

**Singulett-Sauerstoff Reaktionen zur Synthese von neuen biologisch aktiven
1,2,4-Trioxansäuren, -amiden und -estern und weiteren cyclischen Peroxiden
sowie von Photocage-Verbindungen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Viktor Schlundt

aus Omsk

(Russische Föderation)

Köln 2012

Berichterstatter:

Prof. Dr. A. G. Griesbeck

Prof. Dr. B. Goldfuß

Tag der mündlichen Prüfung:

18.01.2013

meinen Eltern gewidmet

Danksagung:

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. Axel G. Griesbeck für die Aufnahme in seinem Arbeitskreis und die Unterstützung und das interessante Thema bedanken. Professor Dr. Bernd Goldfuß danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich bei allen meinen Arbeitskreiskollegen. Alan de Kiff danke ich für die zahlreichen spannenden fachlichen und auch privaten Gespräche und die Unterstützung während der Doktorarbeit und des Studiums. Sebastian Hanft danke ich für die zahlreichen Korrekturen und eine stets gute Stimmung. Sarah Sillner danke ich für die Korrektur dieser Doktorarbeit. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Laborkolleginnen Dr. Olga Hinze, Agnieszka Burczyk, Melissa Reckenthäler und Margarethe Kleczka für die angenehmen Labortage bedanken. Selbstverständlich bedanke ich mich bei all den anderen Kollegen, Marco Franke, Björn Porschen, Nestor Nazarov, Sabrina Molitor und Maria Bräutigam für den guten Zusammenhalt. Meinen Praktikanten Daniel Thiel, Tobias Schnier, Burhan Gültekin, Angelika Eske, Murat Atar, Hannelore Konnerth, Jascha Jung und Sven Bonus danke ich für die geleistete Arbeit.

Darüber hinaus danke ich dem NMR Team des Departments, Dr. Jörg Neudörfl für die gemessenen Kristallstrukturen und selbstverständlich allen wissenschaftlichen Mitarbeitern des Departments.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern und Brüder, ohne sie wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen. Meiner Verlobten Héléne danke ich für die viele einfühlsamen Tage außerhalb des Labors.

Erläuterungen

Diese Doktorarbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2009 bis November 2012 am Institut für Organische Chemie des Departments für Chemie unter der Anleitung von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck angefertigt.

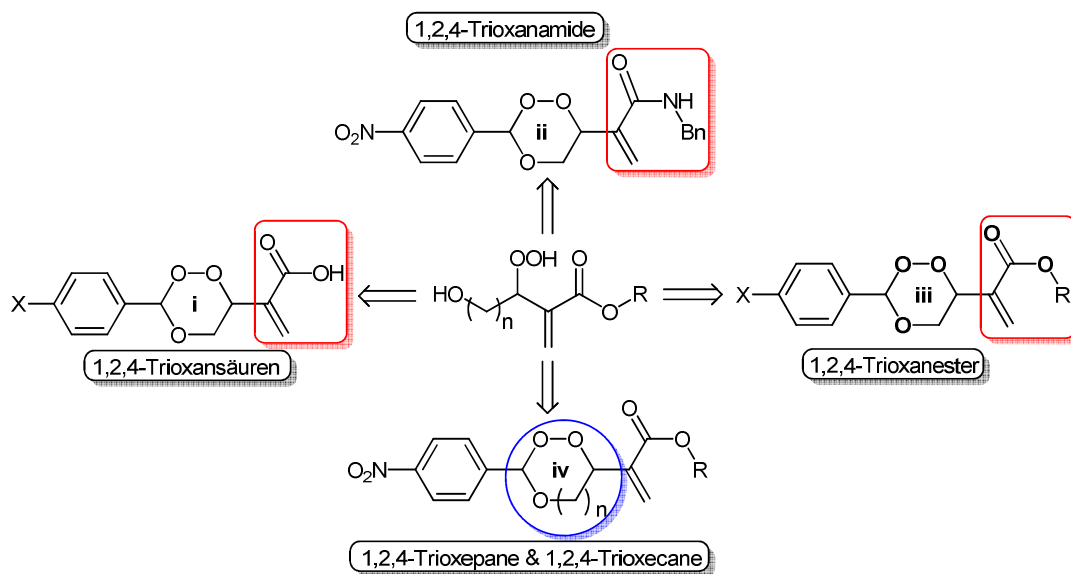
Abkürzungen

| | |
|----------|--|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| Ac | Acetyl |
| Ada | Adamantyl |
| Ar | Aryl |
| br | Breit |
| BR | Bengalrosa |
| Bu | Butyl |
| CH | Cyclohexan |
| δ | chemische Verschiebung [ppm] |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DMAP | 4-(Dimethylamino)-pyridin |
| d.r. | Diastereoisomerenverhältnis |
| EDC*HCl | 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid*Salzsäure |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |
| ee | Enantiomerenüberschuss |
| EE | Ethylacetat |
| Eq | Äquivalente |

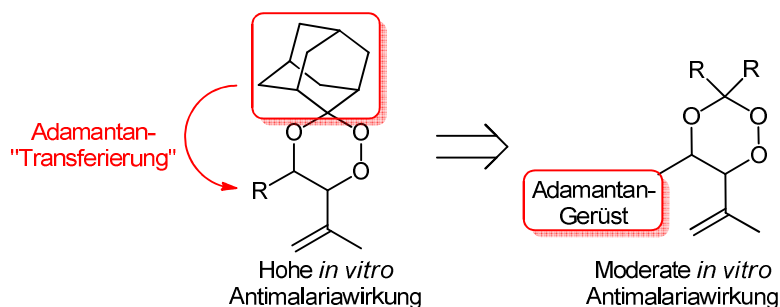
| | |
|----------------|--|
| Et | Ethyl |
| GSH | Glutathion |
| GST | Glutathion-Schwefel-Transferase |
| h | Stunde |
| ISC | Intersystem Crossing |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante (NMR) |
| MB | Methylenblau |
| Me | Methyl |
| PE | Petrolether |
| Ph | Phenyl |
| Q | Quencher (Löcher) |
| RB | Bengalrosa |
| R _f | Retentionsfaktor |
| RT | Raumtemperatur |
| Sens. | Sensibilisator |
| Schm. | Schmelzpunkt |
| τ | Lebensdauer |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TPP | Tetraphenylporphyrin |
| TPP-OH | 5,10,15,20-tetrakis(4-Hydroxyphenyl)-21H,23H-porphyrin |
| * | angeregter Zustand |

Kurzzusammenfassung

Zehn neue 1,2,4-Trioxansäuren (**i**), Amide (**ii**) und Ester (**iii**) wurden ausgehend von 4-Hydroxytiglinsäure ($n = 1$) synthetisiert. Deren Herstellung beinhaltet eine Umsetzung der 4-Hydroxytiglinsäure und deren Derivate mit Singulett-Sauerstoff zu 1,2-Hydroxyhydroperoxiden und anschließender Peroxyacetalisierung mit einer Reihe an Carbonylverbindungen. Der Einsatz von 1,2,4-Trioxansäuren ermöglicht weitere Synthesemöglichkeiten zu Estern, die bereits in früheren Arbeiten gute GST-Inhibition gezeigt haben. Des Weiteren konnten auf ähnlichem Wege mehrere 7- und 8-gliedrige Endoperoxide mit 1,2,4-Trioxepan- und 1,2,4-Trioxecan-Struktur (**iv**) ausgehend von 4-Tiglinsäurederivaten ($n = 2,3$) gezeigt werden.

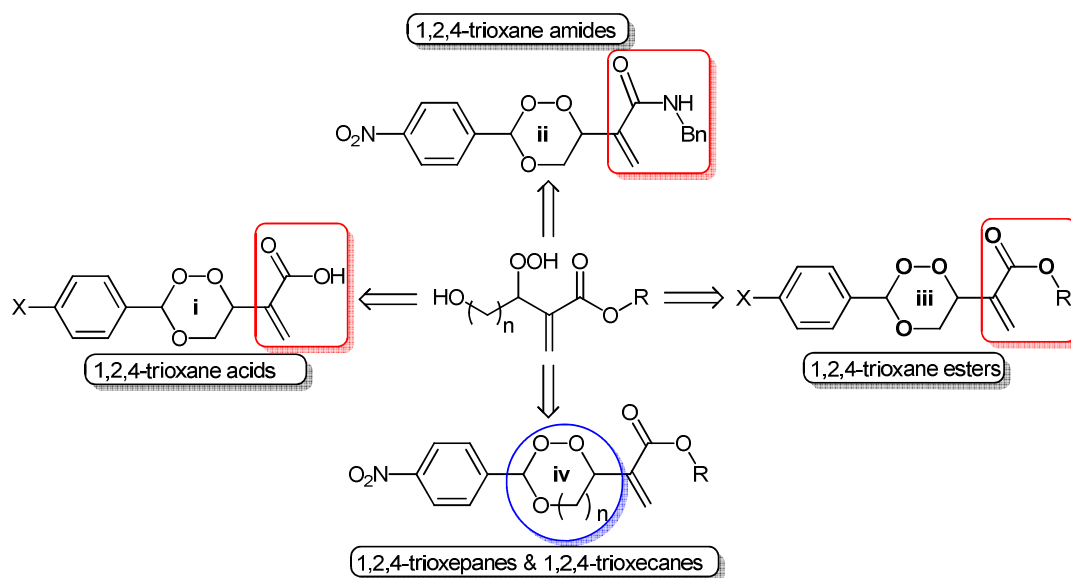


Darüber hinaus konnten Synthesen von zehn neuen Adamantan-verknüpften 1,2,4-Trioxanen realisiert werden. Die Syntheseroute verlief über die Photooxygenierung von Adamantan-verknüpften Allylalkoholen. Peroxyacetalisierungen mit unterschiedlichen Carbonylverbindungen führten zu gewünschten an der 5' Position gebundenen 1,2,4-Trioxanen. Hierbei sollte untersucht werden, inwiefern die Antimalariaaktivität von der Position des Adamantan-Gerüsts abhängig ist. Zum Vergleich wurde das 3',3'-Spiro-Adamantyl-1,2,4-trioxan, das bereits als potentes Antimalariamittel bekannt ist (links), gezogen.

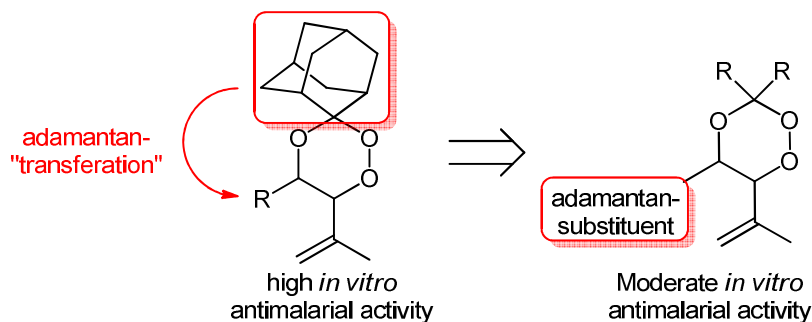


Abstract

The synthesis of ten new 1,2,4-trioxane acids (**i**), amides (**ii**) and esters (**iii**) from 4-hydroxy tiglic acid ($n = 1$) was realized. This task was achieved by photooxygenation of 4-hydroxy tiglic acid with subsequent peroxyacetalization to give 1,2,4-trioxanes using various carbonyl compounds. These 1,2,4-trioxane acids are of interest considering derivatisation to esters, which have already showed high GST-Inhibition activities. Furthermore, syntheses of several new 7- and 8-constituted rings with endoperoxide structures (**iv**, $n = 2,3$) with respect to their GST-Inhibition activities were showed.



Additionally, ten new 5'-adamantylated 1,2,4-trioxanes were synthesized. The route proceeded via photooxygenation of adamantylated allylic alcohols with subsequent peroxyacetalizations to the desired products. In this part the relation between the position of adamantyl substituent and antimalarial activity was investigated. While 3',3'-spiro-adamantylated 1,2,4-trioxans are potent against malaria (left), the new 5'-adamantylated 1,2,4-trioxanes showed only moderate activities.



Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis..... | 0 |
| 1 Kenntnisstand..... | 1 |
| 1.1 Malaria..... | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologie..... | 1 |
| 1.1.2 Die Malaria-Erreger..... | 3 |
| 1.1.3 Behandlung und Bekämpfung..... | 6 |
| 1.1.4 Stand der Forschung..... | 7 |
| 1.2 Krebs..... | 12 |
| 1.2.1 Krankheitsbild..... | 13 |
| 1.2.2 Behandlung und Bekämpfung..... | 15 |
| 1.2.3 Glutathion S-Transferase (GST) und deren Hemmung..... | 17 |
| 1.2.4 Stand der Forschung (GST)..... | 18 |
| 1.3 Singulett-Sauerstoff in der organischen Synthesechemie..... | 20 |
| 1.3.1 Erzeugung und Löschung von Singulett-Sauerstoff..... | 21 |
| 1.3.2 Photochemische Reaktionen mit Sauerstoff..... | 23 |
| 1.3.3 Typ II Photooxygenierungen..... | 24 |
| 1.3.3.1 Cycloadditionen..... | 24 |
| 1.3.3.2 Schenck-En Reaktion..... | 27 |
| 1.4 Synthesen von 1,2,4-Trioxanen..... | 32 |
| 2 Aufgabenstellung..... | 36 |
| 3 Ergebnisse und Diskussion..... | 37 |
| 3.1 1,2,4-Trioxansynthesen..... | 37 |
| 3.1.1 Substratsynthesen..... | 37 |
| 3.1.2 Photooxygenierungen..... | 41 |
| 3.1.3 Peroxyacetalisierungen..... | 49 |
| 3.1.4 Weiterführende Reaktionen unter Einsatz von 1,2,4-Trioxansäuren..... | 58 |
| 3.1.5 Pharmakologische Eigenschaften von 1,2,4-Trioxanen..... | 59 |
| 3.1.5.1 Aktivität von 1,2,4-Trioxansäuren, Estern und Amiden bei der Hemmung von GST..... | 60 |
| 3.1.5.2 Aktivitäten 5'-Adamantan-substituierter 1,2,4-Trioxane gegen <i>P. falciparum</i> | 61 |
| 3.2 Synthese von 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen..... | 62 |
| 3.2.1 Substratsynthesen..... | 63 |
| 3.2.2 Photooxygenierungen..... | 65 |

| | |
|---|-----|
| 3.2.3 Peroxyacetalisierungen | 66 |
| 3.2.4 Aktivität von 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen bei der Hemmung von GST | 69 |
| 3.3 [2+2]-Cycloadditionen, 1,2-Dioxetan Synthesen | 70 |
| 3.3.1 Substratsynthesen | 70 |
| 3.3.2 Photooxygenierungen | 76 |
| 3.3.2.1 Photooxygenierungen in Lösung | 77 |
| 3.3.2.2 Photooxygenierungen unter Luft-Atmosphäre | 82 |
| 3.4 [4+2]-Cycloadditionen | 84 |
| 3.4.1 Substratsynthesen | 85 |
| 3.4.2 Photooxygenierungen | 86 |
| 3.4.2.1 Nicht katalysierte Photooxygenierungen von 2-Acetylfuranen | 86 |
| 3.4.2.2 Katalysierte Photooxygenierungen von 2-Acetylfuranen | 89 |
| 3.4.3 Weitere [4+2] Photooxygenierungen | 90 |
| 3.4.3.1 Photooxygenierungen Furanyl-gebundener Derivate | 90 |
| 3.4.3.2 Photooxygenierungen Adamantyl-gebundener Olefine | 92 |
| 3.5 Synthese von 1,2,4-Dioxazinen | 94 |
| 3.5.1 Substratsynthesen | 95 |
| 3.5.2 Photooxygenierungen | 97 |
| 3.5.3 Ringschluss zum 1,2,4-Dioxazin | 99 |
| 4 Zusammenfassung | 101 |
| 5 Experimenteller Teil | 105 |
| 5.1 Allgemeine Methoden | 105 |
| 5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften | 109 |
| 5.3 Substratsynthesen | 117 |
| 5.4 Photooxygenierungen | 147 |
| 5.5 Peroxyacetalisierungsreaktionen | 159 |
| 5.5.1 Synthesen von 1,2,4-Trioxanen | 159 |
| 5.5.2 Synthesen von 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen | 181 |
| 5.5.3 Synthese von 1,2,4-Dioxazin | 187 |
| 5.6 Sonstige Reaktionen | 189 |
| 6 Anhang: Kristallographischen Daten | 204 |
| 8 Literaturverzeichnis | 207 |

1 Kenntnisstand

1.1 Malaria

Malaria gehört zu den häufigsten und schwerwiegendsten Krankheiten der Welt. Diese, durch einen einzelligen Sporozoen *Plasmodium* hervorgerufene, tropische Infektion wird von einer Stechmücke der Gattung *Anopheles* auf den Menschen übertragen und auf diesem Wege verbreitet. Im Jahr 2011 wurden 655.000 Todesfälle gemeldet, wobei die Zahl der Todesfälle vom medizinischen Fachmagazin „The Lancet“ aufgrund der nicht diagnostizierten Fälle auf eine viel höhere Zahl von circa 1.2 Millionen (Stand 2010) geschätzt wird.^[1] Die Gesamtanzahl der Erkrankten erreichte 2005 weltweit über 500 Millionen Menschen.^[2] Dramatischerweise ist Malaria bei Kleinkindern unter fünf Jahren besonders lebensbedrohlich, die Zahl der Todesfälle liegt bei circa 714.000 und entspricht somit mehr als die Hälfte der gesamten Malariaopfer.^[3]

1.1.1 Epidemiologie

Malaria zählt zu den tropischen und subtropischen Krankheiten, deren Verteilung auf der Erde vor allem von den klimatischen Bedingungen, genauer gesagt, vom Lebensraum der Stechmücke *Anopheles* abhängig ist. Die unterentwickelten und ökonomisch zurückliegenden Länder in Zentralafrika sind aufgrund der nicht ausreichenden medizinischen Versorgung und den fehlenden Präventionsmaßnahmen am stärksten von dieser Krankheit betroffen. Es werden circa 90 % aller Todesfälle aus dem afrikanischen Kontinent gemeldet, gefolgt von 6 % in Südostasien und 4 % in den restlichen tropischen Regionen der Erde. Die Kosten der medizinischen Maßnahmen und der Prophylaxe von Malaria werden weltweit auf etwas unter 6 Milliarden US Dollar geschätzt. Die durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und durch andere Hilfsorganisationen bereitgestellten Mittel deckten 2011 etwa ein Drittel dieser Kosten ab.^[3] Der flächendeckende Einsatz von Medikamenten, sowie Präventionsmaßnahmen, die Aufklärung der Bevölkerung und der Ausbau der medizinischen Versorgungsmöglichkeiten führten bis zum heutigen Tage zu einer

bemerkenswerten Abnahme der Malaria-gefährdeten Gebiete. Wie in Abbildung 1 zu erkennen ist, sind diese heutzutage bis auf den afrikanischen Kontinent und bestimmte Gebiete in Zentral- und Südostasien, sowie Ozeanien fast ausschließlich verschwunden.^[4]

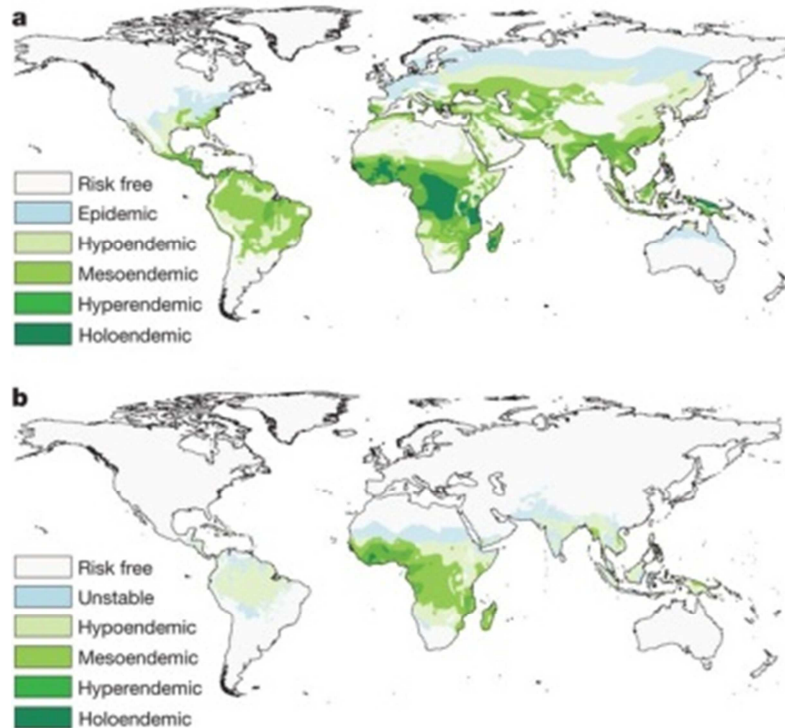


Abbildung 1 Malaria gefährdete Gebiete a) Jahr 1900, b) Jahr 2007.^[2]

Während einer langen Entwicklungsperiode von ungefähr 200.000 Jahren kam es bei den Menschen zu Genmutationen, die vor allem gegenüber gefährlichen *Plasmodium* Gattungen von Vorteil sind.^[5] Diese Gen-Irregularitäten kommen übermäßig bei den Bewohnern der durch Malaria gefährdeten Regionen vor. Bei den nördlichen Völkern der Erde, die über diese Entwicklungsperiode nicht in Kontakt mit Malaria kamen, sind diese unbekannt.^[5] Es wurde aber auch festgestellt, dass die Plasmodiumparasiten seit dem breiten Einsatz von Medikamenten ebenfalls rasch Resistenzen entwickelten. Gegen solche Medikamente wie Chloroquin (eingesetzt seit 1935, Resistenzen beobachtet in 1957); Sulfadoxin-Pyrimethamin (eingesetzt seit 1940, Resistenzen ab 1953); Mefloquin (eingesetzt seit 1977, Resistenzen 1982) sind manche *Plasmodium* Stämme in hohem Maße resistent.^[6] Auch gegen das gegenwärtig am breitesten eingesetzte Antimalariamittel Artemisinin (weltweit eingesetzt

seit 2000, Resistenzen 2009) sind bereits Resistenzen bekannt.^[7] Die rasche Mutation der Erreger und dadurch entstehende Resistenzen machen Malaria zu einem echten Problem für die Bevölkerung von gefährdeten Regionen und stellen die Wissenschaft vor eine schwierige Aufgabe bei der Erforschung von neuen potenten Medikamenten.

1.1.2 Die Malaria-Erreger

Allgemein sind ungefähr 200 verschiedene Arten der Gattung *Plasmodium*, die zur zoologischen Gruppe *Apikomplexa (Sporozoen)* gehören, bekannt.^[8] Neben den Menschen werden vor allem andere Säugetiere, aber auch Reptilien und manche Vogelarten von diesem Parasiten befallen. Für den Ausbruch von Malaria beim Menschen sind überwiegend vier Parasitenarten verantwortlich. Dies sind *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* und *P. vivax*, wobei *P. falciparum* den für den Menschen gefährlichsten Krankheitsverlauf auslöst und somit für die meisten letalen Fälle verantwortlich ist. Es gibt einen weiteren Vertreter des Parasiten, den *P. knowlesi*, der sowohl bei Menschen als auch bei Primaten Malaria auslösen kann. Die verschiedenen Arten der Parasiten weisen wegen ihrer voneinander unterschiedlichen Lebenszyklen in den Zwischenwirten andersartige Krankheitsverläufe vor.^[8]

Der Lebenszyklus der Plasmodien besteht aus zwei komplexen und voneinander getrennten Prozessen. Die sexuelle, sogenannte sporogone Phase findet im Körper des Überträgers (Endwirt), welche im Falle von Plasmodien fast ausschließlich weibliche Stechmücken sind, statt. Bei der Nahrungsaufnahme von einem infizierten Zwischenwirt (Mensch oder andere) gelangen Gametozyten in den Darm der Mücke, wo sich daraus Mikrogameten und Makrogameten bilden. Bei deren Verschmelzung entsteht eine sogenannte Zygote, die sich über eine Ookinete zu einer Oozyste entwickelt. In der Oozyste bilden sich bis zu tausend Sporozoiten, die nach dem Platzen von der Oozyste in die Speicheldrüsen der Mücke gelangen, wo diese durch Nahrungsaufnahme, also einen Stich der Mücke in die Blutlaufbahn des Zwischenwirtes gelangen und auf diesem Wege neue Zwischenwirte infizieren können.^{[9],[10]}

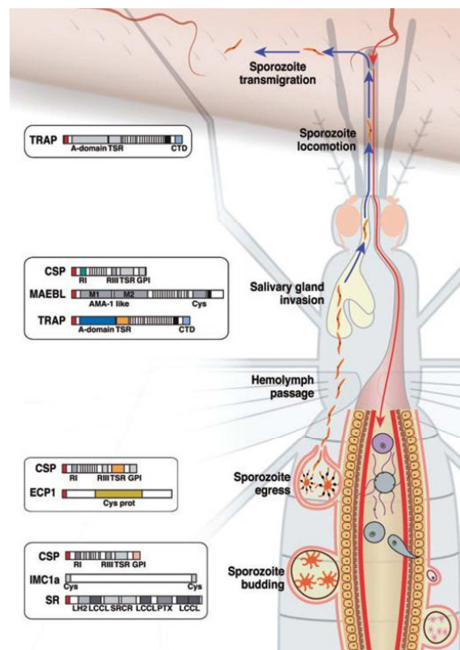


Abbildung 2 Sporogone Entwicklung von Plasmodium in der Stechmücke.^[10]

Der asexuelle, oder *schizogene* Zyklus des Parasiten, findet im Körper des Zwischenwirtes (Mensch) statt und wird am Beispiel von *P. falciparum* beschrieben. Wenn die Sporozoiten durch einen Mückenstich in den Blutkreislauf des Menschen gelangen, werden diese innerhalb von wenigen Minuten mit dem Blutstrom zur Leber transportiert, wo sie gesunde Leberzellen befallen.

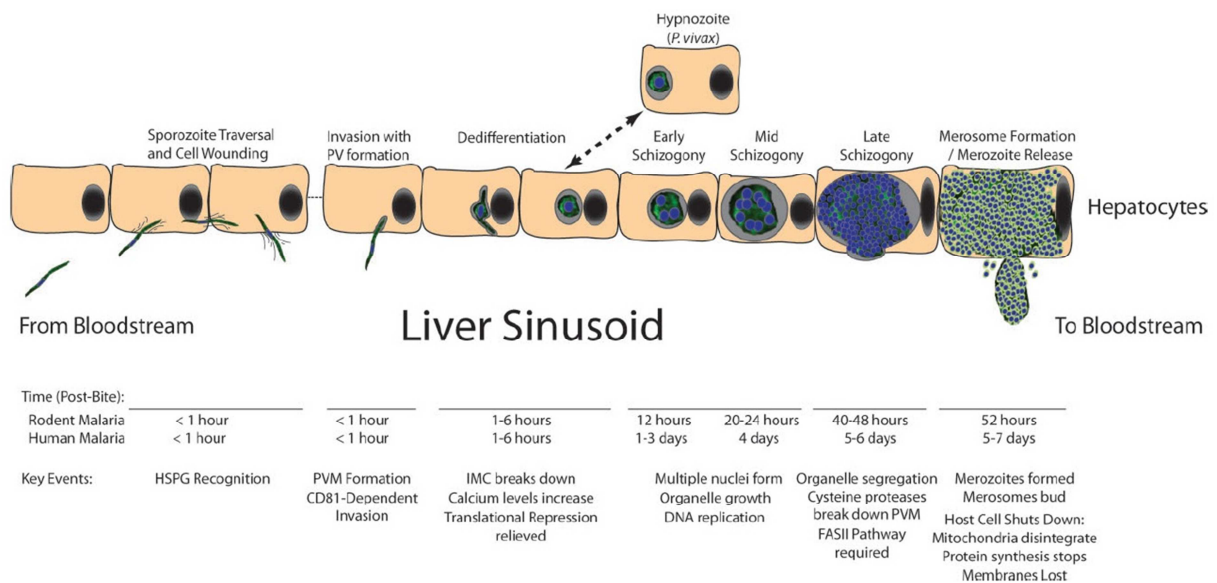


Abbildung 3 Entwicklung des Parasiten in der Leber.^[11]

In Folge dessen bilden sich sogenannte Leberschizonten, wobei in einer Leberzelle durch asexuelle Zellteilung bis zu 30.000 Merozoiten entstehen können. Bei diesem Prozess werden nicht alle befallenen Leberzellen zu Merozoiten, es bilden sich auch sogenannte Hypnozoiten, die mehrere Monate undiagnostiziert in der Leber überleben und so zu Rückfällen von Malaria führen können.^[11]

Nach dem Ablösen des Leber-Schizonts gelangen Merozoiten in die Blutlaufbahn, wo sie zunächst rote Blutkörperchen befallen. Es entstehen Trophozoiten, in denen bis zu 32 Merozoiten durch Zellteilung entstehen können, wodurch wieder ein Blutschizont entstanden ist. Nach dem Ablösen von diesem Schizont können dadurch freigesetzte Merozoiten weitere rote Blutkörperchen befallen. Bei diesem Prozess werden Toxine freigesetzt, die für die Symptome von Malaria wie Schüttelfrost und Fieber verantwortlich sind. Zusätzlich werden die Blutkapillaren durch die mangelnde Verformbarkeit der befallenen roten Blutkörperchen verengt, was zu Sauerstoff- und Nährstoffmangel in befallener Umgebung führt. Dieser Vorgang führt vor allem bei Kleinkindern zu lebensbedrohlichen Folgen. Ein geringer Teil der Trophozoiten entwickeln sich zu Gametozyten, die jetzt auf den Endwirt, den Moskito, übertragen werden können.^[11]

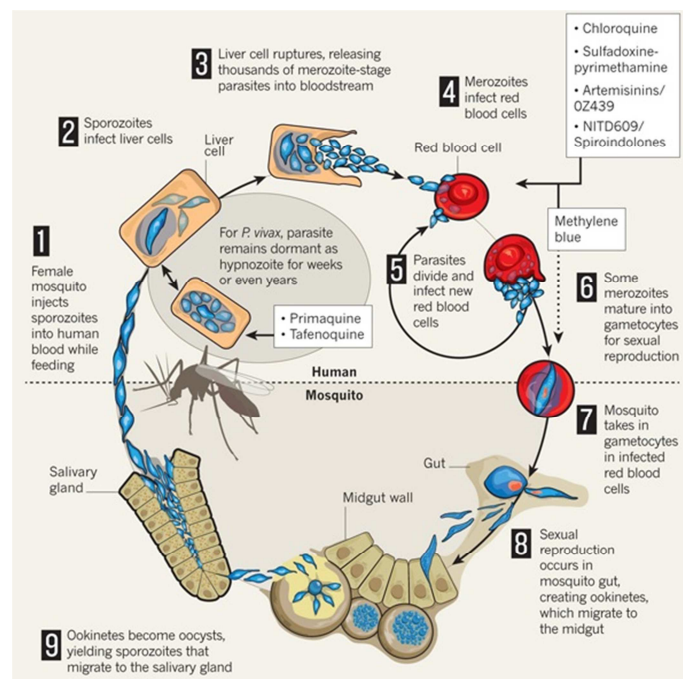
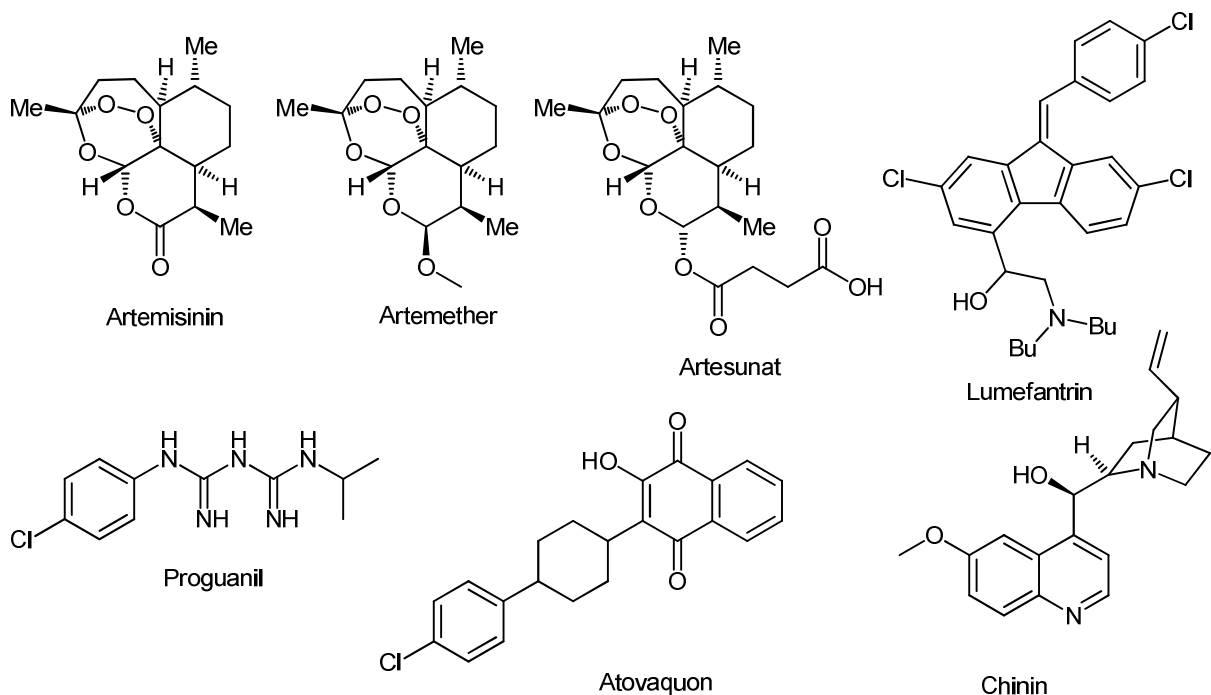


Abbildung 4 Gesamtzyklus der Fortpflanzung von Plasmodien.^[3]

1.1.3 Behandlung und Bekämpfung

Ist ein Mensch von Plasmodien befallen, kann eine genaue Diagnose von Malaria erst im Blutkreislauf erfolgen. Die Inkubationszeit zwischen Stich und Krankheitsausbruch liegt bei ungefähr 12 Tagen, in dieser Zeit bleibt die Krankheit in der Regel unbemerkt. Die ersten Symptome der Krankheit sind Wechselfieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche und Durchfall. Bei der Diagnose von *Malaria tropica* wird eine sofortige Krankenhauseinweisung mit sofortiger Medikamentenverschreibung (in komplizierten Fällen Einweisung in die Intensivstation nötig) vollzogen. In der Regel werden Artemisinin-basierte Arteether-Lumefantrin, oder Atovaquon-Proguanil Kombinationspräparate verschrieben. Beim komplizierten Verlauf erfolgt eine intravenöse Verabreichung von Chinin oder/und Artesunat in Kombination mit fiebersenkenden Präparaten wie zum Beispiel Paracetamol.^[12]



Schema 1 Bei Bekämpfung von Malaria eingesetzte Mittel.

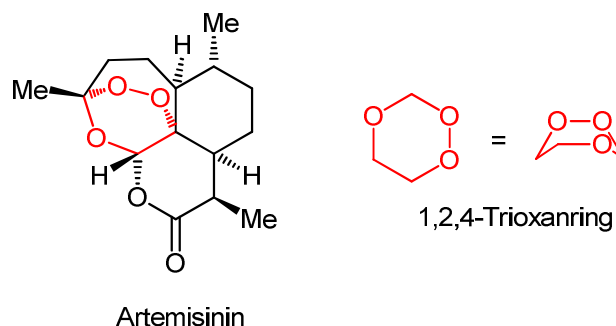
Heutzutage besteht Konsens, dass nicht nur hochwirksame Medikamente Malaria eindämpfen, sondern auch Präventionsmaßnahmen und der Ausbau der medizinischen

Infrastruktur eine entscheidende Rolle spielen. So wurden in letzter Zeit mehr Mittel in Moskitonetze, Anzahl an Krankenhausbetten, eine bessere Aufklärung der betroffenen Bevölkerung und zuverlässige Malariatests investiert. Aufgrund der nicht ausreichenden Mittel, um die Kosten dieser Maßnahmen zu decken, ist eine konsequente Bekämpfung von Malaria vor allem in den armen afrikanischen Ländern sehr problematisch. In den angesprochenen Regionen fehlt es an grundlegenden Mitteln wie Transportmöglichkeiten oder zeitgerechte Arztbesuche wegen mangelnder Kapazitäten der Krankenhäuser.^[3] Diese Tatsachen führen zu vielen Todesopfern, deren Leben ansonsten gerettet werden könnte. Die Entwicklung der oben angesprochenen Punkte geht Hand in Hand mit der Erforschung von neuen Antimalariamitteln zur effizienten Bekämpfung von Malaria.

1.1.4 Stand der Forschung

Das erste Mittel, das gezielt gegen Malaria eingesetzt wurde, ist das in der Natur in der Rinde des Chinarindenbaums vorkommende Alkaloid Chinin. Seine positiven pharmazeutischen Eigenschaften machten Chinin nach seiner Entdeckung zu einer hochwirksamen Waffe bei der Behandlung dieser Infektion. Chinin wirkt fiebersenkend, schmerzstillend und in der eingesetzten lokalen Stelle betäubend. Außerdem wird die Bildung des Enzyms Hämpolymerase gehemmt, welches für den Parasiten während seines Zyklus im Blut essentiell ist.^[13] Neben den vielen positiven Eigenschaften hat Chinin viele Nebenwirkungen. Aufgrund seiner lähmenden Wirkung kann es bei einer Überdosis Chinin zu vorübergehender Erblindung und Taubheit sowie zu Herzlähmung und Atemstillstand bis zum Tod führen. Nichtsdestotrotz wird Chinin aufgrund mangelnder Alternativen beim komplizierten Verlauf von *Malaria tropica* zusammen bis heute mit auf Artemisinin basierten Medikamenten in hohen Dosen verabreicht.^[12] Bis in die späten 70er Jahre wurde das in der Natur vorkommende Sesquiterpen Artemisinin, das aus dem einjährigen Beifuß *Artemisia annua* gewonnen wird, nur in der traditionellen chinesischen Medizin gegen Malaria eingesetzt. Nach der Veröffentlichung durch chinesische Wissenschaftler der positiven Eigenschaften von Artemisinin und dem besser wirksamen Dihydroartemisinin (DHA) bei der Behandlung von durch Plasmodien hervorgerufenen Krankheiten, wurden diese zunächst

von der WHO ignoriert. Die Gründe dafür waren die hohen kommerziellen Kosten bei der Isolierung von Artemisinin und ein landeseigenes Programm (tropical disease research (TDR), das zusammen mit der pharmazeutischen Industrie und der U.S. Army beschlossen wurde, wonach eigene Antimalariamittel erforscht werden sollten. Nach der Feststellung, dass es in bestimmten Gebieten in Südostasien zu bemerkenswerten Resistenzen gegen alle bis dahin bekannten Antimalariamittel kam, musste die WHO das pflanzlich zugängliche Artemisinin und seine leicht zugänglichen wasserlöslichen Derivate wie DHA, Artesunat und Artemether akzeptieren.^[14] Im Vergleich zu Chinin zeigen Artemisinin Derivate eine höhere Wirkung beim Abtöten der Parasiten, da diese neben fast allen asexuellen Stufen der Plasmodien^[15] zusätzlich die sexuellen Stufen, die Gametozyten, abtöten. Diese sind für die Übertragung durch Moskitos und somit für die Verbreitung des Parasiten verantwortlich.^[16] Darüber hinaus zeigten Artemisinin und seine Derivate im Vergleich zu Chinin eine geringere Toxizität und folglich weniger Nebenwirkungen.^{[17],[18]} Derzeit wird zur Behandlung von Malaria die durch die WHO vorgeschriebene ACT (Artemisinin based combination therapy) bei kompliziertem und unkompliziertem Verlauf der Krankheit eingesetzt. Hierbei werden die auf Artemisinin basierten Medikamente in Kombination mit Chinin und anderen Präparaten wie Lumefantrin, Proguanil oder Atovaquon und anderen eingesetzt.^[12] Die Funktionsweise von Artemisinin ist immer noch nicht eindeutig geklärt. Es ist aber belegt, dass Artemisinin im Vergleich zu Chinin und anderen synthetischen Antimalariamitteln wie Chloroquin, Lumefantrin und Proguanil (deren Funktionsweise ebenso nicht sicher belegt ist^[19]) einen anderen Wirkungsmechanismus aufweist. Es wurde ebenso belegt, dass die pharmakologische Wirkung von Artemisinin in erster Linie auf die Peroxyfunktion des 1,2,4-Trioxanrings in der Struktur des Artemisinins zurückzuführen ist.

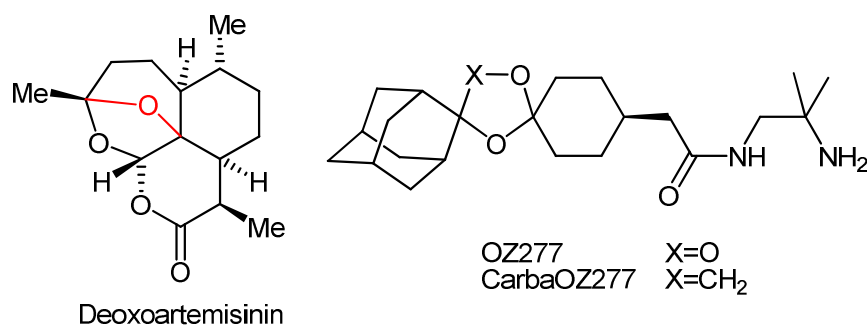


Schema 2 1,2,4-Trioxanstruktur des Artemisinins.

Es gibt mehrere Vorschläge zum Mechanismus der Abtötung von Plasmodien durch Artemisinin, genauer gesagt durch die Peroxyfunktion von malariaaktiven Endoperoxiden. Im Jahr 1991 zeigte *Meshnick et al.*, dass die Peroxyfunktion von Artemisinin durch das intraparasitische Hämin, das übermäßig in dem Erreger enthalten ist, aktiviert wird. Dadurch entstehen sauerstoffzentrierte Radikale, die zum Absterben der, in unmittelbaren Nähe befindlichen, Erreger führen.^[20] Weiterhin berichtete Meshnick, dass potente Endoperoxide gezielt die Histidin-reichen Proteine der Parasiten alkylieren, wodurch die Parasiten nicht mehr im Stande sind, zu überleben.^{[21],[22]}

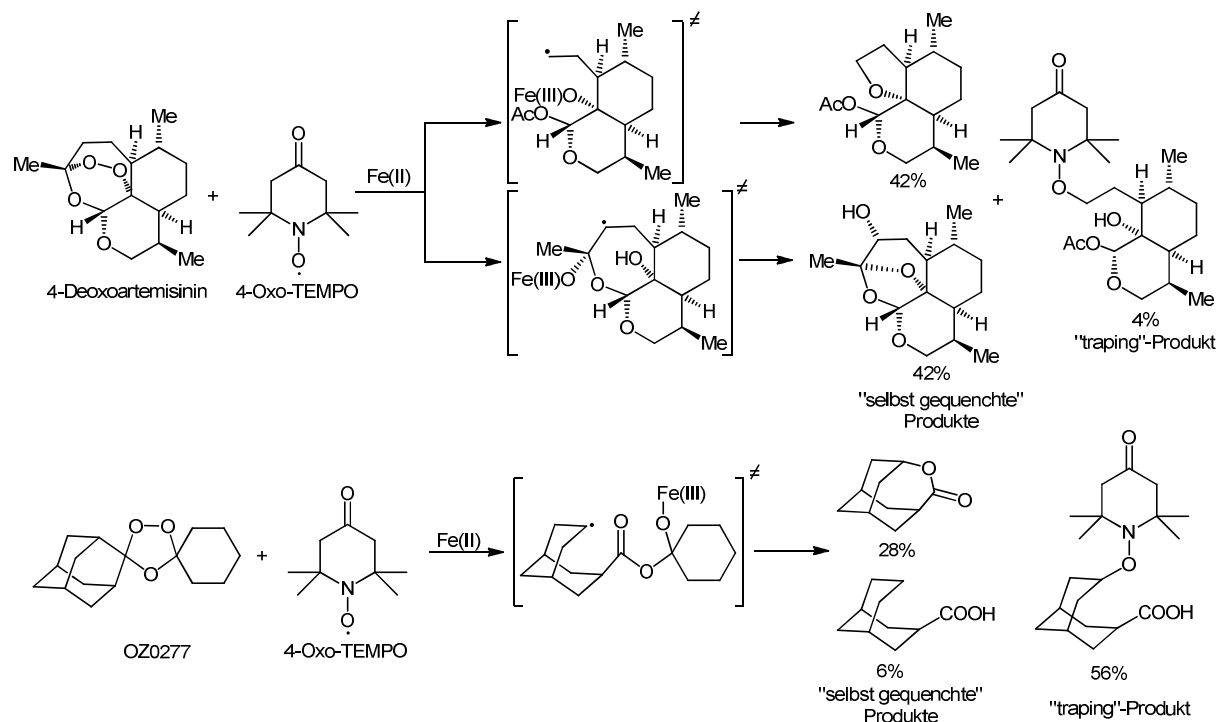
Später berichteten *Chauhan et al.* im Jahr 1999 von einer Hemmung des Hämoglobin-Katabolismus durch Artemisinin und DHA. Er postulierte, dass dadurch die Hämpolymerase entscheidend gehemmt wird, die für die ungestörte Nahrungsaufnahme der Parasiten essentiell ist.^[23] Für eine signifikante Rolle der Peroxyfunktion bei der Hemmung von Hämpolymerase sprechen die deutlich niedrigeren Hemmungen von Chinin-basierten Antimalariamitteln im Vergleich zu Artemisinin und seinen Derivaten.^[6]

Einen weiteren Beleg dafür lieferte die Untersuchung der strukturähnlichen Derivate von Artemisinin. Zum einen wurde die Peroxygruppe durch eine Ethergruppe ersetzt (Deoxoartemisinin) und zum anderen wurde ein Derivat von antimalariapotenten Dispiro-1,2,4-trioxalans Arterolane (OZ277), bei dem ein Sauerstoff der Peroxyfunktion durch eine CH₂-Gruppe ersetzt wurde (CarbaOZ277, siehe Schema 3) untersucht. Die berichteten IC₅₀-Werte der alkylierten Derivate zeigen eine deutliche Abnahme der Aktivität zu Artemisinin und OZ277 um einen Faktor von circa 10.000.^[24]



Schema 3 Strukturen von Deoxoartemisinin, OZ277 und CarbaOZ277.

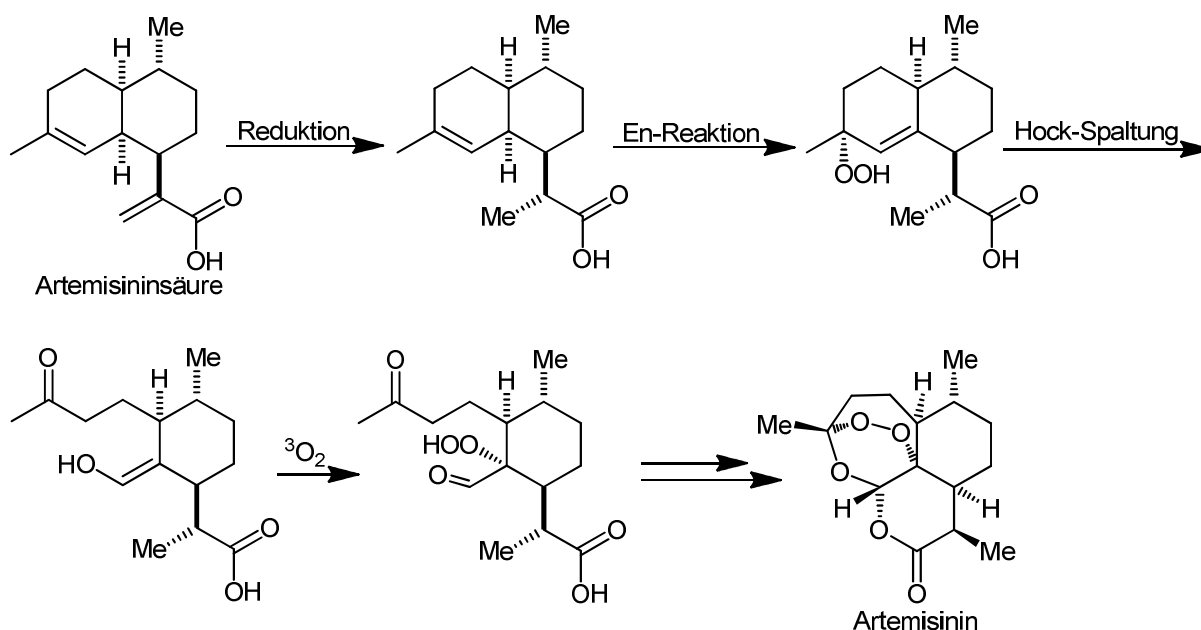
Dieselbe Arbeitsgruppe (Vennerstrom *et al.*) entwickelte einen Wirkungsmechanismus, bei dem sie das Vorhandensein der kohlenstoffzentrierten Radikale von 10-Deoxoartemisinin und Trioxalan OZ03 zeigte. In dieser Arbeit ist es gelungen, diese Radikale in Anwesenheit von Fe(II) Acetat durch das Nitroxid-Radikal des TEMPO abzufangen („trapping“-Produkte). Die Bildung solcher „trapping“-Produkte bei dieser Reaktion belegt die Existenz von Kohlenstoff-zentrierten Zwischenstufen und dadurch die durch Eisen(II)-Ionen katalysierte oxidative Öffnung der Peroxyfunktion (siehe Schema 4).



