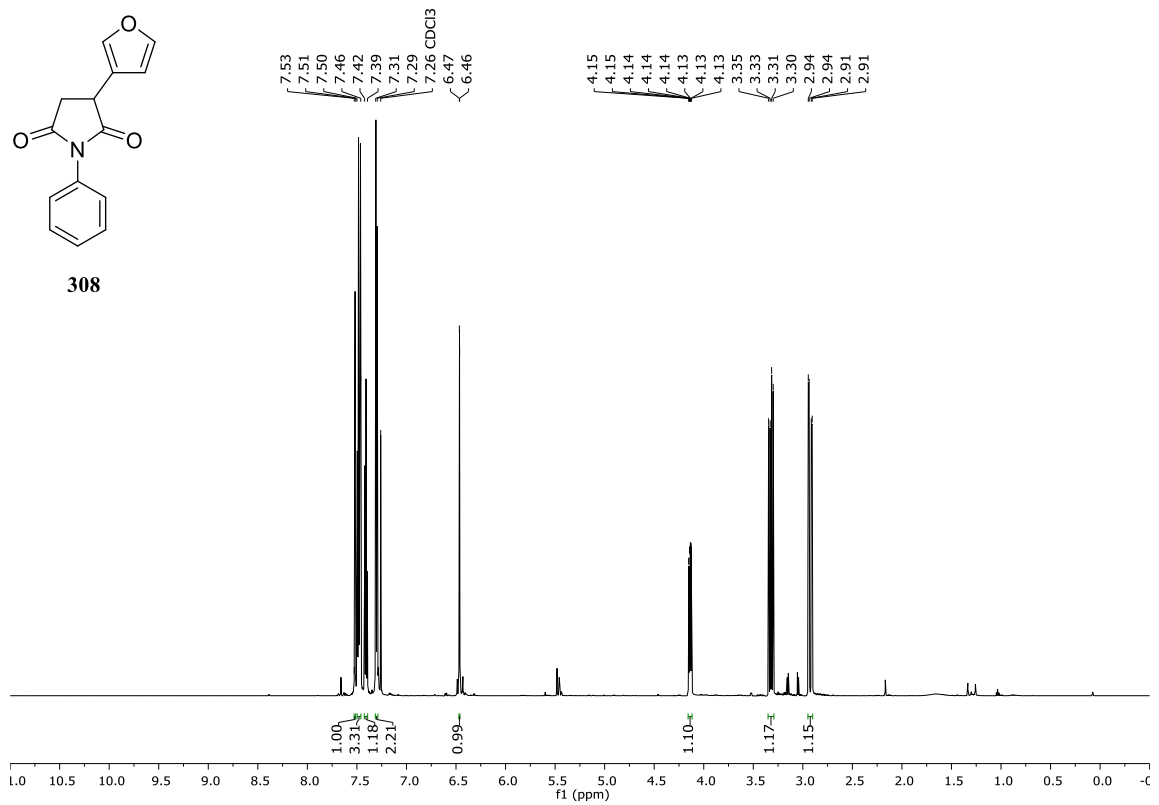
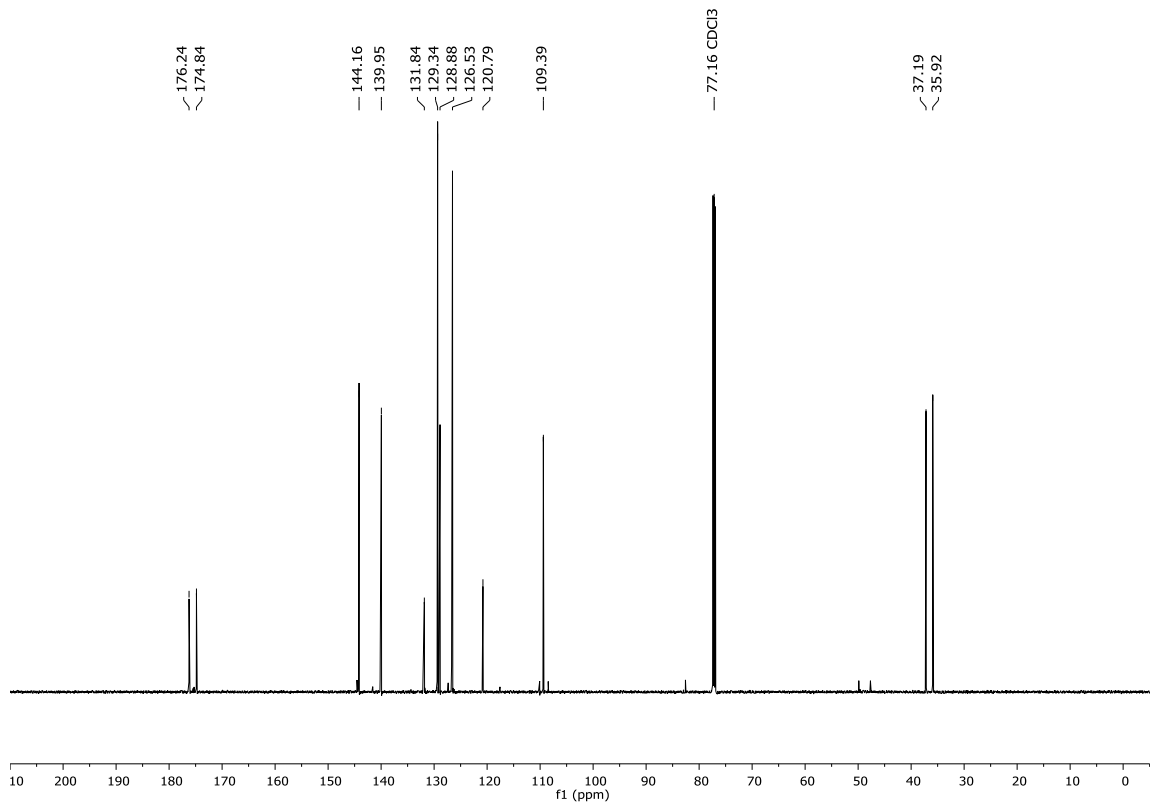