Schema 4 Abfangexperimente von kohlenstoffzentrierten Radikalen in Anwesenheit von FeOAc mit Hilfe von 4-Oxo-TEMPO.^[24]

Im Laufe der Jahre konnten mehrere Totalsynthesen von Artemisinin verwirklicht werden.^{[25],[26],[27],[28],[29]} Wegen des hohen Aufwands und der daraus folgenden hohen Kosten aller bisher bekannten Totalsynthesen wird Artemisinin jedoch weiterhin großtechnisch aus der Pflanze *Artemisia annua* durch Extraktion gewonnen. Der Artemisinin Anteil in der Pflanze ist jedoch gering und beträgt circa 0,5-1,5%.^[14] Diese schlechte Zugänglichkeit führt zu hohen Preisen dieser Medikamente, wodurch vor allem Patienten aus ökonomisch unterentwickelten afrikanischen Ländern leiden. Eine

vielversprechende Lösung für diese Probleme könnte die vor kurzem von *Seeberger et al.*^[30] entwickelte Teilsynthese von Artemisinin liefern. Diese Synthese geht aus der strukturell weniger komplizierten Artemisininsäure aus, die in höheren Konzentrationen in der Pflanze *Artemisia annua* enthalten ist und als Nebenprodukt bei der Extraktion von Artemisinin gewonnen wird. Artemisininsäure kann auch durch genetisch veränderte Hefen produziert werden.^[31] Die von Seeberger vorgestellte Synthese beinhaltet eine kontinuierliche photochemische En-Reaktion mit Singulett-Sauerstoff, einer darauffolgenden Hock-Spaltung und der Addition von Triplett-Sauerstoff. Nach einer abschließenden Reihe von Kondensationen wird Artemisinin in einer Gesamtausbeute von 50% erhalten (siehe Schema 5). Dabei müssen die Zwischenprodukte der Reaktionssequenz nur bei dem ersten Schritt der Synthese aufgereinigt werden. *Seeberger et al.* berichteten von einem unkomplizierten Apparaturaufbau des Reaktors und einer möglichen Tagesausbeute von 200 g. Nach seiner Einschätzung würden 1.500 solcher Reaktoren ausreichen, um den weltweiten Artemisininbedarf zu decken. Der Einsatz solcher Reaktoren könnte zu geringeren Kosten der Artemisinin-basierten Medikamente führen.



Schema 5 Synthese von Artemisinin ausgehend von Artemisininsäure nach Seeberger.^[30]

Eine große Palette an 1,2,4-Trioxanen mit bemerkenswerter Antimalariaaktivität, sowie von mono- sowie bicyclischen Endoperoxiden, die auf der Grundstruktur von Artemisinin basieren und deren Synthesen kurze und unkomplizierte Schritte beinhalten, wurde in den

letzten 10 Jahren durch *Griesbeck et al.* entwickelt. Diese Stoffe sind durch Photooxygenierungen von Allylalkoholen mit Singulett-Sauerstoff und anschließender Peroxyacetalisierung zugänglich.^{[32],[33]} Darüber hinaus konnten mehrere Artemisinin-Endoperoxid Konjugate synthetisiert werden, die ebenso gute Aktivitäten gegen Malariaparasiten zeigten.^[34]

Neben den positiven Entwicklungen bei der Bekämpfung von Malaria müssen solche Tatsachen wie die in den südostasiatischen Regionen steigende Resistenz gegen ACT-Präparate berücksichtigt werden.^[35] Zur Zeit gibt es keine alternativen Präparate, die bei steigenden Resistenzen der Plasmodien gegenüber Artemisinin und seinen Derivaten, gegen diese Krankheit eingesetzt werden könnten. Das macht die Erforschung von neuen wirksamen und leicht zugänglichen Malariamedikamenten zu einem bedeutenden Feld der Wissenschaft.

1.2 Krebs

Die Krankheit Krebs entsteht durch eine Störung der Homöostase, wodurch das Gleichgewicht zwischen Zelltod und Zellwachstum zu Gunsten des Zellwachstums gestört wird. Dieses Gleichgewicht wird durch Tausende von Genen gesteuert, wobei es bei diesen Genen zeitbedingt zu Mutationen kommt. Die Tatsache, dass mit der Zeit immer häufiger Mutationen stattfinden, erklärt die unterschiedlichen Erkrankungsrisiken der Altersgruppen. Demnach sind ältere Menschen deutlich mehr von Krebs betroffen als junge. Die Anzahl der diagnostizierten Krebsfälle in Deutschland betrug im Jahr 2008 circa 470.000. Die Anzahl aller Erkrankten lag 2008 bei 1,37 Millionen.^[36] Wegen der steigender Lebenserwartung der Menschen ist damit zu rechnen, dass die Anzahl der Krebskrankheiten mit den Jahren drastisch zunehmen wird.

Generell können alle Organe eines Organismus durch Krebs befallen werden. Zwischen Frauen und Männer gibt es hierbei gewisse Differenzen. Bei Frauen sind am häufigsten die Brustdrüse (29%), der Darm (16%) und die Lungen (7%) betroffen, bei Männern sind es die Prostata (27%), der Darm (16%) und die Lungen (14%). Auch bei Kindern und Jugendlichen

unter 15 Jahren tritt diese Krankheit auf, wenn auch der prozentuelle Anteil sehr gering ist. Es handelt sich dabei um Leukämie (34%), Gehirntumore (22%) und Rückenmarkkrebs (12%).^[36]

1.2.1 Krankheitsbild

Ein Tumor entsteht wenn der Mechanismus des programmierten Zelltods (Apoptose) in einem bestimmten Ort des Körpers gestört ist. Dabei teilen sich die Krebszellen unkontrolliert, ohne dass der Zell-Abwehrmechanismus entscheidend eingreifen kann, weil die Signale zur Apoptose von den Krebszellen ignoriert werden. Die Tatsache, dass die Krebszellen den normalen Zellen strukturell sehr ähnlich sind, führt dazu, dass diese nicht als Fremdkörper registriert werden. Zusammengefasst können Krebszellen ohne Angriff von außen (zum Beispiel Chemotherapie oder operativer Eingriff) als unsterblich angesehen werden. Zusätzlich entwickeln Krebszellen je nach Krebsart diverse Anomalien, sodass diese zum Beispiel unter Sauerstoffmangel überleben können^[37], oder eine eigene Blutversorgung aufbauen (Angiogenese).^[38] Darüber hinaus können Krebszellen sich an anderen Organen absetzen (Metastase), wobei dadurch der Heilungsprozess enorm erschwert wird.^[39] Es sind nicht die Erstumore, sondern die Metastasen, die der Hauptgrund für die meisten tödlichen Verlaufsformen der Krankheit sind. Ab einem bestimmten Krankheitsstadium versagt der Abwehrmechanismus der Zellen, sodass es keine Heilungschancen mehr gibt.

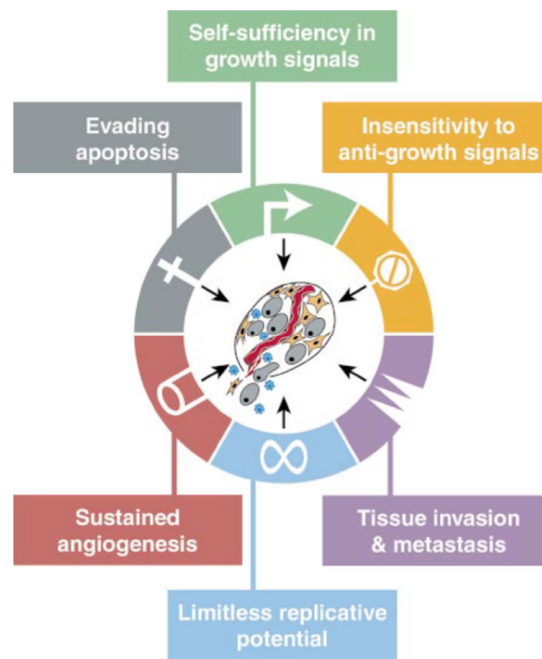


Abbildung 5 Anomalien von Krebszellen.^[40]

Zurzeit sind die Ursachen und der Mechanismus der Entstehung von malignen Tumoren nicht eindeutig geklärt. Es wurden hauptsächlich drei Theorien zur Entstehung von Krebs konzipiert. Die erste geht von einem mehrstufigen Mechanismus aus, wobei mehrere aufeinander folgenden Genmutationen in der Zell-DNA für die Entstehung eines Tumors verantwortlich sind.^[40] Andere Forscher sind von der Existenz der Krebsstammzellen, die bei der Entstehung und Verbreitung von Krebs im Körper essentiell sind, überzeugt. Diese Theorie (Stammzellenmodell) geht von einigen Zellen aus, die für ein erneutes Zellwachstum verantwortlich sind.^{[41],[42],[43]} Das würde die Tatsache erklären, dass es nach einer Chemotherapie zu Neubildungen von Tumoren kommen kann. Das dritte, veraltete monoklonale Modell geht davon aus, dass jede Krebszelle in der Lage ist sich zu teilen, wodurch neue Krebszellen entstehen.

1.2.2 Behandlung und Bekämpfung

Einer der wichtigsten Faktoren bei der Krebsbekämpfung ist die Früherkennung eines Tumors. Wurde bei einem Patienten ein bösartiger Tumor festgestellt, so stehen mehrere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Abhängig von der Art und Größe eines Tumors kann dieser operativ entfernt werden (Resektion), oder mittels Chemotherapie oder/und Bestrahlungstherapie behandelt werden.

Die Risiken einer operativen Entfernung sind vor allem die dadurch dem Körper zugefügten Schäden. Darüber hinaus können die Tumore manchmal nicht komplett entfernt werden, wobei es zu Neubildungen an derselben Stelle kommen kann. Die durch Metastase umgesiedelten Tumore können ebenso nicht beseitigt werden.

Die Bestrahlungsmethoden werden in der Regel kombiniert mit einer Chemotherapie eingesetzt. Heutzutage existieren neben der am häufigsten eingesetzten Röntgenstrahlung, solche Behandlungsmethoden die mit energiereicher ionisierender Strahlung (Elektronen und Protonen) ablaufen. Bei sich tief im Gewebe befindlichen Tumoren werden auch Protonenbestrahlung und Ionenbestrahlung eingesetzt. Bei allen oben angesprochenen Methoden wird möglichst genau auf den Krebs-Tumor eingestrahlt, so dass Schäden am gesunden Gewebe vermieden werden. Die Funktionsweise der Bestrahlungsmethoden beruht auf einer Übertragung der Energie auf dem unmittelbar befallenden Gewebe, wo die Wassermoleküle der Zellen zunächst ionisiert werden. Die so entstandenen, für alle Zellen tödlichen Radikale sind in der Lage die DNA der Krebszellen entscheidend zu beschädigen. Folglich sterben alle in unmittelbarer Nähe befindlichen Zellen ab.

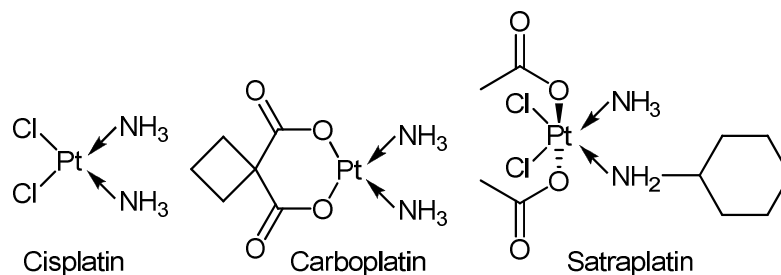
Zusätzlich werden Methoden eingesetzt, bei denen Gammastrahlung zum Einsatz kommt. Da sich das Jod in der Schilddrüse des Menschen ansammelt, wird dem Patienten mit Schilddrüsenkrebs radioaktives Jod verabreicht. Die energiereiche Gammastrahlung beschädigt ebenso die zelluläre DNA der Tumorzellen.

Eine sehr häufig eingesetzte Methode ist die schon oben angesprochen Chemotherapie. Hierbei werden dem Patienten chemische Substanzen, sogenannte Zytostatika, verabreicht. Diese stoppen oder bändigen das Wachstum der Krebszellen. Aufgrund der hohen Toxizität

von Zytostatika werden durch diese auch gesunde Zellen des Organismus angegriffen. Diese Tatsache erklärt die vielen Nebenwirkungen der Zytostatika. Diese sind Übelkeit, Anämie und Immunschwäche. Darüber hinaus leiden viele Patienten an Haarausfall und Schwächegefühl. Je nach Verträglichkeit müssen manche Behandlungsmethoden variiert beziehungsweise abgebrochen werden.

Die Zytostatika werden in mehrere Kategorien eingestuft und haben unterschiedliche Funktionen bei der Bekämpfung oder Einschränkung des Wachstums der Tumore. Viele Wirkungsmechanismen dieser Stoffe beruhen auf der Schädigung der DNA von Tumorzellen. Dazu zählen die Alkylantien (Alkylierung von DNA), Antimetabolite (Einbau in DNA, Störung des Stoffwechsels und Zellteilung), Interkalantien (Bindung an DNA, Verhinderung der Replikation und Transkription der Erbsubstanz), Platinanaloga (Quervernetzungen der DNA), Topoisomerasehemmer (irreversible DNA-Brüche und Vernetzungen).^[44]

Die wirksamsten und am häufigsten eingesetzten Präparate sind heutzutage die Platinanaloga. Chemisch stellen diese *cis*-Isomere der Platin(II)-Komplexe und Platin(IV)-Komplexe dar. Diese sind in der Lage Quervernetzungen der DNA zu verursachen, wodurch die Replikation der DNA eines Krebsgeschwürs gestört wird. Die Wachstum-hemmende Wirkung der Platin-Komplexe wurden durch Zufall bereits im Jahr 1965 von *Rosenberg et al.* gezeigt.^{[45],[46]} Die zur Zeit breit eingesetzten Präparate der Platinanaloga sind in Schema 6 abgebildet.



Schema 6 Häufig eingesetzte Platinanaloga bei Behandlung von Krebs Tumoren.

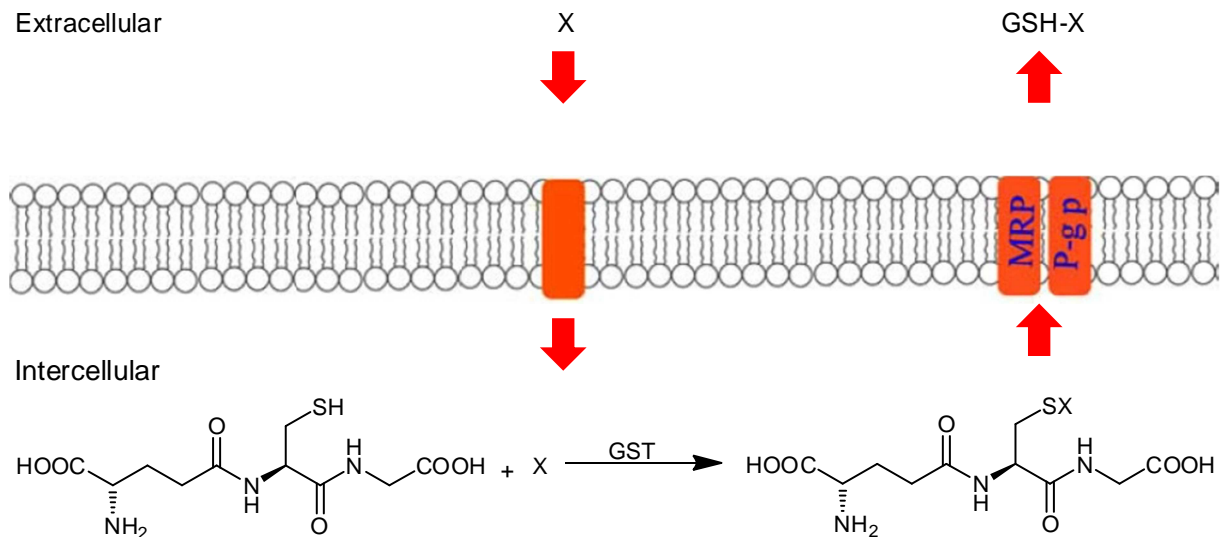
Es wurde kürzlich berichtet, dass auch Artemisinin und seine Abkömmlinge bemerkenswerte Aktivitäten bei der Abtötung der Krebszellen vorweisen.^{[47],[48]} Man geht davon aus, dass die Endoperoxidgruppe dieser Substanzen entscheidend für diese Aktivität ist. Durch *Efferth et*

al. wurde gezeigt, dass die Wirkungsweise von Artesunat gegen Krebs sehr ähnlich zu der Wirkungsweise gegen Plasmodien ist. Der Mechanismus beruht auf der Bildung von Sauerstoff-zentrierten Radikalen durch Bindungsbruch der Peroxobrücke mit anschließender Bildung von Kohlenstoff-zentrierten Radikalen. Diese sind in der Lage die DNA der Tumorzellen zu beschädigen, was letztendlich zum Absterben der Krebszellen führt.^[49]

Außerdem gibt es eine Reihe von weiteren Präparaten, die auf eine andere Art Krebsgeschwüre bekämpfen können. Viele von diesen sind von beachtlichem Forschungsinteresse. Wegen des komplizierten Ablaufs des Zell-Metabolismus im Körper gibt es verschiedene Möglichkeiten zur Hemmung des Zellwachstums der Tumore. Der Einsatz von Antibiotika (DNA Vernetzung und Alkylierung) und hormonale Behandlungen, sowie der Hemmung des Tripeptids Glutathion (GSH), welches übermäßig in den Tumorzellen vorzufinden ist.^[50]

1.2.3 Glutathion S-Transferase (GST) und deren Hemmung

GST sind Glutathion-haltige Enzyme, die aufgrund der Nucleophilie des Schwefel-Atoms in der Grundstruktur von GSH elektrophile Gruppen vieler Xenobiotika, darunter auch solche Medikamente wie Zytostatika, binden und so deren Ausschleusung aus dem Zellinneren entscheidend katalysieren. Die dadurch entstehenden Konjugate (GSH-X, siehe Schema 7) weisen eine geringere Aktivität auf und sind besser wasserlöslich, was zu einer drastischen Abnahme der Wirksamkeit von Medikamenten führt. Darüber hinaus werden außer Entgiften durch direktes Binden an eine zellfremde Substanz auch Metabolite gebunden, wodurch deren Wirksamkeit ebenso enorm erniedrigt wird. Solche Abnahmen der Reaktivitäten sind beispielsweise bei solchen oft eingesetzten Zytostatika wie Cisplatin^[51], sowie einer Reihe von Alkylantien^{[52],[53],[54]} und Interkalantien^[55] bekannt.



Schema 7 Funktionsweise von GST in der Zelle. MRP Multidrug resistance-related protein, P-gp P-Glukoprotein (beide verantwortlich für das Ausschleusen von Stoffen aus der Zelle).^[56]

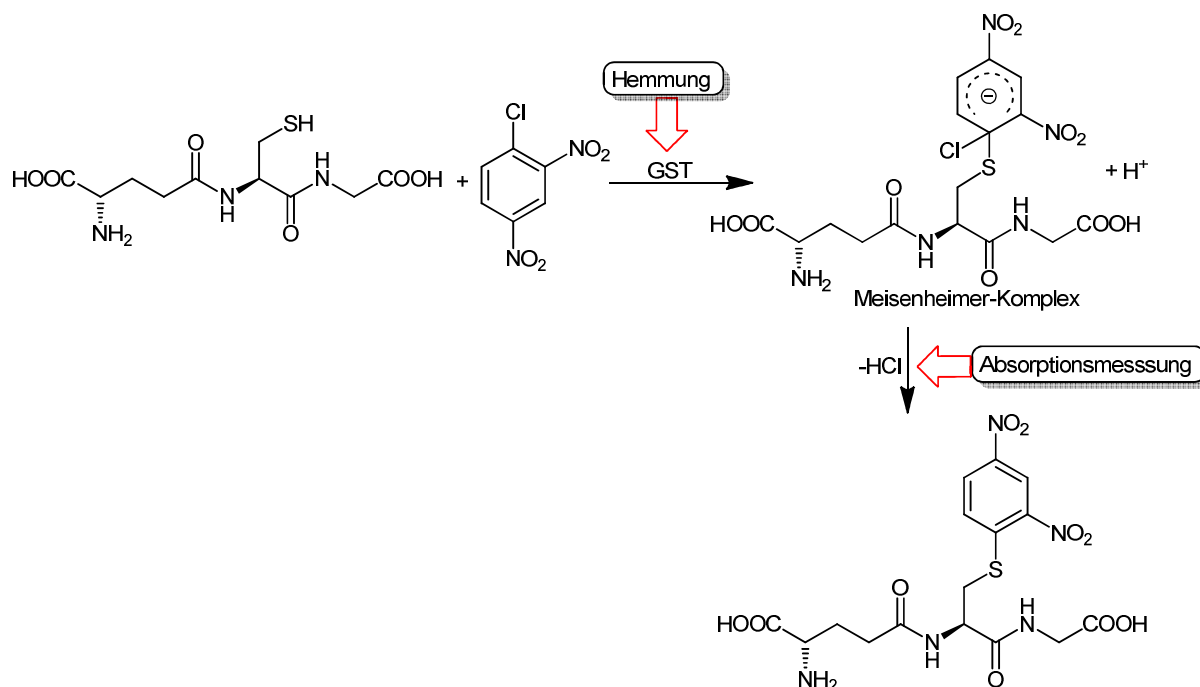
Allgemein sind drei Arten von GST bekannt: dies sind die Membran-gebundenen mikrosomalen, mitochondrialen und zytosolischen GST's. Die zytosolischen GST's sind wiederum in acht Klassen unterteilt: Alpha, Mu, Omega, Pi (π), Sigma, Kappa, Theta und Zeta. Die Pi-Klasse der zytolitischen GST's (GST π oder GST P1-1) sind dafür bekannt, dass explizit diese überexprimiert in Krebszellen vorzufinden sind. Darüber hinaus inhibieren diese die Signalbahn der C-Jun N-terminale Kinase (JNK1)/MAPK, welche ebenso essentiell bei der Wirkungsweise von Zytostatika ist.^{[50],[57]}

Durch eine effiziente Inhibition von GST P1-1 sollte es möglich sein, bei einer Kombination von GST-Inhibitoren mit potenten Krebsmitteln deren Wirksamkeit entscheidend zu erhöhen. In dieser Weise könnten solche Kombinationspräparate noch wirksamer bei der Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

1.2.4 Stand der Forschung (GST)

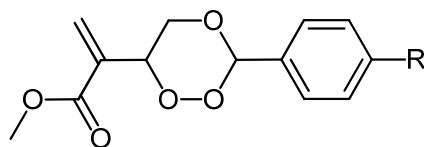
Eine an der Universitätsklinik der Universität zu Köln im Institut für Pharmakologie durch M. Pietsch etablierte Methode ermöglicht spektrophotometrische Messungen der GST-Inhibition anhand von kommerziell erhältlichen π -GST. Diese sind physiochemisch und kinetisch identisch zu den zellulären GST P1-1 und ermöglichen Untersuchungen von Prozessen, die den zellulären Prozessen ähneln.^[58] Der Ablauf der Messung beruht auf der

Absorptions-Abnahme des GSH-DNCB (2,4-Dinitrochlorbenzol) Konjugats, dessen Bildung von GST katalysiert wird (siehe Schema 8).^[59] Durch Zugabe von Substrat (Inhibitor) wird die Bildung des GSH-DNCB Konjugats gestört. Infolgedessen wird das Produkt langsamer gebildet. Dieser Prozess kann spektrophotometrisch verfolgt werden.



Schema 8 Funktionsweise der spektrophotometrischen Messungen der Inhibition von GST.

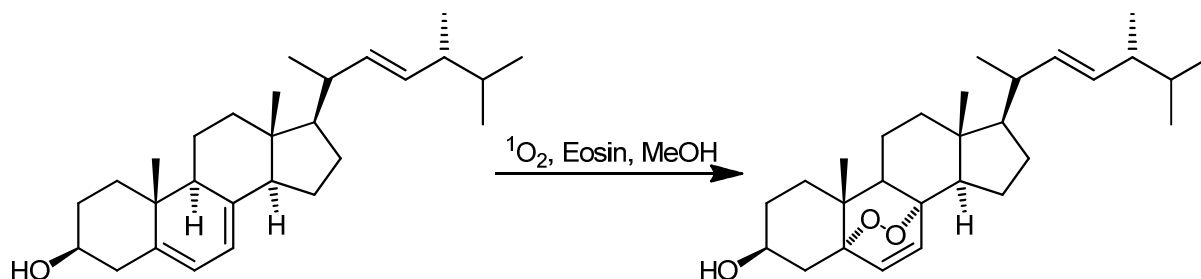
Es wurde festgestellt, dass eine Reihe von Griesbeck und Hoinck dargestellten 1,2,4-Trioxane, die an der 3' Position aromatische und in der 6' Position Acrylgruppen besitzen, gute Aktivitäten bei der Hemmung von GST zeigen.^[60] Artemisinin und seine Derivate zeigten dagegen keine nennenswerte Hemmung der GST.^[56] Die Hemmungen der angesprochenen 1,2,4-Trioxane liegen im mikromolaren Bereich und liegen somit im Bereich des Hemmungspotentials von Etacrynsäure, die als ein bekannter Inhibitor der GST gilt. Bisher ist unklar, welche dieser funktionellen Gruppen der 1,2,4-Trioxane für die Hemmungsaktivität verantwortlich sind. Durch gezielte Variationen der Michaelgruppierung sowie der acetalischen Substituenten und der Struktur des 1,2,4-Trioxans könnten Rückschlüsse und Zusammenhänge bei dem Einsatz von 1,2,4-Trioxanen als GST-Hemmer liefern.



Schema 9 Bei GST-Hemmung aktive 1,2,4-Trioxane.

1.3 Singulett-Sauerstoff in der organischen Synthesechemie

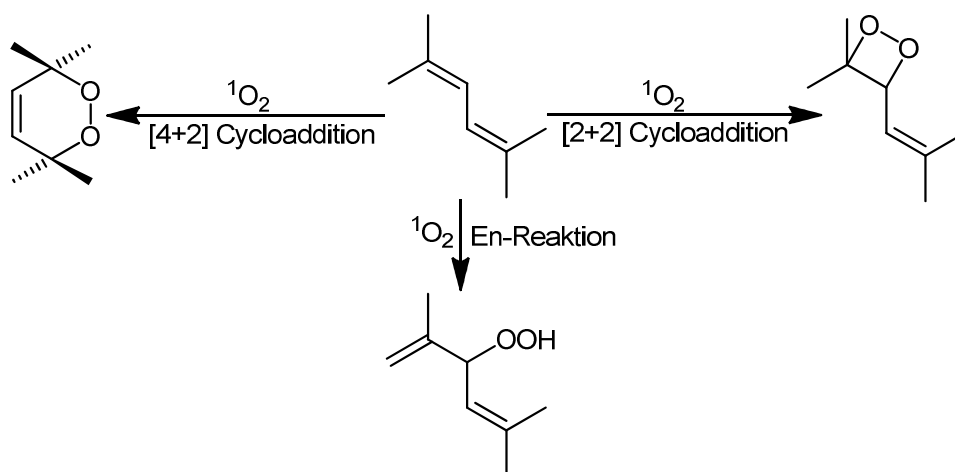
Im Jahr 1928 berichteten Windaus und Brunken von der Universität Göttingen von der ersten Photooxygenierungsreaktion.^[61] Die Autoren beschrieben eine Reaktion, die unter Einsatz von sichtbarem Licht und mit Hilfe eines Farbstoffs möglich war. Zusätzlich fanden die Autoren heraus, dass unter Bestrahlung mit ultraviolettem Licht und unter Sauerstoff-Ausschluss ein anderes Produkt gebildet wird. Obwohl damals die genaue Struktur des Ergosterins und des Photooxygenierungsprodukts nicht bekannt war, gingen Windaus und Brunken bei dieser Reaktion von einer neuen Art der photo-induzierten Oxygenierung aus. 1981 konnte die Struktur von dem bei der Photooxygenierung entstandenen Endoperoxid gezeigt werden.^[62]



Schema 10 Reaktion von Ergosterin mit Singulett-Sauerstoff und Eosin-Sensibilisator.

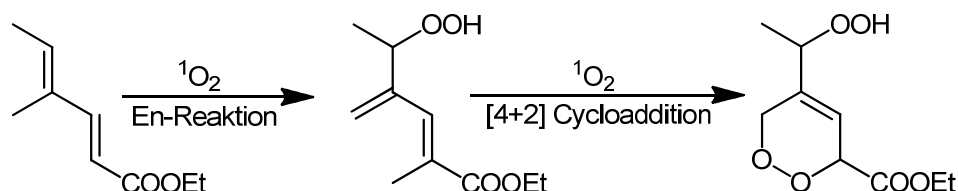
Diese Reaktion war der Grundstein der Entwicklung von Photooxygenierungen und bereitete den Weg für ein breites Anwendungsspektrum von solchen photochemischen Umsetzungen. Bis zum heutigen Zeitpunkt stellen Photooxygenierungen eine einfache, umweltfreundliche und effektive Methode zur Herstellung einer Reihe an cyclischen Peroxiden dar. Die Photooxygenierungsreaktionen mit Singulett-Sauerstoff können allgemein in drei Klassen unterteilt werden. Mittels [4+2]-Cycloadditionen sind 1,2-Dioxene zugänglich, [2+2]-

Cycloadditionen führen zu 1,2-Dioxetanen und die Schenck-En-Reaktion zu allylischen Hydroperoxiden (siehe Schema 11). Diese Photooxygenierungsprodukte sind wichtige Bausteine in der organischen Synthesechemie und können bei weiterführenden Reaktionsschritten zu einer Vielzahl verschiedener Stoffklassen umgesetzt werden.



Schema 11 Mögliche Reaktionen von 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien mit Singulett-Sauerstoff.

Interessante Ergebnisse zeigen auch die durch *Griesbeck* und *de Kiff* neulich entdeckten hoch selektiven Tandem-Reaktionen an Butadienderivaten, die eine Reaktionsfolge von En-Reaktion und [4+2] Cycloaddition darstellen.^[63]



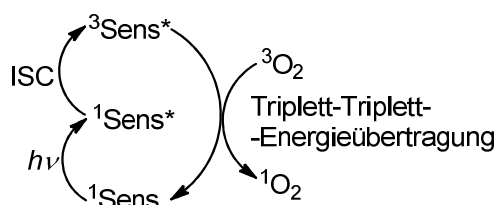
Schema 12 En/[4+2]-Tandem Reaktion von 3,4-Dimethyl-1,3-butadien-ethylcarboxylat.

1.3.1 Erzeugung und Löschung von Singulett-Sauerstoff

Der in der Luft zu circa 21 % enthaltene Sauerstoff liegt unter Normalbedingungen in dem günstigsten Triplett-Zustand ($^3\text{O}_2$) vor. Triplett-Sauerstoff ist relativ reaktionsträge und reagiert erst durch zusätzliche Aktivierung mit fast allen Elementen.^[64] Der erste angeregte

Zustand von Triplett-Sauerstoff, Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$), ist dagegen eine elektrophile und hochreaktive Spezies, die imstande ist, organische Verbindungen mit elektronenreichen funktionellen Gruppen rasch zu oxidieren. Wegen seiner hohen Reaktivität ist Singulett-Sauerstoff unter Normalbedingungen nicht beständig und wird für den synthetischen Gebrauch unter Einsatz von Sensibilisatoren aus Triplett-Sauerstoff *in situ* hergestellt.

Neben der photochemischen Herstellung von Singulett-Sauerstoff, die auf dem Prinzip der Triplett-Triplett-Sensibilisierung beruht, sind auch thermische Herstellungsmethoden bekannt.^{[65],[66],[67]} Diese sind wegen schlechter Wirtschaftlichkeit und komplizierter Durchführung von geringer Bedeutung. Photochemische Darstellung von Singulett-Sauerstoff wird, wie oben erwähnt, mit Hilfe von Sensibilisatoren möglich. Da der direkte Übergang vom Triplett- in den Singulett-Zustand Spin-verboden ist und nicht durch Einstrahlung zu erreichen ist, wird zuerst ein geeigneter Sensibilisator, meist ein Farbstoff mit konjugiertem π -System, durch Einstrahlung aus seinem Singulett-Grundzustand ($^1\text{Sens}$) in den angeregten Singulett-Zustand ($^1\text{Sens}^*$) überführt. Durch strahlungsfreie Relaxation (ISC, Intersystem Crossing) wird der angeregte Triplett-Zustand des Sensibilisators ($^3\text{Sens}^*$) gebildet. Dieser ist in der Lage, bei einem Zusammenstoß mit $^3\text{O}_2$ durch Triplett-Triplett-Energieübertragung $^1\text{O}_2$ zu generieren. Eine schematische Darstellung dieses Prozesses ist in Schema 13 abgebildet. Ein guter Sensibilisator sollte oxidationsbeständig sein, zudem muss die Energiedifferenz der $^3\text{Sens}^*$ - und $^1\text{Sens}$ -Zustände größer als die Energiedifferenz der $^3\text{O}_2$ - und $^1\text{O}_2$ -Zustände (1 eV) sein.^[68]



Schema 13 Darstellung von Singulett-Sauerstoff mit Hilfe von Sensibilisatoren.

Aus physikalischer Sichtweise existieren zwei angeregte Singulett-Zustände des Sauerstoffs. Während bei dem Grundzustand des Triplett-Sauerstoffs (Termsymbol (spektroskopische Notation) $^1\Sigma_g^+$) die beiden Spins gemäß Hundscher Regel parallel ausgerichtet sind und beide antibindenden π_g -Orbitale besetzen, sind die Spins bei den beiden Singulett-Zuständen

entgegengerichtet und besetzen entweder eines der π_g -Orbitale (erster Singulett-Zustand, Termsymbol $^1\Sigma_g^+$, Energiedifferenz zum Grundzustand 22,5 kcal/mol) oder beide π_g -Orbitale (zweiter Singulett-Zustand, Termsymbol $^1\Delta_g$, Energiedifferenz zum Grundzustand 37,5 kcal/mol). Aufgrund des schnellen Spin-erlaubten Übergangs von $^1\Delta_g$ in $^1\Sigma_g^+$ ist die kurze Lebensdauer des zweiten angeregten Singulett-Zustands von circa 10^{-12} s erklärbar. Der erste angeregte Zustand kann nur strahlungslos, sprich durch ISC in den Grundzustand relaxieren. Da dieser Prozess deutlich langsamer ist, kann die Lebensdauer des metastabilen Singulett-Sauerstoffs in geeigneten Lösungsmitteln bis zu mehreren Millisekunden betragen.^[69]

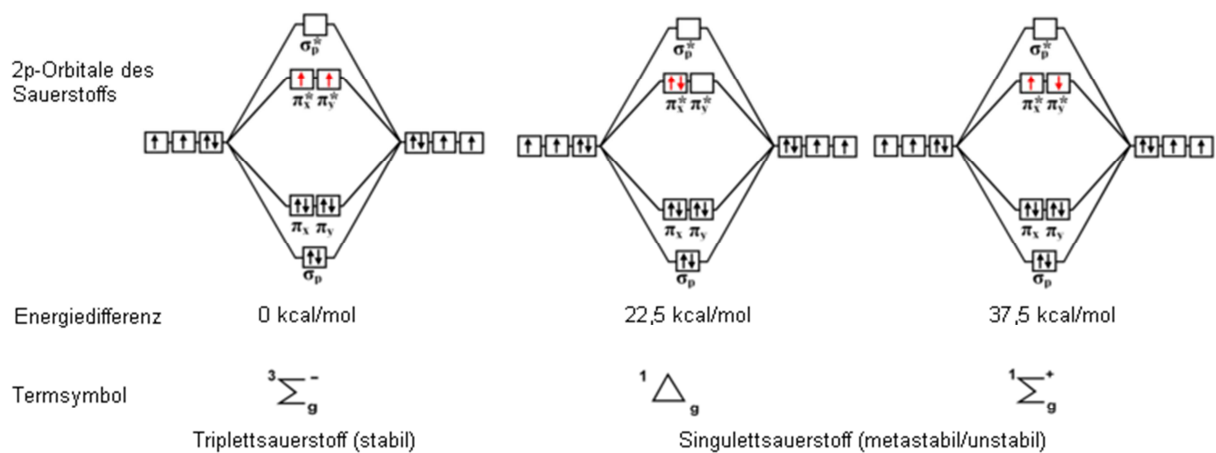
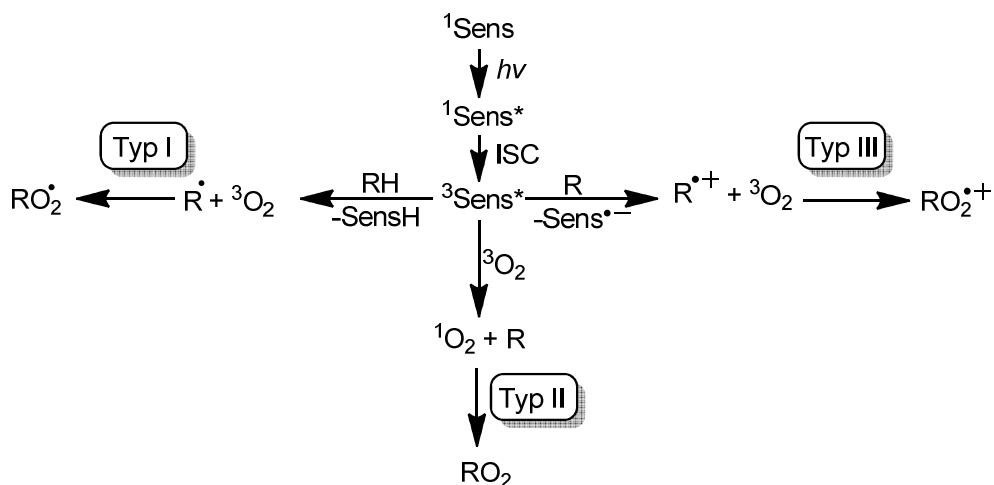


Abbildung 6 Elektronische Zustände von Sauerstoff.^[70]

1.3.2 Photochemische Reaktionen mit Sauerstoff

Es wird zwischen drei Typen von photochemischen Reaktionen mit Sauerstoff unterschieden. Dabei handelt es sich bei den Typ I Photooxygenierungen um radikalische Reaktionen, bei denen $^3\text{Sens}^*$ ein Wasserstoffradikal des Substrats abstrahiert und so eine radikalische Reaktion mit Triplettsauerstoff begünstigt. Typ II sind die Reaktionen, die unter Bildung von Singulett-Sauerstoff ablaufen und bei Typ III handelt es sich um Elektronentransfer-Reaktionen, bei denen $^3\text{Sens}^*$ das Substrat oxidiert und dadurch eine Reaktion zwischen Substrat-Kation und $^3\text{O}_2$ möglich macht.^[71] Die Unterteilung der Photooxygenierung in die dazugehörigen Klassen ist in Schema 14 im Detail gezeigt. In dieser Arbeit wurden nur

Photooxygenierungen des Typs II behandelt, deswegen wird auf Typ I und III Photooxygenierungen nicht näher eingegangen.



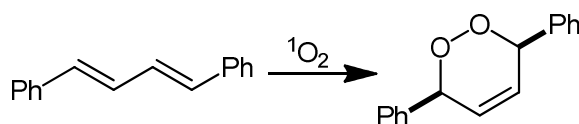
Schema 14 Schematische Darstellung von Typ I-III Photooxygenierungen.

1.3.3 Typ II Photooxygenierungen

1.3.3.1 Cycloadditionen

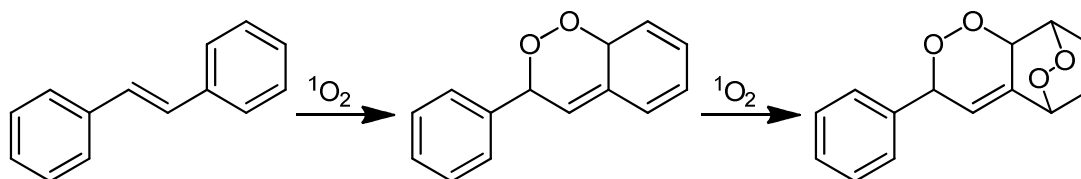
[4+2] Cycloadditionen

Die erste Typ II Photooxygenierungsreaktion wurde bereits 1928 von Windaus beobachtet. Diese [4+2]-Cycloaddition gehört zu den Hetero-Diels-Alder Reaktionen, wobei Singulett-Sauerstoff als Dienophil mit geeigneten Dienen reagiert. Aufgrund der hohen Elektrophilie von $^1\text{O}_2$ sind solche Diene, die durch elektronenschiebende Gruppen eine hohe Elektronendichte vorweisen, gut geeignet. Zum Beispiel reagiert 1,4-Diphenyl-1,3-butadien (DPB) mit Singulett-Sauerstoff stereoselektiv zum entsprechenden Endoperoxid.^[72]



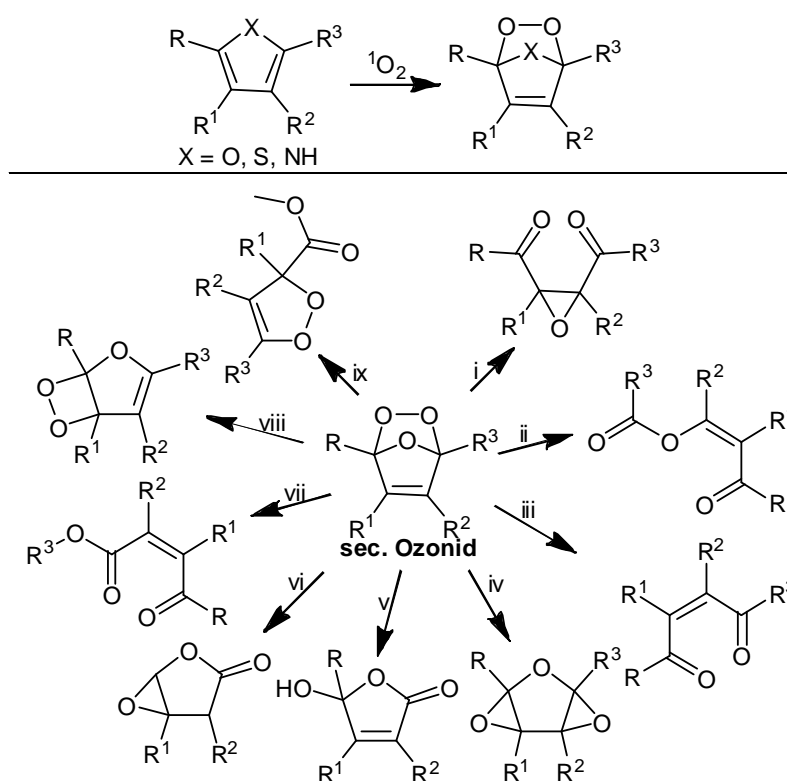
Schema 15 Photooxygenierungsreaktion von DPB.

Bei Styrol-ähnlichen Derivaten ist bereits eine doppelte [4+2]-Cycloaddition bekannt, wobei die Aromatizität eines Benzol-Rings verloren geht.^[73] Diese Reaktion kann auch als eine [4+2]-[4+2]-Tandem-Reaktion betrachtet werden.



Schema 16 Photooxygenierung von Stilben.

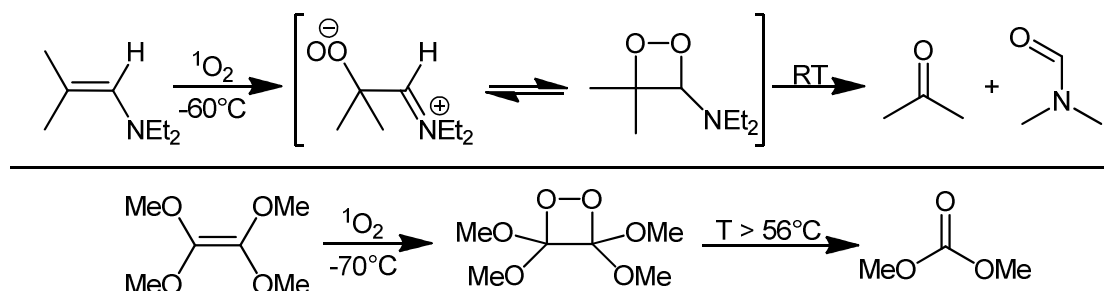
Als geeigneter Reaktionspartner im Sinne einer [4+2]-Cycloaddition erwiesen sich 5-gliedrige aromatische Heterocyclen wie Furan-, Thiophen- und Pyrrol-Derivate. Diese reagieren über Zwischenprodukte mit der Substruktur eines sekundären Ozonids zu einer Vielzahl von Folgeprodukten. Am Beispiel von Furanderivaten sind in Schema 17 mögliche Wege dieser Folgereaktionen dargestellt.^[71]



Schema 17 Oben: Photooxygenierung von 5-gliedrigen Heteroaromaten; unten: Mögliche Folgereaktionen am Beispiel von Furanderivaten vom sec. Ozonid (Mitte). i^[74], ii^[74], iii^[75], iv^[76], v^{[76],[77]}, vi^[78], vii^[79], viii^{[75],[80]}, ix^[75].

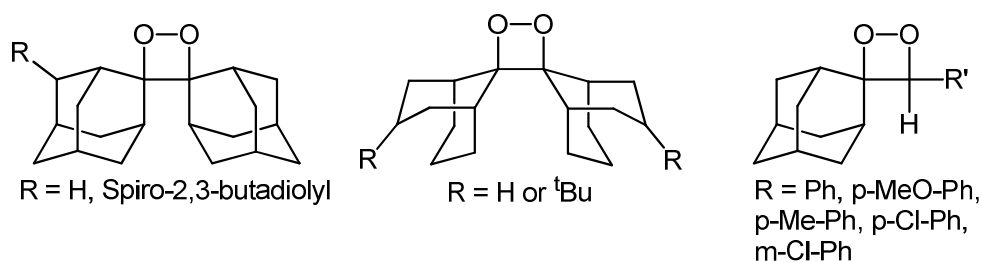
[2+2] Cycloadditionen

Footo *et al.* postulierten bereits im Jahr 1968 eine 1,2-Dioxetan-Zwischenstufe bei der Photooxygenierung von *N,N*-Diethylisobutenylamin.^[81] Zwei Jahre später berichtete Footo über das erste bei Raumtemperatur stabile 1,2-Dioxetan, welches nach der Photooxygenierung von Tetramethoxyethylen isoliert wurde.^[82]



Schema 18 [2+2]-Cycloadditionen zwischen Singulett-Sauerstoff und *N,N*-Dimethylisobutenylamin bzw. Tetramethoxyethylen.

In den darauf folgenden Jahren wurden eine Reihe weiterer stabiler 1,2-Dioxetane synthetisiert, die teilweise räumlich anspruchsvolle Substituenten tragen.^{[83],[84]} Des Weiteren konnten spiro-Adamantan-verknüpfte 1,2-Dioxetane ausgehend von unterschiedlichen Alkenen dargestellt werden.^[85]

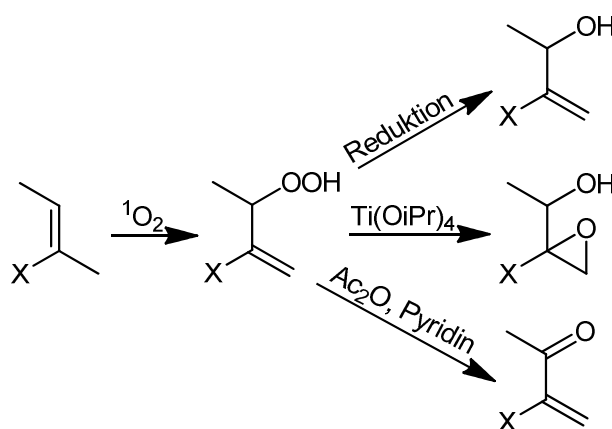


Schema 19 Strukturformeln einer Reihe an stabilen 1,2-Dioxetanen.

1.3.3.2 Schenck-En Reaktion

Die Schenck-En-Reaktion, auch Schenck-Reaktion genannt, ist nach seinem Entwickler benannt und wurde im Jahr 1943 zum ersten Mal veröffentlicht.^[86] Diese von Schenck als „indirekte substituierende Addition in der Allylstellung“ genannte Reaktion gehört zu En-Reaktionen, bei denen Singulett-Sauerstoff involviert ist. Diese Reaktion hat sich im Laufe der Zeit als ein wichtiges Werkzeug in der organischen Synthesechemie erwiesen.

Bei der Schenck-Reaktion entstehen aus Alkenen mit allylständigen Protonen allylische Hydroperoxide, welche in Folge weiterer Reaktionen zu einer Reihe von synthetisch wichtigen Verbindungen umgesetzt werden können. Bei der Reduktion von Hydroperoxiden sind Allylalkohole zugänglich, bei Epoxidierungen mit Titan(IV)-Isopropoxyolat entstehen Epoxyalkohole und bei Behandlung der Hydroperoxide mit Essigsäureanhydrid in der Gegenwart von Pyridin sind Michael-Ketone zugänglich.

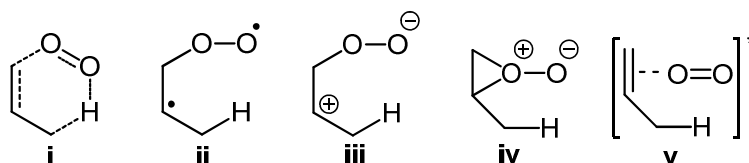


Schema 20 Einsatz der Schenck-Reaktion in der Synthesechemie.^[87]

Schenck-Reaktion: Mechanismus

Der Mechanismus der En-Reaktion ist nicht eindeutig geklärt und wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. Es ist jedoch klar, dass bei der Reaktion der allylständige Wasserstoff an die Peroxidfunktion transferiert wird.^[88] Ein Teil der wissenschaftlichen Arbeiten geht von einem konzertierten Übergangszustand der En-Reaktion aus (Struktur **i**, Schema 21).^{[89],[90]} Weiterhin werden diradikalische^[91] (Struktur **ii**) und zwitterionische^[92] (Strukturen **iii-iv**)

Übergangszustände für möglich gehalten. Die meisten Befunde sprechen dafür, dass entweder das Pereperoxid **iv**, oder die strukturell ähnliche Exciplex-Struktur **v** am ehesten der Realität entsprechen.^{[93],[94],[95]}



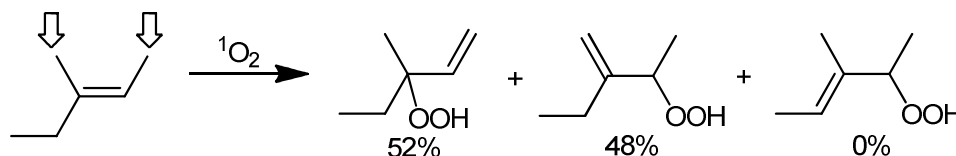
Schema 21 Mögliche Übergangszustände der Schenck-En-Reaktion.^[87]

Schenck-Reaktion: Regioselektivität

Können mehrere allylständige Protonen in einem nicht symmetrischen Molekül im Sinne der Schenck-Reaktion abstrahiert werden, führt die Reaktion zu mehreren Hydroperoxid-Produkten. Dabei spielen solche Aspekte wie Konstitution des Olefins, seine funktionelle Gruppen und die Größe der in der Nähe zu der Doppelbindung liegenden Alkylreste eine große Rolle. Über die Jahre wurden hauptsächlich drei empirische Regeln aufgestellt, welche die Produktverteilung der En-Reaktion voraussagen.

cis-Effect

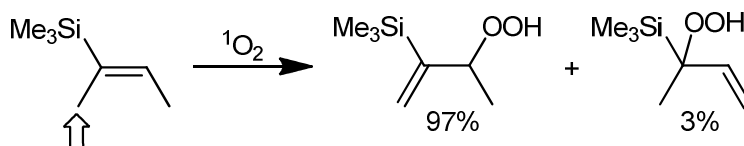
Der *cis*-Effekt beschreibt die bevorzugte Abstraktion von H-Atomen, die sich an der höher substituierten Seite der Doppelbindung befinden. Zum Beispiel entstehen bei Photooxygenierung von 3-Methylpent-2-en überwiegend Hydroperoxide, die durch Abstraktion der allylständigen Protonen (siehe Schema 22, mit Pfeil gekennzeichnet) an den zueinander *cis* ständigen Methylgruppen entstehen.^[96]



Schema 22 *cis*-Effekt am Beispiel von 3-Methylpent-2-en.

gem-Effekt

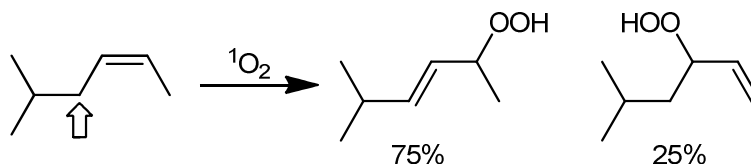
Der *gem*-Effekt beschreibt die bevorzugte Abstraktion von H-Atomen, die geminal zu einer Reihe von funktionellen Gruppen liegen. Diese sind vor allem Carbonyl-^{[97],[98]}, Sulfon(yl) -^[99], Silan-^[100], Stannan-^[101] und Phenylgruppen^[102].



Schema 23 *gem*-Effekt am Beispiel von (*E*)-Butyl-2-en-2-trimethylsilyl ether.

Large-group-non-bonding-Effekt

Der *large-group-non-bonding*-Effekt beschreibt den Einfluss von sterisch anspruchsvollen Gruppen auf die favorisierte Produktbildung bei der Schenck-Reaktion. Dabei werden bevorzugt H-Atome abstrahiert, die sich an der höchstsubstituierten Stelle des Olefins befinden.^[103]

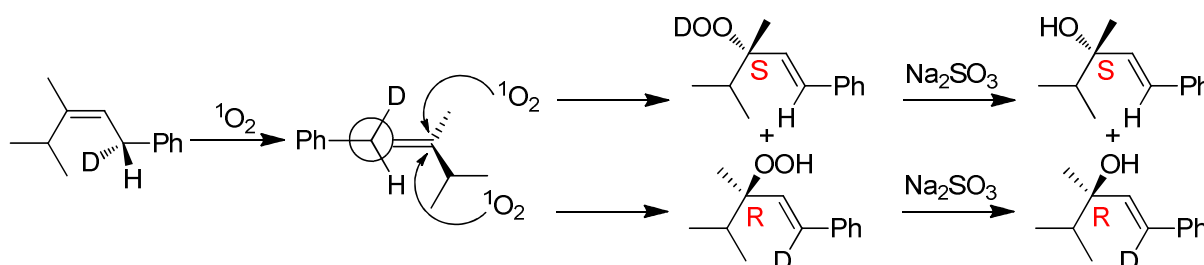


Schema 24 *Large-group-non-bonding*-Effekt am Beispiel von 5-Methylhex-2-en.

Schenck-Reaktion: Diastereoselektivität

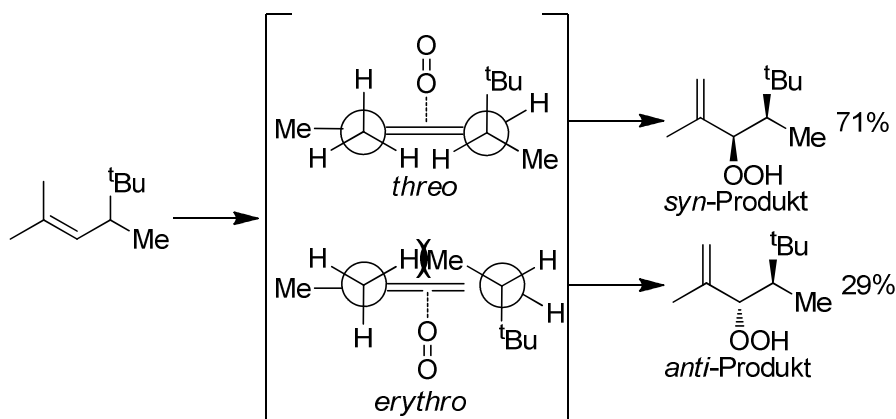
Besitzt ein Olefin zwei diastereotope Seiten, werden zwei Diastereomere als Photooxygenierungsprodukte erwartet. Da Singulett-Sauerstoff selbst keine stereochemische Information aufweist, wird die Stereoselektivität der En-Reaktion vom Substrat bestimmt. Es wurden mehrere Arbeiten zur Untersuchung von solchen Vorgängen verfasst. Eine interessante Arbeit zur Verdeutlichung der Stereochemie verfassten *Stephenson et al.*^[88] Sie beobachteten die Stereoselektivität der En-Reaktion anhand von

chiralen, einfach deuterierten Olefinen, wobei sie mit Hilfe der entstandenen Produkte Rückschlüsse auf die herrschenden Übergangszustände gezogen haben. So entsteht beim suprafacialen $^1\text{O}_2$ -Angriff von der Seite des Deuteriums (oberer stereogener Halbraum, Schema 25) ein (*S*)-konfiguriertes Produkt und bei einem $^1\text{O}_2$ -Angriff im stereogenen Halbraum von Wasserstoff ein (*R*)-konfiguriertes Produkt, bei dem ein Deuterium in vinylicher Position gebunden ist. Somit konnte gezeigt werden, dass es bei der Schenck-Reaktion unbedingt zu einem H-Transfer im Halbraum des $^1\text{O}_2$ -Angriffs kommen muss.



Schema 25 Von Stephenson et al. beobachtete Produktbildung bei der Photooxygenierung von 1-Deuterio-3,4-dimethyl-1-phenylpent-2-en.

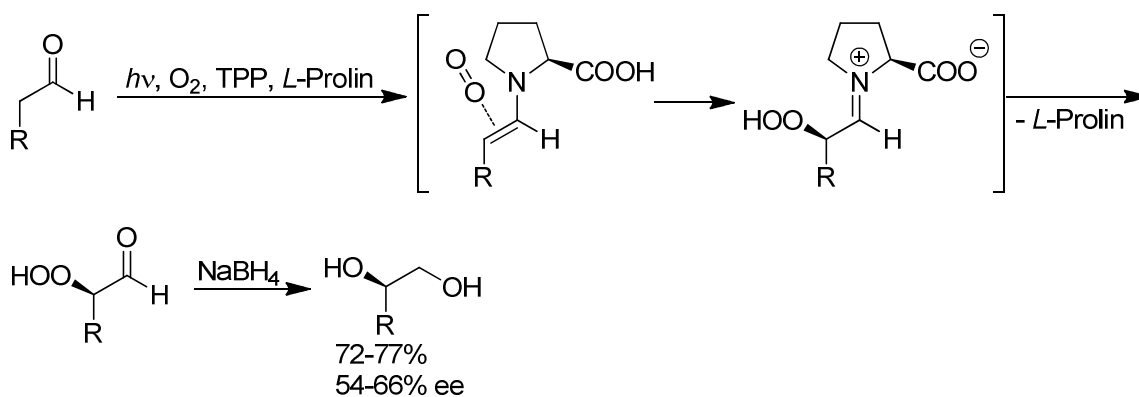
Bei solchen Olefinen, die stereogene Zentren an der Doppelbindung aufweisen, wurden Tendenzen zur Bildung von *syn*-Produkten beobachtet. Entscheidend für die *syn*- oder *anti*-Produktverteilung sind die im Übergangszustand vorliegenden sterischen Wechselwirkungen. Die *erythro*-Übergangszustände benötigen wegen der abstoßenden Wechselwirkungen der Substituenten mehr Aktivierungsenergie zur Bewältigung der Energiebarriere, entsprechend wird die Bildung der *anti*-Produkte benachteiligt. Diese Wechselwirkung kann anschaulich dargestellt werden, wenn man die Übergangszustände in Newman-Projektionen abbildet. In Schema 26 ist zu erkennen, dass der *threo*-Übergangszustand energetisch günstiger ist als der entsprechende *erythro*-Übergangszustand, da die zwei räumlich nah liegenden Wasserstoffe im Vergleich zu Methyl-Wasserstoff-Wechselwirkungen weniger Abstoßungsenergie aufweisen. Diese Tatsache erklärt die Produktverteilung von 71%/29% *syn*/*anti* entsprechend.



Schema 26 Diastereoselektivität der En-Reaktion am Beispiel von 2,4,5,5-Tetramethylhex-2-en.^[104]

Schenck-Reaktion: Enantioselektivität

Cordova et al. zeigte 2004 am Beispiel von mehreren Aldehyden, dass durch eine *L*-Prolin-katalysierte enantioselektive Photooxygenierung bei guten Ausbeuten moderate Enantiomerenüberschüsse erzielt werden könnten. Er schlug vor, dass es bei dem Übergangszustand dieser Reaktion ein Enamin-artiger Übergangszustand mit dem Substrat gebildet wird, wodurch eine anschließende En-Reaktion ermöglicht wird. Dieser Übergangszustand ist auch für die geringeren Enantiomerenüberschüsse bei den Produkten verantwortlich.^[105]



Schema 27 Organokatalytische enantioselektive Umsetzung von Aldehyden zu 1,2-Diolen.

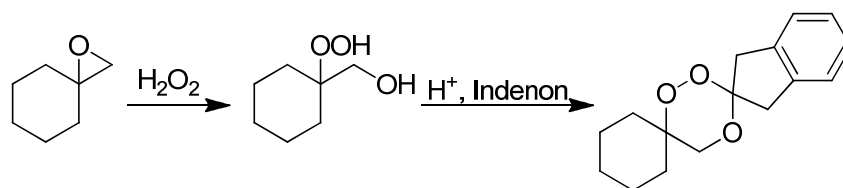
Schenck-Reaktion: Reaktivität

Die Reaktivität der Schenck-Reaktion ist in erster Linie vom Substrat abhängig. Entsprechend zu den [4+2]- und [2+2]-Photooxygenierungen reagieren Olefine, deren Doppelbindung eine hohe Elektronendichte aufweisen, sehr schnell mit Singulett-Sauerstoff. Sekundäre Allylamine reagieren im Sinne der En-Reaktion schon innerhalb von 2-4 Stunden.^[104] Im Vergleich dazu sind Reaktionen mit elektronenarmen Allylestern bekannt, deren komplette Umsetzungszeiten über 60 Stunden betragen.^[33]

Die Reaktionsdauer der Photooxygenierungen ist lösungsmittelabhängig. Hierbei ist die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff im entsprechenden Lösungsmittel von großer Bedeutung. So sind unpolare Lösungsmittel wie CCl_4 für Photooxygenierungen gut geeignet.^[106] Zusätzlich beeinflusst die Konzentration des Substrats die Reaktionsgeschwindigkeit. Bei höheren Konzentrationen werden die Reaktionen langsamer.

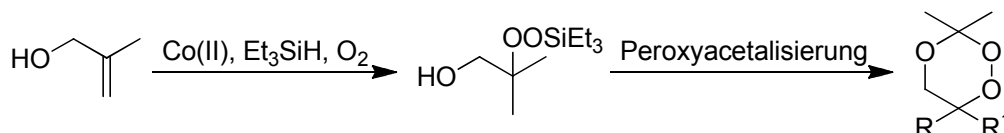
1.4 Synthesen von 1,2,4-Trioxanen

Mehrere Ansätze zur Synthese von 1,2,4-Trioxanen sind bekannt. Diese gehen größtenteils von Zwischenprodukten mit 1,2-Hydroxyhydroperoxidstruktur aus. Die Bildung des 1,2,4-Trioxanrings erfolgt vorwiegend über Peroxyacetalisierungsreaktionen mit Carbonylverbindungen. Zur ersten Reaktion dieser Art zählt die im Jahr 1985 von Kerr und McCullough durchgeführte 1,2,4-Trioxansynthese, die eine Epoxidöffnung mit Wasserstoffperoxid und abschließende säure-katalysierten Peroxyacetalisierung mit 2-Indenon beinhaltet.^[107]



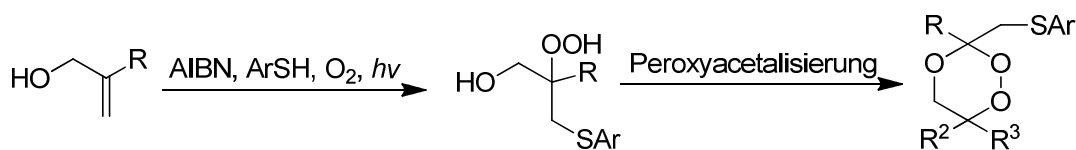
Schema 28 1,2,4-Trioxansynthese über Epoxidöffnung und Peroxyacetalisierung.

O'Neill et al. benutzten Hydroxysilylperoxy-Derivate, um über deren Peroxyacetalisierung zu 1,2,4-Trioxanen zu gelangen. Die Synthese des Zwischenprodukts war möglich, indem Allylalkohole mit Triethylsilan und katalytischen Mengen an Co(II)-Salzen behandelt wurden.^{[108],[109]}



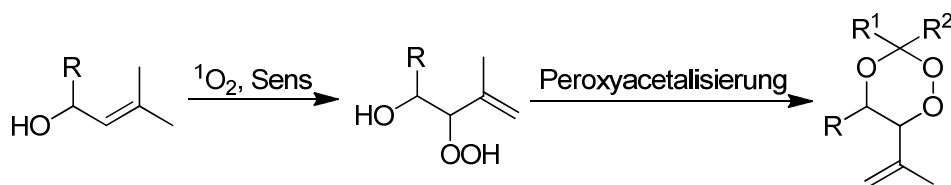
Schema 29 1,2,4-Trioxansynthese über Hydroxysilylperoxide.

Ein Jahr später berichteten *O'Neill et al.* über eine Thio-Olefin-Co-Oxidationsmethode (TOCO) zur Herstellung von 1,2,4-Trioxanen.^[110] Diese beinhaltet eine radikalische Typ I Photooxygenierung mit Triplett-Sauerstoff zum 1,2-Hydroxyhydroperoxid, das im weiteren Reaktionsschritt zum 1,2,4-Trioxan umgesetzt wird.



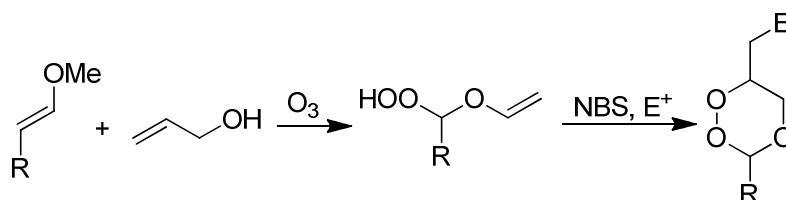
Schema 30 TOCO-Methode zur Herstellung von 1,2,4-Trioxanen.

Allylalkohole können sehr einfach mit Hilfe einer En-Reaktion in Hydroxyhydroperoxide überführt werden.^[33] Diese Reaktion benötigt im Vergleich zu anderen 1,2,4-Trioxansynthesen keine weiteren Chemikalien außer Sauerstoff und katalytischen Mengen an Sensibilisatoren. Im letzten Schritt der Synthese wird ebenso eine Peroxyacetalisierung zum Ringschluss benötigt.



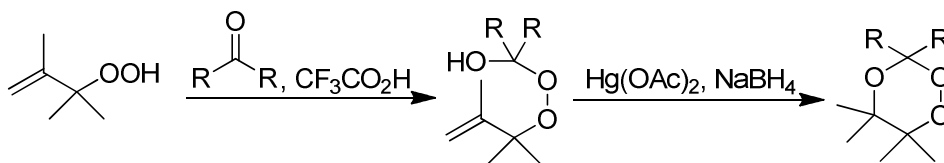
Schema 31 Synthese von 1,2,4-Trioxanen über En-Reaktion von allylischen Alkoholen.

Es gibt auch weitere Möglichkeiten zur Synthese von 1,2,4-Trioxanen. *Dussault* und *Davies* gelang die Synthese über ein spezielles Hydroperoxoacetal, das über Ozonolyse von Enolether und Addition eines Allylalkohols zugänglich war. Anschließende Cyclisierung lieferte das gewünschte 1,2,4-Trioxan-Produkt.^[111]



Schema 32 1,2,4-Trioxansynthese über Hydroperoxyacetale.

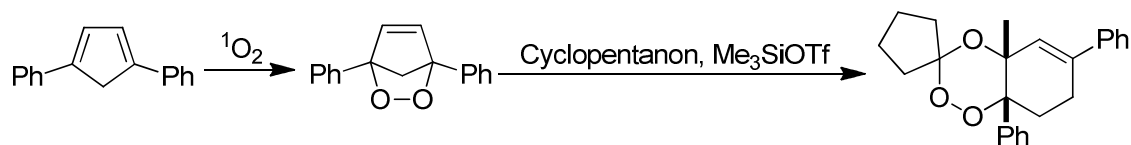
1,2,4-Trioxane sind auch durch die Peroxoacetalbildung vor dem eigentlichen Ringschluss zum Trioxan zugänglich. *Bloodworth et al.* zeigte eine solche Cyclisierung durch Einsatz von Quecksilber(II)-Salzen (mit anschließenden Entfernen von Hg(II) mit Natriumborhydrid).^[112]



Schema 33 1,2,4-Trioxandarstellung durch *Bloodworth et al.*

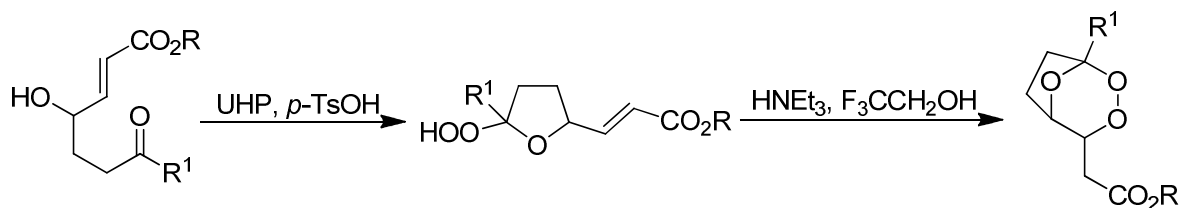
Eine interessante Synthese, die über ein Endoperoxid-Zwischenprodukt zum spirogebundenen 1,2,4-Trioxan führt, entwickelten *Jefferson et al.* indem sie dieses aus

Cyclopentadien-Derivaten im Sinne einer photochemischen [4+2]-Cycloaddition herstellen. Eine in situ Umsetzung mit Carbonylverbindungen führt zu den gewünschten Produkten.^[113]



Schema 34 1,2,4-Trioxansynthese über bicyclische Endoperoxide.

Eine vielversprechende Synthese von verbrückten 1,2,4-Trioxanen entwickelten *Wu et al.* indem sie vorerst γ -Hydroxyketone in Hydroperoxid-Hemiketale überführten. Durch eine anschließende intramolekulare Kondensationsreaktion erfolgt die Cyclisierung zum Bicyclus mit einer 1,2,4-Trioxan-Substruktur.^{[114],[115]}



Schema 35 Herstellung von verbrückten 1,2,4-Trioxanen nach *Wu et al.*

2 Aufgabenstellung

In erster Linie sollten in dieser Doktorarbeit Synthesen neuer 1,2,4-Trioxane durchgeführt werden. Im Laufe der letzten Jahre wurden im Arbeitskreis Griesbeck mehr als 200 neue Verbindungen mit diesem Grundgerüst synthetisiert. Viele 1,2,4-Trioxane zeigten einerseits gute Aktivitäten gegen Parasitenstamm *Plasmodium falciparum*, andererseits hemmen ausgewählte Verbindungen GST-Enzyme. Durch gezieltes Verändern von funktionellen Gruppen und der Grundstruktur der 1,2,4-Trioxan-Komponente sollten Zusammenhänge von Struktur und pharmakologischer Wirkung von neuen 1,2,4-Trioxanen und weiteren Endoperoxiden, wie zum Beispiel 1,2,4-Trioxepanen, bezogen auf ihre Aktivitäten gegenüber Malaria-Parasiten und der GST-Hemmung, untersucht werden.

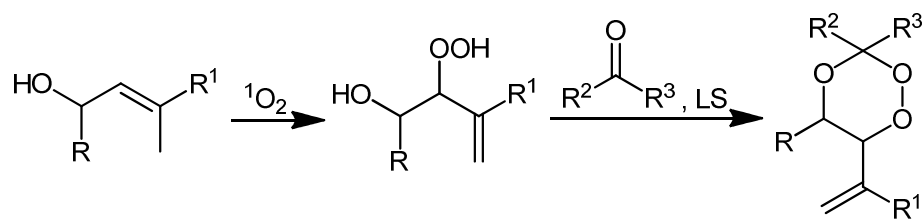
Zusätzlich wurden in dieser Arbeit Reaktivitäten und Stereoselektivitäten von zahlreichen Allylalkoholen gegenüber Singulett-Sauerstoff im Sinne der Schenck-En-Reaktion untersucht. Darüber hinaus wurden Unterschiede der Reaktivitäten in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln gegenüber ihren undeuterierten Analoga untersucht.

Ein weiterer Teil dieser Arbeit befasst sich mit anderen Typ II Photooxygenierungsreaktionen wie [4+2]- und [2+2]-Cyclisierungen. Dabei handelt es sich bei der [4+2]-Cyclisierung um Additionen von Singulett-Sauerstoff an elektronenarme Furan-Derivate und um Versuche der organokatalytischen Synthese mit Hilfe von sekundären Aminen wie Prolin. Bei den [2+2]-Cycloadditionen sollten stabile 1,2-Dioxetane hergestellt werden. Diese sollten als photolabile Cage-Moleküle für sterisch anspruchsvolle Ketone dienen.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 1,2,4-Trioxansynthesen

Alle in dieser Doktorarbeit hergestellten 1,2,4-Trioxane wurden ausgehend von Allylalkoholen mittels En-Reaktion (Typ II Photooxygenierung mit Singulett-Sauerstoff) und anschließender Peroxyacetalisierung mit entsprechenden Carbonylverbindungen dargestellt. Mittels En-Reaktion konnten Allylalkohole mit funktionellen Gruppen wie Carboxyl-, Ester oder Amid-Gruppen und auch Adamantan-gebundene Derivate erfolgreich umgesetzt werden. Nach abschließender Peroxyacetalisierung war es möglich, auf diesem Wege 20 neue 1,2,4-Trioxane zu synthetisieren.



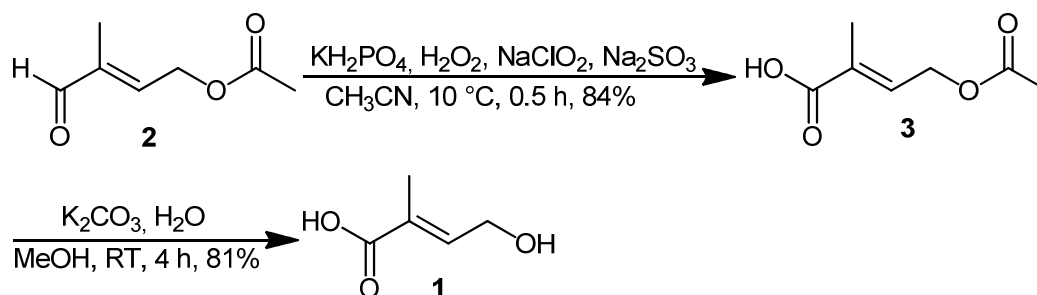
R = H, Me, 1'-Adamantyl, 2'-Adamantyl
 R^1 = Methyl, COOH, COOR, CONHR
 R^2, R^3 = Me, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl
 oder $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Phenyl}$, *p*-Nitrophenyl

Schema 36 Allgemeine Darstellung von 1,2,4-Trioxanen.

3.1.1 Substratsynthesen

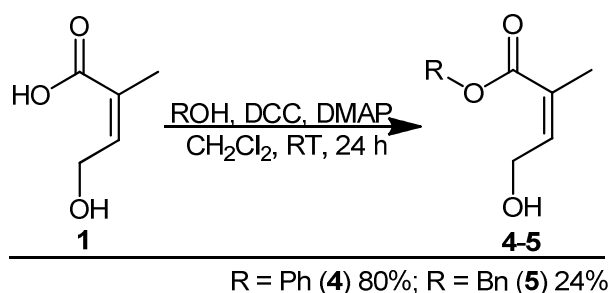
Die für die Synthese vieler Substrate benötigte 4-Hydroxytiglinsäure **1** ist kommerziell nicht erhältlich und wurde ausgehend von (*E*)-3-Methyl-4-oxobut-2-en-1-ylacetat **2** in einer zweistufigen Synthese hergestellt.^{[116],[117]} Zuerst wurde **2** mit Hilfe von wässriger Natriumchlorit-Lösung zu (*E*)-4-Acetoxy-2-methylbut-2-ensäure **3** oxidiert. Darauf folgte die basische Hydrolyse in wässriger Calciumcarbonat-Lösung, wobei **1** in einer Gesamtausbeute von 70% erhalten wurde. Die 4-Hydroxytiglinsäure **1** wurde aus warmem Chloroform auskristallisiert. Durch Waschen mit kaltem Chloroform konnte das Produkt in reiner Form

isoliert werden. Das Produkt ist hygroskopisch, in verschlossenen dunklen Gefäßen jedoch bei Raumtemperatur über Monate beständig.



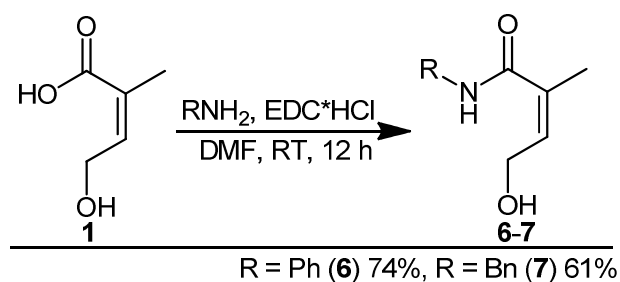
Schema 37 Darstellung von 4-Hydroxytiglicsäure ausgehend von (*E*)-3-Methyl-4-oxobut-2-en-1-ylacetat.

Die Veresterungen von 4-Hydroxytiglicsäure zu γ -Hydroxyestern **4-5** wurden nach *Nagano et al.* durchgeführt.^[118] Die alkoholischen Substrate dieser Reaktion waren Phenol und Benzylalkohol. Die Ausbeuten konnten bei Zugabe katalytischer Mengen von DMAP gesteigert werden. Allgemein wurden moderate bis gute Ausbeuten erzielt. Die Produkte der Veresterungen wurden mit Hilfe von säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form dargestellt.



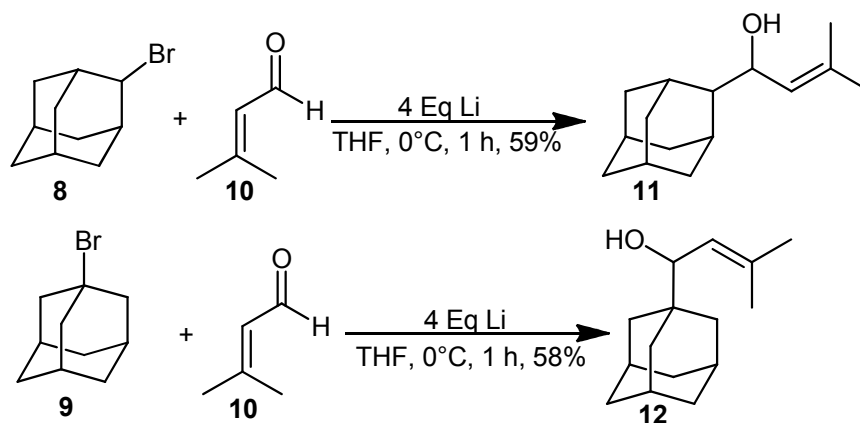
Schema 38 Darstellung von 4-Hydroxytiglicsäureester **4** und **5**.

4-Hydroxytiglicsäureamide **6-7** wurden ausgehend von **1** und Phenyl- und Benzylamid unter Einsatz von EDC^*HCl in DMF nach *Kim et al.* hergestellt.^[119] Die Ausbeuten sind im Vergleich zu ähnlichen Veresterungen deutlich höher. Die Produkte wurden mit Hilfe von säulenchromatographischen Aufreinigung in reiner Form dargestellt.



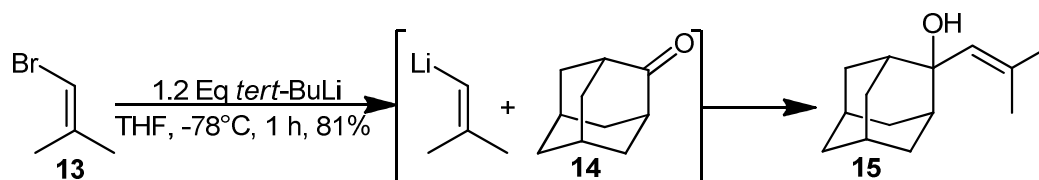
Schema 39 Darstellung der 4-Hydroxytiglyläureamide **6** und **7**.

Die Adamantan-substituierten Allylalkohole **11-12** wurden aus den entsprechenden Adamantanhalogeniden und 3-Methylcrotonaldehyd mittels Barbier-Synthese hergestellt.^[120] Diese Produkte sind ebenso mit geringeren Ausbeuten über Lithium-Halogen Austauschreaktionen zugänglich. Die entstandenen Allylalkohole **11-12** wurden überwiegend mit Hilfe von säulenchromatographischen Aufreinigungen in reiner Form isoliert.



Schema 40 Herstellung der 1'- und 2'-substituierten Adamantyl-gebundenen Alkohole **11** und **12**.

Mittels Lithium-Halogen-Austauschreaktion wurde der Allylalkohol **15** ausgehend von 2-Adamantanon und dem entsprechenden Vinylchlorid **13** mit einer Ausbeute von 81 % hergestellt. Hier zeigte die Barbier-Variante geringere Ausbeuten von circa 40 %. Die Aufreinigung gelang mittels Kugelrohrdestillation.



Schema 41 Herstellung von 15 mittels Li-Hal-Austauschreaktion.

Bei allen unter 3.1.1 beschriebenen Reaktionen konnte die Bildung der Produkte anhand der NMR-Spektroskopie belegt werden. Die Signale in ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren der vinylichen und alkoholischen Positionen der Zielmoleküle bestätigen die Bildung der Produkte. Die NMR-Signale der hergestellten Allylalkohole sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst. Außerdem wurden die Allylalkohole **4-7**, **11-12** und **15** mittels GC-MS-Spektroskopie nachgewiesen.

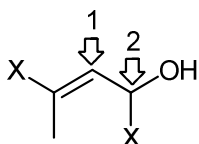


Tabelle 1 ^1H -NMR Signale [ppm] der signifikanten Protonen der hergestellten Allylalkohole.

| Produkt | =CH (1) | HCOH (2) |
|-----------|---------|----------|
| 1 | 6.80 | 4.26 |
| 4 | 7.05 | 4.37 |
| 5 | 6.88 | 4.34 |
| 6 | 6.45 | 4.33 |
| 7 | 6.32 | 4.15 |
| 11 | 5.10 | 4.58 |
| 12 | 5.25 | 3.82 |
| 15 | 5.54 | - |

Tabelle 2 ¹³C-NMR Signale [ppm] der signifikanten Kohlenstoffen der hergestellten Allylalkohole.

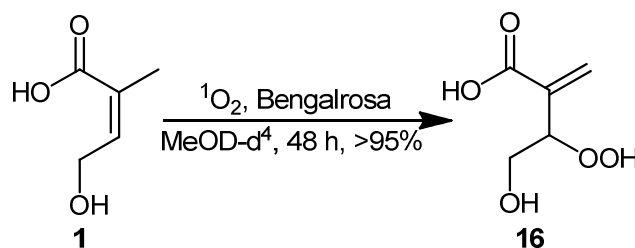
| Produkt | =CH (1) | HCOH (2) |
|-----------|---------|----------|
| 1 | 142.1 | 58.1 |
| 4 | 142.1 | 59.9 |
| 5 | 140.7 | 59.7 |
| 6 | 135.1 | 58.3 |
| 7 | 134.8 | 58.9 |
| 11 | 127.8 | 68.2 |
| 12 | 123.8 | 76.5 |
| 15 | 131.8 | 69.6 |

3.1.2 Photooxygenierungen

Alle hier aufgelisteten Photooxygenierungsreaktionen wurden bei Raumtemperatur unter Durchleiten von reinem Sauerstoff und unter Einsatz katalytischer Mengen von Sensibilisatoren (TPP für unpolare, Bengalrosa für polare Lösungsmittel) angesetzt. Die Photooxygenierungen wurden, soweit nicht anders angegeben, zur Reaktionskontrolle mittels NMR und zur Einheitlichkeit der Daten in NMR-Röhrchen mit 1 mmol Substrat in 1 ml deuteriertem Lösungsmittel sowie mit 0.2 - 0.3 mg des entsprechenden Sensibilisators durchgeführt. Aufgrund der Reinheit der hergestellten Hydroxyhydroperoxide (in der Regel >95%) wurden diese, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung für die Peroxyacetalisierungen verwendet.

Die Photooxygenierungen von 4-Hydroxytiglinsäure **1** konnten in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln erfolgreich durchgeführt werden. Die vinylständige Säuregruppe des Substrats verringert drastisch die Reaktivität der Doppelbindung bei der Schenck-Reaktion. Zusätzlich traten aufgrund der schlechten Löslichkeit von **1** in unpolaren Lösungsmitteln wie Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform weitere Probleme auf. L.-O. Höinck berichtete in seiner Dissertation^[116], dass die Photooxygenierung von **1** in Methanol im Prinzip möglich ist. Er stellte jedoch fest, dass zahlreiche Nebenprodukte bei der Reaktion entstehen. Diese Feststellung wird in dieser Arbeit bestätigt. Dieses Problem konnte

umgangen werden, indem zunächst deuteriertes Methanol als Reaktionsmedium verwendet wurde. Später wurde festgestellt, dass auch andere deuterierte Lösungsmittel für die Photooxygenierung von **1** geeignet sind. Desweiteren wurde festgestellt, dass die Reaktionszeit der Umsetzung von **1** in deuterierten Lösungsmitteln deutlich kürzer ist. Das 1,2-Hydroxyhydroperoxid **16** ist bei Raumtemperatur nicht beständig und zerfällt innerhalb einiger Tage bei Raumtemperatur. Im gelösten Zustand (in Methanol oder Acetonitril) ist **16** bei Raumtemperatur bis zu mehreren Wochen stabil.



Schema 42 Photooxygenierung von **1** in MeOD-d_4 .

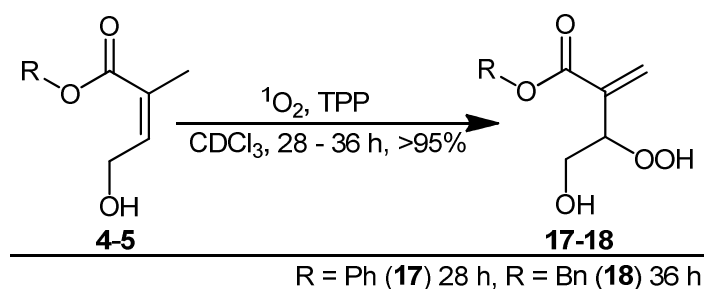
Um das Phänomen zu bestätigen, dass die En-Reaktionen von **1** in deuterierten Lösungsmitteln im Vergleich zu den undeuterierten Analoga schneller verläuft, wurde eine Reihe an Lösungsmitteln getestet.^[121] Neben Methanol und Methanol-d_4 wurden zusätzlich Methanol-d_1 , sowie Wasser, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid (je deuteriert und undeuteriert) und eine 10:1 Lösungsmittelmischung von CDCl_3 : Methanol-d_4 erprobt. Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Es wurde festgestellt, dass die Photooxygenierung in deuteriertem THF die besten Ergebnisse zeigte. Aus Kostengründen wurden die Photooxygenierungen in deuteriertem MeOD-d_4 beziehungsweise Acetonitril-d_3 durchgeführt.

Tabelle 3 Photooxygenierung von 4-Hydroxytiglinsäure **1** in verschiedenen Lösungsmitteln

| Lösungsmittel/ Sensibilisator ^{a)} | Reaktivität | Umsatz von 16 nach 2 Stunden ^{b)} | Gesamtdauer bei >95% |
|---|-------------|--|-------------------------|
| H ₂ O / RB | - | 0 | - |
| D ₂ O / RB | - | 0 | - |
| CH ₃ OH / RB | + | 3% ^{c)} | - |
| CH ₃ OD / RB | + | 3% ^{c)} | - |
| CD ₃ OD / RB | ++ | 21% | 16h |
| CH ₃ CN / RB | + | 5% | - |
| CD ₃ CN / RB | +++ | 38% | 12h |
| THF / TPP | - | 0 | - |
| THF-d ⁸ / TPP | +++ | 43% | 6h |
| Aceton-d ⁶ / TPP | | 32 | |
| DMSO / RB | - | 0 | - |
| DMSO-d ⁶ / RB | + - | 13% ^{d)} | - |
| CDCl ₃ /CD ₃ OD-d ^{4 c)} / TPP | ++ - | 32% ^{c)} | - |

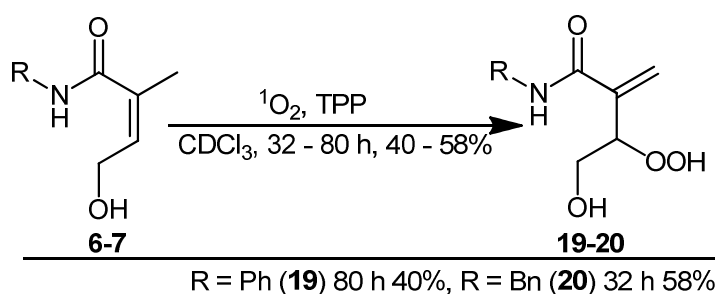
^{a)} Konzentration von Sens 10⁻³ mol, ^{b)} Konzentration von **1** bei Photooxygenierungen 0.1 mol, ^{c)} Nebenprodukte, ^{d)} Reduktionsprodukte durch DMSO.

Die Allylalkohole der Carbonsäureester von 4-Hydroxytiglinsäure **4-5** reagieren vergleichbar langsam (wie 4-Hydroxytiglinsäure **1**) zu den entsprechenden Hydroxyhydroperoxiden **17-18**. Die Substrate sind in Chloroform gut löslich. Daher wurden die Photooxygenierungen aus Gründen der Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR in Chloroform-d¹ mit Tetraphenylporphyrin (TPP) als Sensibilisator untersucht. Bei den Umsetzungen von Ester **4** wurde nach 28 Stunden (Konzentration 0,07 molar) das 1,2-Hydroxyhydroperoxid **17** erhalten. Die Photooxygenierung von **5** führte über 36 Stunden (Konzentration 0.24 molar) zum entsprechenden 1,2-Hydroxyhydroperoxid **18**. Bei den beschriebenen Reaktionen wurden Ausbeuten >95% ohne Bildung weiterer Nebenprodukte erzielt. Die Hydroxyhydroperoxide **17-18** wurden ohne weitere Aufreinigung zur Peroxyacetalisierung eingesetzt.



Schema 43 Photooxygenierung der 4-Hydroxytiglinsäureester 4-5.

Die Photooxygenierungen der Amidderivate der 4-Hydroxytiglinsäure **6-7** wurden analog zu den Esterderivaten in Chloroform- d^1 durchgeführt. Im Gegensatz zu den Estern wurden bei den Photooxygenierungen von **6** und **7** ähnliche Nebenprodukte beobachtet. Die zeitliche Verfolgung der $^1\text{H-NMR}$ spricht für eine Weiterreaktion der Hydroxyhydroperoxide **19-20**. Das Nebenprodukt der Photooxygenierung von **6** konnte mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form dargestellt werden. GC-MS-spektroskopische Untersuchungen des abgetrennten Nebenprodukts zeigten einen dem gewünschten Hydroxyhydroperoxid identischen Massenpeak von $m/z = 223$ u. Das gewünschte Produkt **19** zerfällt aber bei Kontakt mit Kieselgel (Acros 0.035-0.070 mm, 60 Å) und kann auf diesem Wege nicht isoliert werden. Aus diesem Grund wurde die anschließende Peroxyacetalisierung nur mit dem strukturell relevanten **20** aus der Rohlösung der Photooxygenierung durchgeführt. Bei Photooxygenierungen von **6-7** wurden die Umsetzungen sowie die Ausbeuten mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektren ermittelt und betragen bei der Photooxygenierung von **6** nach 80 Stunden (Konzentration 0.25 molar) 95 % Umsatz zu 40 % **19** und bei der Photooxygenierung von **7** nach 32 Stunden (Konzentration 0.61 molar) 90 % Umsatz zu 58 % **20**.



Schema 44 Photooxygenierungen der 4-Hydroxytiglinsäureamide 6-7.