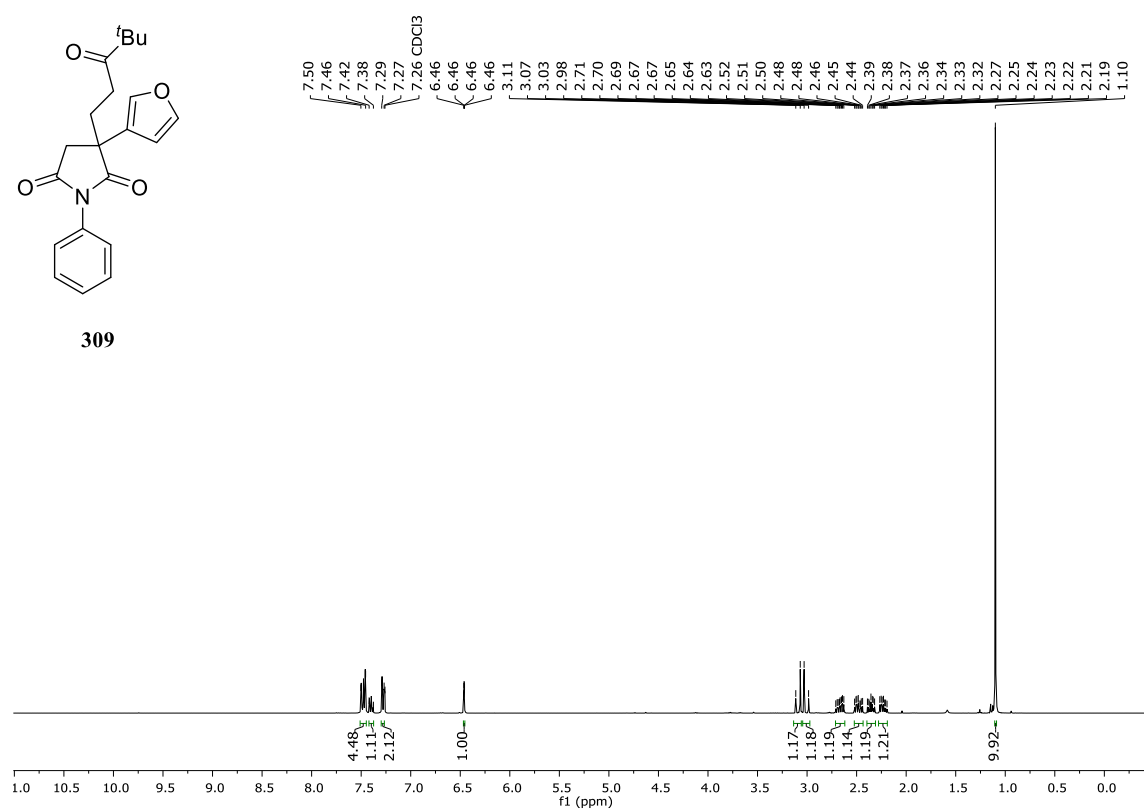
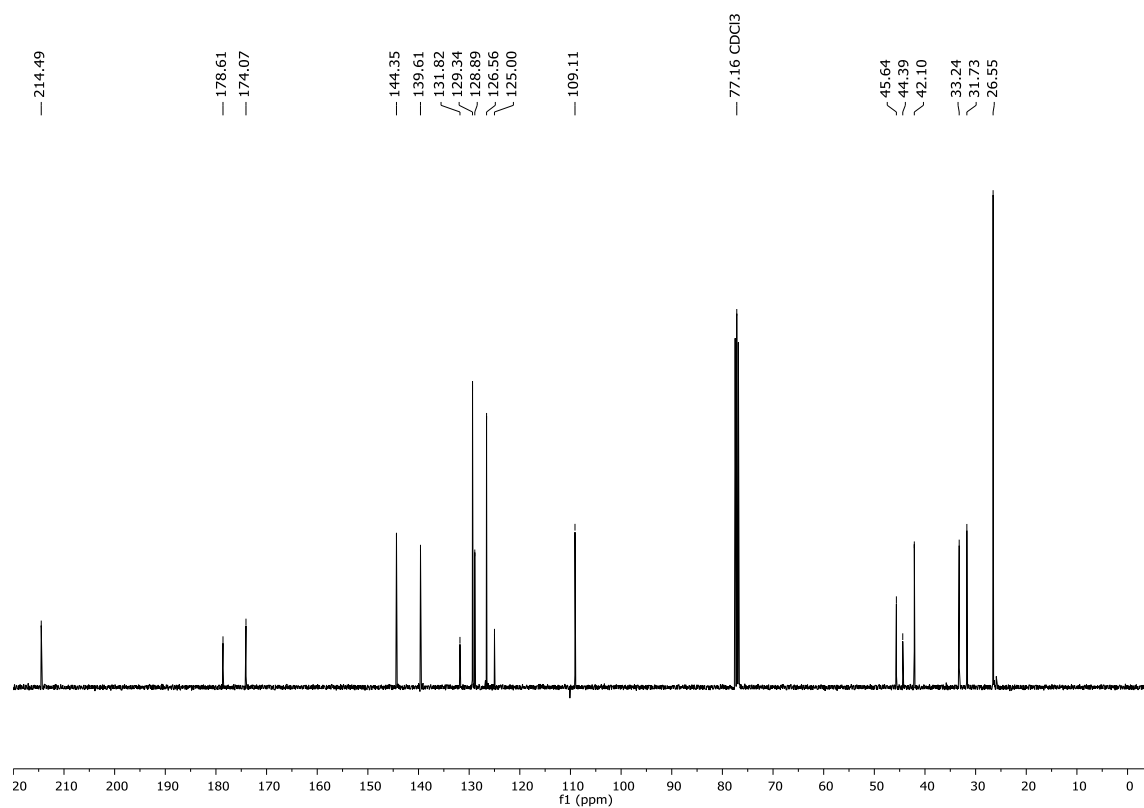