Ähnliche Strukturen wurden bereits von *Adam et al.* untersucht. Die Autoren stellten fest, dass Acetylamide mit einer hoher Reaktivität im Sinne der En-Reaktion zu entsprechenden Hydroxyhydroperoxiden reagieren. Es wurde jedoch nicht von der Bildung von Nebenprodukten berichtet.^[104] Die untersuchten Strukturen besitzen jedoch keine Hydroxygruppe, deswegen ist bei der Photooxygenierung von **6** die Bildung des cyclischen Halbacetals **21a** als Nebenprodukt wahrscheinlich (siehe Schema 45). Aber auch das Peroxy-Halbacetal **21b** kommt in Frage. Dafür spricht der M^+ -GC-MS Peak von $m/z = 223$ u, der beiden möglichen Nebenprodukten entspricht. Allgemein sind die offenen Peroxide mittels GC-MS-Analyse nicht registrierbar, deswegen ist die Bildung von **21a** eher unwahrscheinlich. Während nach 8 Stunden Photooxygenierung nur das erwünschte Produkt **19** zu sehen ist, wurde nach 50 Stunden neben **19** das angesprochene Nebenprodukt festgestellt. Diese Tatsache spricht für eine Folgereaktion des 1,2-Hydroxyhydroperoxids **19**. Die Auswertung von $^1\text{H-NMR}$ Spektren spricht eindeutig für eine Cyclisierung, da die terminale Methylengruppe des Nebenprodukts im Vergleich zum Hydroxyhydroperoxid **19** eine um 44 Hz größere Aufspaltung der Protonen zeigt (siehe

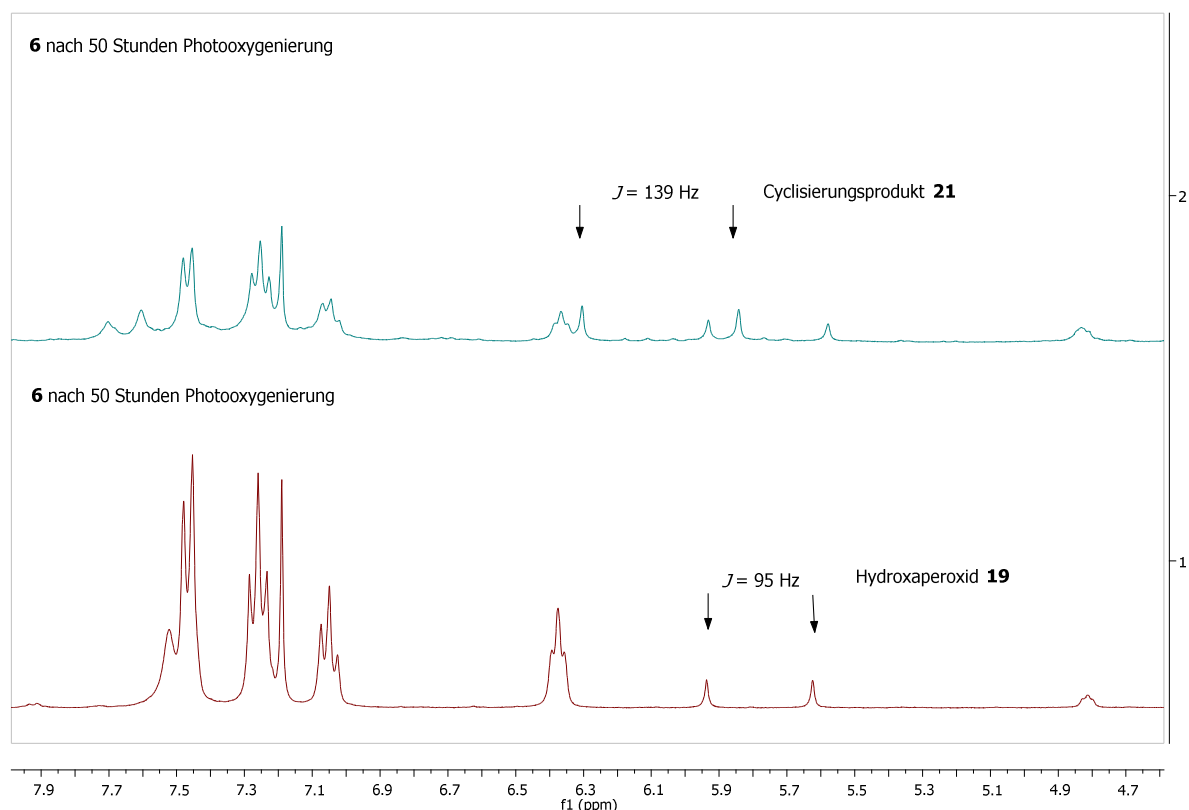
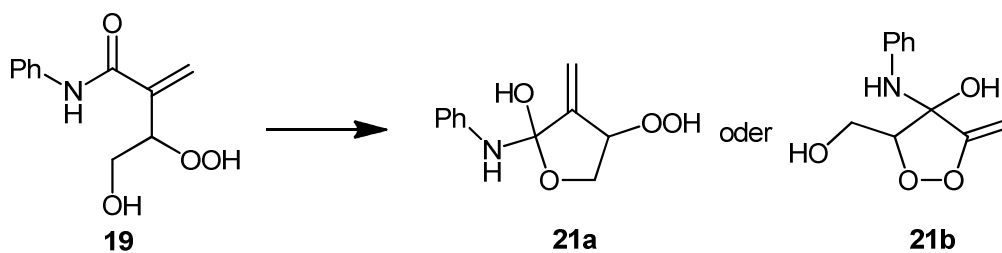


Abbildung 7). Aufgrund zu geringen Mengen an **21** wurde weitere Analytik nicht durchgeführt.



Schema 45 Mögliche Nebenprodukte durch Cyclisierung von Hydroxyhydroperoxid **19**.

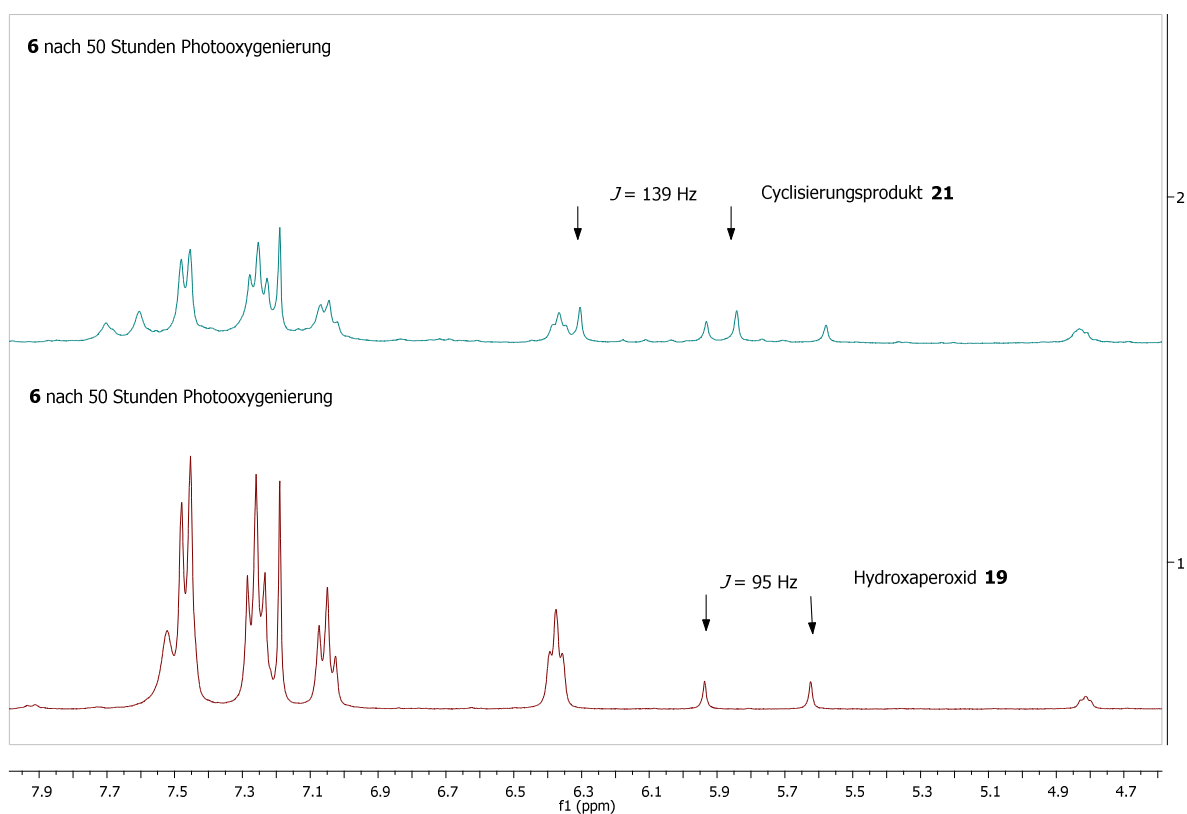
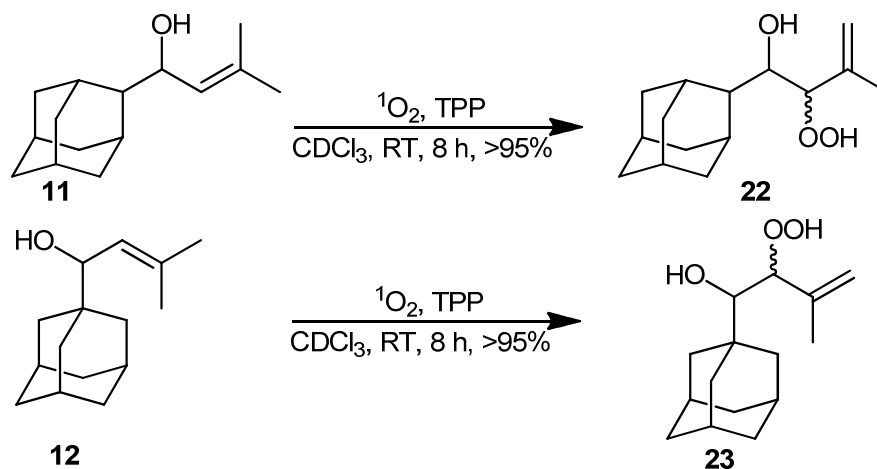


Abbildung 7 Ausschnitt des relevanten ¹H-NMR Bereichs der Photooxygenierung von **6**.

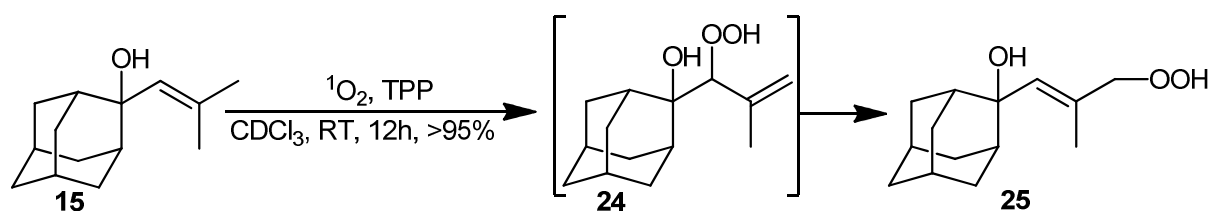
Die Adamantan-gebundenen Allylalkohole **11-12** besitzen keine elektronenziehenden Substituenten und reagieren im Sinne der En-Reaktion deutlich schneller zu den gewünschten Produkten.^[122] Die Reaktionen wurden in Chloroform-d¹ sowie Tetrachlorkohlenstoff mit ähnlichem Erfolg durchgeführt. Zusätzlich wurden hohe syn/anti Diastereoselektivitäten bei den Produkten festgestellt und betragen bei **22** 6:1 und bei **23**

5:1 syn:anti.^[122] Die Hydroxyhydroperoxide **22-23** wurden mit einer Reinheit von >95% erhalten und wurden für die darauf folgenden Syntheseschritte nicht weiter aufgereinigt.



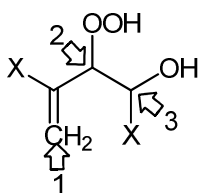
Schema 46 Photooxygenierungen von Adamantan-gebundenen Allylalkoholen 11-12.

Es wurde festgestellt, dass es bei der Photooxygenierung von **15** zu einer Umlagerung der Hydroperoxidgruppe an die Stelle der terminalen Methylengruppe kommt, wodurch sich das Hydroxyperoxid **25** bildet (siehe Schema 47).^[122] Zunächst wurde das nicht isolierte Hydroxyhydroperoxid **24** für weitere Peroxyacetalisierungsreaktionen zu 5'-spiro-Adamantan-substituierten 1,2,4-Trioxanen eingeplant, weshalb weiterführende Reaktionen von **25** nicht weiter verfolgt wurden.



Schema 47 Photooxygenierung von 15 mit anschließender Umlagerung zum γ -Hydroxyperoxid 25.

Die synthetisierten Hydroxyhydroperoxide **16-20**, **22-23** zeigen ähnlich wie die Ausgangsstoffe spezifische ^1H - und ^{13}C -NMR Signale. Diese sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengefasst.

Tabelle 4 Signifikante $^1\text{H-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten 1,2-Hydroxyhydroperoxide

| Produkt | R.-Dauer (> 95%)* | =CH ₂ (1) | HCOOH (2) | HCOH (3) |
|-----------|-------------------|----------------------|-----------|------------|
| 16 | 48 h | 5.98, 6.44 | 4.87 | 3.76 |
| 17 | 12 h | 6.20, 6.73 | 5.14 | 4.00, 3.79 |
| 18 | 36 h | 6.01, 6.52 | 5.24 | 5.07 |
| 19 | 80 h | 5.63, 5.94 | 4.82 | 3.84 |
| 20 | 32 h | 5.44, 5.72 | 4.74 | 3.55 |
| 22 | 8 h | 5.11, 5.14 | 4.39 | 3.92 |
| 23 | 8 h | 5.11, 5.14 | 4.50 | 3.16 |

*bei variierender Konzentration des eingesetzten Substrats.

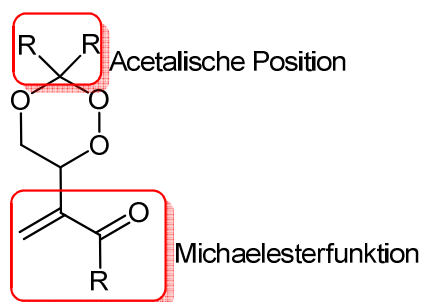
Tabelle 5 Signifikante $^{13}\text{C-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten Hydroxyhydroperoxide*

| Produkt | =CH ₂ (1) | HCOOH (2) | HCOH (3) |
|-----------|----------------------|-----------|----------|
| 16 | 126.8 | 84.3 | 61.9 |
| 18 | 124.7 | 84.4 | 63.1 |
| 20 | 121.2 | 72.9 | 59.0 |
| 22 | 113.3 | 87.4 | 71.1 |
| 23 | 114.2 | 86.6 | 79.2 |

$^{13}\text{C-NMR}$ Spektren von 1,2-Hydroxyhydroperoxiden **17** und **19** wurden nicht gemessen.

3.1.3 Peroxyacetalisierungen

Der von L.-O. Höinck hergestellter 1,2,4-Trioxanemethylester **35** (siehe Seite 58) diente als Modellverbindungen für weitere Synthesen von 1,2,4-Trioxanen. In erster Linie sollte dabei überprüft werden, welchen Einfluss die Michael esterfunktion auf die GST-Hemmung hat. Dementsprechend wurden Carbonsäuren, Benzylester und Benzylamide mit diesem Strukturtyp synthetisiert. Als zweites stellte sich die Frage, inwiefern acetalische Substituenten bei der GST-Hemmung eine Rolle spielen. Vorausgesetzt wurden hierbei aromatische Substituenten, vor allem die *para*-Nitrophenyl-Komponente, da ein solches Derivat in der Reihe der geprüften 1,2,4-Trioxane (L.-O- Höinck) die beste Wirkung zeigte.

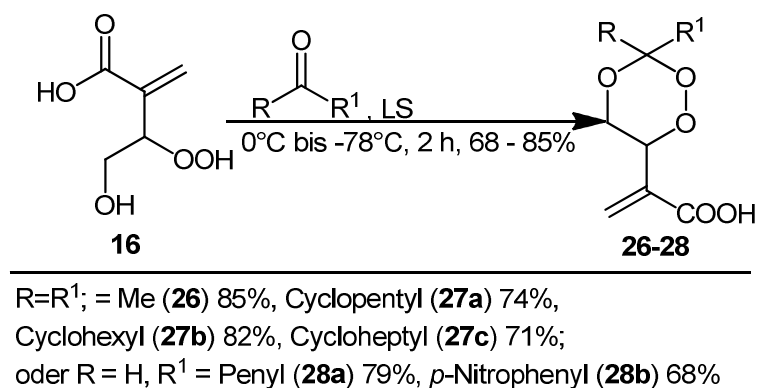


Schema 48 Konzept zur Synthese von neuen 1,2,4-Trioxanen, rot - signifikante Funktionalitäten.

Im Fokus der Synthese von 1,2,4-Trioxansäuren standen 6 Verbindungen mit dieser Grundstruktur. Die Peroxyacetalisierungen mit Aceton (**26**), Cyclopentanon, Cyclohexanon und Cycloheptanon (**27a-27c**) wurden lösungsmittelfrei unter großem Überschuss (>20 Eq) der jeweiligen Carbonylverbindung und unter Einsatz von katalytischen Mengen an Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ durchgeführt. Die etablierten Peroxyacetalisierungsreaktionen werden erfahrungsgemäß in unpolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan durchgeführt. Wegen der schlechten Löslichkeit von **16** in Dichlormethan konnten diese Reaktionen auf diesem Wege nicht realisiert werden. Es wurde festgestellt, dass die Löslichkeit von **16** in den oben beschriebenen Carbonylverbindungen ausreichend für eine Peroxyacetalisierung ist. Die

Ausbeuten zu **26-27** liegen im Vergleich zu bekannten Peroxyacetalisierungen von β -Hydroperoxoestern^[60] in einem bemerkenswert hohen Bereich von 71 - 85%.

Die Peroxyacetalisierung von **16** mit Benzaldehyd wurde auf zwei verschiedene Weisen durchgeführt. Zuerst wurden ähnlich den oben beschriebenen Bedingungen bei 0 °C lösungsmittelfrei unter Einsatz von katalytischen Mengen an $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ eine Peroxyacetalisierung mit einer Ausbeute von 79% zu **28a** durchgeführt. Diese Umsetzung ist auch unter Einsatz von Dichlormethan möglich, wenn zum Lösen von **16** so wenig Methanol gegeben wird, dass das 1,2-Hydroxyhydroperoxid sich gerade löst. Der Einsatz von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ unter diesen Bedingungen führte zu keinem Erfolg. *p*-Toluolsulfonsäure katalysiert diese Reaktion zum Endprodukt **28a** mit einer Ausbeute von 79 %. Aufgrund des Aggregatzustands von *p*-Nitrobenzaldehyd konnte in diesem Fall keine lösungsmittelfreie Peroxyacetalisierung unternommen werden. Aus diesem Grund wurde die bereits beschriebene Reaktion in Dichlormethan/Methanol mit einer Ausbeute von 68% zu **28b** erfolgreich durchgeführt.



Schema 49 Darstellung von sechs 1,2,4-Trioxan Säuren mittels Peroxyacetalisierungen.

Alle oben beschriebenen 1,2,4-Trioxansäuren wurden mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form erhalten. Die Produkte kristallisierten in dimerer Form aus Ethylacetat oder Isopropanol. Die Kristallstrukturen von **26**, **27a-27c** und **28b** sind in Abbildung 8 dargestellt.

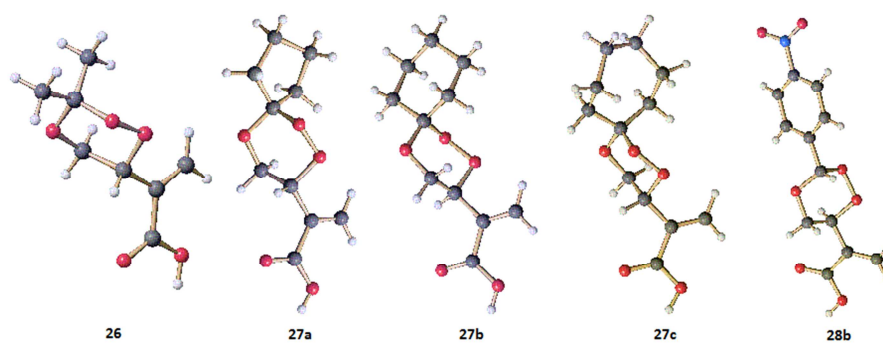
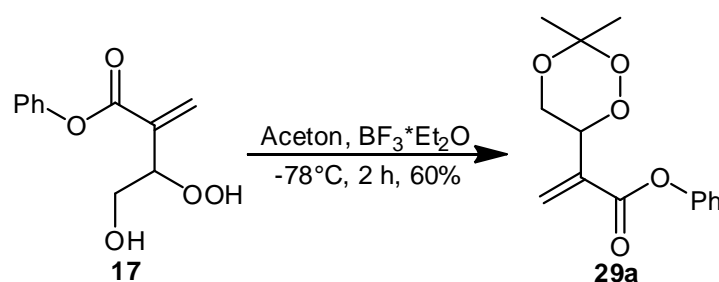


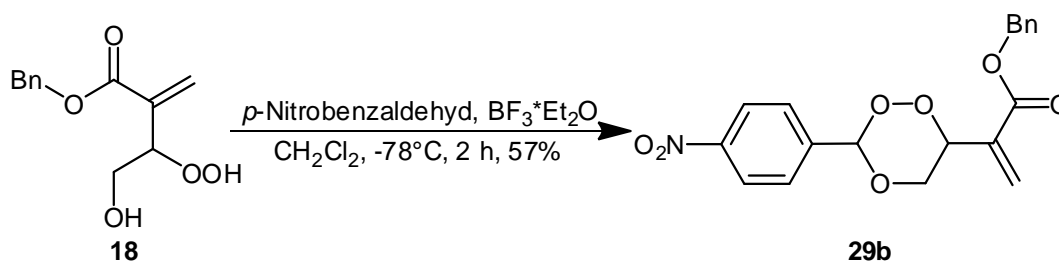
Abbildung 8 Kristallstrukturen der 1,2,4-Trioxan Säuren 26, 27a-27c und 28b.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde, wie oben erwähnt, der Synthese von Michaelbenzylester der 1,2,4-Trioxane eine hohe Priorität gegeben. Die gewünschte funktionelle Gruppe in der 3' Stellung war die *p*-Nitrophenyl-Gruppe. Als „proof of concept“ wurde eine Peroxyacetalisierung des 1,2-Hydroxyhydroperoxidphenylesters **17** mit Aceton erfolgreich durchgeführt und lieferte das Produkt **29a**.



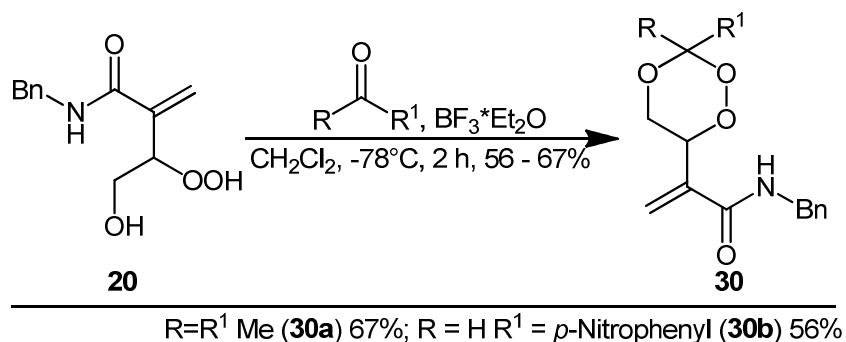
Schema 50 Darstellung von 1,2,4-Trioxancarbonsäurephenylester 29a.

Das gewünschte 1,2,4-Trioxan **29b** entsteht in einer Ausbeute von 57% bei der Reaktion von **18** mit *para*-Nitrobenzaldehyd in Dichlormethan. Das Produkt wurde mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form erhalten.



Schema 51 Darstellung von 1,2,4-Trioxan-Carbonsäurebenzylester 29b.

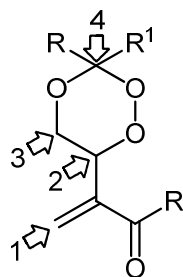
Das 1,2-Hydroxyhydroperoxid mit Benzylamid-Funktionalität **20** wurde, wie erwähnt, unaufgereinigt direkt der Peroxyacetalisierung unterworfen. Bei der Umsetzung mit Aceton entstand das 1,2,4-Trioxan **30a** mit einer Ausbeute von 67%. Die Reaktion mit *para*-Nitrobenzaldehyd in Dichlormethan lieferte das Produkt **30b** mit einer Ausbeute von 56%. Die Produkte wurden mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form erhalten.



Schema 52 Darstellung der 1,2,4-Trioxanamide **30a** und **30b**.

Auch bei den 1,2,4-Trioxanensäuren und deren Derivaten wurden spezifische Signale der Produkte mittels NMR-Spektroskopie bestimmt. Diese sind in

Tabelle 6 und Tabelle 7 zusammengefasst.

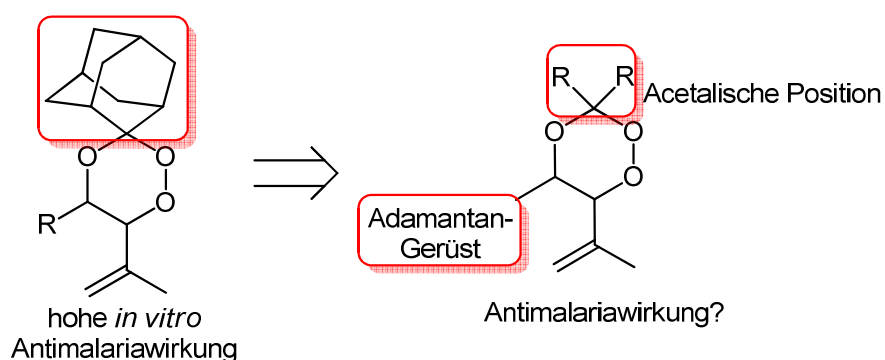
Tabelle 6 Signifikante $^1\text{H-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten 1,2,4-Trioxansäuren und deren Derivate

| Produkt | Ausbeute | =CH ₂ (1) | HCOOR (2) | HCOR (3) | OOO(O)CH (4) |
|------------|----------|----------------------|-----------|------------|--------------|
| 26 | 85 % | 5.79, 5.63 | 5.07 | 3.94 | - |
| 27a | 74 % | 6.41, 5.86 | 5.13 | 3.99, 3.78 | - |
| 27b | 82 % | 6.42, 5.88 | 5.08 | 3.90 | - |
| 27c | 71 % | 6.39, 5.86 | 5.05 | 3.85 | - |
| 28a | 79 % | 6.64, 6.04 | 5.47 | 4.45, 3.84 | 6.21 |
| 28b | 68 % | 6.47, 5.90 | 5.38 | 4.40, 5.32 | 6.35 |
| 29a | 60 % | 6.66, 6.09 | 5.23 | 4.07, 3.91 | - |
| 29b | 57 % | 6.55, 5.93 | 5.49 | 4.45, 3.86 | 6.27 |
| 30a | 24 % | 5.96, 5.73 | 4.89 | 4.52, 4.29 | - |
| 30b | 67 % | 5.92, 5.72 | 5.09 | 4.49, 4.41 | 5.96 |
| 33 | 85 % | 6.72, 6.14 | 5.47 | 4.44, 3.99 | 6.24 |

Tabelle 7 Signifikante $^{13}\text{C-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten 1,2,4-Trioxansäuren und Derivate

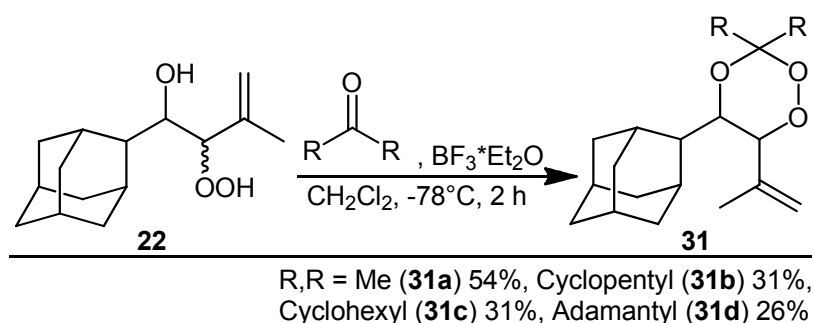
| Produkt | =CH ₂ (1) | HCOOR (2) | HCOR (3) | OOO(H)O (4) |
|------------|----------------------|-----------|----------|-------------|
| 26 | 127.3 | 76.8 | 63.1 | 102.2 |
| 27a | 127.3 | 76.6 | 64.8 | 114.4 |
| 27b | 127.3 | 76.9 | 62.4 | 102.3 |
| 27c | 129.4 | 79.0 | 64.9 | 109.2 |
| 28a | 129.0 | 77.0 | 69.5 | 104.0 |
| 28b | 127.1 | 83.8 | 61.8 | 105.5 |
| 29a | 126.7 | 77.2 | 70.2 | 102.8 |
| 29b | 129.3 | 77.2 | 67.2 | 102.6 |
| 30b | 120.8 | 76.6 | 70.5 | 102.6 |
| 33 | 131.3 | 78.4 | 71.0 | 105.7 |

Bei Betrachtung der Antimalariaktivitäten mancher Adamantan-gebundener 1,2,4-Trioxane stellte sich die Frage, inwiefern die Position des Adamantan-Gerüsts für die Aktivität dieser Verbindungen gegen *Plasmodium falciparum* verantwortlich ist. 3'-Spiro-gebundene 1,2,4-Trioxane, die in diesem Arbeitskreis synthetisiert wurden, zeigten vorerst gute Aktivitäten (Schema 53 links).^[33] Bei den neuen Produkten wurde die Position des Adamantan-Gerüsts von der acetalischen 3' in die 5' Position geändert, sowie eine C-C- σ -Bindung zwischen dem 1,2,4-Trioxan-Ring und dem Adamantan-Rest eingefügt. Im Laufe dieser Doktorarbeit wurden 10 solcher 1,2,4-Trioxane synthetisiert.



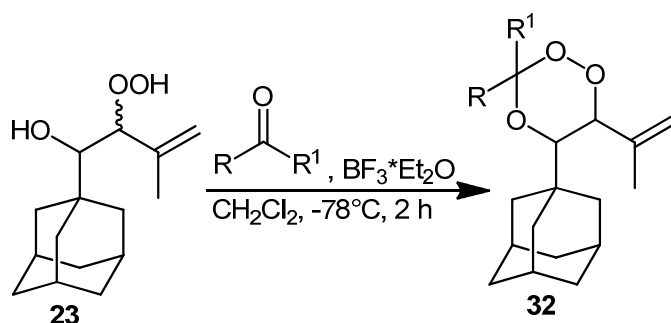
Schema 53 Konzept zur Synthese neuer Adamantan-gebundener 1,2,4-Trioxane.

Die 1,2,4-Trioxane **31a-31d** wurden ausgehend vom 2'-substituierten Hydroxyhydroperoxid **22** mittels Peroxyacetalisierungen mit Aceton, Cyclopentanon, Cyclohexanon und Adamantanon in moderaten Ausbeuten von 26-54% hergestellt. Die Produkte wurden mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form dargestellt. Die Ergebnisse dieser Peroxyacetalisierungen sind in Schema 54 dargestellt.



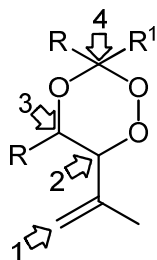
Schema 54 Peroxyacetalisierungen zu 2'-gebundenen 5'-Adamantyl-1,2,4-Trioxanen.

Die 1,2,4-Trioxane **32a-32f** wurden ausgehend vom 1'-substituierten Hydroxyhydroperoxid **23** mittels Peroxyacetalisierungen mit Aceton, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Adamantanon, Benzaldehyd und *para*-Nitrobenzaldehyd zu den oben beschriebenen Produkten mit vergleichbaren Ausbeuten von 14-41% umgesetzt. Die Produkte wurden mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form dargestellt. Die Produkte dieser Peroxyacetalisierungen sind in Schema 55 dargestellt. Zusätzlich sind die signifikanten Signale der NMR-Spektroskopie in Tabelle 8 sowie Tabelle 9 angegeben.



R = R¹ Me (**32a**) 39%, Cyclopentyl (**32b**) 17%, Cyclohexyl (**32c**) 15%, Adamantyl (**32d**) 42%;
R = H R¹ = Ph (**32e**) 14%, R = H R¹ = *p*-Nitrobenzyl (**32f**) 15%

Schema 55 Peroxyacetalisierungen zu 1'-gebundenen 5'-Adamantyl-1,2,4-Trioxanen.

Tabelle 8 Signifikante $^1\text{H-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten Adamantan-gebundenen 1,2,4-Trioxane

| Produkt | Ausbeute | =CH ₂ (1) | HCOOR (2) | HCOR (3) | OOCHO (4) |
|------------|----------|----------------------|-----------|----------|-----------|
| 31a | 54 % | 5.14, 5.04 | 4.30 | 4.18 | - |
| 31b | 31 % | 5.09, 4.97 | 4.12 | 4.12 | - |
| 31c | 31 % | 5.13, 5.04 | 4.30 | 4.17 | - |
| 31d | 26 % | 5.14, 5.06 | 4.32 | 4.17 | - |
| 32a | 39 % | 5.19, 5.11 | 4.52 | 3.57 | - |
| 32b | 17 % | 5.19, 5.10 | 4.60 | 3.46 | - |
| 32c | 15 % | 5.19, 5.11 | 4.53 | 3.56 | - |
| 32d | 42 % | 5.17, 5.09 | 4.52 | 3.57 | - |
| 32e | 15 % | 5.29, 5.19 | 4.81 | 3.60 | 6.19 |
| 32f | 14 % | 5.29, 5.20 | 4.80 | 3.63 | 6.25 |

Tabelle 9 Signifikante $^{13}\text{C-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten Adamantan-gebundenen 1,2,4-Trioxane

| Produkt | =CH ₂ (1) | HCOOR (2) | HCOR (3) | OOC(H)O (4) |
|------------|----------------------|-----------|----------|-------------|
| 31a | 117.8 | 88.9 | 69.8 | 102.5 |
| 31b | 115.6 | 85.5 | 77.6 | -* |
| 31c | 117.8 | 88.9 | 77.9 | 102.6 |
| 31d | 118.0 | 88.5 | 69.0 | 104.6 |
| 32a | 118.9 | 84.7 | 75.9 | 102.4 |
| 32b | 119.0 | 84.9 | 77.9 | 114.4 |
| 32c | 118.9 | 84.8 | 75.1 | 102.4 |
| 32d | 118.9 | 84.6 | 74.6 | 104.2 |
| 32e | 119.7 | 85.2 | 83.5 | 103.7 |
| 32f | 120.1 | 85.4 | 83.8 | 102.1 |

* Signal nicht beobachtet.

Alle hergestellten 1,2,4-Trioxansäuren und deren Derivate sowie die Adamantanverknüpften Verbindungen wurden mittels NMR-spektroskopischen Untersuchungen eindeutig nachgewiesen. Außer den spezifischen Signalen in den ^1H - sowie ^{13}C -Spektren wurden bei allen oben beschriebenen Substanzen mittels NOESY-Korrelationsspektren die spezifische 1,3-diaxiale Wechselwirkung beobachtet. Diese spricht eindeutig für die Cyclisierung zu den entsprechenden 6-gliedrigen 1,2,4-Trioxanen. Am Beispiel von **29b** wird eine solche 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen den H-Atomen in den 3' (6.27 ppm) und 5' (3.86 ppm) Positionen des 1,2,4-Trioxan-Gerüsts in

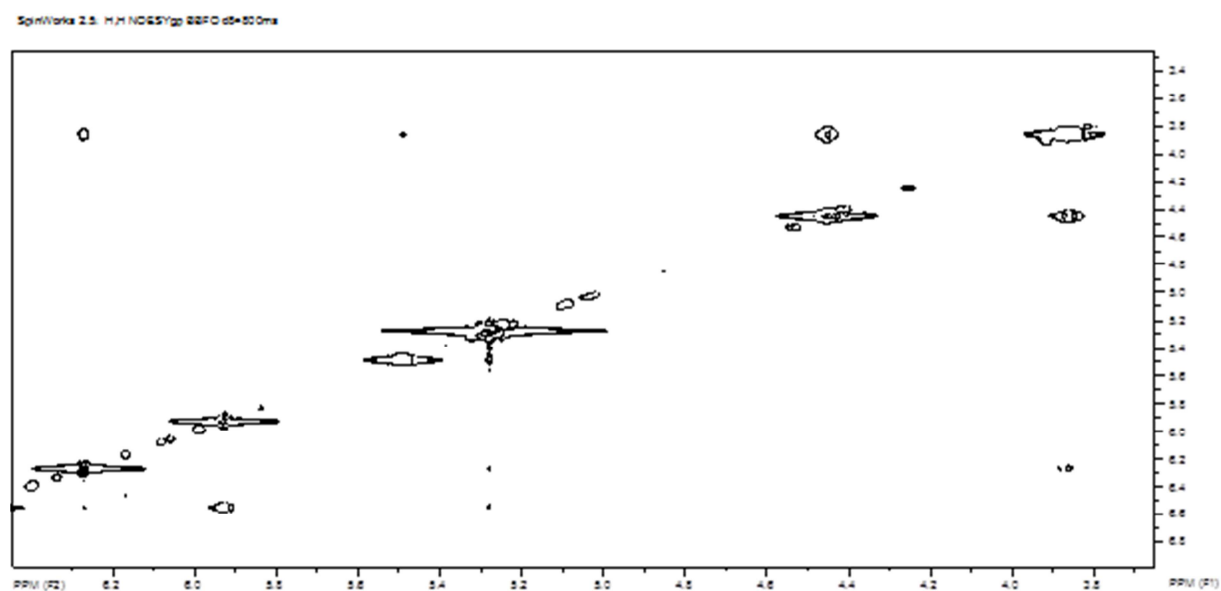
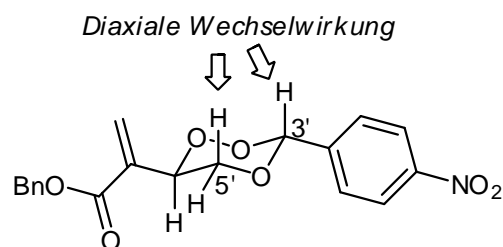


Abbildung 9 dargestellt.



Schema 56 Diaxiale Wechselwirkung am Beispiel des 1,2,4-Trioxans **29b**.

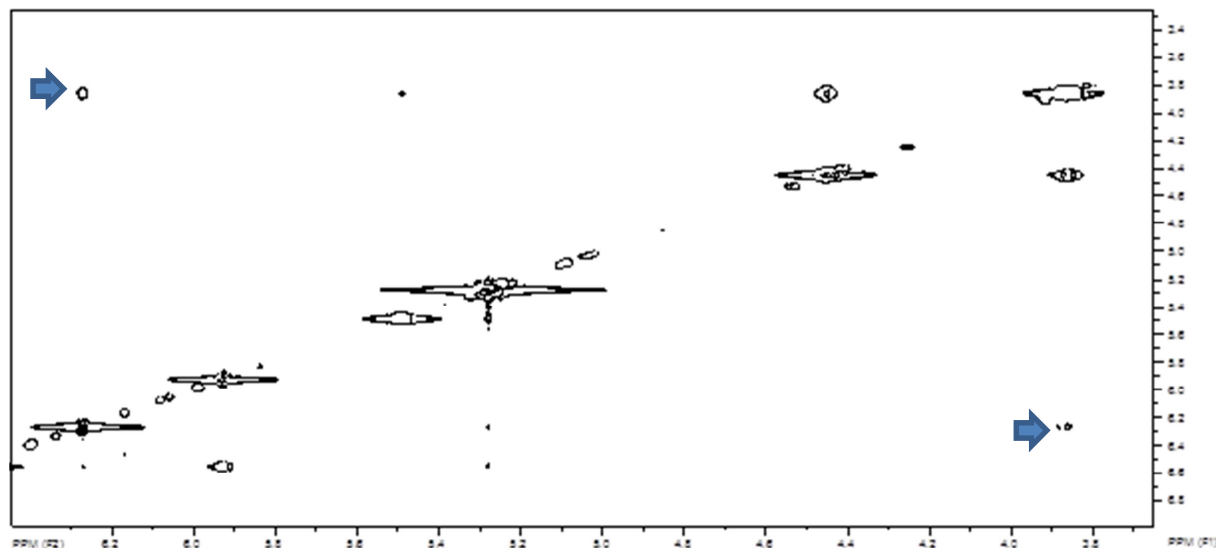
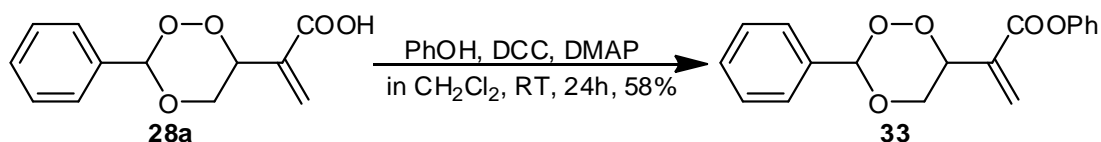
SpinWort 2.5. H¹H NOESYgg 2DFO d5=300ms

Abbildung 9 NOESY-Spektrum von 29b, 1,3-diaxiale Wechselwirkung markiert mit Pfeilen.

3.1.4 Weiterführende Reaktionen unter Einsatz von 1,2,4-Trioxansäuren

Nach den erfolgreichen Synthesen vor 1,2,4-Trioxansäuren stellte sich die Frage, ob weitere Umsetzungen von diesen zu Estern oder Amiden realisierbar sind. Die Testreaktion der Veresterung wurde mit der 1,2,4-Trioxansäure **28a** angesetzt. Die Reaktionsbedingungen orientierten sich nach der Methode von *Nagano et al.*^[118] Die Veresterung von **28a** mit Phenol wurde mit einer guten Ausbeute von 58 % durchgeführt. Das entstandene Produkt wurde mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form erhalten.



Schema 57 Veresterung der 1,2,4-Trioxansäure 28a mit Phenol.

Als nächstes wurden mehrere Versuche zur Synthese von 1,2,4-Trioxanamiden ausgehend von derselben Säure **28a** und Anilin unternommen. Zuerst wurde die Methode von *Kim et al.*

unter Einsatz von EDC*HCl getestet.^[119] Da keine Produktbildung zu beobachten war und **28a** nach der Reaktion nicht mehr vorhanden war, ist davon auszugehen, dass der säurelabile 1,2,4-Trioxanring bei den gewählten Reaktionsbedingungen nicht beständig ist. Aus diesem Grund wurde eine Amid-Synthese unter milden Bedingungen nach *König* und *Geiger* unter Einsatz von DCC und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) angesetzt.^[123] Auch bei diesen milden Bedingungen konnte kein Produkt und kein Ausgangsstoff **28a** mehr beobachtet werden. Diese Tatsachen sprechen dafür, dass selbst milde Reaktionsbedingungen ungeeignet sind.



Schema 58 Gescheiterte Amidbildung der 1,2,4-Trioxansäure **28a** mit Anilin.

3.1.5 Pharmakologische Eigenschaften von 1,2,4-Trioxanen

Die in dieser Arbeit synthetisierten 1,2,4-Trioxansäuren, sowie die Ester und Amide wurden in erster Linie gezielt für den Einsatz als GST-Inhibitoren hergestellt. Der Vergleich von potenten, strukturell ähnlichen 1,2,4-Trioxanmethylestern, die bereits durch L.-O. Höinck im Arbeitskreis Griesbeck synthetisiert wurden, mit den entsprechenden Säuren sollten wichtige Hinweise auf den Zusammenhang von Struktur und Aktivität liefern.

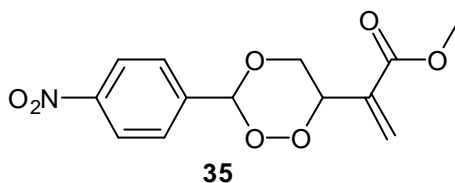
Die hergestellten Adamantan-gebundenen 1,2,4-Trioxane wurden auf ihre Aktivitäten gegenüber *P. falciparum* getestet. Es wurde die Frage aufgeworfen, inwiefern die Position des Adamantyl-Restes und seine Entfernung vom 1,2,4-trioxy-Gerüst für die Aktivität von diesen Verbindungen relevant sind. Die Aktivitäten einer Reihe spiro-Adamantan-gebundener 1,2,4-Trioxane, die ebenso in diesem Arbeitskreis synthetisiert wurden, wurden zum Vergleich herangezogen.

3.1.5.1 Aktivität von 1,2,4-Trioxansäuren, Estern und Amiden bei der Hemmung von GST

Die Experimente zur Inhibition von GST wurden von Dr. M. Pietsch im Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln durchgeführt. Die Bedingungen für die angesetzten Messreihen sind in Kapitel 1.2.4 dieser Arbeit beschrieben. Die erhaltenen Ergebnisse der Inhibition durch 1,2,4-Trioxansäureester und Amide sind in

Tabelle 10 zusammengefasst. Bei einer ausreichenden Inhibition wurden zusätzlich IC_{50} -Werte dieser Verbindungen bestimmt. In diesem Punkt konnte nur der IC_{50} -Wert von Produkt 33 bestimmt werden. Da die restlichen Endprodukte geringere Inhibitionen zeigten, konnten diese nur in Prozent bei der jeweiligen Konzentration angegeben werden. Zum Vergleich ist der Wert des bis zum diesen Zeitpunkt aktivsten 1,2,4-Trioxanmethylesters 35 (siehe Schema 59) mit angegeben. Ebenfalls sind die Inhibitions-Werte der Ethacrylsäure und des Sensibilisators Bengalrosa angegeben. Bengalrosa zeigte vergleichsweise hohe Werte der Inhibition von GST. Da bei den Synthesen der 1,2,4-Trioxansäuren Bengalrosa als Sensibilisator benutzt wurde, ist es wichtig, diese von Produkten vollständig abzutrennen.

Außerdem wurden die Adamantan-gebundenen 1,2,4-Trioxane 32d und 32f auf ihre Inhibition gegenüber GST getestet. Diese lösten sich jedoch nicht ausreichend im Assay-Puffer, aus diesem Grund konnten keine auswertbaren Ergebnisse erzielt werden. Adamantan-gebundene 1,2,4-Trioxane sind für den Assay zur Messung von GST-Hemmung offenbar nicht geeignet. Zusätzlich wurde festgestellt, dass der Naturstoff Artemisinin und seine Derivate, die potente Antimalariamittel sind, keine Inhibitionen der GST zeigen. Es wurden Artemisinin, Dihydroartemisinin und Artesunat getestet.



Schema 59 Strukturformel des GST-aktiven Methylesters 35 (L.-O. Höinck).

Tabelle 10 1,2,4-Trioxane bei Inhibition von GST.

| Substanz | IC ₅₀ [μ M] | Inhibition [%]/ Konz.[μ M] |
|---------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 27a | - | 2.43 \pm 3.06 / [500 μ M] |
| 27c | - | 23.4 \pm 1.5 / [500 μ M]* |
| 28a | - | 23.1 \pm 3.5 / [500 μ M]* |
| 28b | - | 8.35 \pm 2.33 / [500 μ M] |
| 29b | - | 41.21 \pm 3.25 / [50 μ M]** |
| 30b | - | 7.18 \pm 3.33 / [500 μ M] |
| 33 | - | 49.2 \pm 3.52 / [200 μ M] |
| 35 | 133.1 \pm 9.4 | 65.88 \pm 0.17 / [200 μ M] |
| 95b | - | 16.71 \pm 3.25 / [50 μ M]*** |
| Ethacrynsäure | 23.14 \pm 0.52 | 88.00 \pm 0.17 / [200 μ M] |
| Bengalrosa | 9.77 \pm 0.35 | 94.22 \pm 0.72 / [200 μ M] |

*Enthält Spuren von Bengalrosa. ** IC₅₀-Wert Bestimmung nicht möglich wegen schlechten Löslichkeit.

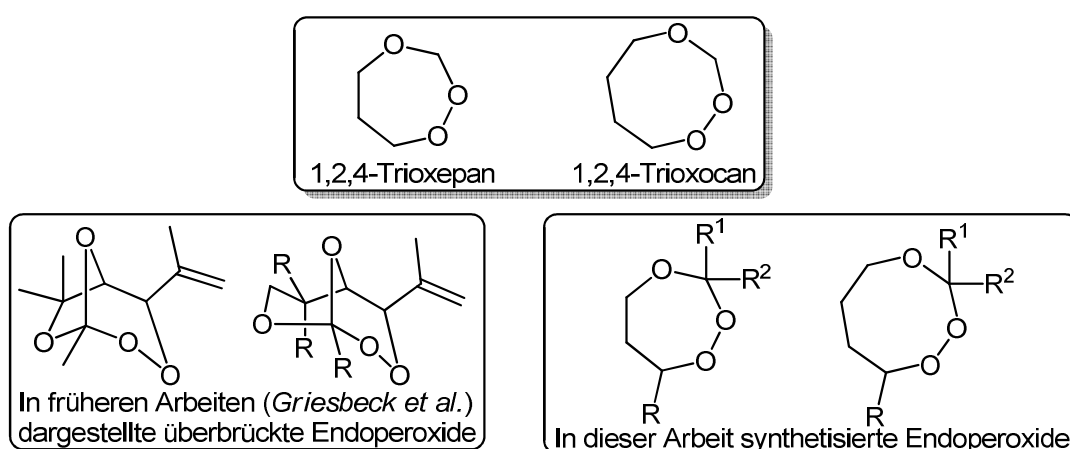
***Synthese von **95b** beschrieben in Abschnitt 3.4.3.2.

3.1.5.2 Aktivitäten 5'-Adamantan-substituierter 1,2,4-Trioxane gegen *P. falciparum*

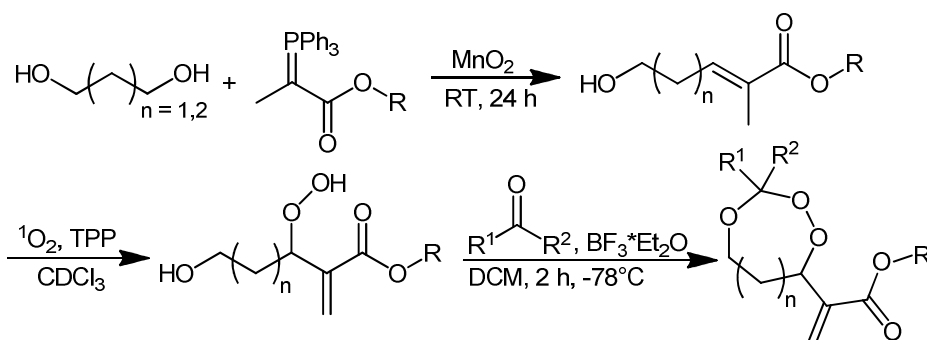
Zwei von zehn in dieser Arbeit synthetisierten Adamantan-gebundenen 1,2,4-Trioxane (**31a**, **32a**) wurden von Dr. S. Deininger von der medizinischen Fakultät der Universität Bonn bezüglich ihrer Aktivität gegen *P. falciparum* getestet. Die Ergebnisse der durchgeführten Messungen lassen darauf schließen, dass die Position des Adamantan-Gerüsts eine wichtige Rolle bei der pharmakologischen Wirkung auf den Parasiten zeigt. Bei 5-Adamantyl-substituierten Verbindungen wurde eine drastische Abnahme der Aktivität festgestellt. Es wurde also gezeigt, dass der Adamantan-Substituent an der acetalischen Position im 1,2,4-Trioxan-Gerüst vorliegen sollte. Welche der beiden Aspekte (Änderung der Position von Adamantan oder die Entfernung vom 1,2,4-Trioxo-Gerüst) zu dieser Abnahme der Aktivität führt bleibt noch unklar.^[122]

3.2 Synthese von 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen

Ein nützlicher Zugang zur einfachen dreistufigen Synthese von 1,2,4-Trioxan-homologen Endoperoxiden mit acetalischer Funktion im Ringsystem und einer Esterfunktion wird in folgendem Abschnitt beschrieben. Von der in Schema 60 abgebildeten Grundstruktur von 1,2,4-Trioxepanen wurde bisher selten berichtet,^{[111],[124]} die 1,2,4-Trioxocane sind in dieser Form noch unbekannt. Zwar wurde durch *Griesbeck et al.* bereits von überbrückten Analoga berichtet^{[32],[125]}, doch zeigen die neu synthetisierte 1,2,4-Trioxocane eine andere Grundstruktur mit zusätzlicher Ester-Funktionalität.



Schema 60 Strukturen von durch *Griesbeck et al.* synthetisierten 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen.



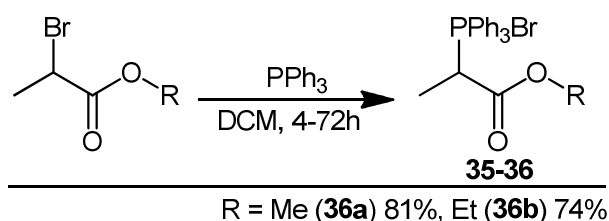
Schema 61 Syntheseschritte zur Herstellung von 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen.

Die Synthese dieser cyclischen Endoperoxide geht von 1,n-Diolen aus. Diese werden zunächst mittels einer 1-Topf Reaktion *in situ* zu Monoaldehyden oxidiert und via Wittig-

Reaktion zu β - bzw. γ -Enolen umgesetzt. Weiterführende Photooxygenierungen sowie Peroxyacetalisierungen führen zu den gewünschten Produkten. Schema 61 stellt eine Übersicht der Synthese dar. Die großen Vorteile dieser Syntheseroute sind die günstigen Ausgangsprodukte sowie die einfache Durchführbarkeit der einzelnen Schritte.

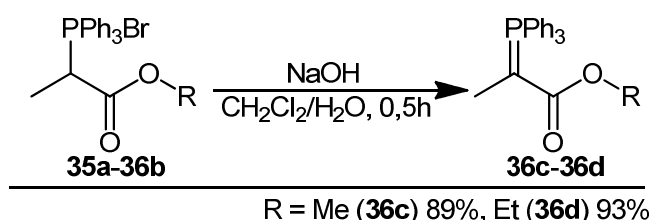
3.2.1 Substratsynthesen

Die benötigten Photosubstrate **37-39** wurden in einer Eintopfsynthese ausgehend von 1,3-Propandiol und 1,4-Butandiol nach einer Vorschrift von *Graham et al.* hergestellt.^[126] Die dafür benötigten Wittig-Reagenzien **36a** und **36b** wurden zunächst aus Triphenylphosphan und dem entsprechenden α -bromierten Ester nach der Vorschrift von *Floss et al.* mit guten Ausbeuten synthetisiert.^[127] Die Wittig-Salze **36a** und **36b** wurden mittels Umkristallisation aus Dichlormethan in reiner Form erhalten.



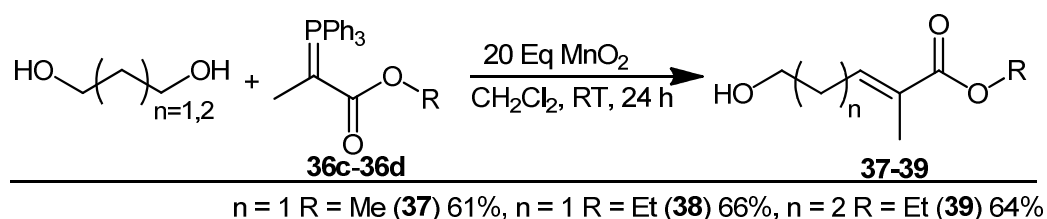
Schema 62 Synthese der Wittig Salze 35 und 36.

Die für die Eintopfreaktion benötigten Ylene **36c** und **36d** wurden nach der Vorschrift von *Denmark et al.* angesetzt.^[128] Wegen der hohen Ausbeuten der entstandenen Ylene wurden die darauf folgenden Reaktionen ohne weitere Aufreinigung durchgeführt.



Schema 63 Umsetzung von 35-36 zu den Ylenen 36c-36d.

Die Eintopfreaktionen zu den entsprechenden Michaelestern **37-39** wurden mit moderaten bis guten Ausbeuten von 61-66% durchgeführt. Deren Aufreinigungen erfolgten mit Hilfe säulenchromatographischer Methoden.



Schema 64 Synthese der Michaelester 37-39.

Auch die Michaelester **37-39** weisen charakteristische Signale im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum auf. In den folgenden Tabellen werden diese zusammengefasst.

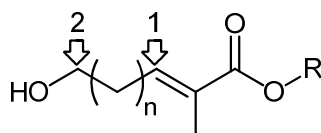


Tabelle 11 Signifikante $^1\text{H-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten Ester 37-39.

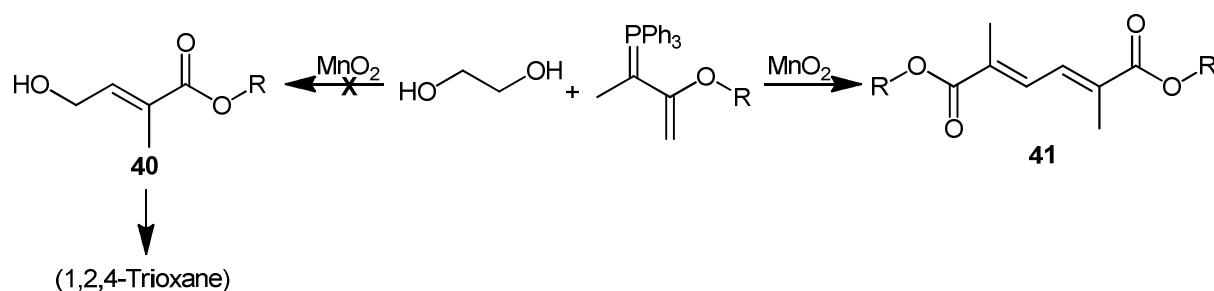
| Produkt | =CH (1) | HCOH (2) |
|-----------|---------|----------|
| 37 | 6.80 | 3.47 |
| 38 | 6.76 | 3.73 |
| 39 | 6.74 | 3.63 |

Tabelle 12 Signifikante $^{13}\text{C-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten Ester 37-39

| Produkt | =CH (1) | HCOH (2) |
|-----------|---------|----------|
| 38 | 138.0 | 61.4 |
| 39 | 141.8 | 60.9 |

$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum von **37** wurde nicht gemessen.

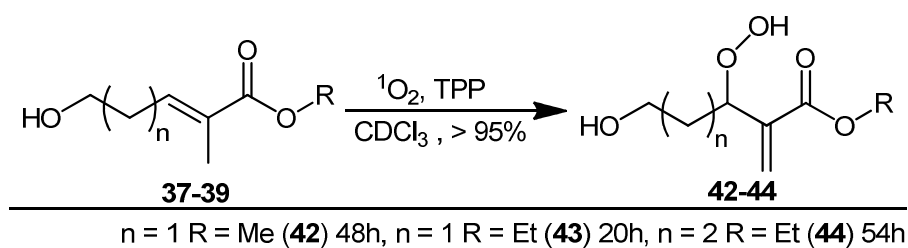
Zusätzlich wurde die Synthese von allylischen Alkoholen ausgehend von Ethylenglykol angestrebt. Die Herstellung von **40** könnte zu einer einfachen alternativen Synthese zu den im Punkt 3.1.1 beschriebenen Herstellung von allylalkoholischen Estern werden, die bisher über 4-Hydroxytiglinsäure **1** synthetisiert wurden. Bei den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen kommt es jedoch ausschließlich zur Bildung von Diestern mit der Struktur **41**. Die Tatsache, dass beide Alkoholgruppen oxidiert werden, ist bereits literaturbekannt.^[129] Auch nach mehreren Versuchen konnten durch Verringerung der Menge an Oxidationsmittel MnO_2 und verkürzten Reaktionszeiten keine mono-oxidierten Produkte **40** beobachtet werden. Der Diester **41** kann nach seiner Photooxygenierung nicht für weitere Peroxyacetalisierungen verwendet werden, da die benötigte Hydroxygruppe fehlen würde.



Schema 65 Gescheiterte Synthese von **40** ausgehend von Ethylenglycol.

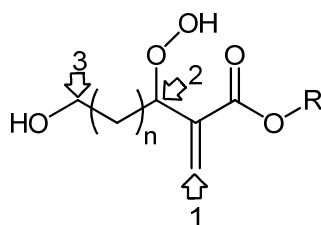
3.2.2 Photooxygenierungen

Die Photooxygenierungen von **37-39** wurden in deuteriertem Chloroform zum Zwecke der NMR-Kontrolle durchgeführt. Die allgemeinen Reaktionsbedingungen entsprechen den im Abschnitt 3.1.2 beschriebenen Konditionen. Es stellte sich heraus, dass die Reaktivitäten von **37-39** gegenüber En-Reaktion im Bereich von strukturell ähnlichen Estern **4-5** liegen, auch wenn eine Tendenz zu etwas langsameren Reaktionszeiten zu beobachten war. Auch hier wurden keine Nebenprodukte der Photooxygenierung beobachtet, was den weiteren Einsatz ohne Aufreinigung der Produkte ermöglicht.



Schema 66 Photooxygenierungen der Ester 37-39.

Die NMR-spektroskopische Auswertungen der spezifischen Signale von Photooxygenierungsprodukte sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13 Signifikante $^1\text{H-NMR}$ Signale [ppm] der hergestellten Hydroxyhydroperoxide 42-44

| Produkt | R.-Dauer(> 95%)* | =CH (1) | HCOOH (2) | HCOH (3) |
|-----------|------------------|------------|-----------|----------|
| 42 | 48 h | 6.43, 6.00 | 5.05 | 3.81 |
| 43 | 20 h | 6.11, 5.70 | 4.76 | 3.93 |
| 44 | 54 h | 6.30, 5.87 | 4.76 | 3.57 |

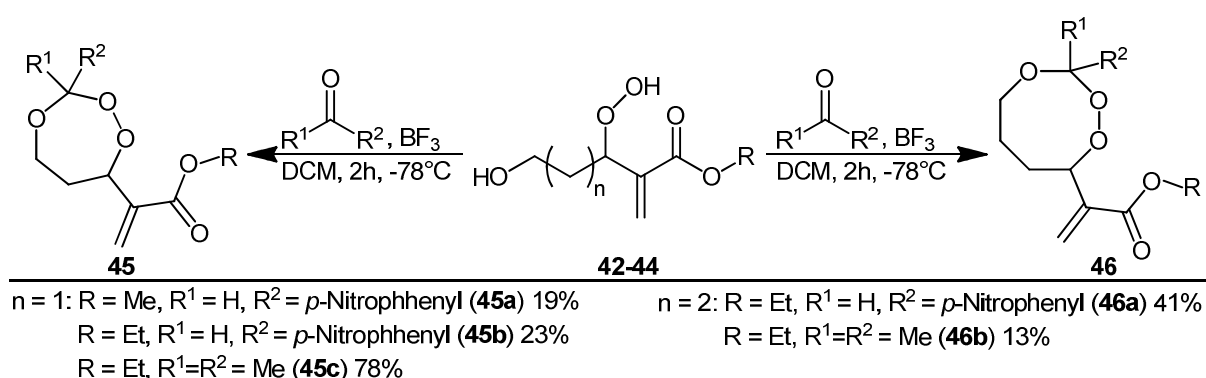
*bei variierender Konzentration des eingesetzten Substrats.

3.2.3 Peroxyacetalisierungen

Peroxyacetalisierungen von Hydroxyhydroperoxiden **42-44** wurden ausschließlich mit Aceton und *p*-Nitrobenzaldehyd durchgeführt. Die ausgewählten Reaktionsbedingungen waren den schon im Abschnitt 3.1.3 beschriebenen Umsätzen des strukturell ähnlichen Hydroxyhydroperoxids **18** identisch. Die Bildung von 1,2,4-Trioxepanen **45a-45c** und 1,2,4-

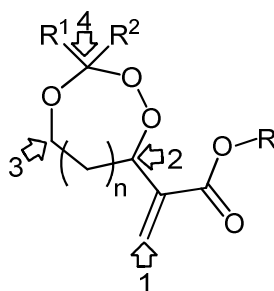
Trioxocanen **46a-46b** erfolgte in moderaten Ausbeuten. Die Endprodukte dieser Reaktionen wurden mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form erhalten.

Auch hier wurde die Bildung der Endprodukte mittels NMR-spektroskopischer Methoden bewiesen. Die Daten der signifikanten Signale sind in Tabellen 14 und 15 zusammengefasst. Bemerkenswerterweise wurde festgestellt, dass es sich bei den hergestellten 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen im Gegensatz zu der Bildung der 1,2,4-Trioxane, um zwei Diastereomere handelt.



Schema 67 Darstellung von 1,2,4-Trioxepanen **45a-45c** und 1,2,4-Trioxocanen **46a-46b**.

Darüberhinaus wurde beim 1,2,4-Trioxocan **46a** auch nach mehreren säulenchromatographischen Aufreinigungsschritten ein Nebenprodukt festgestellt. Die Auswertung der NMR Spektren spricht für ein 1,2,4-Trioxepan-ähnliches Nebenprodukt, welches kein 8-gliedriges Ringsystem aufweist, aber trotzdem die acetalische Gruppierung zeigt. Wegen zu geringen Mengen an isolierten 1,2,4-Trioxocanen wurde auf dessen Reindarstellung nicht weiter eingegangen. Trotzdem wurde **46a** auf die Inhibition von GST getestet.

Tabelle 14 Signifikante ¹H-NMR Signale [ppm] der hergestellten 1,2,4-Trioxepane und 1,2,4-Trioxane

| Produkt | Ausbeute | =CH ₂ (1) | HCOOR (2) | HCOR (3) | OOC(H)O (4) |
|------------|----------|----------------------|-----------|----------|-------------|
| 45a | 19 % | 6.38, 6.00 | 5.19 | 4.28 | 6.12 |
| 45b | 25 % | 6.36, 5.97 | 5.18 | 4.28 | 6.11 |
| 45c | 72 % | 6.75, 6.26 | 4.99 | 4.15 | - |
| 46a | 42 %* | 6.32, 5.72 | 5.28 | 4.04 | 6.08 |
| 46b | 14 %* | 6.35, 5.86 | 5.09 | 4.23 | - |

*bezogen auf ¹H-Spektren.

Tabelle 15 Signifikante ¹³C-NMR Signale [ppm] der hergestellten 1,2,4-Trioxepane und 1,2,4-Trioxane

| Produkt | =CH ₂ (1) | HCOOR (2) | HCOR (3) | OOC(H)O (4) |
|------------|----------------------|-----------|----------|-------------|
| 45a | 126.5 | 81.8 | 66.2 | 105.6 |
| 45b | 126.2 | 81.9 | 66.2 | 105.5 |
| 45c | 126.3 | 80.8 | 61.1 | 106.6 |
| 45c | 125.5 | 79.7 | 60.9 | 104.5 |

wegen kompliziertem Muster des ¹³C-NMR Spektrums keine eindeutige Zuordnung von **46a** möglich.

3.2.4 Aktivität von 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen bei der Hemmung von GST

Die Substanzen **45a-45c** und **46a-46b** wurden auf ihre Inhibition gegenüber des GST-Enzyms vom Dr. M. Pietsch im Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln durchgeführt. Diese zeigten sehr niedrige bis keine nennenswerten Aktivitäten bei der Hemmung von GST. Die Ergebnisse der Messungen sind in

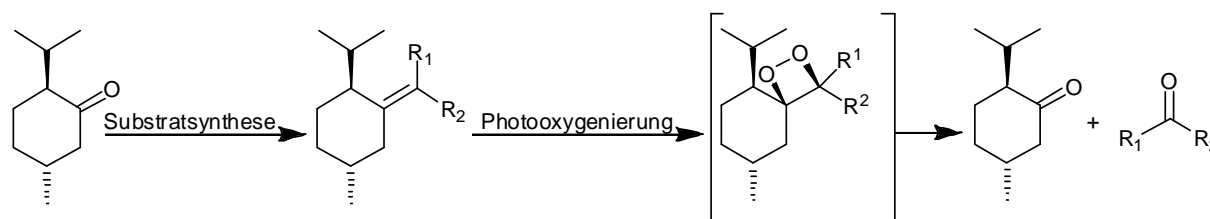
Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16 1,2,4-Trioxepane und 1,2,4-Trioxocane bei Inhibition von GST.

| Substanz | Konzentration[μ M] | Inhibition[%] |
|------------|-------------------------|------------------|
| 45a | 200 | 15.03 \pm 4.00 |
| 45b | 500 | 10.71 \pm 5.36 |
| 45c | 500 | 41.55 \pm 6.18 |
| 46a | 200 | 2.31 \pm 2.16 |
| 46b | 500 | 1.74 \pm 5.21 |

3.3 [2+2]-Cycloadditionen, 1,2-Dioxetan Synthesen

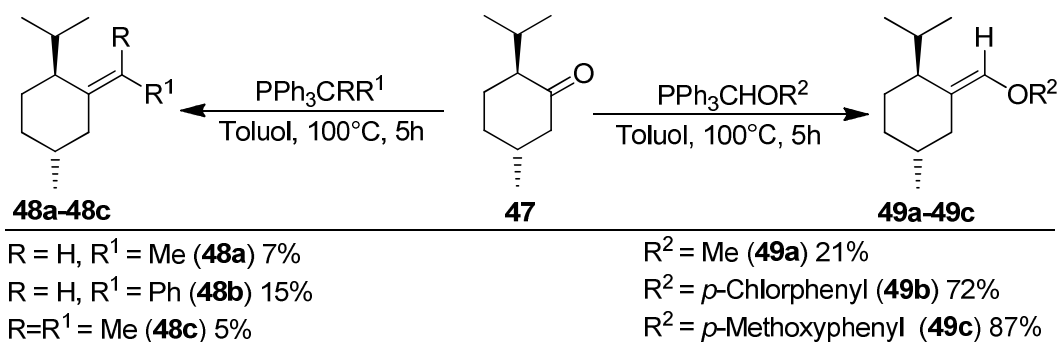
Im Rahmen der Zusammenarbeit mit der Firma Henkel sollten durch [2+2]-Cycloadditionen mit Singulett-Sauerstoff bei Raumtemperatur stabile 1,2-Dioxetane hergestellt werden, die als Cage-Moleküle für eine Reihe an Riechstoffen, vor allem Menthon, dienen sollten. Dabei sollten diese Riechstoffe im Idealfall bei Lichteinstrahlung (Sonnenlicht und/oder andere Lichtquellen) auf farbigen Textilien, bei denen eine Singulett-Sauerstoff Entstehung vorausgesetzt war, wieder freigesetzt werden. Aber auch solche Olefine, die im Sinne einer photochemischen [2+2] Cycloaddition und anschließendem Zerfall zur Freisetzung der gewünschten Moleküle führen (ohne dass diese 1,2-Dioxetane isoliert werden) waren von Interesse. In Schema 68 wird die Grundidee der 1,2-Dioxetan-Photocages am Beispiel von Menthon-gebundenen Derivaten dargestellt.



Schema 68 Grundidee der Benutzung von 1,2-Dioxetanen als Cages für Riechstoffe (am Beispiel von Menthon).

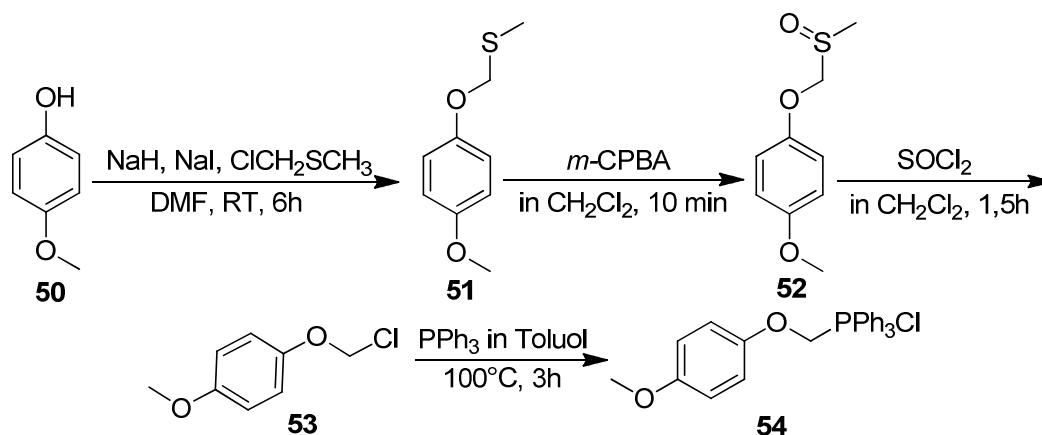
3.3.1 Substratsynthesen

Die für Menthon-Cages synthetisierten Olefine wurden überwiegend mittels Wittig-Synthese aus Menthon **47** und dem entsprechenden Triphenylphosphonium-Salz hergestellt. Die Reaktionsbedingungen dieser Umsetzungen wurden nach einer allgemeinen Vorschrift der Wittig-Synthese durchgeführt.^[130] Die Produkte der Reaktion wurden überwiegend mittels säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form erhalten. Die hergestellten Menthon-gebundenen Olefine **48a-48c** konnten mit niedrigen Ausbeuten von 5-15% hergestellt werden. Die Ausbeuten der hergestellten Enoether **49a-49c** lagen im Bereich von 21-72%. Die mittels Wittig-Variante durchgeführten Synthesen sind in Schema 69 angegeben.



Schema 69 Wittig-Synthesen zu Olefinen 48a-48c und Enolether 49a-49c.

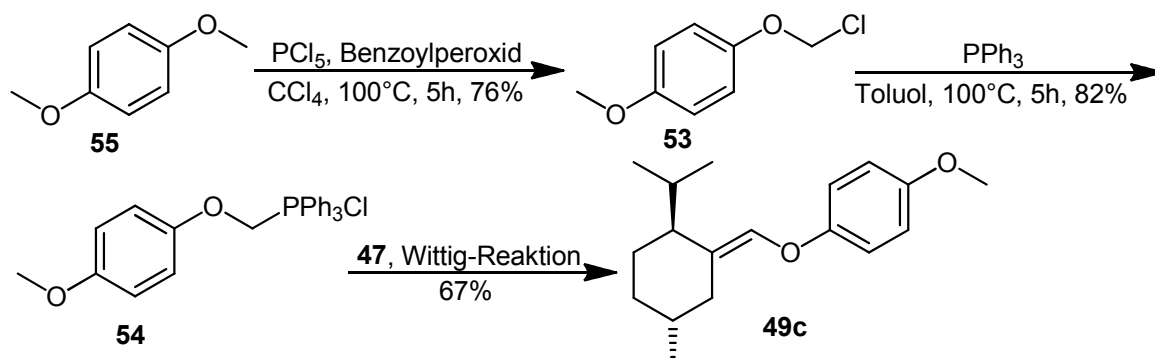
Die meisten Wittig-Reagenzien wurden käuflich erworben, nur das entsprechende Triphenylphosphoniumsalz **54**, das zur Synthese von **49c** benötigt wurde, wurde in einer 4-stufigen Synthese aus *para*-Methoxyphenol nach *Antonsen* und *Benneche* synthetisiert.^{[131],[132]} Die Syntheseschritte führen über ein O,S-Acetal **51**, seiner Oxidation zum Sulfon **52** und anschließender Chlorierung zu **53**. Somit ist die Herstellung des Wittig-Salzes **54** in einer Totalausbeute von 17% möglich. Diese Syntheseschritte sind in Schema 70 angegeben.



Schema 70 Synthese des Wittig-Salzes 54.

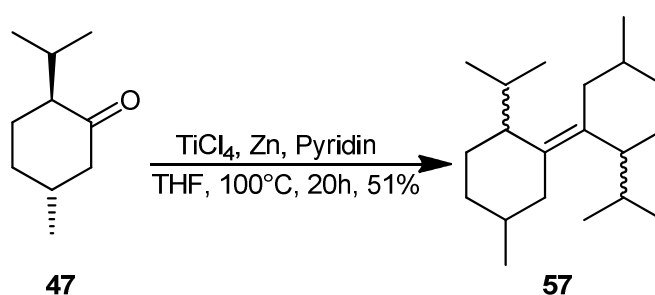
Eine effizientere Synthese zum **54** gelang mittels radikalischer Bromierung von 1,4-Dimethoxybenzol **55** mit PCl_5 nach *Nam et al.* mit einer Ausbeute von 76%.^[133]

Anschließende Herstellung von **54** und Wittig-Reaktion mit Menthon führte zum Enolether **49c** mit einer Ausbeute von 67 % (siehe Schema 71).



Schema 71 Alternative Synthese zum des Enolethers **49c**.

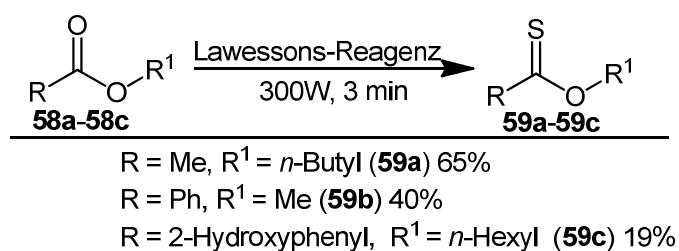
Aufgrund der kurzen, einstufigen Synthese erschien die Mc-Murry Umsetzung zum Menthon-Dimer **57** äußerst vorteilhaft. Die angesprochene Umsetzung wurde laut *Lenoir et al.* unter Einsatz vom TiCl_4/Zn und Pyridin durchgeführt.^[134] Es wurden 97 % reines (-)-Menthon für diese Reaktion eingesetzt. NMR-spektroskopische Untersuchungen sowie GC-MS Analyse zeigten die Bildung von 5 Stereoisomeren an, die sehr ähnliche Retentionszeiten mit gleichen m/z Wert zeigten. Die Gesamtausbeute an **57** betrug 51 %. Wegen ihrer Ähnlichkeit zueinander gelang es nicht, diese Isomere voneinander zu trennen. Aus diesem Grund wurde das Isomerengemisch für Photooxygenierungen eingesetzt.



Schema 72 McMurry Reaktion zum Menthondimer **57**.

Es bestand zusätzliches Interesse an Ester-Cages von solchen Stoffen, die in der Parfümindustrie oft eingesetzt werden. Riechstoffe wie Butylacetat **58a**, Methylbenzoat **58b**

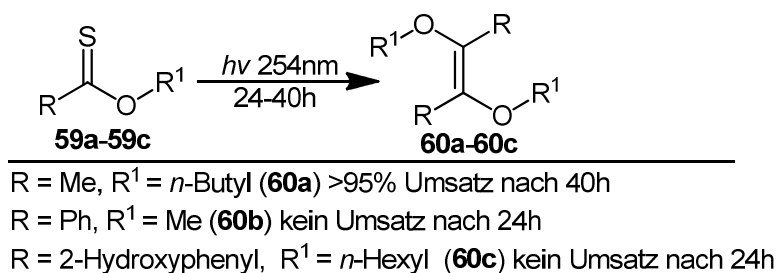
und Hexyl-2-hydroxybenzoat **58c** sollten in diesem Sinne zu Esterdimeren dimerisiert werden. Diese Ester-Dimere sollten im Idealfall mittels Photooxygenierungen über 1,2-Dioxetanstrukturen als Photo-Cages fungieren. Da die McMurry-Reaktion für Kopplung von Estern ungeeignet ist, wurde eine alternative Synthese, die über Thioester-Strukturen führt, gewählt. Die Synthese der Thioester **59a-59c** wurde mit Hilfe des Lawessons-Reagenz nach *Varma et al.* lösungsmittelfrei im Mikrowellenreaktor bei 300 W Leistung mit moderaten Ausbeuten von 19-65% durchgeführt.^[135] Die Produkte konnten mittels säulenchromatischer Aufreinigung oder fraktionierter Destillation in reiner Form erhalten werden.



Schema 73 Umsetzungen zu Thioester 59a-59c.

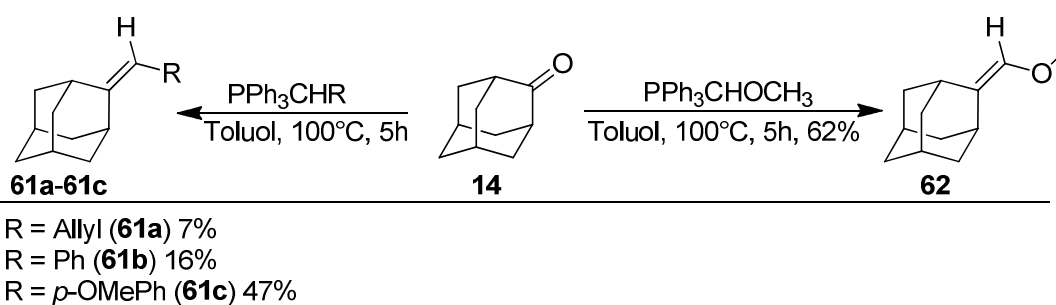
Die anschließenden Photoreaktionen bei 254 nm sollten zu den gewünschten Ester-Dimeren **60a-60c** führen. Die Reaktionsbedingungen erfolgten nach der Vorschrift von *Schmidt et al.*^{[136],[137]} Bei aromatischen Thioestern **59b** und **59c** wurden keine Umsätze festgestellt. Diese photochemischen Reaktionen wurden in Chloroform, Benzol und lösungsmittelfrei für je 24 Stunden im Photoreaktor angesetzt.

Bei der photochemischen Reaktion von **59a** konnte nach 40 Stunden 95 %iger Umsatz, sowie das Entstehen von elementarem Schwefel festgestellt werden, was für die Bildung des Dimers **60a** spricht. Die Aufreinigung des Produkts erwies sich allerdings als nicht möglich. Sowohl die säulenchromatographische Trennung als auch die fraktionierte Destillation führten zum Zerfall des Produkts. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Thioester-Route nicht weiter verfolgt.



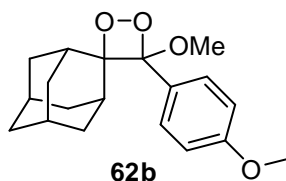
Schema 74 Photoreaktionen der Thioester 59a-59c.

Darüber hinaus wurden aus pharmakologischen Gründen solche Substrate synthetisiert, die mittels [2+2]-Cycloadditionsreaktion stabile 1,2-Dioxetane liefern sollten. In diesem Sinne wurden der Adamantan-gebundene Enolether **62** und die Olefine **61a-61c** mit Hilfe von Wittig-Reaktionen synthetisiert.



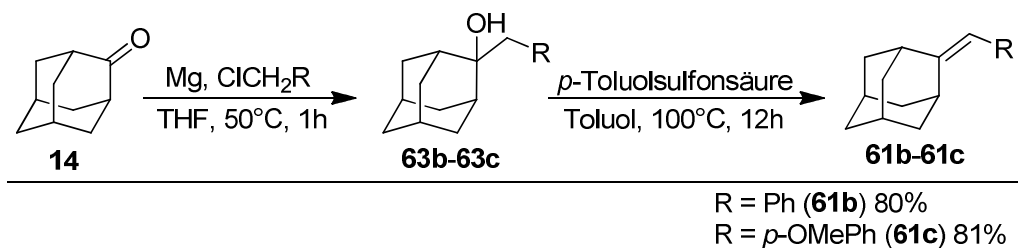
Schema 75 Synthesen Adamantan-gebundener Olefine 61a-61c und Enolether 62.

Es stellte sich die Frage, inwiefern das Adamantan-Gerüst und die verschiedenen Substituenten die Bildung und die Stabilität der 1,2-Dioxetane beeinflussen. Darüber hinaus wurde beim spiro-Adamantan-gebundenen 1,2-Dioxetan **62b** eine moderate Antitumorwirkung festgestellt (Für die Struktur siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).^[138] In **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** sind die Synthesen der Substrate **61-62** zusammengefasst.



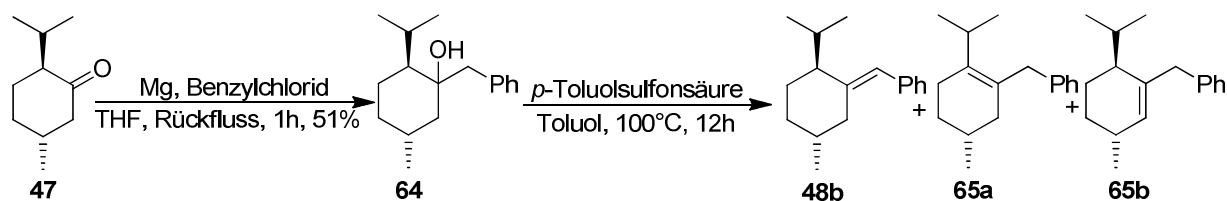
Schema 76 Spiro-Adamantan-verknüpftes 1,2-Dioxetan mit hoher Antitumorwirkung.

Eine alternative Synthese der Olefine **61b** und **61c** wurde über die Alkohole **63b** und **63c** mittels Grignard-Reaktion und anschließender Kondensation unter Einsatz katalytischer Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure durchgeführt. Eine analoge zweistufige Synthese von ähnlichen Verbindungen wurde von *Pincock et al.* beschrieben.^[139] Die Produkte sind mit deutlich besseren Gesamtausbeuten von 80-81 % zugänglich (siehe Schema 77).



Schema 77 Synthese von Substraten 61b und 61c über Alkohole 63b und 63c.

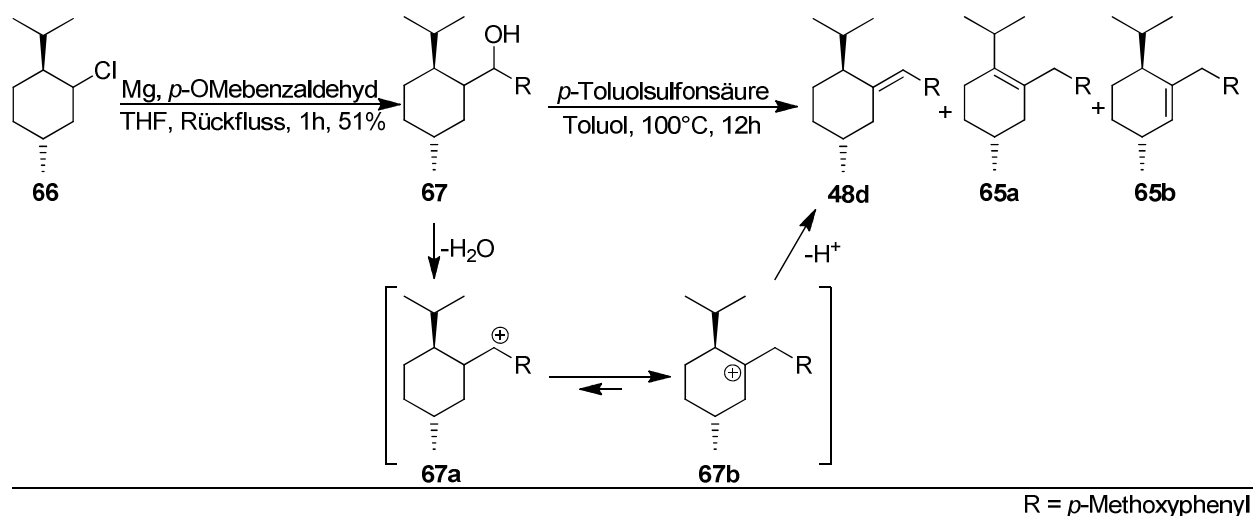
Zuletzt wurde eine zu der oben beschriebenen analoge Syntheseroute, die ausgehend von Menthon **47** mittels Grignard-Reaktion über Alkohol **64** und anschließender Kondensation zu Olefin **48b** mit besseren Ausbeuten führen sollte (im Vergleich zu Wittig-Ansätzen), ausprobiert. Die Grignard-Umsetzung wurde mit einer Ausbeute von 51 % erfolgreich durchgeführt. Die Kondensation von **64** mit *p*-Toluolsulfonsäure führte zu einem Produktgemisch der Isomere **48b** sowie **65a-65b**. Wegen der Ähnlichkeiten dieser Produkte konnten diese nicht voneinander getrennt werden. Aus diesem Grund wurde die Synthese von **48b** über Alkohol **64** nicht weiter verfolgt.



Schema 78 Herstellung von Alkohol 64 mit anschließender Isomerenbildung nach Kondensation.

Die Kondensation des sekundären Alkohols **67**, der durch eine Grignard-Reaktion von Menthylchlorid **66** (hergestellt nach *Smith und Wright*^[140]) mit *p*-Methoxybenzaldehyd

synthetisch zugänglich ist, sollte nach der Kondensation nur das gewünschte Olefin **48b** liefern, da nur die Abstraktion eines Ring-H-Atoms möglich ist. Folglich wurde nur ein Kondensationsprodukt **48b** erwartet. Überraschenderweise wurde nach der Kondensation ein ähnliches Produktgemisch wie bei der Kondensation von **64** festgestellt. Wahrscheinlich kommt es nach der Wasserabspaltung zu einer Umlagerung des sekundären Carbeniumions **67a** zum thermodynamisch stabilen tertiären Carbokation **67b**. Nach der Deprotonierung kommt es schließlich zum selben Isomerengemisch **48d**, **65a-65b**. Auch diese Syntheseroute wurde somit als nicht geeignet eingestuft.



Schema 79 Herstellung von Alkohol **67** mit anschließender Isomerenbildung nach Kondensation.

3.3.2 Photooxygenierungen

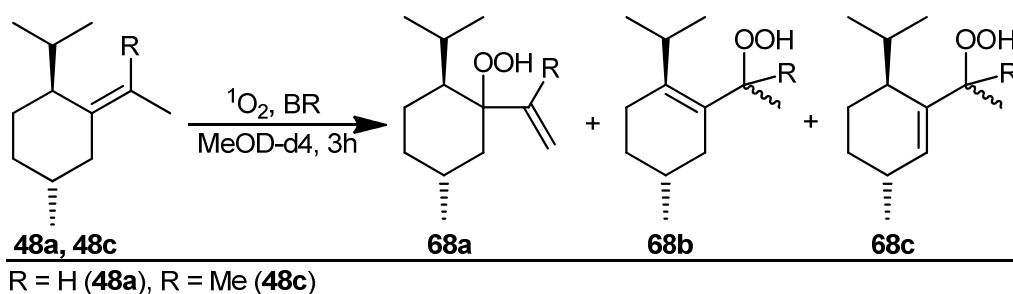
Photooxygenierungen von Substraten, die als Photo-Cages hergestellt wurden, wurden zunächst zum „prove of principle“ in deuterierten Lösungen durchgeführt. Für die Anwendung relevant sind aber solche Photooxygenierungen, die unter Luft-Atmosphäre ablaufen würden. Diesbezüglich wurden mit geeigneten Substraten Waschversuche mit anschließender Überprüfung der Freisetzungen unter Luft bei verschiedenen Lichtquellen angesetzt.

Die Photooxygenierungen von Adamantan-gebundenen Derivaten wurden ausschließlich in Lösung durchgeführt. Da die Freisetzung von Adamantanon als nicht relevant angesehen wurde, waren solche Reaktionen nicht von technischem Interesse.

3.3.2.1 Photooxygenierungen in Lösung

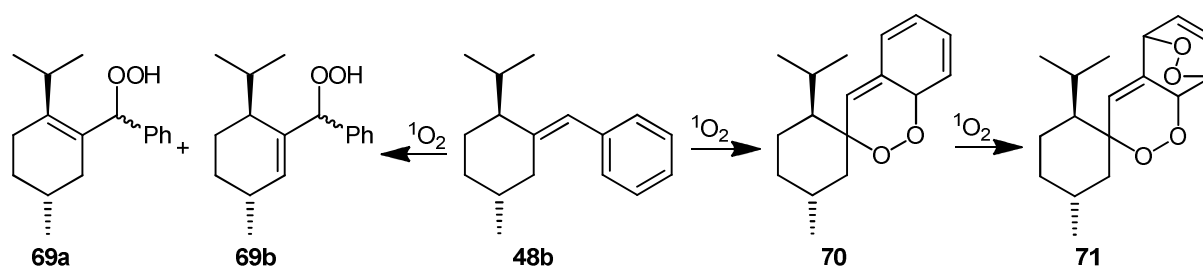
Alle unten beschriebenen Photooxygenierungen wurden zum Zweck der zeitlichen NMR-Verfolgung in MeOD-d⁴ in einem NMR-Röhrchen mit 1 molarer Konzentration an Substrat durchgeführt. Die Umsätze dieser Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, mittels Integration von ¹H-NMR Spektren bestimmt. Die Freisetzung von Menthon wurde neben NMR-spektroskopischen Methoden mittels GC-MS Spektren beobachtet, sowie mit einer Riechprobe festgestellt. In dem Fall, dass eine Photooxygenierung zu Nebenprodukten führte, ohne dass Menthon freigesetzt wurde, wurde die Trennung der Produkte nicht weiter verfolgt.

Allgemein reagieren die Olefine **48a-48c** innerhalb von 3 Stunden mit Singulett-Sauerstoff, allerdings nicht zu den gewünschten 1,2-Dioxetanen und ohne Freisetzung von Menthon. Bei der Reaktion von **48a** wurde vor allem das Hydroperoxid **68a** (siehe Schema 80, R = H) beobachtet, das im Sinne der En-Reaktion entsteht. Die Auswertung der ¹H-NMR Spektren zeigte weitere Nebenprodukte. Diese sind vermutlich die Hydroperoxide **68b-68c**, die ebenfalls im Sinne der En-Reaktion entstehen. Photooxygenierung des strukturähnlichen Olefins **48c** zeigte ähnliche Ergebnisse nach 3-stündiger Umsetzung in MeOD-d⁴.



Schema 80 Produktbildung der Photooxygenierung von 48a.

Anders reagierte das konjugierte Olefin **48b**. Es wurde wie oben erwähnt auch hierbei kein 1,2-Dioxetan Produkt und keine Freisetzung von Menthon festgestellt. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum zeigte ein kompliziertes Aufspaltungsmuster (siehe Abbildung 10), das für die Bildung einer Vielzahl von Photooxygenierungsprodukten spricht. Es ist sehr wahrscheinlich, dass es in diesem Fall zusätzlich zur En-Reaktion, die zu den Hydroperoxiden **69a-69b** führt, zur Bildung von Endoperoxiden im Sinne von [4+2]-Cycloadditionen kommt. Die Bildung des Biendoperoxids **71** über Endoperoxid **70** ist bei ähnlichen Substraten in dieser Doktorarbeit sowie in der Fachliteratur beschrieben^[73] und auch bei Photooxygenierung von **48b** möglich. Eine Aufreinigung und ausführliche Untersuchung der gebildeten Produkte wurde nicht durchgeführt (keine Menthon-Freisetzung). Zusammengefasst sind die Olefine **48a-48c** als Menthon-Cages nicht geeignet.



Schema 81 Mögliche Produkte bei der Photooxygenierung von **48c**.

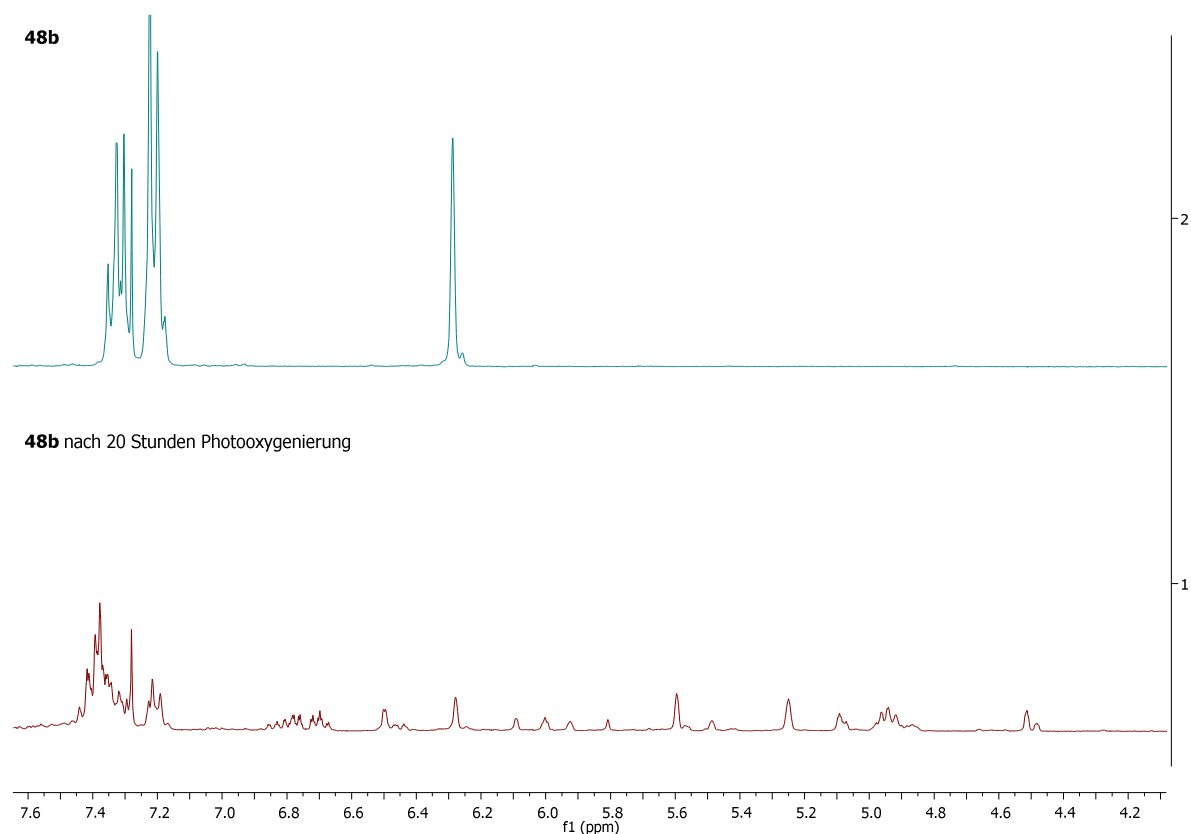
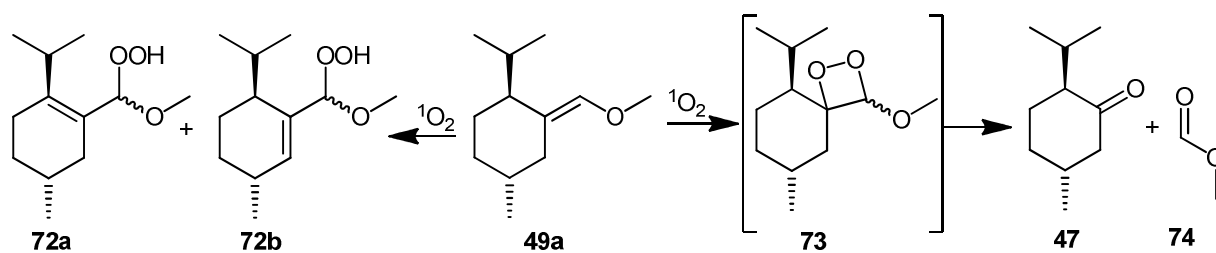


Abbildung 10 Ausschnitt aus dem ^1H -NMR Spektrum der Photooxygenierung von **48b**.