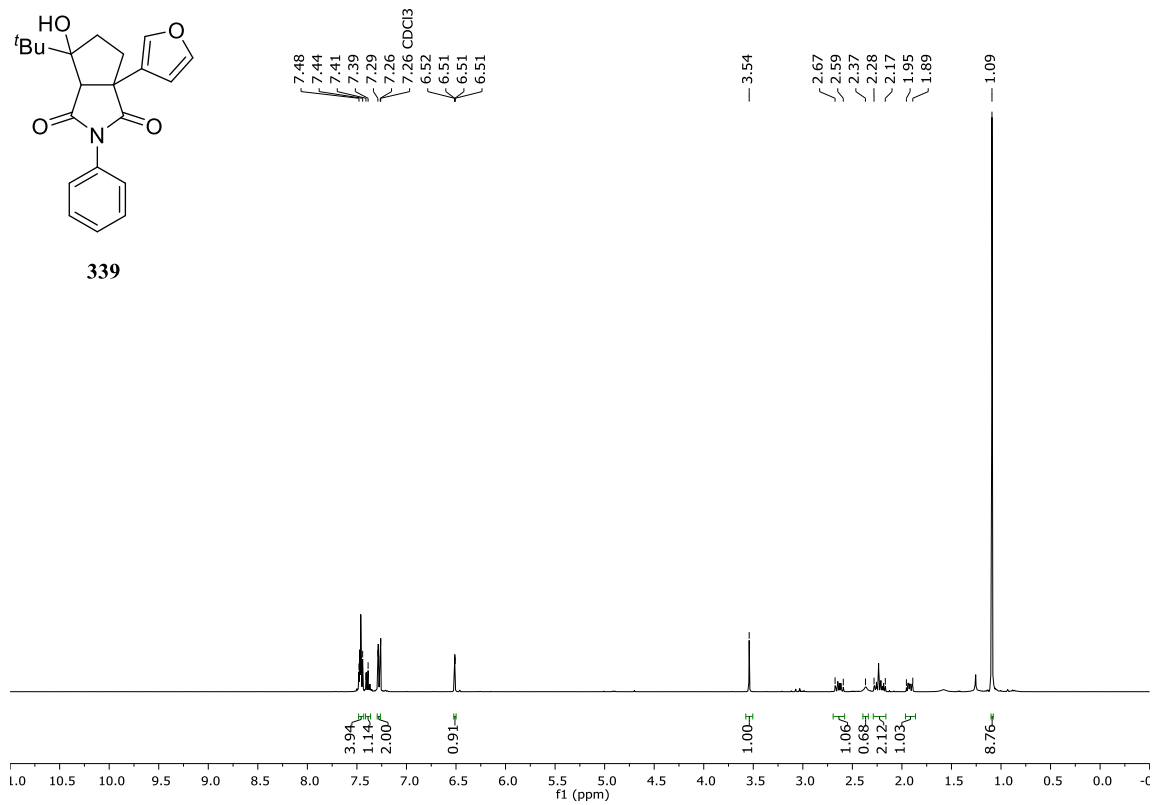