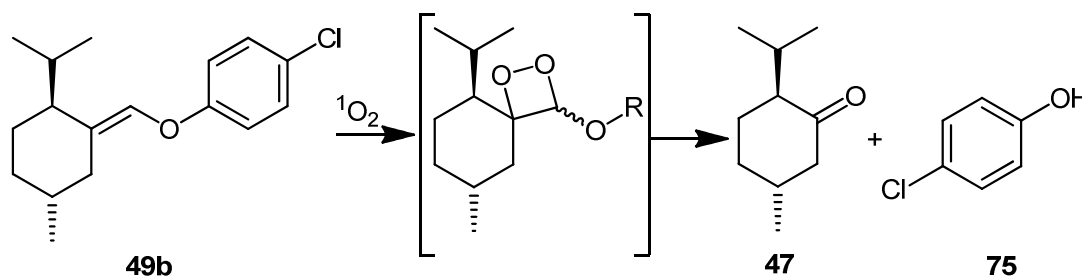
Bei den Photooxygenierungen der Menthyl-gebundenen Enolether **49a-49c** konnte bei allen Substraten eine Freisetzung von Menthon mittels NMR- und GC-MS-spektroskopischer Analyse nachgewiesen werden. Die Ausgangsmaterialien sind geruchsfrei und nach den Photooxygenierungen konnte bei diesen Substraten zusätzlich Menthon-Freisetzung durch Riechprobe festgestellt werden. Beim Substrat **49a** wurde eine Reaktion nach 15 Stunden mit einem Umsatz von >95% festgestellt. Neben dem gewünschten Menthon entstehen weitere Nebenprodukte, die als Hydroperoxide **72a-72b** identifiziert wurden. Diese entstehen bei der zur [2+2]-Cyclisierung konkurrierenden Schenck-Reaktion. Das 1,2-Dioxetan **73** konnte selbst nicht isoliert werden. Es ist denkbar, dass dieses als Zwischenprodukt der Photooxygenierung entsteht und unter den gegebenen Reaktionsbedingungen rasch zu Menthon und dem entsprechenden Ameisensäuremethylester **74** zerfällt. Der Enolether **49c** wurde im großen Maßstab (5g) für Waschversuche, die durch Firma Henkel AG durchgeführt wurden, hergestellt. Die Ergebnisse dieser Experimente sind unter 3.3.2.2 beschrieben.



Schema 82 Photooxygenierung von Enolether 49a.

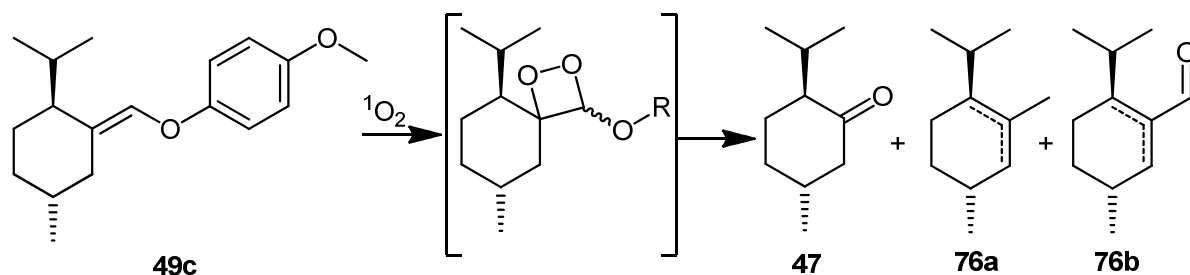
Die Photooxygenierungen der Enolether **49b-49c** zeigten untereinander vergleichbare Ergebnisse. Die Gesamtdauer der Umsetzungen zu >95% verkürzte sich bei diesen Substraten aber von 15 auf 3 Stunden. Die Bildung von Hydroperoxid-Nebenprodukten wurde ebenso festgestellt, welche aber in den Schemen 83 und 84 nicht abgebildet sind.

Außer Menthon wurde die Bildung von *p*-Chlorphenol **75** bei der Photooxygenierung von **49b** mittels NMR- und GC-MS-Spektroskopie registriert. Obwohl bei der Photooxygenierungsreaktion von **49b** Menthon freigesetzt wurde, wurden weitere Untersuchungen dieses Substrats aufgrund der Toxizität der dabei entstehenden chlorierten Verbindungen nicht fortgesetzt.



Schema 83 Photooxygenierung des Enolethers 49b.

Enolether **49c** führt bei Photooxygenierung in Methanol- d^4 ebenso zur gewünschten Freisetzung von Menthon. Als Nebenprodukte wurden Menthon-ähnliche Olefine **76a** und **76b** beobachtet (Siehe Schema 84). Dieses Substrat wurde ebenso von der Firma Henkel AG weiteren Experimenten unterzogen. Die Ergebnisse folgen unter 3.3.2.2.



Schema 84 Photooxygenierung von Enolether 49c.

Zuletzt wurden Photooxygenierungen des Isomerengemisches des Menthondimers **57** durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass bereits nach circa 5 Stunden der Photooxygenierung in CDCl_3 eines der 5 Isomere, das als Nebenprodukt der McMurry Reaktion zu circa 8% entsteht, komplett umgesetzt wurde (Peak bei $t_R = 12.19$, siehe Tabelle 18). Es konnte ebenso ein Menthon-Geruch wahrgenommen werden. Außerdem wurde festgestellt, dass eines der Hauptprodukte des Isomerengemischs **57** ($t_R = 12.65$) nur sehr langsam umgesetzt wird. Alle anderen Isomere scheinen mit Singulett-Sauerstoff keine Reaktion einzugehen.

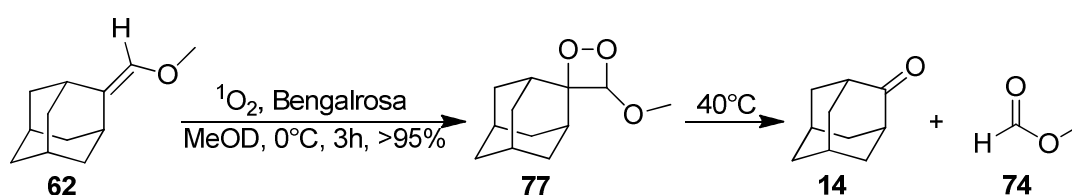
Diese Produktmischung **57** wurde ebenso im größeren Maßstab für Waschversuche durch die Henkel AG hergestellt. Für die Ergebnisse dieser Experimente siehe Punkt 3.3.2.2.

Tabelle 17 Zeitliche GC-MS Verfolgung der Photooxygenierung von **57** (Integrale der GC-MS Peaks je Dauer der Photooxygenierung angegeben)

| t_R (Min) | 0 h | 5 h | 15 h | 24 h | 58 h |
|-------------|------|------|------|------|------|
| 12.19 | 8.9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12.29 | 24.4 | 27.1 | 33.3 | 33.4 | 37.2 |
| 12.65 | 43.2 | 38.1 | 38.3 | 35.7 | 32.3 |
| 12.71 | 13.4 | 15.1 | 19.0 | 19.2 | 22.2 |
| 12.74 | 7.5 | 7.8 | 9.5 | 9.4 | 8.4 |

Bei den Adamantan-verknüpften Olefinen **61a-61c** wurde analog zu **48b** an Stelle von [2+2]-Cycloadditionen eine Reaktionsfolge zweier [4+2]-Cycloadditionen festgestellt. Auf diese Art von Photooxygenierungen wird unter Punkt 3.4.3 näher eingegangen.

Die Photooxygenierung des Adamantan-gebundenen Enolethers **62** führte zum gewünschten 1,2-Dioxetan **77** mit einer Ausbeute von 95 % nach 1.5 Stunden (NMR Ausbeute) bei 0 °C. In diesem Fall ist die Bildung der Hydroperoxide nicht möglich, da das allylständige Brückenkopf-H-Atom nicht abstrahiert werden kann. So kommt es bei der Photooxygenierung von **62** ausschließlich zum [2+2]-Cycloadditionsprodukt **77**. Die Bildung des 4-gliedrigen Rings kann eindeutig durch die NMR-Spektren belegt werden. Darüberhinaus wurde festgestellt, dass **77** bei 40 °C nicht beständig ist und zu 2-Adamantanon **14** und Ameisensäuremethylester **74** zerfällt. Lösungsmittelfrei zersetzt sich **77** ebenfalls über Nacht bei Raumtemperatur zu denselben Zerfallsprodukten.



Schema 85 Bildung des Adamantan-gebundenen 1,2-Dioxetans **77** und sein temperaturabhängiger Zerfall.

3.3.2.2 Photooxygenierungen unter Luft-Atmosphäre

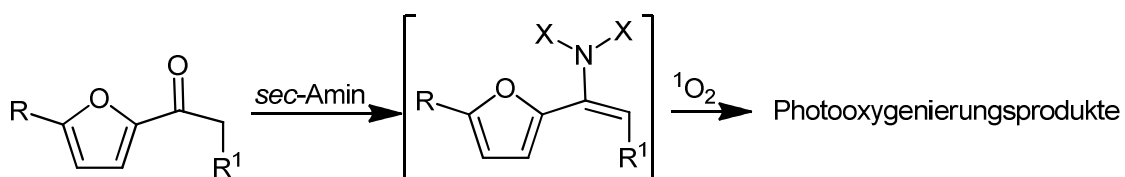
Insgesamt wurden drei Menthyl-gebundene Substrate, die Enolether **49a** und **49c** sowie das Menthondimer **57** (Produktgemisch) zur Kontrolle der Möglichkeit einer Anwendung als Menthon-Cages unter technischen Bedingungen untersucht. Keine der Substanzen zeigte eine erwünschte Freisetzung von Menthon, wenn die Substrate auf verschiedene in der Textilindustrie häufig eingesetzte farbige Stoffe aufgetragen wurden und unter Luft-Atmosphäre unter verschiedenen Lichtquellen bestrahlt wurden. Es stellte sich die Frage, ob es tatsächlich zu einer signifikanten Singulett-Sauerstoff Entstehung an farbigen Stoffen kommt. Wegen der guten Reaktivität gegenüber Singulett-Sauerstoff wurden mehrere Photooxygenierungen von Citronellol **78** auf Stoffen mit verschiedenen Farbstoffen, (AISE 13, rot; AISE 21, blau; AISE 30, dunkelrot und AISE 41, schwarz) durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Vergleichsexperiment mit weißem Gewebe, worauf das Substrat **78** mit Bengalrosa aufgetragen wurde, bei denselben Bedingungen wiederholt. Es zeigte sich, dass

bei letzterem deutliche Umsätze von **78** zu beobachten waren, während es bei den industriell hergestellten Gewebeproben zu keinerlei Reaktion kam. Dies führt zu der Erkenntnis, dass die industriell für die Textilindustrie hergestellten Farbstoffe keinen Singulett-Sauerstoff generieren.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass solche photolabilen Molekül-Cages, die mittels Photooxygenierung bei Luft-Atmosphäre Ketone freisetzen sollen, unbedingt einen geeigneten Singulett-Sauerstoff Sensibilisator benötigen. Da diese Reaktionen nur in der Lösung gewünschte Freisetzungserzeugnisse liefern, ist eine realistische Anwendung in der Waschmittelindustrie nur schwer denkbar.

3.4 [4+2]-Cycloadditionen

In diesem Teil der Doktorarbeit werden [4+2]-Cycloadditionen von Acetylfuranderivaten mit Singulett-Sauerstoff beschrieben. Folgende synthetische Arbeiten wurden an der CNRS Reims, Frankreich unter Zusammenarbeit mit Dr. N. Hoffmann durchgeführt. Das Ziel bei Photooxygenierungen von Acetylfuranderivaten war eine Beschleunigung dieser Reaktion durch die katalytische Wirkung von sekundären Aminen. Vor allem sollte der Einsatz von *L*-Prolin als Organokatalysator untersucht werden. Bei diesen Ansätzen sollten Enamin-artige Intermediate entstehen, deren Elektronendichte und somit die Reaktivität gegenüber elektrophilen Singulett-Sauerstoff erhöht sein sollte. Derartige organokatalytische Photooxygenierungen sind in der Fachliteratur nur selten beschrieben und deswegen von besonderem Interesse.^[105] Die Grundidee der organokatalytischen Umsetzung von Acetylfuran-Derivaten ist in Schema 86 dargestellt.

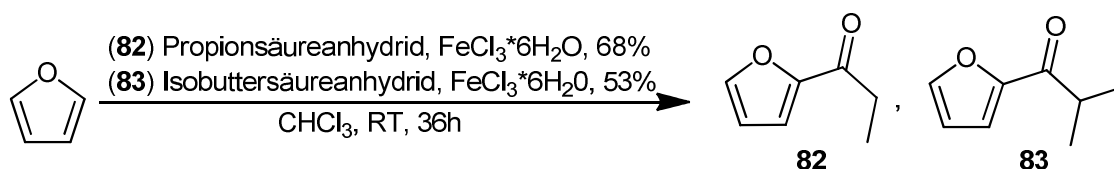


Schema 86 Grundidee der organokatalytischen Photooxygenierung von Acetylfuranderivaten.

Im folgenden Teil werden die Ergebnisse der Tandem-[4+2]-Cycloadditionen an den Adamantan-gebundene Olefinen **61b** und **61c**, deren Synthesen bereits in 3.3.1 beschrieben wurden, zusammengefasst.

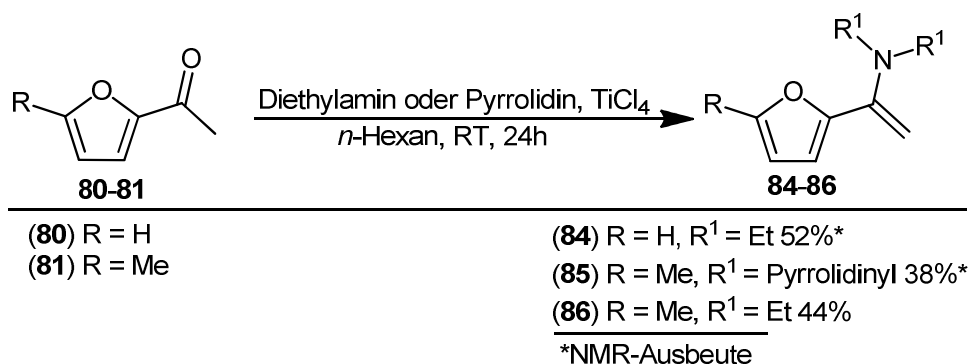
3.4.1 Substratsynthesen

Neben käuflichen Substanzen wie Furfural **79**, 2-Acetylfuran **80** und 5-Methyl-2-Acetylfuran **81** wurden die weiteren Derivate 2-Propionylfuran **82** und 2-Isobutyrylfuran **83**, ausgehend von Furan und dem entsprechenden Säureanhydrid unter Fe(III)-Katalyse nach der Vorschrift von *Kuo et al.* synthetisiert.^[141]



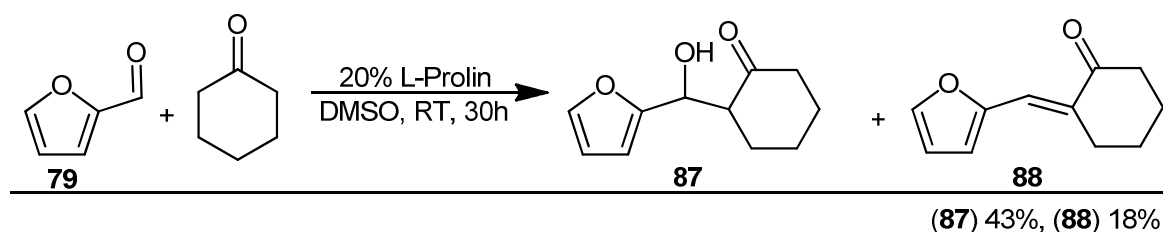
Schema 87 Herstellung von **82** und **83** nach *Kuo et al.*

Darüber hinaus wurden gezielt Enamine hergestellt, die als Intermediate bei organokatalytischen Ansätzen auftreten sollten. In diesem Sinne wurden drei Furanylgebundene Enamine **84**, **85** und **86** nach *Birkofer et al.* synthetisiert.^[142] Die Enamine **84** und **86**, welche Ethylgruppen am Stickstoff tragen, konnten mittels fraktionierter Destillation in reiner Form dargestellt werden. Enamin **85**, das einen Pyrrolidin-Rest am Stickstoff trägt, ist instabil und zerfällt schon nach einem Tag bei Raumtemperatur. Die Photooxygenierung von **85** konnte aus diesem Grund nicht durchgeführt werden. Ebenso ist Produkt **84** über wenige Tage bei Raumtemperatur nicht beständig. Schließlich konnte nur Enamin **86**, das die beste Stabilität zeigte, einer Photooxygenierung unterzogen werden.



Schema 88 Herstellungen von Enaminen **84**, **85** und **86** nah soundso et al.

Zusätzlich wurden die Furanyl-Derivate **87** und **88** durch eine Prolin-katalysierte Reaktion zwischen Furfural **79** und Cyclohexanon nach *Penhoat et al.* hergestellt.^[143] Das Olefin **88** entsteht bei der Kondensation von **87** als Nebenprodukt dieser Reaktion und konnte wie **87** mit Hilfe säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form dargestellt werden.



Schema 89 Prolin-katalysierte Synthese von **87** mit Kondensationprodukt **88**.

3.4.2 Photooxygenierungen

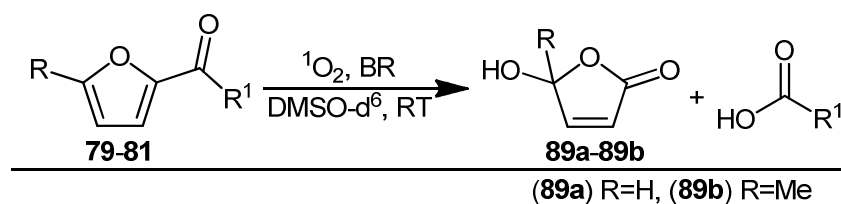
Die für Referenzen benötigten Photooxygenierungen ohne sowie mit Zusatz vom Katalysator wurden soweit nicht anders angegeben in NMR-Röhrchen mit 1 molarer Konzentration an jeweiligem Substrat angesetzt. Die Photooxygenierungen erfolgten unter Bestrahlung mit einer Halogen-Metallampflampe unter Kühlung des Systems mit Leitungswasser. Durch die Reaktionslösungen wurde Atmosphärenluft geleitet.

3.4.2.1 Nicht katalysierte Photooxygenierungen von 2-Acetylfuranen

Die Photooxygenierungen ohne Zugabe von Katalysator wurden mit käuflichen 2-Acetylfuranderivaten in deuteriertem DMSO, Methanol und Chloroform als Lösungsmittel durchgeführt. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind unten für das jeweilige Lösungsmittel angegeben.

Photooxygenierungen in DMSO-d⁶

Die Photooxygenierungen von **79-81** in DMSO-d⁶ lieferten literaturbekannte Hydroxyfuranone **89a-89b**, wobei **89a** bei Photooxygenierungen von **79** und **81** entstand. Die Bildung der Produkte **89a-89b** läuft über Bildung des instabilen sekundären Ozonids, das nach der [4+2]-Cycloaddition des jeweiligen Substrats mit Singulett-Sauerstoff entsteht. Die Reaktionsmechanismen der Bildung von Hydroxyfuranonen aus sekundären Ozoniden sind gut bekannt.^{[144],[145]} Als weitere Produkte wurden die entsprechenden Carbonsäuren (Ameisensäure beziehungsweise Essigsäure) beobachtet. Diese Tatsache belegt die beschriebenen Zerfallsmechanismen nach Bildung des instabilen sekundären Ozonids. Die Reaktionsdauer dieser Umsetzungen betrug 8-16 Stunden. Unter Punkt 3.4.3 werden diese Ergebnisse mit den organokatalytischen Ansätzen verglichen. Die Photooxygenierungsprodukte sind unten in Schema 90 angegeben.

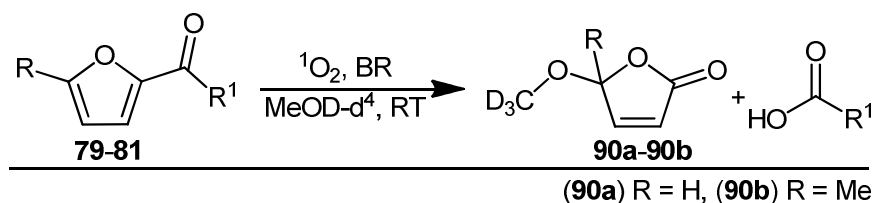


Schema 90 Photooxygenierungen von Acetylfuren Derivaten in DMSO-d⁶.

Photooxygenierungen in Methanol-d⁴

Photooxygenierungen von **79-81** in deuteriertem Methanol lieferten die entsprechenden Methoxyfuranone **90a-90b**, wobei die CD₃O-Gruppe an die Hydroxyfuranone addierte. Diese Tatsache konnte mittels GC-MS Spektren der Produkte gezeigt werden, wobei bei **90a** und **90b** m/z Peaks mit der Masse Produkt +3 u beobachtet wurden. Zum Vergleich wurde eine zusätzliche Photooxygenierung von **79** in Methanol durchgeführt. Dabei wurde eine längere Reaktionszeit im Vergleich zu der entsprechenden Reaktion in deuteriertem Methanol beobachtet, wobei der Unterschied der Dauer dieser Umsetzungen (6 Stunden zu 3 Stunden) weniger stark auffällig verglichen mit der Photooxygenierung von 4-Hydroxytiglinsäure **1** war (siehe Punkt 3.1.2). Die GC-MS-Analyse zeigte hierbei zum Produkt passende Massenpeaks. Methoxyfuranone **90a-90b** als Photooxygenierungsprodukte von Acetylfuranderivaten und

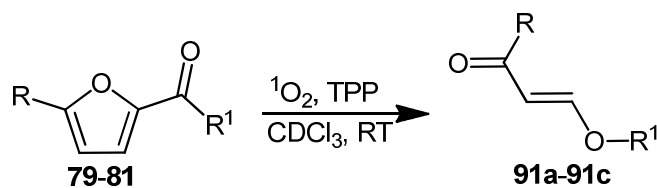
die Reaktionsmechanismen, die ebenso über sekundäre Mechanismen zu diesen Produkten führen, sind literaturbekannt.^[146] Auch hier wurden die entsprechenden Carbonsäuren als Zerfallsprodukte beobachtet. Unter Punkt 3.4.3 werden diese Ergebnisse mit organokatalytischen Ansätzen verglichen.



Schema 91 Photooxygenierungen von Acetylfuran Derivaten in Methanol-d⁴.

Photooxygenierungen in Chloroform-d¹

Die Photooxygenierungen von **79-81** in CDCl₃ lieferten offenkettige Aldehyde beziehungsweise Ketone mit der Grundstruktur **91a-91b**. Die genaue Strukturen von diesen Photooxygenierungsprodukten konnten aufgrund zeitlicher Gründe nicht eindeutig geklärt werden. Die Bildung von Aldehyden bei Photooxygenierungen von Furanderivaten ist literaturbekannt.^[76] Die Strukturformeln der Umsetzungen sind in Schema 92 dargestellt.



Schema 92 Photooxygenierungen von Acetylfuran Derivaten **79-81** in Chloroform-d¹.

3.4.2.2 Katalysierte Photooxygenierungen von 2-Acetylfuranen

Die Photooxygenierungen mit katalytischen Mengen an sekundären Aminen wurden, soweit nicht anders erwähnt, mit 20% des entsprechenden Organokatalysators angesetzt. Die Reaktionsbedingungen waren den Photooxygenierungen ohne Katalysator identisch.

Photooxygenierungen in DMSO-d⁶

Die Photooxygenierungen von **79-81** in DMSO-d⁶ unter Einsatz von Organokatalysatoren lieferten dieselben Hydroxyuranone **89a-89b**. Die Reaktionsdauer aller Photooxygenierungen in deuteriertem DMSO sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18 Zusammenfassung der Photooxygenierungen der Acetylfurane **79-81** in DMSO-d⁶

| Substrat | Reaktionsdauer ohne Kat. | Reaktionsdauer Kat./Stunden |
|-----------|-----------------------------|--------------------------------|
| 79 | 16 h | Prolin/ 16 h |
| 80 | 16 h | Prolin/ 16 h |
| 81 | 12 h | Prolin/ 8 h |

Photooxygenierungen in Methanol-d⁴

Photooxygenierungen der Substrate **79-81** in deuteriertem Methanol lieferten, wie auch nicht katalysierten Umsetzungen, die Produkte **90a-90b**. Die Reaktionsdauer aller Photooxygenierungen in Methanol-d⁴ sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19 Zusammenfassung der Photooxygenierungen der Acetylfurane **79-81** in MeOD-d⁴

| Substrat | Reaktionsdauer ohne Kat | Reaktionsdauer Kat/Stunden |
|-----------|----------------------------|-------------------------------|
| 79 | 3 h | Prolin/ 3 h |
| 80 | 4 h | Prolin/ 4 h |
| 81 | 3 h | Prolin/ 3 h |

Photooxygenierungen in Chloroform-d¹

Analog zu den anderen Lösungsmitteln lieferten die Photooxygenierungen von **79-81** gleiche Produkte **91a-91c**. Die Reaktionsdauer aller Photooxygenierungen sind in Tabelle 21 zusammengefasst. Zusätzlich wurden, vor allem bei Verbindungen **80** und **81**, andere sekundäre Amine wie Diethylamin, Pyrrolidin und Morphin als Organokatalysator eingesetzt. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Reaktionslösungen sich braun bis dunkelbraun färben. Aufgrund dessen ist deren Einsatz als Organokatalysator bei photochemischen Reaktionen nicht sinnvoll.

Tabelle 20 Zusammenfassung der Photooxygenierungen der Acetylfurane **79-81** in Chloroform-d¹

| Substrat | Reaktionsdauer | |
|-----------|----------------|-------------|
| | ohne Kat | Kat/Stunden |
| 79 | 3 h | Prolin/ 3 h |
| 80 | 4 h | Prolin/ 3 h |
| 81 | 3 h | Prolin/ 3 h |

3.4.3 Weitere [4+2] Photooxygenierungen

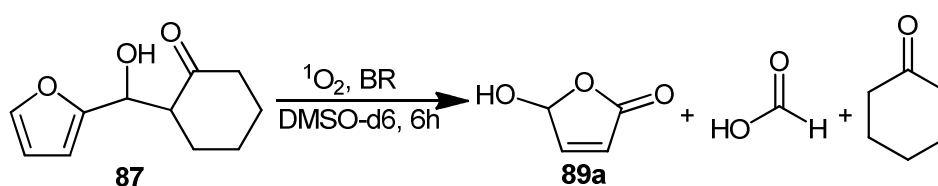
3.4.3.1 Photooxygenierungen Furanyl-gebundener Derivate

In diesem Abschnitt werden Photooxygenierungen der Furanyl-gebundenen Enamine **84** und **86** sowie der Produkte der organokatalytischen Umsetzung von Furfural und Cyclohexanon **87** und **88** beschrieben.

Das Enamin **86** reagiert deutlich schneller mit Singulett-Sauerstoff als die Acetylfuran Derivate **79-81**. Während die Photooxygenierung von letzteren innerhalb mehrerer Stunden ablaufen, wurde ein 90 %iger Umsatz von **86** schon nach 30 Minuten festgestellt. Die Photooxygenierungen wurden aus dem Grund der NMR-Kontrolle in deuteriertem Chloroform durchgeführt. Es wurde ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten, das keine signifikanten Peaks im olefinischen Bereich aufweist, die bei der Photooxygenierung von

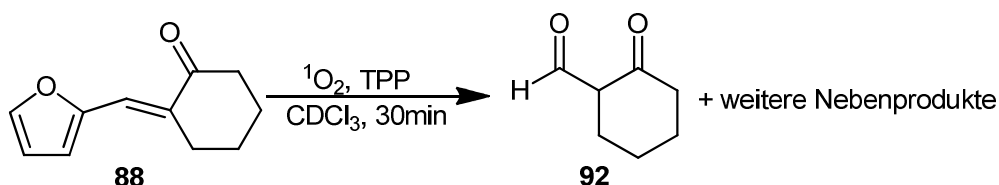
entsprechendem 5-Methyl-2-Acetylfuran **81** in $^1\text{H-NMR}$ Spektren zu sehen waren. Diese Tatsache spricht dafür, dass nicht dieselben Produkte, die bei der Photooxygenierung von **81** erhalten wurden, entstehen. Die Erkenntnis, dass die Reaktionszeit von **86** deutlich abnahm, könnte einen Schritt in richtige Richtung beim Versuch einer organokatalytischen Synthese im Sinne der Schenck-Reaktion an elektronenarmen Substraten bedeuten.

Die Photooxygenierung des Alkohols **87**, der im Sinne der organokatalytischen Umsetzung von Furfural **79** und Cyclohexanon entsteht, wurde in DMSO-d^6 durchgeführt und lieferte nach 6 Stunden das Hydroxyfuranon **89a**. Dieser entsteht auch nach Photooxygenierung von **79** in DMSO . Zusätzlich wurde Cyclohexanon als Spaltungsprodukt beobachtet.



Schema 93 Photooxygenierung von Substrat **87**.

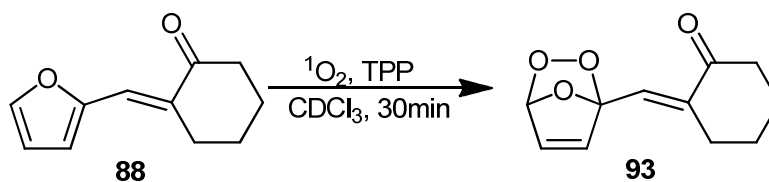
Die Photooxygenierung von **88** wurde in CDCl_3 sowie Methanol-d^4 durchgeführt und es wurden unterschiedliche Produkte festgestellt. In CDCl_3 wurde das Aldehyd **92** als Hauptprodukt nach 30 minütiger Dauer der Reaktion festgestellt. Außerdem wurden weitere Nebenprodukte der Photooxygenierung beobachtet, deren genaue Betrachtung nicht weiter verfolgt wurde.



Schema 94 Photooxygenierung von Olefin **88** in CDCl_3 .

In Methanol-d^4 wurden jedoch keine Zerfallsprodukte der Umsetzung beobachtet. Nach 30 Minuten wurde mittels NMR-Spektroskopie reines Photooxygenierungsprodukt **93**

beobachtet. Die Dauer der Photooxygenierungen sowohl in CDCl_3 als auch in Methanol-d^4 sprechen dafür, dass konjugierte Systeme, wie im Fall des Furanyl-Enamins **84** zur Erhöhung der Reaktivität dieser Substrate gegenüber Singulett-Sauerstoff beitragen. Die Struktur von **93** ist unten in Schema 95 dargestellt.

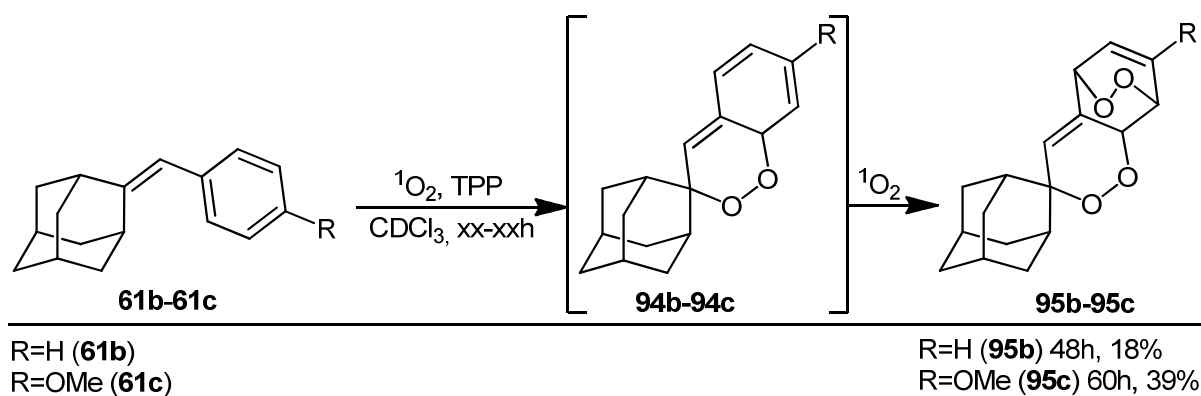


Schema 95 Photooxygenierung von Olefin **88** in MeOD-d^4 .

3.4.3.2 Photooxygenierungen Adamantyl-gebundener Olefine

Die Olefine **61b** und **61c** reagieren beide im Sinne einer doppelten [4+2]-Cycloaddition zu den entsprechenden Bis-Endoperoxiden **95b-95c**. Es wurde beobachtet, dass die Reaktionsdauer von **61c** mit 48 Stunden kürzer als die Photooxygenierung von **61b** war (60 Stunden). Diese Tatsache unterstreicht die elektrophile Natur von Singulett-Sauerstoff, da das Substrat **61c** durch den mesomeren Effekt der Methoxygruppe eine höhere Elektronendichte besitzt. Bei beiden Photooxygenierungen wurden Nebenprodukte beobachtet. Die $^1\text{H-NMR}$ Spektren zeigten bei Photooxygenierung von **61b** neben Produkt **95b** ein Aldehydsignal sowie ein Carbonsäuresignal. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Photooxygenierung von **61c** zeigte mehrere Signale im Aldehyd- und Carbonsäure-Bereich.

Das Endprodukt **95b**, das nach der Photooxygenierung von **61b** entstand, konnte mit Hilfe von säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form mit einer Ausbeute von 39% dargestellt werden. Die säulenchromatographische Aufreinigung nach der Photooxygenierung von **61c** lieferte ebenso reines Endprodukt **95c** in einer niedrigeren Ausbeute von 18%. Die Nebenprodukte dieser Photooxygenierungen wurden nicht weiter untersucht.

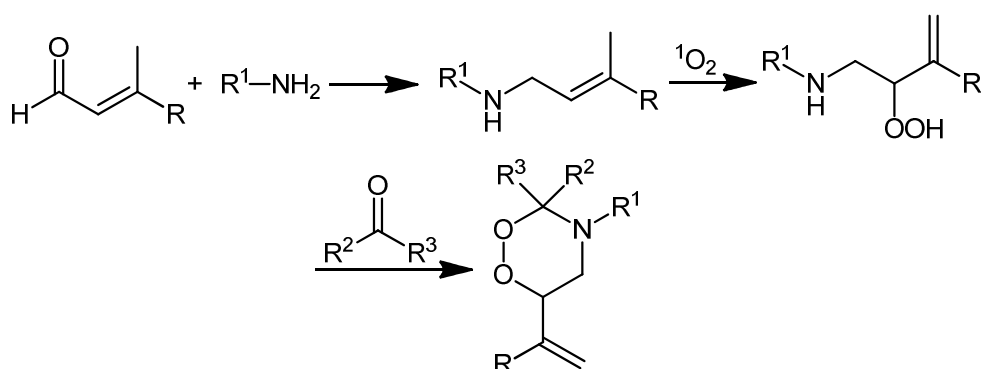


Schema 96 Tandem [4+2]-Reaktionen von Olefinen **61b** und **61c**.

Während Singulett-Sauerstoff bei der Verbindung **88** bevorzugt die elektronenreiche Furan-Komponente und nicht die elektronenarme konjugierte Doppelbindung des Michaelsystems angreift, kommt es bei **95b** und **95c** zu einer Reaktion von $^1\text{O}_2$ mit der deutlich elektronenreicheren Doppelbindung (=Adamantan) unter Aufhebung des aromatischen Systems (**94b-94c**). Eine folgende Addition eines weiteren $^1\text{O}_2$ -Äquivalents führt zur Bildung der Bis-Endoperoxide **95b-95c**. Die erwartete [2+2]-Cycloaddition zu 1,2-Dioxetanen wurde nicht beobachtet. Nach säulenchromatographischer Trennung der Photoprodukte wurden nur die oben erwähnten Bis-Endoperoxide erhalten. Zusätzlich wurde Verbindung **95b** auf seine Inhibitionswerte von GST getestet (siehe Tabelle 10, Seite 58).

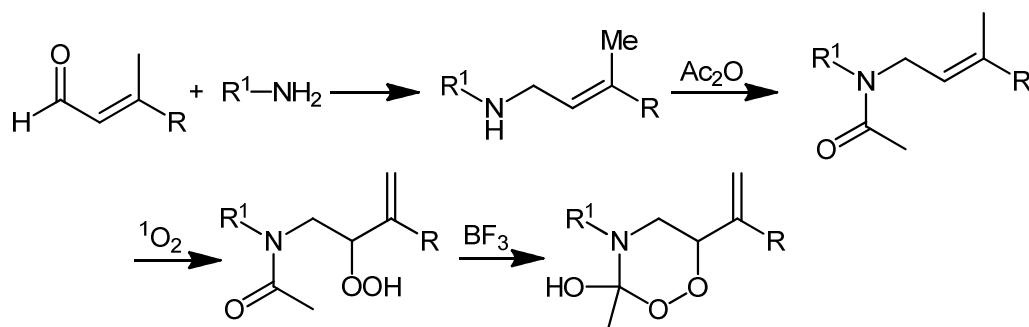
3.5 Synthese von 1,2,4-Dioxazinen

Im abschließenden Teil dieser Doktorarbeit wird eine Syntheseroute zu einer neuen Klasse von 6-gliedrigen Endoperoxiden mit im Ring gebundenem Stickstoff beschrieben. Die Grundstruktur von 1,2,4-Dioxazinen ähnelt der Grundstruktur von 1,2,4-Trioxanen, der Unterschied liegt daran, dass die 4' Position durch ein Stickstoffatom ersetzt wurde. Es stellte sich die Frage, ob solche 1,2,4-Dioxazine bei Normalbedingungen beständig sind und in wie fern sich die pharmazeutischen Eigenschaften dieser Verbindungen zu denen von 1,2,4-Trioxanen unterscheiden. In der Fachliteratur sind ausschließlich Synthesen von verbrückten 1,2,4-Dioxazinen bekannt.^{[147],[148],[149]} Diese Syntheseroute würde eine neue unkomplizierte Möglichkeit bieten, derartige Moleküle in wenigen Schritten zu synthetisieren. Die vorgenommenen Syntheseschritte sind in Schema 97 zusammengefasst.



Schema 97 Synthese von 1,2,4-Dioxazinen über Hydroperoxide und intramolekulare Peroxyacetalisierung.

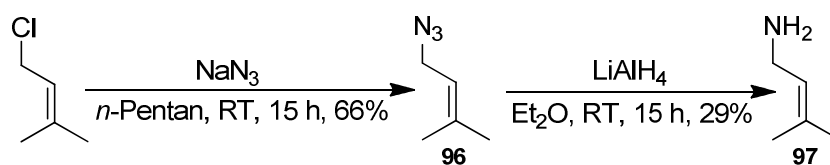
Eine weitere Möglichkeit der Synthese bestand darin, vor dem Photooxygenierungsschritt eine Acylierung am Stickstoff durchzuführen, gefolgt von einer Photooxygenierung des Allylamids und abschließendem intramolekularem Ringschluss zum gewünschten 1,2,4-Dioxazin. Diese alternative Syntheseroute ist in Schema 98 dargestellt.



Schema 98 Synthese von 1,2,4-Dioxazinen über *N*-Acylierung, Photooxygenierung und intramolekularen Ringschluss.

3.5.1 Substratsynthesen

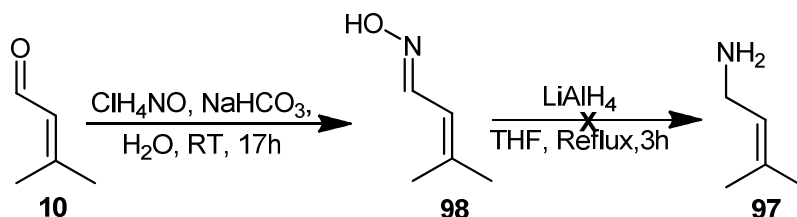
Nach den oben beschriebenen Syntheserouten wurden das primäre Allylamin **96** sowie die sekundären Allylamine **99a-99b** und **100** hergestellt. Die Synthese des 3-Methylbut-2-en-1-amins **96** erfolgte nach *Deslongchamps et al.*^[150] in einer 2-stufigen Synthese ausgehend von 1-Chlor-3-methylbut-2-en über das Azid **97** mit einer Gesamtausbeute von 19 %. Mittels säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Produkt in reiner Form erhalten werden. Es wurde festgestellt, dass die Verbindung **96** sehr flüchtig ist und schon bei Raumtemperatur aus offenen Gefäßen verdampft. Dies begründet die geringen Ausbeuten dieser Synthese.



Schema 99 Herstellung des Allylamins **97** nach *Deslongchamps et al.*

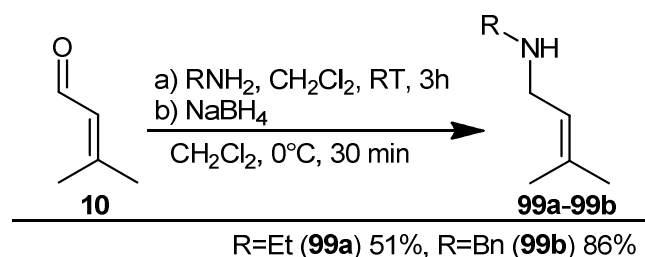
Weiterhin wurde versucht, das Allylamin **97** über das Oxim-Zwischenprodukt **98** nach *Torsell et al.* zu synthetisieren.^[151] Das Oxim **98** konnte in fast quantitativer Ausbeute von 94% erhalten werden. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Reduktion von **98** mit LiAlH_4

nach mehreren Versuchen nicht erfolgreich war. Die Syntheseroute ist in Schema 100 dargestellt.



Schema 100 Gescheiterte Herstellung von 97 über Oxim 98.

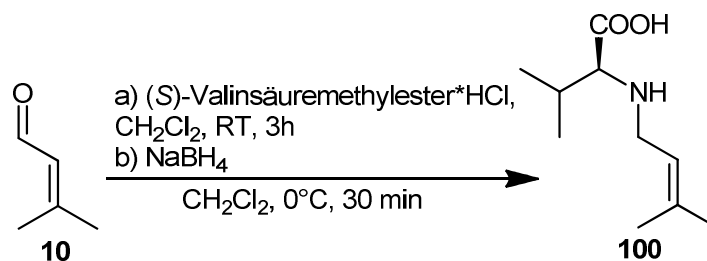
Die Synthesen der sekundären Amine **99a-99b** wurden nach der Vorschrift von *Baran et al.* ausgehend von 3-Methylcrotonaldehyd **10** in Ausbeuten von 51 % und 86 % realisiert.^[152] Mittels säulenchromatographischer Aufreinigung konnten diese Verbindungen in reiner Form erhalten werden.



Schema 101 Synthese von sekundären Aminen 99a und 99b.

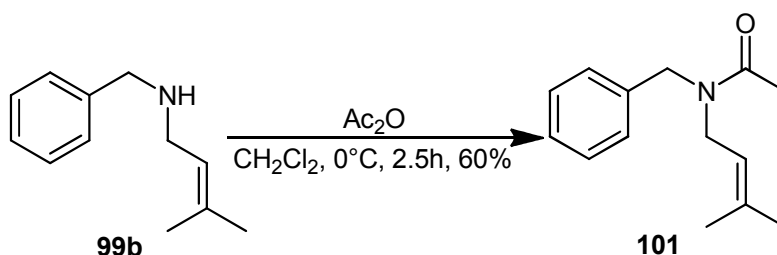
Außerdem konnte unter gleichen Bedingungen ein sekundäres Allylamin **100**, welches bei der Reaktion zwischen 3-Methylcrotonaldehyd mit enantiomerenreinem (*S*)-Valinmethylester Hydrochlorid gebildet wird, erhalten werden. Es wurde zusätzlich eine Allylaminsynthese ausgehend von (*S*)-Valin durchgeführt. Diese führte aufgrund der schlechten Löslichkeit der Aminosäure zu keinem Erfolg. Da das Produkt ein Chiralitätszentrum besitzt, war es von großem Interesse, die Produkte der Photooxygenierung von **100** bezüglich der *syn/anti*-Verhältnisse zu untersuchen. Die Aufreinigung des Allylamins **100** erwies sich allerdings als problematisch. Nach mehreren

Versuchen das Produkt säulenchromatographisch aufzureinigen wurde entschieden, die Photooxygenierung mit leicht verunreinigter Substanz anzusetzen.



Schema 102 Synthese des sekundären Amins 100.

Das für die zweite Syntheseroute zu 1,2,4-Dioxazinen benötigte Allylamid **101** wurde ausgehend von Allylamin **99b** mit Hilfe von Essigsäureanhydrid nach der Vorschrift von *Adam et al.* mit einer Ausbeute von 60 % durchgeführt.^[104] Das Produkt wurde mit Hilfe säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form erhalten.

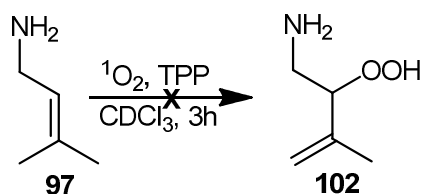


Schema 103 Herstellung von Allylamid 101.

3.5.2 Photooxygenierungen

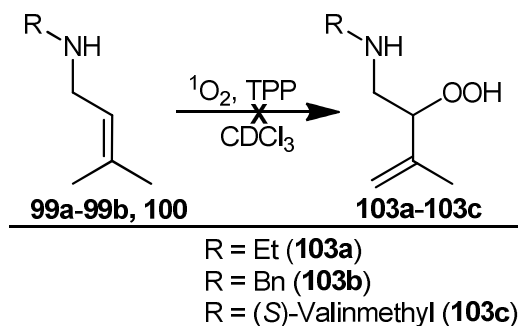
Die Photooxygenierung von 1-Amino-3-methylbut-2-en **97** wurde in Chloroform-d¹ bei RT durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass es nach 3 Stunden zu einem vollständigen Umsatz von **97** kam. Es konnte jedoch kein Hydroperoxid **102** beobachtet werden. Die signifikanten Signale der zwei Protonen der terminalen CH₂-Gruppe wurden im ¹H-NMR Spektrum nicht beobachtet. Die Produkte dieser Photooxygenierung konnten nicht identifiziert werden. Möglicherweise verdunstete das flüchtige Allylamin **97** aus der Reaktionslösung. *Adam et al.*

berichteten über eine Photooxygenierung des 1'-methylierten Derivats von **97**. Bei der Photooxygenierung von 1-Amino-1,3-dimethylbut-2-en gelang ihm ein 90 % Umsatz zu dem entsprechenden Hydroperoxid.^[104] Wahrscheinlich ist diese Methylgruppe entscheidend für die Bildung des Hydroperoxid-Produkts.



Schema 104 Gescheiterte Photooxygenierung von Allylamin **97**.