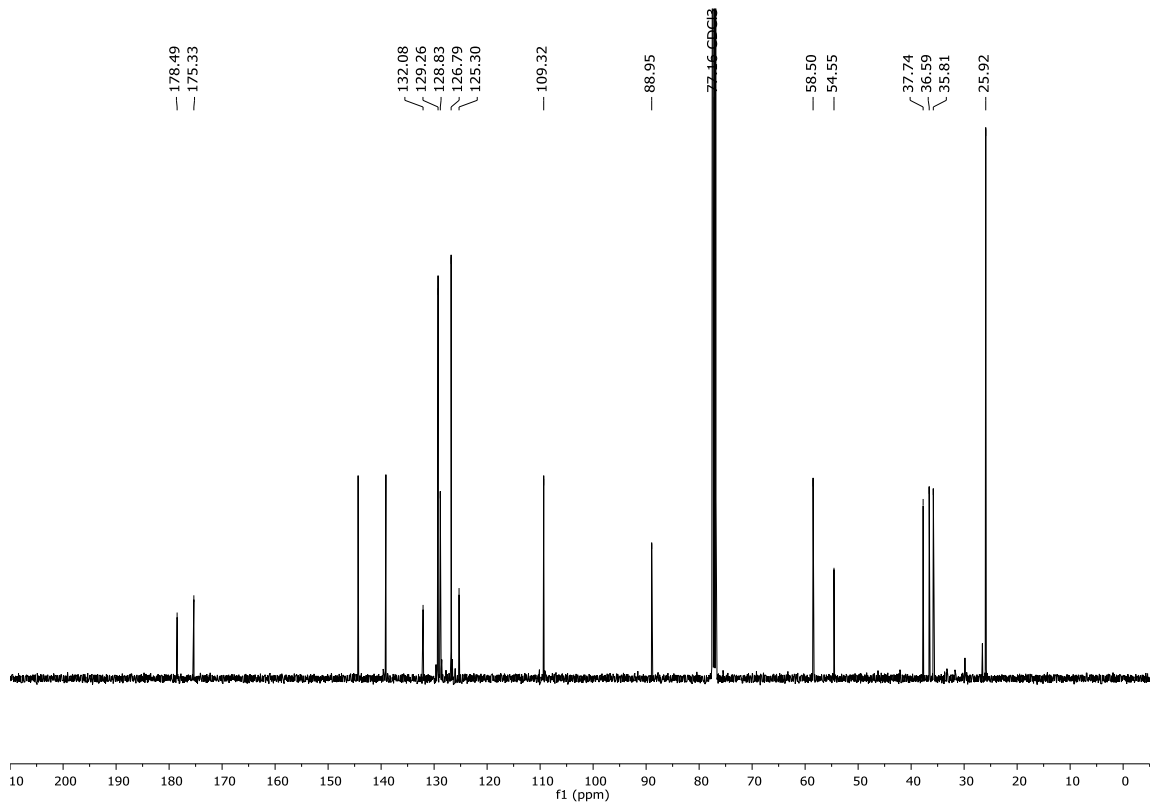