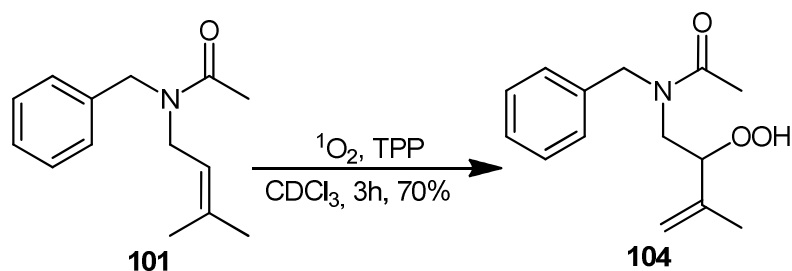
Bei Photooxygenierungen von sekundären Allylaminen **99a-99b** und **100** wurden keine Umsätze festgestellt. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die *Adam et al.* 1995 beschrieb, kommt es zu einer Löschung von Singulett-Sauerstoff durch sekundäre Amine ($1-100 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$).^[104] Dieser Prozess kann schneller sein als die Geschwindigkeit der En-Reaktion (circa $2,5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$).^[153] Somit steht kein Singulett-Sauerstoff für die Photooxygenierung zur Verfügung. Diese Erkenntnis bedeutet, dass die Route über Photooxygenierung sekundärer Amine kein geeigneter Syntheseweg zu Herstellung von 1,2,4-Dioxazinen ist.



Schema 105 Gescheiterte Photooxygenierungen zu den Hydroperoxiden **103a-103c**.

Die Photooxygenierung des Allylamids **101** konnte in einer NMR-Ausbeute von circa 90 % nach 3 Stunden in deuteriertem Chloroform erfolgreich abgeschlossen werden. Zusätzlich

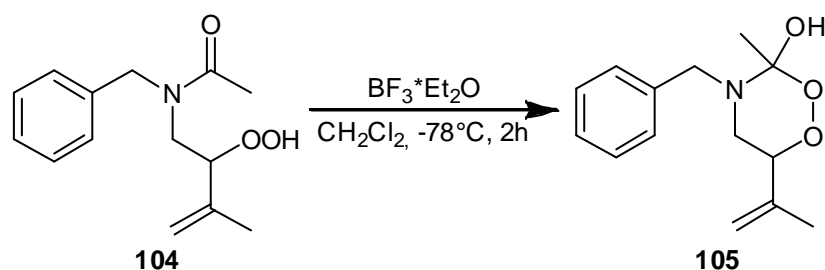
wurden neben dem gewünschten Produkt **104** weitere Nebenprodukte erhalten. Diese konnten nicht durch säulenchromatographische Aufreinigung abgetrennt werden, da das Peroxid sich auf Kieselgel zersetzte. Das Produkt musste ohne weitere Aufreinigung für den abschließenden Syntheseschritt eingesetzt werden. Zusätzlich wurde eine Photooxygenierung in deuteriertem Methanol durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass hierbei mehr Nebenprodukte gebildet werden. Die Struktur von **104** ist unten angegeben.



Schema 106 Photooxygenierung von Allylamid **101** zu Hydroperoxid **104**.

3.5.3 Ringschluss zum 1,2,4-Dioxazin

Um das 1,2,4-Dioxazin **105** zu erhalten, wurde das Hydroperoxid **104** in Dichlormethan bei -78°C unter Zugabe katalytischer Mengen von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zur Aktivierung des Carbonylkohlenstoffs 2 Stunden gerührt. Nach basischem Aufarbeiten und einer säulenchromatographischen Aufreinigung konnte Produkt **105** erhalten werden. bezogen auf die eingesetzte Menge von Allylamid **101**. Die Betrachtung der NMR-Spektren spricht dafür, dass das gewünschte Produkt entstanden ist, wobei **105** nach säulenchromatographischer Aufreinigung nicht völlig rein isoliert werden konnte.



Schema 107 Synthese von 1,2,4-Dioxazin **105**.

Die signifikanten Signale im ^1H -NMR Spektrum unterscheiden sich nur leicht von den Signalen des Substrats **104**. Dies spricht ebenso für die Bildung des 1,2,4-Dioxazins **105**, da das Produkt und das Substrat sehr ähnliche Muster vorzeigen. In Abbildung 14 sind die ^1H -NMR Signale dem Produkt **105** zugewiesen. Es gibt jedoch ^1H -NMR Signale, die einen zweifachen Wert des Integrals aufweisen (aromatischer Bereich, Peak für H 13). Diese Tatsache spricht für eine Verunreinigung mit ähnlichen Struktur verglichen mit **105**.

Es konnte auch kein ^{13}C -NMR Signal für den acetalischen Kohlenstoff (3' Position) beobachtet werden. Dieses Signal trifft im ^{13}C -NMR bei verwandten 1,2,4-Trioxanen, die in dieser Arbeit beschrieben wurden, im Bereich von 105-100 ppm auf. Aufgrund der geringen Menge an isoliertem Produkt sind ^{13}C -NMR Spektren nicht ausreichend gut aufgelöst, so ist möglicherweise dieses Signal nicht sichtbar.

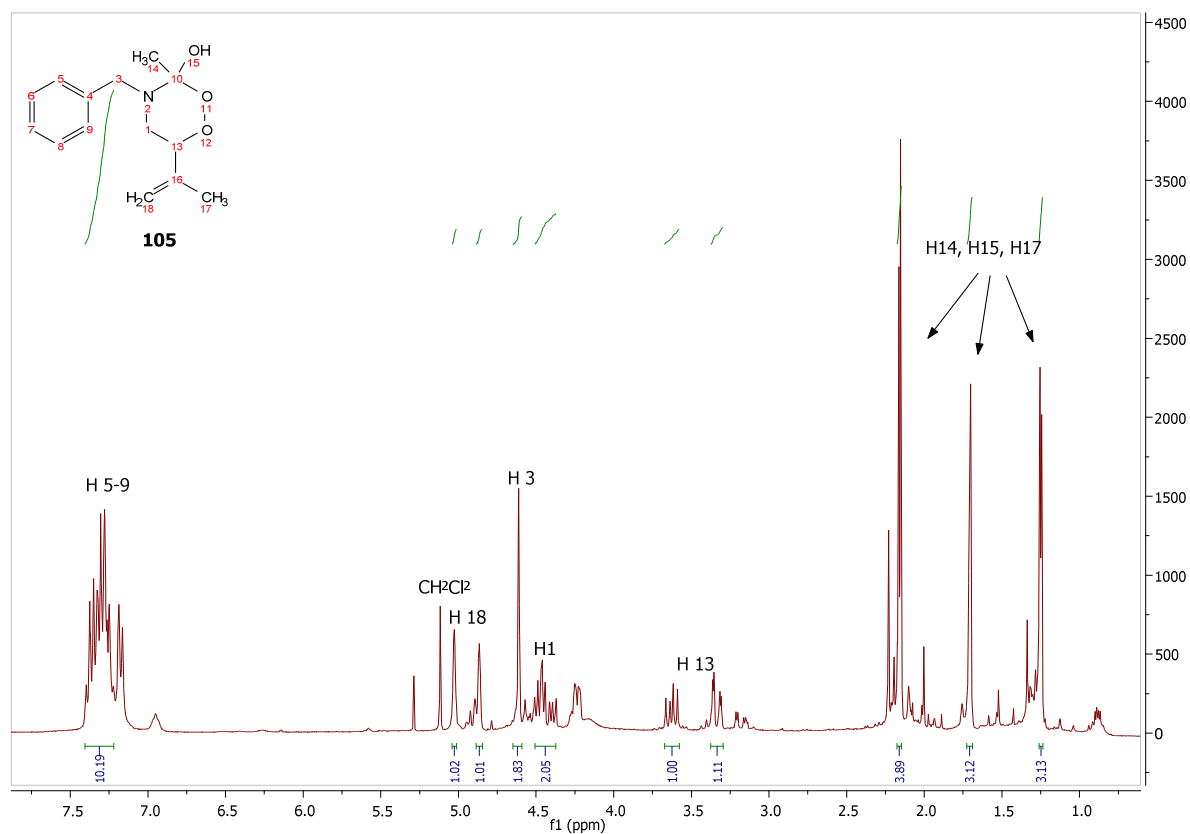
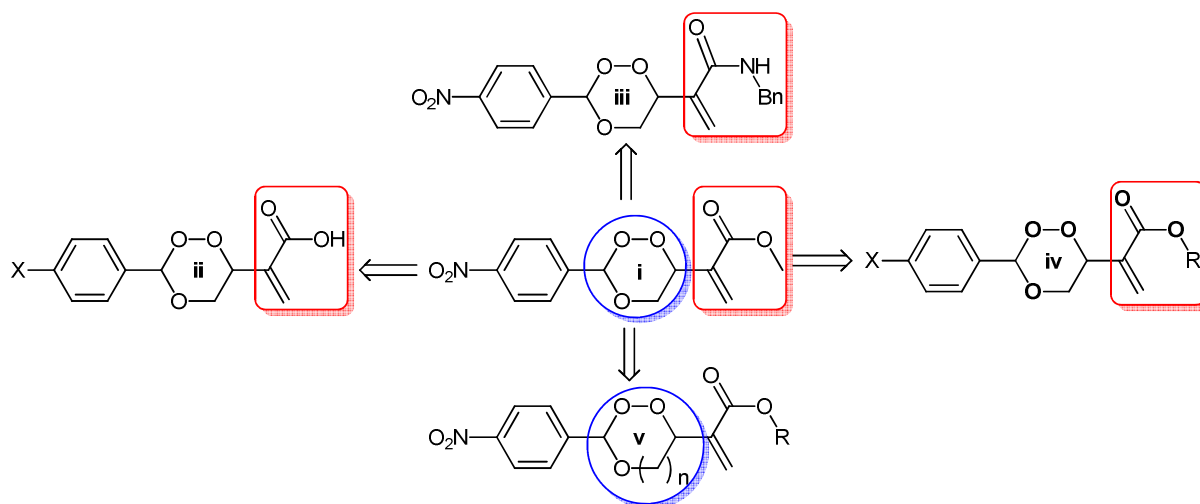


Abbildung 11 Ausschnitt aus ^1H -NMR Spektren von **105**.

4 Zusammenfassung

Die in dieser Arbeit synthetisierten 1,2,4-Trioxansäuren, Ester und Amide sowie 1,2,4-Trioxepane und 1,2,4-Trioxocane sollten in erster Linie auf ihre Aktivität bei der Hemmung der GST P1-1 getestet werden, wodurch Zusammenhänge zwischen Funktionalität und Aktivität von cyclischen Peroxiden hergestellt werden sollten. Die Hemmung dieses Enzyms könnte die Wirkung von verschiedenen Zytostatika steigern. Diese Tatsache macht dieses Feld der Forschung zu einem spannenden Arbeitsgebiet.

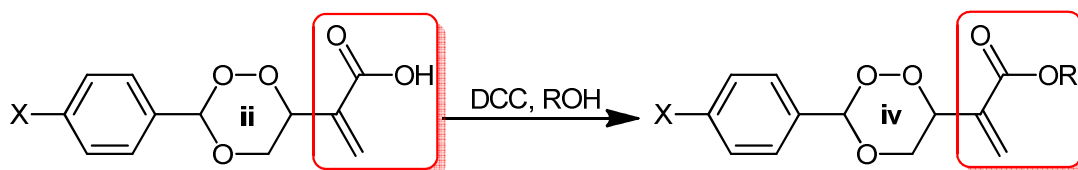
In dieser Arbeit sollten hauptsächlich solche 1,2,4-Trioxane hergestellt werden, deren Michael-Ester Komponente sich von dem bereits als GST-Inhibitor bekannten 1,2,4-Trioxan **i** (siehe Schema 108) unterscheiden sollte.



Schema 108 Syntheseplanung der 1,2,4-Trioxane und weiterer cyclischen Peroxide als GST-Inhibitoren.

Vorerst wurden 1,2,4-Trioxansäuren mit der Grundstruktur **ii** in guten Ausbeuten synthetisiert und festgestellt, dass die Aktivität von **ii** gegenüber Hemmung von GST P1-1 im Vergleich zu **i** stark abnimmt und daher von geringer Bedeutung ist. Somit konnte gezeigt werden, dass die Michaelsäure-Gruppe zur deutlichen Abnahme der GST-Hemmung führt.

Abgesehen davon wurde gezeigt, dass die beschriebenen Säuren interessante Zwischenprodukte für weitere Veresterungen sind. So sind Michael-Ester mit der Grundstruktur **iv** in guten Ausbeuten zugänglich.



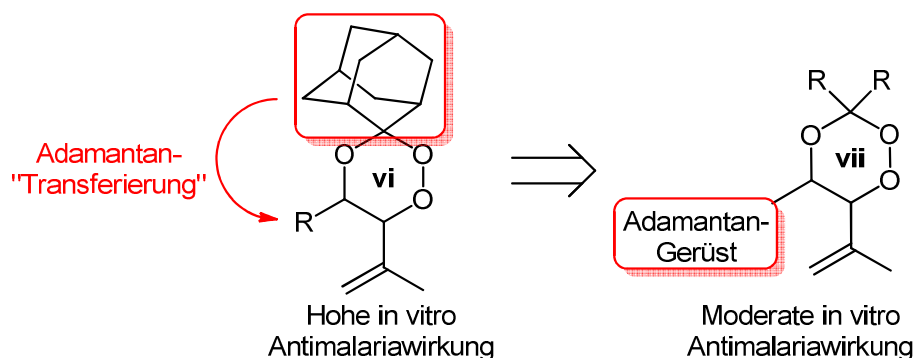
Schema 109 Mögliche Synthesen von Michael-Estern **iv** ausgehend von Michael-Ester **ii**.

Der Austausch der Estergruppe durch eine Benzylamid-Komponente **iii** zeigte ebenso eine starke Abnahme der Aktivität. Zusätzlich zeigte ein Derivat von **iii**, bei dem sich in der 3' Position anstatt der *para*-Nitrobenzyl-Gruppe zwei Methylgruppen befinden, keine messbare Hemmung. Zusammenfassend sind Michaelamide mit der Grundstruktur **iii** keine geeigneten Inhibitoren der GST.

Die hergestellten Esterderivate von **i** mit ähnlicher Zusammensetzung wie **iv** zeigten vergleichbare Aktivitäten bei der Hemmung der GST. Von den synthetisierten 1,2,4-Trioxanderivaten wies der Michael ester **29b** die höchste Aktivität bei der Hemmung der GST. Wegen der schlechten Löslichkeit konnte keine IC₅₀-Wert Bestimmung durchgeführt werden.

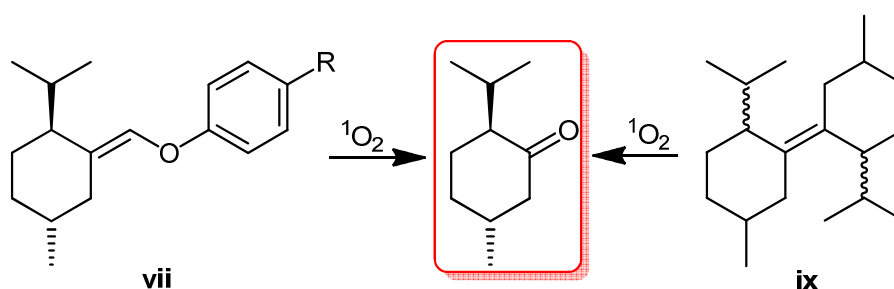
1,2,4-Trioxepane und 1,2,4-Trioxocane, die eine Erweiterung des 1,2,4-Trioxanrings um einen bis zwei Kohlenstoffe zu den 7- beziehungsweise 8-gliedrigen Estern mit der Zusammensetzung **v** darstellen, konnten in einfachen und kurzen Synthesen erreicht werden. Die Hemmungen dieser Verbindungen liegen aber in einem sehr niedrigen Bereich. Somit ist der Einsatz solcher Verbindungen als GST-Inhibitoren nicht von großer Bedeutung. Es konnte eine Tendenz zur Abnahme der Aktivität mit der Erweiterung des zentralen Ring-Systems beobachtet werden. So nimmt diese von 6-gliedrigen 1,2,4-Trioxanen über 7-gliedrige 1,2,4-Trioxepanen zu 8-gliedrigen 1,2,4-Trioxocanen deutlich ab.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Position und die Bindungsart der Adamantan-Komponente in Adamantan-haltigen, antimalariaaktiven 1,2,4-Trioxanen von enormer Bedeutung sind. Bei 1,2,4-Trioxanen, die in der acetalischen Position eine Spiro-Adamantan Komponente vorweisen (**vi**, siehe Schema 110), wurden bemerkenswerte Aktivitäten festgestellt. Im Vergleich dazu zeigen 1,2,4-Trioxane, deren Adamantan-Gerüst an der 5' Position via einer C-C σ -Bindung mit dem Ring verknüpft sind (Struktur **vii**), deutlich geringere antiparasitische Wirkungen.



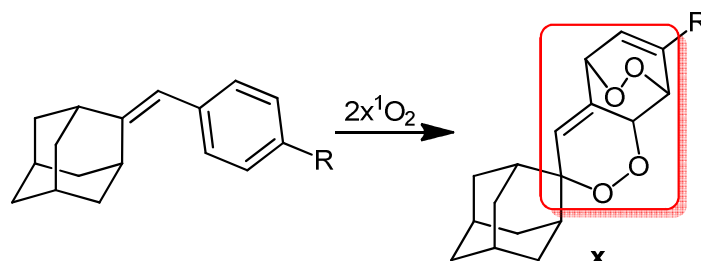
Schema 110 Syntheseplanung von 5' Adamantan-gebundenen 1,2,4-Trioxanen.

Im weiteren Abschnitt dieser Arbeit konnten Menthon-gebundene Verbindungen **viii** und **ix** synthetisiert werden, die als Menthon-Cage Moleküle fungieren könnten. Es wurde gezeigt, dass die Freisetzung von Menthon in Lösung generell möglich ist. Des Weiteren wurde gezeigt, dass diese auf gewöhnlichen farbigen Textilien unter Luft-Atmosphäre zur Freisetzung von Menthon nicht einsetzbar sind.



Schema 111 Syntheseplanung zur Menthon-Cages **vii** und **ix**.

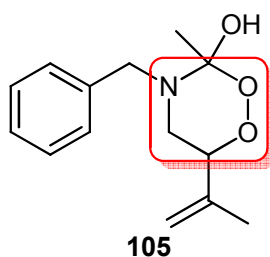
Darüber hinaus wurde eine Reihe an verschiedenen Substraten auf ihre Reaktivität gegenüber Typ II Photooxygenierungsreaktionen untersucht. In diesem Sinne wurde eine Tandem-[4+2]-Addition von Singulett-Sauerstoff an unsymmetrischen Styrol-Derivaten gefunden. Die Produkte dieser Reaktionen sind spiro-verknüpfte Bis-Endoperoxide mit der Grundstruktur **x**.



Schema 112 Darstellung von Biendoperoxiden **x**.

Zuletzt wurden Ansätze zur organokatalytischen Photooxygenierung von 2-Acetylfuranderivaten beschrieben. Hierbei kam es zur Erkenntnis, dass solche Systeme aufgrund ihrer hohen Reaktivität gegenüber Singulett-Sauerstoff für derartige Untersuchungen eher ungeeignet sind.

Abschließend wurde eine Route zur Synthese von neuen, 1,2,4-Trioxan verwandten 1,2,4-Dioxazin **105** beschrieben. Die pharmakologischen Eigenschaften solcher Systeme sind zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt.



Schema 113 Hergestelltes 1,2,4-Dioxazin **105**.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Methoden

Spektroskopische Methoden

NMR (Kernresonanz Spektroskopie)

^1H -NMR Spektren wurden an Bruker AC 300 (300 MHz), Bruker DPX 300 (300 MHz), DRX 500 (500 Hz) und AV 600 (600Hz) Spektrometern bei Raumtemperatur in CDCl_3 und MeOD-d^4 aufgenommen. Als interner Standard wurde das entsprechende Lösungsmittelsignal verwendet (CDCl_3 bei 7.28 ppm, MeOD-d^4 bei 3.31 ppm). Die Feinstruktur der Signale wird durch die Symbole s (Singulett), brs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), dd (Doppelduplett), dt (Doppeltriplett) und m (Multiplett) angegeben.

^{13}C -NMR APT-Spektren wurden am Bruker AC 300 (75 MHz) oder am Bruker DPX 300 (75 MHz) Spektrometer bei Raumtemperatur in CDCl_3 oder MeOD-d^4 aufgenommen. Als interner Standard wurde das entsprechende Lösungsmittelsignal (CDCl_3 bei 77.00 ppm, MeOD-d^4 bei 49.00 ppm) verwendet. Die Multiplizität der Kohlenstoffatome wurde durch Abkürzungen q (CH_3), t (CH_2), d (CH) und s (quaternärer Kohlenstoff) gedeutet.

2-D NMR-Spektren wurden soweit nicht anders vermerkt am Bruker DPX 300 bei Raumtemperatur aufgenommen.

IR (Infrarot-Spektroskopie)

IR-Spektren wurden an einem NICOLET 380 FT-IR bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Einheiten werden in cm^{-1} angegeben.

GC-MS (Gaschromatographie - Massenspektrometrie)

Die Chromatogramme und Spektren wurden mit einem *Hewlett-Packard HP 6890 Series*-Gaschromatograph mit *HP 5973 Mass Selective* Detektor aufgenommen. Als Trägergas wurde Helium 5.0 (99.999 % He) verwendet. Für alle durchgeführten Messungen wurde das Temperaturprogramm 50-300M die Säule *HP-5 MS Crosslinked Silicone Gum* (Länge: 30.0 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, Filmdicke: 0.25 μ m) benutzt.

Chromatographische Methoden

DC (Dünnschichtchromatographie)

Für die Dünnschichtchromatographie wurden 60F₂₅₄ DC-Karten der Firma Macherey&Nagel zur Hilfe gezogen. Die Spots wurden mittels UV-Licht ($\lambda=254$ nm), KMnO₄-Lösung oder Phosphormolybdän-Lösung sichtbar gemacht.

Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden größtenteils mit Hilfe von Lösungsmittelgemischen aus Cyclohexan und Ethylacetat durchgeführt. Es wurden auch Dichlormethan : Ethanol und weitere Petrolether : Ethylacetat Lösungsmittelgemische benutzt.

Analytische Methoden

Schmelzpunktbestimmungen

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurde ein Büchi-B-35 Schmelzpunktbestimmungsapparat zur Hilfe gezogen. Alle Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillarröhrchen gemessen.

Röntgenstrukturanalysen

Röntgenstrukturen wurden durch Dr. Neudörfl am Nonius Kappa CCD-Diffraktometer gemessen. Die Kristallstrukturen wurden mit Hilfe von SHELXS-97 und SHELXL-97 gelöst.

Reagenzien und Lösungen

Die käuflich von den Firmen Acros Organics, Sigma-Aldrich und Henkel AG erhaltenen Reagenzien wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Behandlungen eingesetzt. Molekularsieb wurde unter Vakuum bei 150 °C getrocknet.

Absoluter Diethylether und THF wurden über Destillation unter Argon Atmosphäre über Natrium und Benzophenon, absolutes Dichlormethan über Calciumhydrid und absolutes Toluol über Natrium gewonnen. Trockenes Methanol und Aceton wurden von der Firma Acros Organics in einer Reinheit von 99.8 % erworben.

Die Gase Sauerstoff, Argon und Stickstoff wurden von der Firma Air Products erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Photolyse

Photoxygenierungsreaktionen wurden soweit nicht anders vermerkt unter Benutzung vom reinem Sauerstoff unter Lampen der Firma OSRAM (VIALOX NAV-TS SUPER 4Y) oder Halogenstrahler der Firma OSRAM (SCATTO IP55) oder LED-Strahler der Firma SLV Elektronik (LED 37/05) bei Raumtemperatur durchgeführt.

Umsatzbestimmungen mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektren oder GC-MS Spektren

NMR-spektroskopische Bestimmungen der Umsätze und Ausbeuten wurden mittels Integration der charakteristischen Peak-Flächen von $^1\text{H-NMR}$ Spektren bestimmt. GC-MS-spektroskopische Bestimmungen der Umsätze wurden mittels automatischer Integration der GC-MS-Peaks ermittelt.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1a Synthese von Wittig-Reagenzien

1 mmol der entsprechenden bromierten Verbindung wurde zusammen mit 1.1 mmol Triphenylphosphan in 5 ml Toluol gelöst und 1 Tag zum bei Raumtemperatur gerührt (gegebenenfalls zum Rückfluss erhitzt). Nachdem der Rückstand mit Hilfe von Filtrieren oder Abdekantieren abgetrennt wurde, erfolgte eine Umkristallisation aus Dichlormethan.

AAV1b: Synthese von stabilen Triphenylphosphonium-Ylenen

1 mmol des entsprechenden Phosphoniumsalzes wurde in 3 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2.05 mmol Natriumhydroxid gelöst in 7 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt wurde, wurden die Ylene ohne weitere Aufreinigung weiteren Umsetzungen unterzogen.

AAV1c: Wittig-Reaktionen

Zu einer Lösung von 1 mmol des entsprechenden Ylens in 4 ml absolutiertem THF wurden bei 0 °C langsam 1 mmol *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Pentan) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 1.25 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung gelöst in 1 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 3–12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur (wenn angegeben bis Reflux) wurde der entstandene Feststoff über Silicagel abfiltriert und mehrmals mit *n*-Pentan gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeeengt. Abschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV1d: MnO₂/Wittig-Reaktion 1-Topf-Synthesen

2.4 mmol des entsprechenden Ylens und 1 mmol des entsprechenden Diols wurden in 2.5 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Mischung wurden 20 mmol Mangandioxid gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde über celite abfiltriert und nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck die Produkte säulenchromatisch aufgereinigt.

AAV2a: Grignard-Reaktionen

Zu 0.2 ml absolutierten Diethylether wurden 1.25 mmol Magnesiumspäne gegeben. Zu dieser Suspension wurde zunächst langsam circa 1/10 von 1.2 mmol der entsprechenden Halogenidverbindung gelöst in 0.75 ml absolutiertem THF zugetropft. Das Anspringen der Reaktion wurde anhand von lokalem Aufsieden des Diethylethers beobachtet. Nach dem Anspringen der Reaktion wurde die restliche Halogenidverbindung vorsichtig zugetropft, so dass die Reaktionsmischung kontinuierlich gelinde siedet. Wenn die Bildung des Magnesiumorganyls nicht von alleine stattfand, wurde der Reaktionsmischung ein Körnchen Iod zugesetzt und lokal mehrmals vorsichtig erhitzt. Nach dem Beenden der Zugabe der Halogenidverbindung wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und weitere 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 1 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung gelöst in 0.75 ml absolutiertem THF portionsweise zugesetzt und weitere 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit kaltem Wasser hydrolysiert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die organischen Phasen vereint und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck eingeeengt. Zuletzt wurde eine säulenchromatographische Aufreinigung durchgeführt.

AAV2b: Barbier-Reaktionen

4 mmol Lithium-Folie wurde unter Argon Atmosphäre in kleinen Stücken in 10 ml absolutiertes THF gegeben und unter starkem Rühren zu einer homogenen Suspension gebracht. Zu dieser Suspension wurden 1 mmol der entsprechenden bromierten Verbindung zusammen mit 1.25 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung gelöst in 10 ml absolutem THF über 15 Minuten zugetropft. Nach 30 minutigen Rühren wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und mit gesättigter Natriumhydrogenchlorid-Lösung gequenchet. Anschließend wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt wurde, wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV2c Umsetzungen mit Lithiumorganyle

1 mmol der entsprechenden bromierten Verbindung wurde bei 0 °C in 20 ml absolutiertem THF gelöst. Zu der Mischung wurden in mehreren Portionen 2 mmol *tert*-BuLi (16-18 %, gelöst in Pentan) zugetropft (Braunfärbung). Nach 1 Stunde Rühren bei 0 °C wurde 1 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung gelöst in 5 ml absolutiertem THF zugegeben, wobei die Lösung farblos wurde. Nach 1.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV2d: Kondensationsreaktionen

1 mmol des Alkohols wurden in 10 ml trockenem Toluol gelöst und zu dieser Mischung 0.1 mmol *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Zuletzt wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV3: Veresterungen

Zu einer Lösung von 1 mmol der entsprechenden Carbonsäure und 1.2 mmol Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 3 ml trockenem Dichlormethan wurden 2 mmol des entsprechenden Alkohols gegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei wenig reaktiven Substraten wurden dieser Reaktionsmischung zusätzlich 0.05 mmol DMAP zugesetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 15 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung neutralisiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV4: Amidierungen

Zu einer Lösung von 1 mmol der entsprechenden Carbonsäure und 1.2 mmol des entsprechenden Amids in 6 ml Dimethylformamid wurden 1.2 mmol 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid (EDC*HCl) gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Produkt mittels säulenchromatographischer Aufreinigung getrennt.

AAV5: Photooxygenierungen

1 mmol des entsprechenden Substrats wurde in 1 bis 2 ml deuteriertem Lösungsmittel gelöst. Bei unpolaren Lösungsmitteln wurden circa 0.2 mg TPP gegeben, bei polaren Lösungsmitteln wenige Körnchen von Bengalrosa (circa 0.1 mg). Anschließend wurde die Reaktionsmischung in einem NMR Röhrchen mittels Bestrahlen einer Halogen-Metallampflampe und gleichmäßigen Durchleiten von Sauerstoff bei Raumtemperatur solange belichtet, bis ein 95% Umsatz mittels Verfolgung der ^1H -NMR Spektren festgestellt wurde. Bei Ausbleichen von entsprechendem Farbstoff (TPP für 24 - 48 Stunden, Bengalrosa für 3 - 6 Stunden) wurde erneut Sensibilisator in bereits beschriebenen Mengen zugesetzt. Die Photooxygenierungsprodukte wurden nach Entfernen des Lösungsmittels und ohne weitere Aufreinigung schnellstmöglich weiteren Reaktionen unterzogen.

AAV6a: Lösungsmittel-freie Peroxyacetalisierungen

Zu einer Mischung von 1 mmol des entsprechenden Hydroxyhydroperoxids und 20 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung wurden auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und langsam 0.5 mmol $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben und für 2 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. (1,2,4-Trioxane mit Säurefunktion wurden langsam angesäuert und je bei pH 7, 6, 5, 4 und 3 je dreimal mit Diethylether extrahiert). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV6b: Peroxyacetalisierungen in Dichlormethan

Zu einer Lösung von 1 mmol des entsprechenden Hydroxyhydroperoxids in 2 ml trockenem Dichlormethan wurden 5 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung gegeben. Nachdem die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt wurde, wurden langsam 0.5 mmol $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

gegeben und für 2 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. (1,2,4-Trioxane mit Säurefunktion wurden langsam angesäuert und je bei pH 7, 6, 5, 4 und 3 je dreimal mit Diethylether extrahiert). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV6c: BF_3 -Katalysierte Cyclisierungen

Zu 1 mmol des entsprechenden Allylamids in 3.5 ml trockenem Dichlormethan wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise 1 mmol $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3.5 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Es wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt wurde, wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV7a: Acylierungen von Furanen

Zu 1 mmol der entsprechenden Furanylverbindung in 1 ml Chloroform wurden portionsweise 1.5 mmol des entsprechenden Säureanhydrids gegeben. Anschließend wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.4 ml gesättigter wässriger EDTA-Lösung wurden zusätzlich 0.7 ml einer 2 M Natriumhydroxid-Lösung zugesetzt und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei die obere Chloroform-Phase eine dunkelbraune Farbe aufwies. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Abschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV7b Acylierungen zu Allylamiden

1 mmol des entsprechenden Amins wurde in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei 0 °C portionsweise 1 mmol von Essigsäureanhydrid gegeben. Anschließend wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV8a Enaminsynthesen

Zu 1 mmol des entsprechenden Acetylfuranderivats in 3 ml trockenem *n*-Hexan wurden bei 0 °C 5 mmol des entsprechenden Amins gegeben. Zu dieser Reaktionsmischung wurde vorsichtig 1 mmol Titan(IV)chlorid-Lösung zugetropft und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Kugelrohrdestillationen führten zu den gewünschten instabilen Produkten.

AAV8b Aminsynthesen

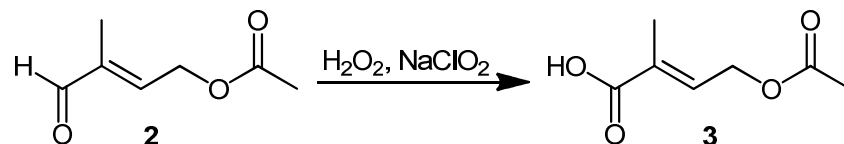
1 mmol des entsprechenden Amins wurde unter Argon in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 300 mg des im Vakuum getrockneten Molekularsiebs (4 Å) und 1 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Reaktionsgemisch in 4 ml trockenem Methanol aufgenommen. Zu dieser Mischung wurden bei 0 °C 1.2 mmol Natriumborhydrid portionsweise gegeben. Nach dem Entfernen des Kältebads wurde weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch in Dichlormethan aufgenommen wurde, wurde abfiltriert und das Produkt gegebenenfalls säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV9 Synthese von Thioestern mit Lawesson-Reagenz

1.25 mmol des entsprechenden Esters und 1 mmol des Lawesson-Reagenz wurden zusammengegeben und gut vermischt. Die Mikrowellen-Reaktion erfolgte lösungsmittelfrei bei einer Reaktionsdauer von 3 min bei 200 °C, 300 W Leistung und einem Überdruck bis 2 bar. Die entstandene zähe Masse wurde mit Diethylether aufgenommen und abfiltriert. Nach anschließendem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender säulenchromatographische Aufreinigung oder Kugelrohrdestillation wurden die Produkte in reiner Form erhalten.

5.3 Substratsynthesen

Synthese von (*E*)-4-Acetoxy-2-methylcrotonsäure **3**



In einem Dreihalskolben mit Blasenähler wurden 10 g (70.35 mmol, 1 Eq) 4-Acetoxy-2-methylcrotonaldehyd **2** in 70 ml Acetonitril vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden bei 10 °C 2.26 g (16.61 mmol, 0.24 Eq) Kaliumdihydrogenphosphat gelöst in 28 ml Wasser, gefolgt von 7.4 ml (84.51 mmol, 1.2 Eq) 35 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung gegeben. Anschließend wurden unter starkem Rühren 8.92 g (98.63 mmol, 1.4 Eq) Natriumchlorit gelöst in 100 ml Wasser langsam zugetropft (über circa 2 Stunden) und so lange gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war (circa 2 Stunden). Nach Zugabe von 0.7 g (5.55 mmol, 0.08 Eq) Natriumsulfit wurde die Reaktionsmischung mit 80 ml einer 10 %iger Salzsäure-Lösung angesäuert. Abschließend wurde fünfmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen gesammelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum eingedunstet und der schwarze ölige Rückstand wurde mittels säulenchromatographischer Trennung in reiner Form als farbloses Öl erhalten werden (Cyclohexan : Ethylacetat 1 : 1). Aufgrund von großen Verlust an Produkt mittels säulenchromatographischen Trennung wurde das Reaktionsgemisch im Normalfall ohne weitere Aufreinigung für weiterführende Reaktion eingesetzt.

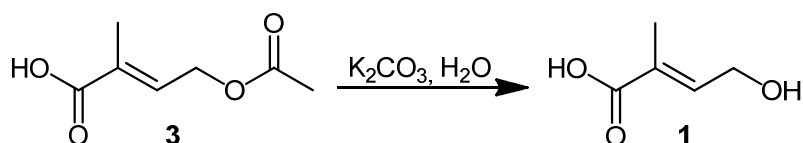
Ausbeute: 9.33 g, 59 mmol, 84 %.

DC: R_F = 0.35 (Cyclohexan : Ethylacetat 1 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD-d⁴): δ [ppm] = 1.86 (s; 3H, CH₃), 2.07 (s; 3H, CH₃), 4.66 (d; J = 6.4 Hz, 2H, H₂COAc), 5.71 (t; J = 6.2 Hz, 1H, =CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD-d⁴): δ [ppm] = d = 12.4 (q; C_{H3}), 20.7 (q; C_{H3}), 61.0 (t; H₂C_OAc), 129.8 (s; =C), 137.3 (d; =CH), 170.8 (s; C_OCH₃), 172.4 (s; C_OOH).

Synthese von *E*-4-Hydroxytiglinsäure **1**



Zu einer Lösung von 24.3 g (176.4 mmol, 3 Eq) Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser wurden unter Rühren langsam 9.33 g (59 mmol, 1 Eq) 4-Acetoxy-2-methylcrotonsäure **3** über circa 30 Minuten gegeben. Zu dieser Reaktionsmischung wurde so lange Methanol zugetropft bis die Lösung trüb wurde. Nach vierstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck abgezogen und mit 10 %iger Salzsäure angesäuert (circa pH 2) und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und das Produkt **1** mit Hilfe säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan : Ethanol 20 : 1) oder Umkristallisation aus kaltem Chloroform in reiner Form als leicht gelblicher kristalliner Feststoff gewonnen.

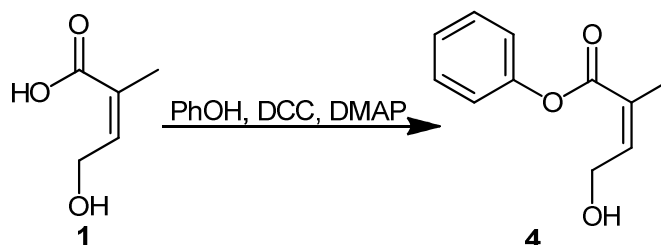
Ausbeute: 5.55 g, 47.8 mmol, 81 %.

DC: R_F = 0.2 (Dichlormethan : Ethanol 20 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD-d⁴): δ [ppm] = 1.80 (d; J = 1.1 Hz, 3H, CH₃), 4.26 (dd; J = 6.0 Hz, J = 1.1 Hz, 2H, H₂COH), 6.72-6.88 (m; J = 6.2 Hz, 1H, =CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, MeOD-d^4): δ [ppm] = 12.4 (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 58.1 (t; $\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{OH}$), 126.8 (s; $=\underline{\text{C}}$), 142.1 (d; $=\underline{\text{C}}\text{H}$), 168.7 (s; $\underline{\text{C}}\text{OOH}$).

Synthese von 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäurephenylester **4**



Nach AAV3 wurden zu einer Lösung von 58 mg (0.5 mmol, 1 Eq) 4-Hydroxytiglinsäure **1** und 123 mg (0.6 mmol, 1.2 Eq) DCC in 3 ml trockenem Dichlormethan 94 mg (0.6 mmol, 1.2 Eq) Phenol gegeben sowie 0.05 mmol DMAP zugesetzt und anschließend 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und mit Hilfe säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1) in sauberer Form als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 76 mg, 0.4 mmol, 80 %.

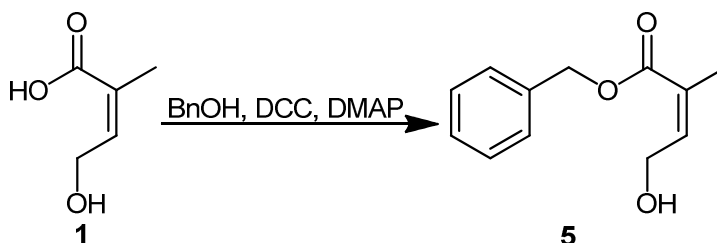
DC: $R_F = 0.15$ (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.89 (d; $J = 1.0$ Hz, 3 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4.37 (d; $J = 6.0$ Hz, 2 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 7.01 (m; 1 H, $=\underline{\text{C}}\text{H}$), 6.90-7.20 (m; 5 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.9 (q; CH_3), 59.9 (t), [121.6 (d), 125.8 (d), 129.4 (d), 151.0 (s)] C_{Aryl} , 128.3 (s; $=\underline{\text{C}}$), 142.1 (d; $=\underline{\text{C}}\text{H}$), 162.2 (s; $\text{C}=\text{O}$).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 11.84$ min; $M(C_{11}H_{12}O_3) = 192.21$; $m/z = 192, 174, 145, 131, 99, 94, 71, 65, 53$.

Synthese von 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäurebenzylester **5**



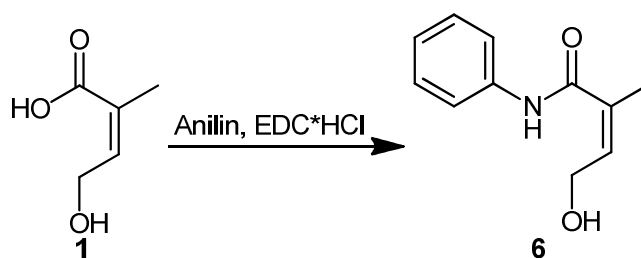
Nach AAV3 wurden zu einer Lösung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) 4-Hydroxytiglinsäure **1** und 247 mg (1.2 mmol, 1.2 Eq) DCC in 3 ml trockenem Dichlormethan 216 mg (2 mmol, 2 Eq) Benzylalkohol gegeben sowie 6 mg (6 mmol, 0.05 Eq) DMAP zugesetzt und anschließend 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und mit Hilfe säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1) in sauberer Form als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 50 mg, 0.24 mmol, 24 %.

DC: $R_F = 0.1$ (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.85 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H, $\underline{\text{CH}_3}$), 2.15 (s, 1 H, $\underline{\text{OH}}$), 4.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H, $\underline{\text{CH}_2}$), 5.18 (s; 2 H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 6.88 (td; $J = 6.0$ Hz, 1.4 Hz, 1 H, $=\underline{\text{CH}}$), 7.23-7.41 (m; 5 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.8 (q; $\underline{\text{CH}_3}$), 59.7 (t; $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$), 66.6 (t; $\text{Ph}\underline{\text{CH}_2}$), 128.3 (s; $=\underline{\text{C}}$), 140.7 (d; $=\underline{\text{CH}}$), 167.5 (s; $\underline{\text{COOBn}}$), [128.1 (s), 128.2 (s); 128.6 (s); 136.0 (d)] C_{Aryl} .

Synthese von 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäurephenylamid **6**

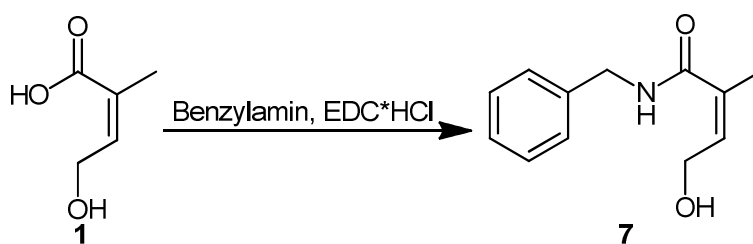
Nach AAV4 wurden zu einer Lösung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) 4-Hydroxytiglinsäure **1** und 112 mg (1.2 mmol, 1.2 Eq) Anilin in 6 ml Dimethylformamid 230 mg (1.2 mmol, 1.2 Eq) EDC·HCl gegeben. Anschließend die Reaktionsmischung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet. Das Produkt **6** wurde mit Hilfe säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 1 : 5) in sauberer Form als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 142 g, 0.74 mmol, 74 %.

DC: $R_F = 0.4$ (Cyclohexan : Ethylacetat 1 : 5).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, MeOD- d_4): δ [ppm] = 1.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H, CH_3), 4.33 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H, CH_2), 6.45 (td; $J = 6.0$ Hz, 1.4 Hz, 1 H, $=\text{CH}$), [7.10-7.18 (m; 1 H), 7.29-7.39 (m; 2 H), 7.56-7.64 (m; 2 H)] H_{Aryl} .

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, MeOD): δ [ppm] = 11.9 (q; CH_3), 58.3 (t), [117.5 (d), 123.9 (d), 128.4 (d), 138.6 (s)] C_{Aryl} , 132.3 (s; $=\text{C}$), 135.1 (d; $=\text{CH}$), 162.2 (s; $\text{C}=\text{O}$).

Synthese von 4-Hydroxy-2-methylcrotonsäurebenzylamid **7**

Nach AAV4 wurden zu einer Lösung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) 4-Hydroxytiglinsäure **1** und 128 mg (1.2 mmol, 1.2 Eq) Benzylamin in 6 ml Dimethylformamid 230 mg (1.2 mmol, 1.2 Eq) EDC·HCl gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet. Das Produkt **7** wurde mit Hilfe säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan : Ethanol 15 : 1) in sauberer Form als gelbliches Öl erhalten.

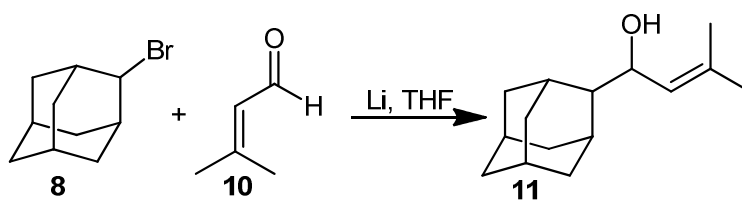
Ausbeute: 126 mg, 0.61 mmol, 61 %.

DC: $R_F = 0.25$ (Dichlormethan : Ethanol 15 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.76 (s; 3 H, CH_3), 4.15 (d; $J = 5.9$ Hz, 2 H, CH_2OH), 4.38 (s; 2 H, CH_2Bn), 6.32 (td; $J = 5.9$ Hz, 1.1 Hz, 1 H, $=\text{CH}$), 7.45-7.14 (m; 5 H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.0 (q; CH_3), 43.5 (t; CH_2Ph), 58.9 (t; CH_2OH), 131.6 (s; $=\text{C}$), 134.8 (d; $=\text{CH}$), 169.4 (s; CONR), [127.3 (d), 127.6 (d), 128.6 (d), 138.3 (s)] (C_{Ar}).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 11.84$ min; M ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$) = 205.25; $m/z = 187, 174, 158, 144, 106, 91, 82, 65, 51$.

Synthese von 1-(2'-Adamantyl)-3-methylbut-2-en-1-ol **11**

Nach AAV2b wurden 80 mg (9.2 mmol, 4 Eq) Lithium-Folie in 10 ml absolutem THF zu einer homogenen Suspension gebracht. Zu dieser Suspension wurden 500 mg (2.3 mmol, 1 Eq) 2-Bromadamantan **8** zusammen mit 280 μ l (2.9 mmol, 1.25 Eq) 3-Methylcrotonaldehyd **10** gelöst in 10 ml absolutem THF über 15 Minuten zugetropft. Nach 30 minutigen Rühren wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und aufgearbeitet. Das Produkt **11** wurde mit Hilfe säulenchromatographischen Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1) in sauberer Form als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 296 mg, 1.36 mmol, 59 %.

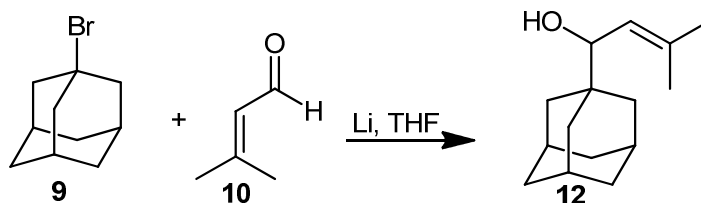
DC: $R_F = 0.25$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.4 – 1.9 (m; 15 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 1.74 (d; 6 H, $J = 0.8$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.17 (s; 1 H, OH), 4.58 (m; 1 H, $J = 3.2$ Hz, 9.4 Hz, CHOH), 5.10 (dd; $J = 1.3$ Hz, 9.3 Hz, $\text{CH}=\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.4 (q; CH_3), 25.8 (q; CH_3), [22.7 (d), 28.1 (d), 29.3 (d), 31.8 (t), 32.6 (t), 38.2 (t), 38.8 (t), 39.1 (t), 50.4 (d)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 68.2 (d; CHOH), 127.8 (d; $=\text{CH}$), 135.7 (s, $=\text{C}$).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 7.04$ min; M ($C_{15}H_{24}O$) = 220.29; $m/z = 220, 204, 177, 145, 105, 81, 57, 41, 29$.

Synthese von 1-(1'-Adamantyl)-3-methylbut-2-en-1-ol **12**



Nach AAV2b wurden 80 mg (9.2 mmol, 4 Eq) Lithium-Folie in 10 ml absolutem THF zu einer homogenen Suspension gebracht. Zu dieser Suspension wurden 500 mg (2.3 mmol, 1 Eq) 1-Bromadamantan **9** zusammen mit 280 μ l (2.9 mmol, 1.25 Eq) 3-Methylcrotonaldehyd **10** gelöst in 10 ml absolutem THF über 15 Minuten zugetropft. Nach 30 minutigen Rühren wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und aufgearbeitet. Das Produkt **12** wurde mit Hilfe säulenchromatographischen Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1) in sauberer Form als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 294 mg, 1.33 mmol, 58 %.