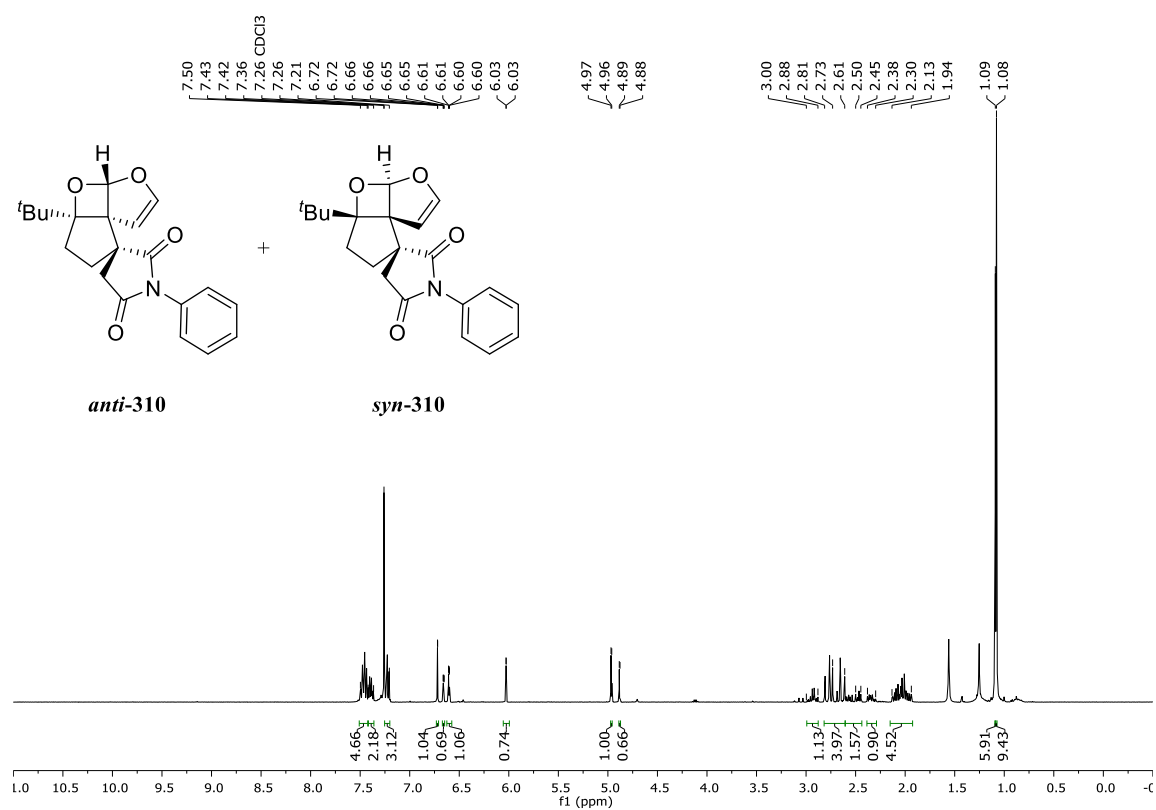
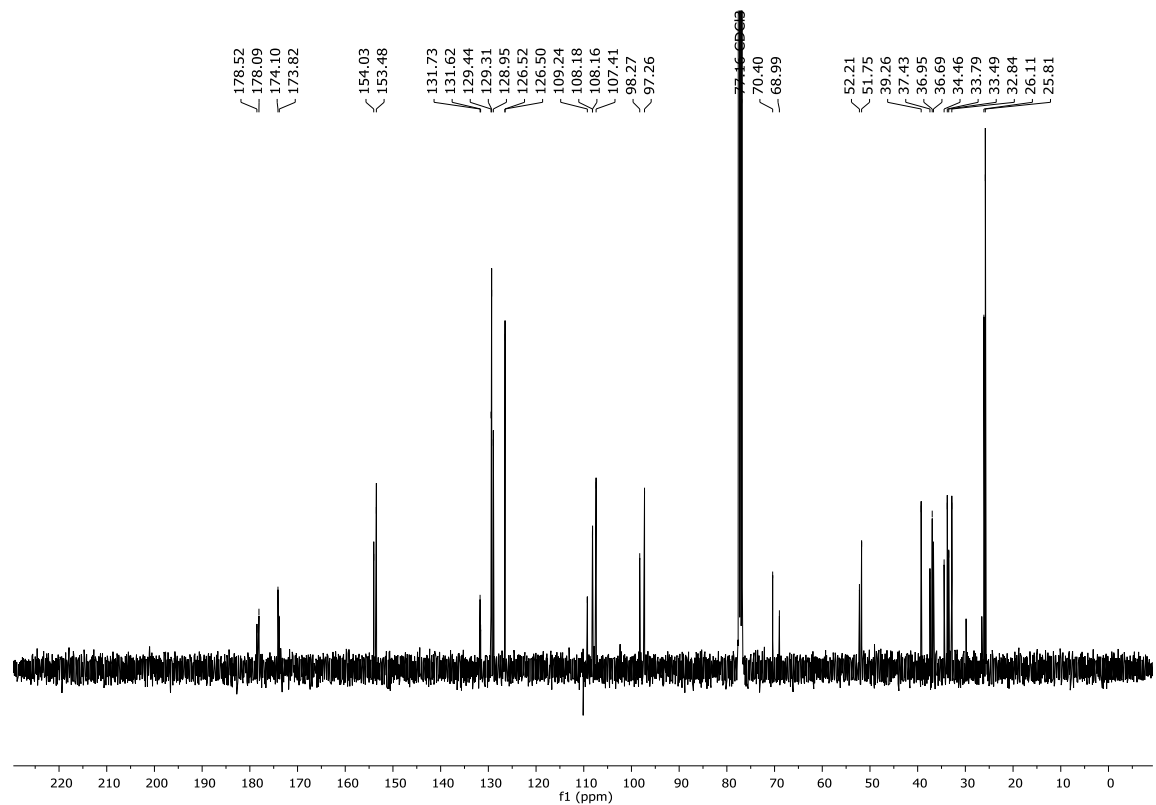
Abbildung 200: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von *syn*-300/*anti*-305.

Abbildung 203: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von *anti*-314.Abbildung 204: ¹³C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, CDCl₃) von *anti*-314.

Abbildung 205: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von 308.Abbildung 206: ¹³C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, CDCl₃) von 308.

Abbildung 207: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von 309.Abbildung 208: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von 309.

Abbildung 209: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von 339.Abbildung 210: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von 339.

Abbildung 211: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von *anti/syn*-310.Abbildung 212: ¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von *syn/anti*-310.

8. Kristallstrukturanalyse

Daten der Kristallstrukturanalyse von *rac*-(3a*S*,4a*S*,7a*R*)-4a-Methyl-4-methylidenhexahydrocyclopenta[2,3]cyclo-buta[1,2-b]furan-5(3aH)-on (**128**)

Summenformel	C ₁₁ H ₁₄ O ₂
Molgewicht	178.23 g mol ⁻¹
Raumgruppe	P 2 ₁ /n (monoklin) zentrosymmetrisch !
Absorption	μ = 0.08 mm ⁻¹
Kristallgröße	0.07 x 0.25 x 0.25 mm ³ farbloser Block
Gitterkonstanten	a = 10.8001(13) Å
(berechnet aus	b = 7.9531(8) Å β = 103.22(4)°
Reflexen mit	c = 11.3830(14) Å
° < θ < °)	V = 951.8(3) Å ³ z = 4 F(000) = 384
Temperatur	-100°C
Dichte	d _{rön} = 1.244 g cm ⁻³

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo-K _α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 28°
	-12 ≤ h ≤ 14 -10 ≤ k ≤ 9 -15 ≤ l ≤ 14
Reflexzahl:	
gemessen	5715
unabhängige	2282 (R _{int} = 0.031)
beobachtete	1586 (F /σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren). 119 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w = 1/[σ ² (F _o ²) + (0.0554*P) ² + 0.25*P] wobei P = (Max(F _o ² , 0) + 2*F _c ²)/3. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1249 (R1 = 0.0486 für beobachtete Reflexe, 0.0789 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.027
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.38, -0.18 e Å ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i * a_j * \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	U _{äq}
C1	0.5514(2)	0.1445(2)	0.1442(2)	0.0306(6)
C2	0.6238(2)	0.2722(3)	0.0860(2)	0.0402(7)
O3	0.7005(1)	0.3657(2)	0.1850(1)	0.0386(5)
C3A	0.6265(2)	0.3827(2)	0.2730(2)	0.0265(5)
C4	0.5182(2)	0.5092(2)	0.2447(1)	0.0222(5)
C4A	0.4169(1)	0.3719(2)	0.2336(1)	0.0197(4)
C5	0.3697(2)	0.3638(2)	0.3502(2)	0.0261(5)
C6	0.4566(2)	0.2504(2)	0.4402(2)	0.0321(6)
C7	0.5162(2)	0.1321(2)	0.3630(1)	0.0270(5)
C7A	0.5265(1)	0.2374(2)	0.2532(1)	0.0207(5)
O8	0.2768(1)	0.4363(2)	0.3669(1)	0.0431(5)
C9	0.3087(2)	0.3712(2)	0.1216(2)	0.0299(5)
C10	0.5123(2)	0.6736(2)	0.2313(2)	0.0310(6)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
C1	0.0325(9)	0.0264(9)	0.0341(9)	0.0076(7)	0.0101(8)	-0.0016(7)
C2	0.042(1)	0.043(1)	0.042(1)	0.0096(9)	0.0235(9)	0.0039(9)
O3	0.0238(6)	0.0398(7)	0.0572(9)	0.0014(6)	0.0195(6)	0.0071(6)
C3A	0.0196(8)	0.0269(8)	0.0326(9)	-0.0005(7)	0.0052(7)	0.0050(7)
C4	0.0214(8)	0.0222(8)	0.0229(8)	-0.0036(6)	0.0051(6)	-0.0001(6)
C4A	0.0171(7)	0.0163(7)	0.0248(7)	0.0003(6)	0.0033(6)	0.0007(6)
C5	0.0262(8)	0.0198(8)	0.0348(9)	-0.0057(7)	0.0118(7)	-0.0033(7)
C6	0.040(1)	0.0318(9)	0.0249(8)	-0.0038(8)	0.0083(8)	0.0034(7)
C7	0.0266(8)	0.0230(8)	0.0298(9)	0.0001(7)	0.0030(7)	0.0064(7)
C7A	0.0172(7)	0.0186(7)	0.0250(8)	0.0016(6)	0.0017(6)	0.0018(6)
O8	0.0403(8)	0.0389(8)	0.0593(9)	0.0056(6)	0.0308(7)	0.0006(6)
C9	0.0218(8)	0.0286(9)	0.0345(9)	-0.0003(7)	-0.0037(7)	0.0035(7)
C10	0.0301(9)	0.0221(8)	0.0409(10)	-0.0045(7)	0.0085(8)	0.0003(7)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (Å²)

Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H1A	0.47062	0.11188	0.08814	0.0367
H1B	0.60313	0.04235	0.16903	0.0367
H2A	0.67813	0.21476	0.03913	0.0482
H2B	0.56416	0.34776	0.03128	0.0482
H3A	0.67856	0.39012	0.35757	0.0318
H6A	0.40756	0.18646	0.48884	0.0386
H6B	0.52292	0.31701	0.49522	0.0386
H7A	0.46152	0.03243	0.33820	0.0324

H7B	0.60116	0.09402	0.40771	0.0324
H9A	0.34359	0.37747	0.04942	0.0449
H9B	0.25338	0.46833	0.12362	0.0449
H9C	0.25934	0.26742	0.11945	0.0449
H10A	0.58825	0.73721	0.23969	0.0372

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Till OPATZ für die Bereitstellung des sehr interessanten Themas, für das Vertrauen, für die hervorragenden Arbeitsbedingungen und den vielen hilfreichen Diskussionen und Anregungen bedanken.

Ich danke der NMR-Abteilung (Dr. [REDACTED] und [REDACTED]) für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren und der Massenspektrometrie-Abteilung ([REDACTED] und Mitarbeiter) für die Aufnahme zahlreicher HRMS-Spektren. Weiterhin danke ich [REDACTED] für das Messen der Kristallstrukturanalyse.

Für die sehr gründliche und zügige Durchsicht einzelner Kapitel dieser Arbeit danke ich [REDACTED] (Einleitung *Ginkgo Biloba*), [REDACTED] (Einleitung Photochemie), [REDACTED] (Zielsetzung, Allgemeiner Teil und Zusammenfassung/Ausblick) und [REDACTED] (Experimenteller Teil).

Bei Frau [REDACTED] bedanke ich mich für die tatkräftige Mitarbeit und Unterstützung bei zahlreichen Reaktionen. Zusätzlich danke ich [REDACTED] und [REDACTED] die mich mit ihren Bachelorarbeiten tatkräftig unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt allen Mitgliedern des Arbeitskreises OPATZ für die sehr schöne Zeit, das tolle Arbeitsklima, die Zusammenarbeit und den gemeinsamen Aktivitäten außerhalb des Labors.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, meiner Freundin [REDACTED] und meiner gesamten Familie für die moralische Unterstützung während des gesamten Studiums und der anschließenden Promotion.