DC: $R_F = 0.2$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.4 -1.7 (m; 15 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 1.67 (d; 3 H, $J = 1.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{C=}$), 1.75 (d; 3 H, $J = 1.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3.82 (d; 1 H, $J = 9.4$ Hz, CHOH), 5.25 (dt; $J = 1.4$ Hz, 9.4 Hz, CH=C).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.5 (q; CH_3), 26.1 (q; CH_3), [26.9 (t), 28.3 (d), 37.3 (t), 37.9 (t)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 76.5 (d; CHOH), 123.8 (d; $=\text{CH}$), 136.1 (s, $=\text{C}$).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 7.04$ min; M (C₁₅H₂₄O) = 220.31; m/z = 220, 204, 177, 145, 91, 56, 41, 29.

Synthese von 1-(2-methylprop-1-enyl)-2-Adamantanol **15**



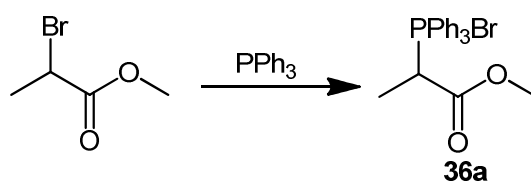
Nach AAV2c wurden 1.5 ml (1.5 mmol, 1 Eq) 1-Bromo-2-methylprop-1-en **13** bei 0 °C in 20 ml absolutiertem THF gelöst. Zu der Mischung wurden in mehreren Portionen 1.7 ml (3.3 mmol, 2.15 Eq) *tert*-BuLi (18 % in *n*-Pentan) zugetropft. Nach 1h Rühren wurde 225 mg (1.5 mmol, 1 Eq) 2-Adamantanon gelöst in 5 ml absolutiertem THF zugegeben, wobei die Lösung farblos wurde. Nach 1.5 h Rühren wurde aufgearbeitet. Das Produkt wurde mit Hilfe säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1) in sauberer Form als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 250 mg, 1.21 mmol, 81 %.

DC: R_F = 0.35 (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.2 – 2.3 (m, 13 H, H_{Adamantyl}), 1.74 (d; 3 H, $J = 1.3$ Hz CH₃), 1.86 (d; 3 H, $J = 1.1$ Hz CH₃), 5.55 (t; 1 H, $J = 1.3$ Hz =CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): *Signifikante Signale:* δ [ppm] = 26.1 (q; C_{H3}), 26.7 (q; C_{H3}), 69.6 (s; C_{OH}), 112.6 (s; =C), 131.8 (d; =CH).

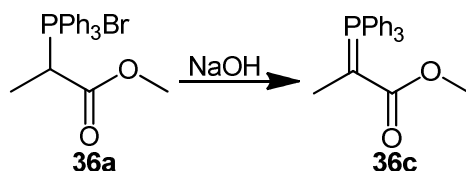
Synthese von 2-Bromo(3-methoxybut-3-en-2-yl)triphenylphosphan 36a

Nach *AAV1a* wurden 3.34 g (20 mmol, 1 Eq) 2-Brommethylpropionat zusammen mit 5.76 g (22 mmol, 1.1 Eq) Triphenylphosphan in 100 ml Toluol gelöst und 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem der Rückstand abfiltriert wurde, konnte das Produkt **36a** als gelblicher Feststoff mit Hilfe von Auskristallisieren aus Dichlormethan erhalten werden.

Ausbeute: 6.95 g, 16.2 mmol, 81 %.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.63 (dd; 3 H, $J = 18.6$ Hz, $J = 7.3$ Hz, CH₃), 3.50 (s; 3 H, OCH₃), 6.86 (m; 1 H, $J = 7.4$ Hz, =CH), 7.56-8.0 (m; 15 H, C_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.0 (q; CH₃), 30.9 (d; PCH), 54.3 (q; OCH₃), 170.7 (s; C=O).

Synthese von 2-Triphenylphosphoranylidene-methylpropionat 35a

Nach *AAV1b* wurden 4.28 g (10 mmol, 1 Eq) des Triphenylphosphoniumsalzes **36a** in 30 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0.8 g (20.5 mmol, 2 Eq) Natriumhydroxid gelöst in 70 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert.

Abschließend wurde aufgearbeitet und das Produkt als ein gelber Feststoff erhalten. **36c** wurde ohne weitere Aufarbeitung für weiterführende Reaktion eingesetzt. Es wurde in E/Z Isomerenmisch erhalten.

Ausbeute: 2.1 g, 6 mmol, 60 %.

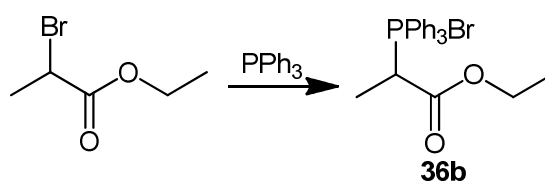
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.65 (s; 3 H, CH₃), 3.14 (bs; 3 H, OCH₃), 7.38-7.72 m; 15 H, H_{Aryl}).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): *Zusätzliche Signale:* δ [ppm] = 1.60 (s; 3 H, CH₃), 3.61 (bs; 3 H, OCH₃), 7.38-7.72 m; 15 H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.1 (q ; CH₃), 48.9 (q ; CH₃).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): *Zusätzliche Signale:* δ [ppm] = 12.3 (q ; CH₃), 50.1 (q ; CH₃).

Synthese von 2-Bromo(3-ethoxybut-3-en-2-yl)triphenylphosphan **36**



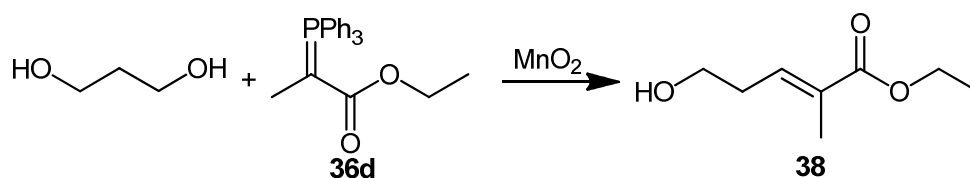
Nach *AAV1a* wurden 3.62 g (20 mmol, 1 Eq) 2-Bromethylpropionat zusammen mit 5.76 g (22 mmol, 1.1 Eq) Triphenylphosphan in 100 ml Toluol gelöst und 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem der Rückstand abfiltriert wurde, konnte das Produkt **36d** als gelblicher Feststoff durch Auskristallisieren aus Dichlormethan erhalten werden.

Ausbeute: 6.56 g, 14.8 mmol, 74 %.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.00 (t; *J* = 7.1 Hz, 3 H, (CH₂)CH₃), 1.67 (dd; *J* = 18.5 Hz, 7.1 Hz, 3 H, (CH)CH₃), 3.91-4.06 (m; 2 H, CH₂), 6.98 (dq; *J* = 14.4 Hz, 6.9 Hz, 1 H, CH), [7.64-7.81 (m), 7.96-8.03 (m)] H_{Aryl}.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.0 (q; CH₃), 13.6 (q; CH₃), 37.0 (d; CH₂), 62.9 (t; OCH₂), [118.2 (s), 130.0 (d), 131.4 (d), 135.0 (d)] C_{Aryl}, 167.9 (s; C=O).

Synthese von 5-Hydroxy-2-methylpent-2-en-ethylenoat **38**



Nach *AAV1d* wurden 3.62 g (10 mmol, 2.4 Eq) des Ylens **36d** und 0.32 g (4.2 mmol, 1 Eq) 1,3-Propandiol in 25 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Mischung wurden 7.3 g (84 mmol, 20 Eq) Mangandioxid gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt säulenchromatisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1 zu 1 : 4). Das Produkt **38** wurde als gelbes Öl in sauberer Form isoliert.

Ausbeute: 0.44 g, 2.79 mmol, 66 %.

DC: R_F = 0.45 (Cyclohexan : Ethylacetat 1 : 4).

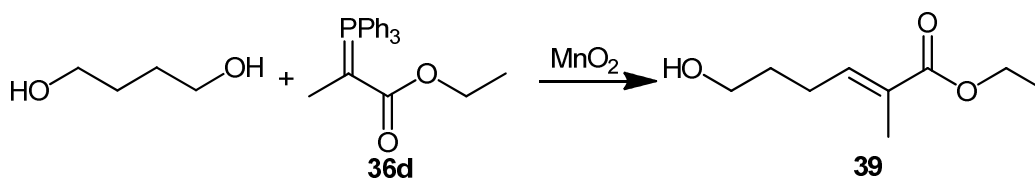
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.28 (t; $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3), 1.84 (s; 3 H, CH_3), 2.44 (q; $J = 6.9$ Hz, 2 H, CH_2), 3.73 (t; $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH_2), 4.17 (q; $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2), 6.76 (td; $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 (q; CH_3), 14.3 (q; CH_3), 32.1 (t, CH_2), 60.6 (t; OCH_2), 61.4 (t; HOCH_2), 130.1 (s; $=\text{C}$), 138.0 (d; $=\text{CH}$), 168.1 (s; $\text{C}=\text{O}$).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 9.32$ min; M ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$) = 158.19: $m/z = 140, 158, 113, 110, 82, 67, 55$.

IR: 3500-3200 (w), 3000-2800 (w), 1707 (s), 1648 (m), 1367 (m), 1274 (s), 1127 (m), 1038 (s), 746 (m).

Synthese von 6-Hydroxy-2-methylhex-2-en-ethylenoat **39**



Nach *AAV1d* wurden 3.62 g (10 mmol, 2.4 Eq) des Ylens **36d** und 0.38 g (4.2 mmol, 1 Eq) 1,4-Butandiol in 25 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Mischung wurden 7.3 g (84 mmol, 20 Eq) Mangandioxid gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt säulenchromatisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1 zu 1 : 4). Das Produkt **39** wurde als gelbes Öl in sauberer Form isoliert.

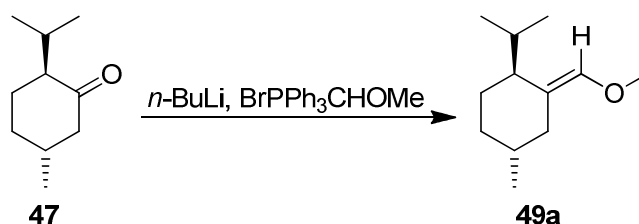
Ausbeute: 0.47 g, 2.69 mmol, 64 %.

DC: $R_F = 0.45$ (Cyclohexan : Ethylacetat 1 : 4).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.26 (t; $J = 5.5$ Hz, 3 H, $\underline{\text{CH}_3}$), 1.74 - 1.64 (m; 2 H, $\underline{\text{CH}_2}$), 1.82 (s; 3 H, $\underline{\text{CH}_3}$), 2.25 (q; $J = 7.4$ Hz, 2 H, $\underline{\text{CH}_2}$), 3.63 (t; $J = 6.4$ Hz, 2 H, $\underline{\text{CH}_2}$), 4.20 – 4.11 (m; 2 H, $\underline{\text{CH}_2}$), 6.74 (td; $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1 H, $=\underline{\text{CH}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.4 (q; $\underline{\text{CH}_3}$), 14.8 (q; $\underline{\text{CH}_3}$), 25.4 (t; $\underline{\text{CH}_2}$), 31.8 (t; $\underline{\text{CH}_2}$), 60.9 (t; $\underline{\text{CH}_2}$), 62.5 (t; $\underline{\text{CH}_2}$), 128.7 (s; $=\underline{\text{C}}$), 141.8 (d; $=\underline{\text{CH}}$), 168.7 (s; $\underline{\text{C=O}}$).

Synthese von (1*S*,4*R*)-1-Isopropyl-2-(methoxymethylen)-4-methylcyclohexan **49a**



Nach AAV1c wurden 7.75 g (20 mmol, 1 Eq) Methoxymethyltriphenylphosphoniumbromid in 80 ml absolutiertem THF gelöst. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml $n\text{-BuLi}$ (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in $n\text{-Pentan}$) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 3.08 g (25 mmol, 1.25 Eq) (-)-Menthon **47** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt **49a** wurde als geruchloses farbloses visköses Öl erhalten. Es wurde eine Mischung der Z- und E-Isomere (46 : 54) des Produkts isoliert.

Ausbeute: 0.77 g, 4.2 mmol, 21 %.

DC: $R_F = 0.6$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.8-2.5 (m; 18 H, $\text{H}_{\text{Menthyl}}$), 3.54 (s; 3 H, CH_3), 5.75 (s; 1 H, $=\text{CH}$).

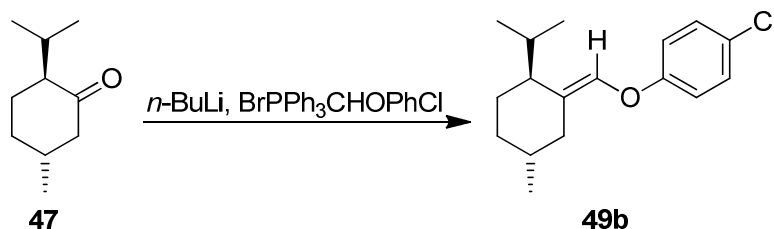
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): *Zusätzliche Signale:* δ [ppm] = 0.8-2.5 (m; 18 H, $\text{H}_{\text{Menthyl}}$), 3.51 (s; 3 H, CH_3), 5.72 (d; $J = 1.7$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [17.9 (q), 20.7 (q), 21.2 (q), 22.5 (t), 25,8 (d), 27.5 (t), 28.8 (d), 33.5 (t), 41.0 (d)] $\text{C}_{\text{Menthyl}}$, 59.1 (q, OCH_3), 117.5 (s; $=\text{C}$), 140.8 (d; $=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): *Zusätzliche Signale:* δ [ppm] = [19.6 (q), 20.5 (q), 22.1 (q), 26.4 (d), 26,6 (t), 31.5 (d), 31.9 (t), 32.1 (t), 46,3 (d)] $\text{C}_{\text{Menthyl}}$, 59.3 (q, OCH_3), 119.4 (s; $=\text{C}$), 140.1 (d; $=\text{CH}$).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 5.62, 5.73$ min; M ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$) = 182.30; $m/z = 182, 151, 139, 107, 79, 55$.

Synthese von 1-Chloro-4-(((2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden)methoxy)benzol **49b**



Nach *AAV1c* wurden 7.75 g (20 mmol, 1 Eq) *p*-Chlorphenoxyethyltriphenylphosphoniumbromid in 80 ml absolutiertem THF gelöst. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml *n*-BuLi (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in *n*-Pentan) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu

dieser Reaktionsmischung wurden 3.08 g (25 mmol, 1.25 Eq) (-)-Menthon **47** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt **49b** wurde als geruchloses farbloses visköses Öl erhalten. Es wurde eine Mischung der E- und Z-Isomere (81 : 19) des Produkts isoliert.

Ausbeute: 4.02 g, 14.4 mmol, 72 %.

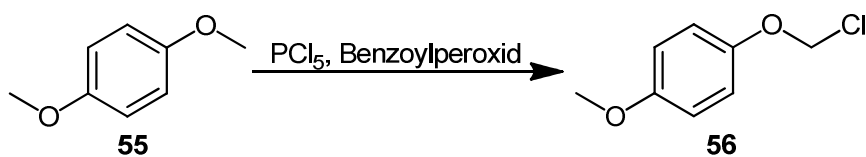
DC: $R_F = 0.7$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.8-2.6 (m; 18 H, $\text{H}_{\text{Menthyl}}$), 6.15 (d; $J = 1$ Hz, 1 H, =CH), [6.89-6.96 (m; 2 H), 7.22-7.30 (m; 2 H)] H_{Aryl} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): *Zusätzliche Signale:* δ [ppm] = 0.8-2.6 (m; 18 H, $\text{H}_{\text{Menthyl}}$), 6.15 (d; $J = 1.9$ Hz, 1 H, =CH), [6.89-6.96 (m; 2 H), 7.22-7.30 (m; 2 H)] H_{Aryl} .

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [19.7 (q), 20.5 (q), 22.1 (q), 26.5 (d), 26.6 (t), 31.7 (d), 31.8 (t), 32.0 (t), 46.6 (d)] $\text{C}_{\text{Menthyl}}$, 126.6 (s; =C), 133.6 (d; =CH), [117.1 (d), 127.4 (s), 129.4 (d), 156.7 (s)] C_{Aryl} .

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 9,45$ min; M ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClO}$) = 278.82; $m/z = 278, 237, 235, 200, 141, 128, 107, 91, 79, 55, 41$.

Synthese von 1-Chlormethoxy-4-methoxybenzol 56

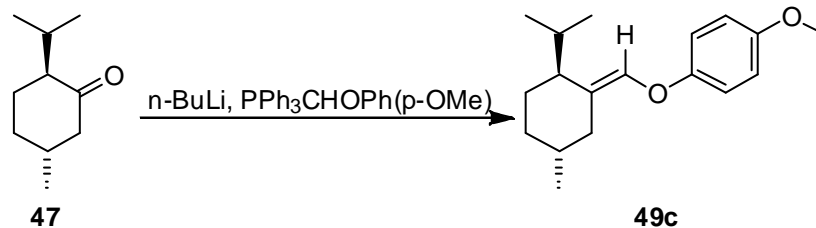
6.9 g (50 mmol, 1 Eq) 1,4-Dimethoxybenzol wurden in 60 ml CCl_4 gelöst. Dazu wurden 9.45 g (50 mmol) PCl_5 und 0.5 g (2 mmol, 0.04 Eq) Benzoylperoxid gegeben. Nach 5 Stunden Erhitzen zum Rückfluss (100 °C) wurde die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt. Abschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgetrennt (Ethylacetat). Das Produkt wurde in Form einer braunen Flüssigkeit erhalten. Das Produkt konnte nicht ganz rein isoliert werden.

Ausbeute: 6.56 g, 38 mmol, 76 %.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.80 (s; 3 H, CH_3), 5.87 (s; 2 H, OCH_2Br), 6.85-7.12 (m; 4 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.6 (q; CH_3), 78.7 (t; CH_2Br), [114.7 (d) 117.6 (d), 149.6 (s), 155.8 (s)] C_{Aryl} .

GC-MS: (500-30M): τ_{R} = 6.12 min; $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2$, $M = 172.61$; $m/z = 172, 137, 123, 95, 91, 77, 62, 51$.

Synthese von (((2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexylidene)methoxy)-4-methoxybenzol 49c

Nach AAV1c wurden 4.35 g (10 mmol, 1 Eq) 4-(Methoxyphenoxy)-methyltriphenylphosphoniumchlorid **54a** in 40 ml absolutiertem THF gelöst. Dazu wurden bei 0 °C langsam 6.3 ml *n*-BuLi (10 mmol, 1 Eq, 1.6 molar in *n*-Pentan) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 1.52 g (12.5 mmol, 1.25 Eq) (-)-Menthon **47** gelöst in 10 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt **49c** wurde als geruchloses farbloses visköses Öl erhalten. Es wurde eine Mischung der E- und Z-Isomere (79 : 21) des Produkts isoliert.

Ausbeute: 1.84 g, 6.7 mmol, 67 %.

DC: $R_F = 0.55$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

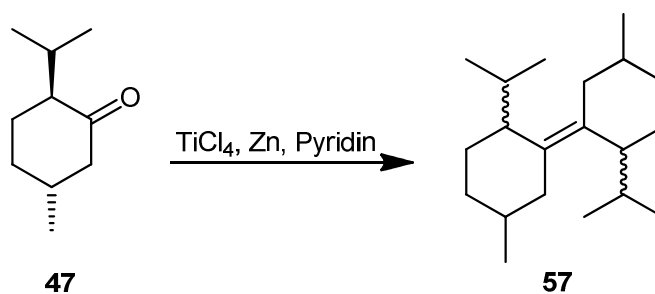
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.7-2.5 (m; 18 H, H_{Menthyl}), 6.04 (s; 1 H, =CH), 6.70-6.88 (m; 4 H), H_{Aryl}.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): *Zusätzliche Signale:* δ [ppm] = 0.7-2.5 (m; 15 H, H_{Menthyl}), 6.01 (s; $J = 1,6$ Hz, 1 H, =CH), 6.70-6.88 (m; 4 H), H_{Aryl}.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = [19.6 (q), 20.6 (q), 22.1 (q), 26.5 (d), 26.6 (t), 31.7 (d), 32.0 (t), 32.0 (t), 46.5 (d)] C_{Aryl}, 55.6 (q; OCH₃), 125.3 (s; =C), 133.8 (d; =CH), [114.5 (d), 116.8 (d), 152.2 (s), 154,6 (s)] C_{Aryl}.

GC-MS: (500-30M): τ_R = τ_R = 9.33 min; C₁₈H₂₆O₂, M = 274.40; m/z = 274, 231, 123, 109, 95, 91, 77, 62, 53.

Synthese von 2,2'-Diisopropyl-5,5'-dimethyl-1,1'-bicyclohexylen 57



Unter inerten Bedingungen wurden 1.17 ml (10.7 mmol, 1.07 Eq) Titanium(IV)Chlorid langsam bei 0 °C in 30 ml absolutiertes THF gegeben, wobei eine Gelbfärbung zu beobachten war. Zu dieser Lösung wurden unter starkem Rühren 1.43 g (21.86 mmol, 2.2 Eq) Zinkpulver in kleinen Portionen gegeben. Zu dieser schwarzen Reaktionsmischung wurden 0.71 ml (8.8 mmol, 0.88 Eq) Pyridin gefolgt von 1.73 ml (10 mmol, 1 Eq) (-)-Menthon gelöst in 3 ml THF gegeben und für 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, folgte eine Zugabe von 22 ml einer 10 %igen Natriumcarbonat-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Die Produktmischung der Isomere **57** wurde in Form eines farblosen, viskosen und geruchsfreien Öls erhalten.

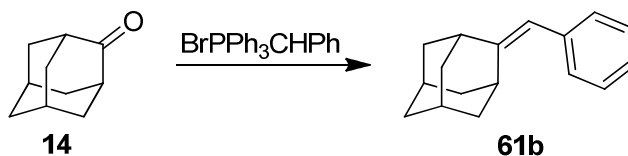
Ausbeute: 0.69 g, 2.5 mmol, 51 %.

DC: $R_F = 0.7$ (Cyclohexan).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.14-0.58 (m; 18 H, 6* CH_3), 2.81-1.17 (m; 18 H, CH und CH_2).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 12.19, 12.29, 12.65, 12.71, 12.74$ min; $\text{C}_{20}\text{H}_{36}$; $M = 276.50$; $m/z = 276, 233, 177, 163, 137, 123, 109, 95, 81, 68, 55$.

Synthese von 2-Benzylidenadamantan 61b



Nach *AAV1c* wurden 7.78 g (20 mmol, 1 Eq) Benzyltriphenylphosphoniumchlorid in 80 ml absolutiertem THF gegeben. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml *n*-BuLi (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in *n*-Pentan) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 3.75 g (25 mmol, 1.25 Eq) 2-Adamantanon **14** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zugegeben. Nach 12 Stunden Erhitzen zum Reflux wurde aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Das Produkt **61b** wurde als farbloses visköses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.72 g, 3,2 mmol, 16 %.

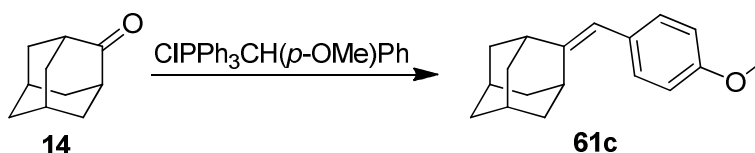
DC: $R_F = 0.65$ (Cyclohexan).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [1.89-2.11 (m; 12 H), 2.54-2.60 (bs; 1 H), 3.20-3.27 (bs; 1 H) $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 6.26 (s; 1 H, = $\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.20-7.45 (m; 5 H) H_{Aryl} .

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [28.5 (d), 32.3 (d), 37.3 (t), 39+.1 (t), 40.0 (t), 41.1 (d)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 117.1 (d; = $\underline{\text{C}}\text{H}$), [125.7 (d), 128.1 (d), 128.8 (d), 138.5 (s)] C_{Aryl} , 151.5 (s; = $\underline{\text{C}}$).

GC-MS: (500-30M): τ_{R} = 9.44 min; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}$; M = 224.34; m/z = 224, 181, 167, 152, 141, 128, 115, 91.

Synthese von 2-(4-Methoxybenzyliden)adamantan 61c



Nach AAV1c wurden 8.38 g (20 mmol, 1 Eq) *p*-Methoxyphenylphosphoniumchlorid in 80 ml absolutiertem THF gegeben. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml *n*-BuLi (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in *n*-Pentan) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 3.75 g (25 mmol, 1.25 Eq) 2-Adamantanon **14** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 12 Stunden Erhitzen zum Reflux wurde aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt **61c** wurde als farbloses visköses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.93 g, 9.4 mmol, 47 %.

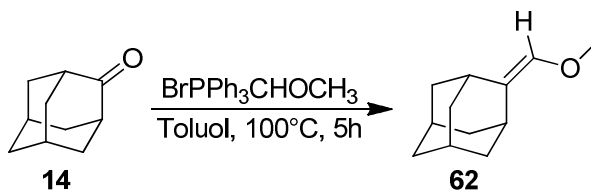
DC: R_{F} = 0.4 (Cyclohexan: Ethylacetat 9 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = [1.83-2.09 (m; 12 H), 2.50-2.55 (bs; 1 H), 3.16-3.21 (bs; 1 H) C_{Adamantyl}, 3.84 (s; 3 H, CH₃), 6.18 (s; 1 H, =CH), [6.86-6.92 (m; 2 H), 7.15-7.20 (m; 2 H) H_{Aryl}].

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = [28.5 (d), 32.3 (d), 37.3 (t), 39.1 (t), 40.0 (t), 41.0 (d)] C_{Adamantyl}, 55.2 (q; OCH₃) 116.5 (d; =CH), [113.5 (d), 129.8 (d), 131.0 (s), 157.6 (s)] C_{Aryl}, 150.3 (s; =C).

GC-MS: (500-30M): τ_R = 14.37 min; C₁₈H₂₂O; M = 254.37; m/z = 254, 239, 211, 197, 159, 121, 91.

Synthese von 2-Methoxymethylenadamantan **62**



Nach AAV1c wurden 6.86 g (20 mmol, 1 Eq) Methoxymethyltriphenylphosphoniumbromid in 80 ml absolutiertem Toluol gegeben. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml *n*-BuLi (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in *n*-Pentan) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 3.75 g (25 mmol, 1.25 Eq) 2-Adamantanon **14** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 5 Stunden Erhitzen zum Reflux wurde aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Das Produkt **62** wurde als farbloses visköses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.21 g, 12.4 mmol, 62 %.

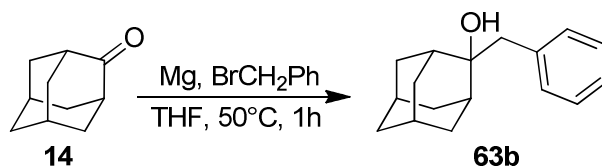
DC: R_F = 0.6 (Cyclohexan).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [1.70-2.01 (m; 12 H), 2.20-2.26 (bs; 1 H), 2.95-3.01 (bs; 1 H) $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 3.53 (q; 3 H, CH_3) 5.77 (s; 1 H, $=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [28.8 (d), 29.1 (d), 34.0 (d), 33.4 (t), 38.4 (t), 39.9 (t)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 59.3 (q; OCH_3), 126.8 (s; $=\text{C}$), 134.8 (d; $=\text{CH}$).

GC-MS: (500-30M): $\tau_{\text{R}} = 6.94$ min; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}$; $M = 178.27$; $m/z = 178, 163, 131, 121, 105, 91, 77$.

Synthese von 2-Benzyl-2-ol-adamantan 63b



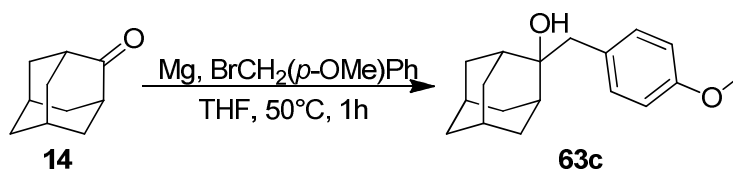
Nach AAV2a wurden zu 5 ml absolutiertem Diethylether 0.6 g (25 mmol, 1.25 Eq) Magnesiumspäne gegeben. Zu dieser Suspension wurden 3.04 g (24 mmol, 1.2 Eq) Benzylbromid gelöst in 15 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach dem Beenden der Zugabe von Benzylbromid wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und weitere 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 3 g (20 mmol, 1 Eq) 2-Adamantanon **14** gelöst in 15 ml absolutiertem THF portionsweise zugesetzt und weitere 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wurde aufgearbeitet und das Produkt **63b** ohne weitere Auftrennung der Kondensationsreaktion unterzogen.

Ausbeute: 4.15 g, 17.8 mmol, 89 % (GC-MS-Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.39-2.26 (m; 14 H, $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$) 2.96 (t; 2 H, CH_2), 7.17-7.41 (m; 5 H, H_{Aryl}).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 13.94$; $C_{17}H_{22}O$; $M = 242.36$; $m/z = 224, 167, 151, 133, 107, 91, 77$.

Synthese von 2-*para*-Methoxybenzyl-2-ol-adamantan **63c**



Nach AAV2a wurden zu 5 ml absolutiertem Diethylether 0.6 g (25 mmol, 1.25 Eq) Magnesiumspäne gegeben. Zu dieser Suspension wurden 3.76 g (24 mmol, 1.2 Eq) *para*-Methoxybenzylbromid gelöst in 15 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach dem Beenden der Zugabe von *para*-Methoxybenzylbromid wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und weitere 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 3 g (20 mmol, 1 Eq) 2-Adamantanon **14** gelöst in 15 ml absolutiertem THF portionsweise zugesetzt und weitere 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wurde aufgearbeitet und das Produkt **63c** ohne weitere Auftrennung der Kondensationsreaktion unterzogen.

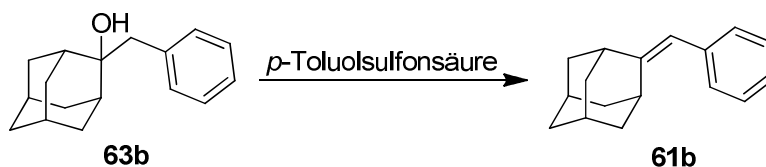
Ausbeute: 4.79 g, 17.6 mmol, 88 % (GC-MS-Ausbeute).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.20-2.25 (m; 14 H, C_{Adamantyl}) 2.86 (t; 2 H, CH₂), 3.80 (q; 3 H, CH₃) 6.80-7.20 (m; 4 H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = [27.3 (d), 33.0 (t), 34.7 (t), 36.8 (d)] C_{Adamantyl}, 55.2 (q; OCH₃), 74.5 (t; CH₂OH) [113.7 (d), 129.2 (s), 131.5 (d), 158.3 (s)] C_{Aryl}.

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 15.19$ min; $C_{18}H_{24}O_2$; $M = 272.38$; $m/z = 254, 197, 151, 122, 107, 91, 79, 67$.

Synthese von 2-Benzylidenadamantan 61b

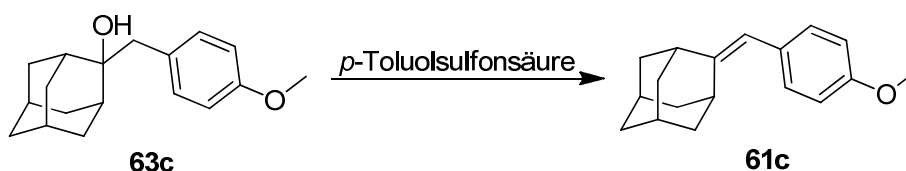


Nach AAV2d wurden 2.42 (10 mmol, 1 Eq) **63b** in 100 ml trockenem Toluol gelöst und zu dieser Mischung 0.18 g (1 mmol, 0.1 Eq) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde aufgearbeitet und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Das Produkt **61b** wurde in Form einer farblosen öligen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.02 g, 9 mmol, 90 %.

Analytik: siehe Seite 130.

Synthese von 2-Benzylidenadamantan 61c

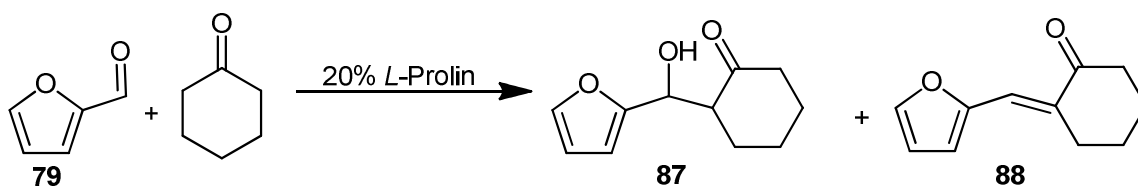


Nach AAV2d wurden 2.72 g (10 mmol, 1 Eq) **63c** in 100 ml trockenem Toluol gelöst und zu dieser Mischung 0.18 g (1 mmol, 0.1 Eq) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde aufgearbeitet und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Das Produkt **61c** wurde in Form einer farblosen öligen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.34 g, 9.2 mmol, 92 %.

Analytik: siehe Seite 131.

Synthese von 2-(Furan-2-yl(hydroxy)methyl)cyclohexanon **87 und 2-(Furan-2-yl(methylen))cyclohexanon **88****



Zu einer Lösung von 230 mg (2 mmol, 0.2 Eq) *L*-Prolin und 960 mg (10 mmol, 1 Eq) Furfural **79** in 30 ml Dimethylsulfoxid wurden 4.91 g Cyclohexanon gegeben und die Reaktionsmischung für 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 100 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung zugesetzt und die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether : Ethylacetat 9 : 1) führte zum Hauptprodukt **87** als farbloses Öl sowie zum Nebenprodukt **88** als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute von 87: 835 mg, 4.3 mmol, 43 %.

DC: $R_F = 0,35$ (Petrolether : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.2-3.0 (5xm; 8 H, $\text{H}_{\text{Cyclohexanyl}}$), 3.90 (d; $J = 3.9$ Hz, OH , 1H), 4.83 (dd; $J = 3.9, 8.5$ Hz, HCOH , 1 H), [6.29 (d; $J = 3.3$ Hz, 1 H), 6.33 (dd; $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.39 (d; $J = 1.8$ Hz, 1 H)] H_{Furyl} .

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [25.1 (t), 28.2 (t), 31.0 (t), 43.0 (t), 55.3 (d)] $\text{C}_{\text{Cyclohexanyl}}$, 77.7 (d; CHOH), [103.4 (d), 110.5 (d), 142.7 (d), 154.0 (s)] C_{Furyl} , 215.4 (s; C=O).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 22,57$ min; $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$; $M = 194.23$; $m/z = 176, 98, 96, 95, 69, 55$.

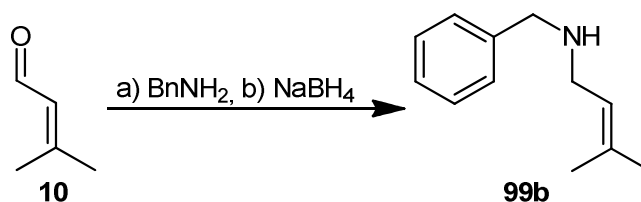
Ausbeute von 88: 320 mg, 1,8 mmol, 18 %.

DC: $R_F = 0,8$ (Petrolether : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,6-2,9 (5xm; 8 H, $\text{C}_{\text{Cyclohexanyl}}$), 6.46 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_{\text{Furyl}}$), 6,59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_{\text{Furyl}}$), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_{\text{Furyl}}$), 7.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [23.3 (t), 23.6 (t), 28.8 (t), 40.3 (t)] $\text{C}_{\text{Cyclohexanyl}}$, [112.7 (d), 116.4 (d), 132.9 (s), 144.9 (s)] C_{Furyl} , 123.3 (d; $=\text{CH}$), 152.7 (s; $=\text{C}$), 200.7 (s; C=O).

GC-MS: (500-30M): $\tau = 24,08$ min; $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$; $M = 176.21$; $m/z = 176, 148, 103, 120, 107, 91, 77, 65$.

Synthese von *N*-Benzyl-3-methylbut-2-en-1-amin 99b

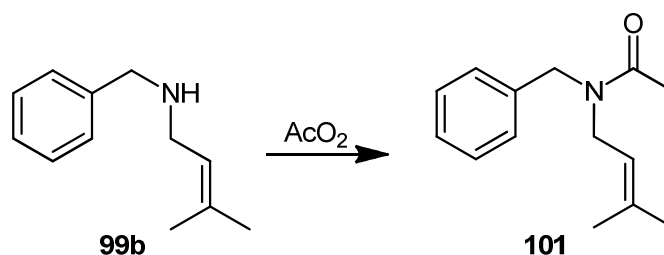
Nach *AAV8b* wurden 1.64 ml (15 mmol, 1 Eq) Benzylamin unter Argon-Atmosphäre in 30 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 4.5 g des im Vakuum getrockneten Molekularsieb (4 Å) und 1.45 ml (15 mmol, 1 Eq) **10** gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Reaktionsgemisch in 30 ml trockenem Methanol aufgenommen. Zu dieser Mischung wurden bei 0 °C 0.68 g (18 mmol, 1,2 Eq) Natriumborhydrid portionsweise gegeben. Nach dem Entfernen des Kältebads wurde weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet. Das Produkt **99b** wurde mit Hilfe säulenchromatographischer Aufreinigung in reiner Form als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.27 g (13 mmol, 86 %).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.63 (s; 3 H, CH₃), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 3.42 (t; *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH₂), 3.79 (d; *J* = 5.9 Hz, 2 H, BnCH₂), 5.31 (t; *J* = 6.8 Hz, 1 H, =CH), 7.23-7.34 (m, 5H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 18.0 (q; CH₃), 25.8 (q; CH₃), 46.8 (t; CH₂), 53.6 (t; BnCH₂), 123.1 (d; =CH), 134.4 (s, =C) [126.9 (d), 128.4 (d), 140.6 (s)] C_{Aryl}.

GC-MS: (500-30M): τ_R = 10.46 min; C₁₂H₁₇N, M = 175.27; m/z = 175, 160, 132, 106, 91, 65.

Synthese von *N*-Benzyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)acetamid 101

Nach AAV7b wurden 1 g (5.7 mmol, 1 Eq) **99b** in 12 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei 0 °C portionsweise 615 ml (6 mmol, 1.05 Eq) von Essigsäureanhydrid gegeben. Anschließend wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan : Ethanol 10 : 1). Das Produkt wurde als gelbes Öl in reiner Form isoliert. Es wurde ein Isomerengemisch (E/Z-Isomere der Amidgruppe) in einem Verhältnis von 60 zu 40 beobachtet.

Ausbeute: 741 mg (3.4 mmol, 60 %).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.55 (s; 3 H, CH₃), 1.72 (s; 3 H, CH₃), 2.13 (s; 3 H, CH₃), 4.00 (d, J = 7 Hz, 2 H, CH₂), 4.57 (s; 2 H, BnCH₂), 5.18 (t; J = 6.5 Hz, 1 H, =CH), 7.17-7.39 (m; 5H, H_{Aryl}).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) Zusätzliche Signale δ = 1.59 (s; 3 H, CH₃), 1.74 (s; 3 H, CH₃), 2.18 (s; 3 H, CH₃), 3.78 (d; J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂), 4.48 (s; 2 H, BnCH₂), 5.10 (t; J = 6.5 Hz, 1 H, =CH), 7.17-7.39 (m; 5 H, H_{Aryl}).

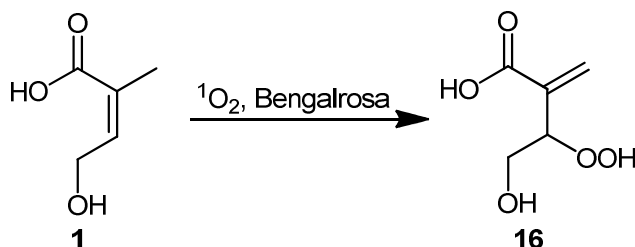
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 17.8 (q; C_{H3}), 21.7 (q; C_{H3}), 25.7 (q; C_{H3}), 42.7 (t; C_{H2}), 50.9 (t; BnCH₂), 119.7 (d; =C_H), 136.4 (s; C=), [126.4 (d), 127.2 (d), 128.2 (d), 137.0 (s)] C_{Aryl}, 170.6 (s; C=O).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) Zusätzliche Signale $\delta = 17.9$ (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.8 (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.7 (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 45.7 (t; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 47.9 (t; $\text{Bn}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 119.7 (d; $=\underline{\text{C}}\text{H}$), 136.0 (s; $=\underline{\text{C}}$), [127.5 (d), 128.5 (d), 128.9 (d), 137.8 (s)] C_{Aryl} , 170.7 (s; $\text{O}=\underline{\text{C}}$).

GC-MS: (500-30M): $\tau_{\text{R}} = 12.47$ min; $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$, $M = 217.31$; $m/z = 217, 148, 146, 106, 92, 84, 65$.

5.4 Photooxygenierungen

Synthese von 3-Hydroperoxy-4-hydroxy-2-methylenbutansäure **16**



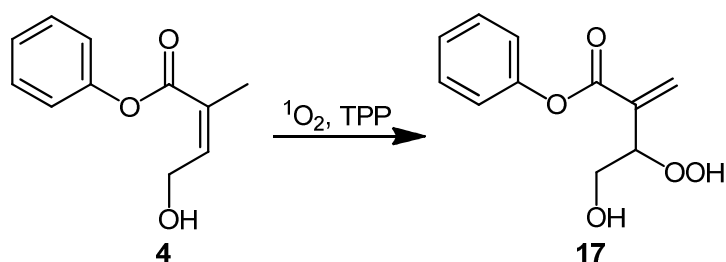
Nach AAV5 wurden 116 mg (1 mmol, 1 Eq) 4-Hydroxytiglinsäure **1** in 1 bis 2 ml deuterierten Methanol gelöst und mit 0.1-0.2 mg Bengalrosa versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 48-72 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95 %iger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **16** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten.

Ausbeute: 140 mg (0.95 mmol, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.56 (dd; J = 12.2, 6.9 Hz, 1 H, CH_2OH), 3.76 (dd; J = 12.4, 3.2 Hz, 1 H, CH_2OH), 4.87 (dd; J = 6.8, 3.2 Hz, 1 H, CHOOH), 5.98 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.44 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 61.9 (t; COH), 84.3 (d; COOH), 126.8 (t; CH_2), 137.1 (s; $=\text{C}$), 167.7 (s; C=O).

Synthese von 3-Hydroperoxy-4-hydroxy-2-methylenbutansäurephenylester **17**

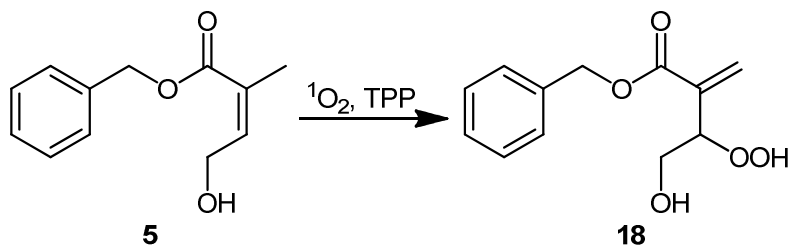


Nach AAV5 wurden 13.4 mg (0.07 mmol, 1 Eq) **4** in 1 bis 2 ml deuterierten Chloroform gelöst und mit 0.2-0.3 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 12 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95 %iger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **17** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten.

Ausbeute: 15.3 mg (0.95 mmol, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.79 (dd; J = 12.6 Hz, 7.2 Hz, 1 H, CH_2OH), 3.79 (dd; J = 12.6 Hz, 2.7 Hz, 1 H, CH_2OH), 4.00 (dd; J = 6.3 Hz, 2.6 Hz, 1 H, CH_2OOH), 5.14 (dd; J = 6.6 Hz, 2.8 Hz, 1 H, CHOOH), 6.20 (s; 1 H, = CH_2), 6.73 (s; 1 H, = CH_2), 7.10-7.47 (m; 5 H, H_{Aryl}).

Synthese von 3-Hydroperoxy-4-hydroxy-2-methylenbutansäurebenzylester **18**



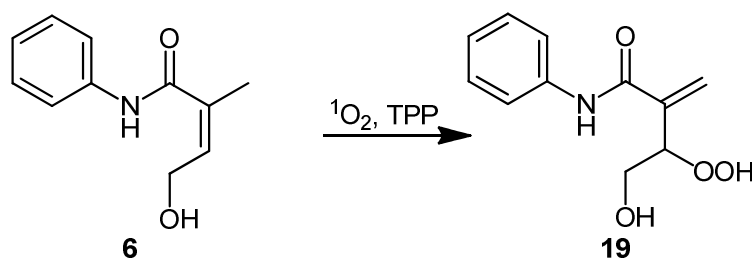
Nach AAV5 wurden 50 mg (0.24 mmol, 1 Eq) **5** in 1 bis 2 ml deuteriertem Chloroform gelöst und mit 0.2-0.3 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 36 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95 %iger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **18** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten.

Ausbeute: 55 mg (0.95 mmol, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.71 (dd; J = 12.4 Hz, 7.0 Hz, 1 H, CH_2OH), 3.91 (dd; J = 12.4 Hz, 2.9 Hz, 1 H, CH_2OH), 5.07 (dd; J = 6.9 Hz, 2.4 Hz, 1 H, CHOH), 5.24 (s; 2 H, PhCH_2), 6.01 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.52 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 7.30-7.44 (m; 5 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 63.1 (t; CH_2OH), 67.0 (t; PhCH_2), 84.4 (d; CHOH), 127.4 (t; $=\text{CH}_2$) [128.2 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 135.5 (s)] C_{Aryl} , 135.9 (q; $=\text{C}$), 165.6 (s; $\text{C}=\text{O}$).

Synthese von 3-Hydroperoxy-4-hydroxy-2-methylen-*N*-phenylbutanamid **19**



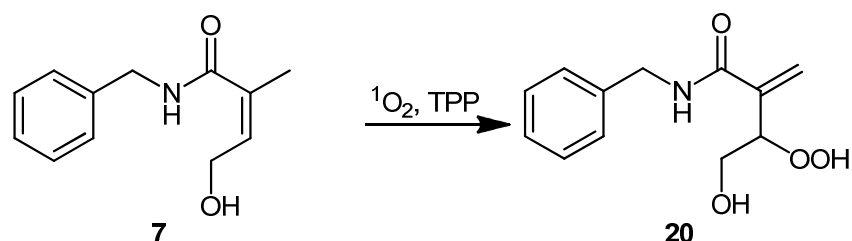
Nach AAV5 wurden 57 mg (0.25 mmol, 1 Eq) **6** in 1 bis 2 ml deuteriertem Chloroform gelöst und mit 0.2-0.3 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 80 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95 %iger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck

entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **19** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten.

Ausbeute: 22 mg (0.1 mmol, 40 %) (NMR Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) *Relevante Signale:* $\delta = 3.84$ (m; 2 H, CH_2), 4.82 (t; $J = 4.5$ Hz, 1 H, CHOOH), 5.63 (s; 1H, $=\text{CH}_2$), 5.94(s; 1H, $=\text{CH}_2$).

Synthese von 3-Hydroperoxy-4-hydroxy-2-methylen-*N*-benzylbutanamid **20**



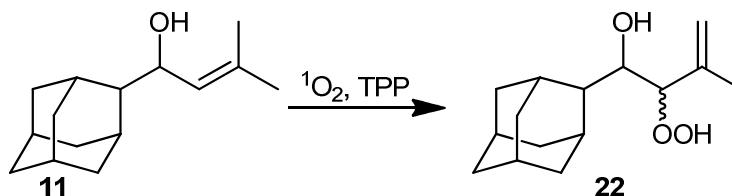
Nach AAV5 wurden 126 mg (0.61 mmol, 1 Eq) **7** in 1 bis 2 ml deuteriertem Chloroform gelöst und mit 0.2-0.3 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 32 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95 %iger Umsatz zu 58 % Hydroxyhydroperoxid **20** festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **20** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten.

Ausbeute: 83 mg (0.35 mmol, 58 %) (NMR-Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.55$ (dd; $J = 10.2, 5.2$ Hz, 2 H, CH_2OH), 4.33 (s; 2 H, CH_2), 4.69-4.78 (m; 1H, CHOOH), 5.44 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.72 (s; 1H, $=\text{CH}_2$), 7.05-7.28 (m; 5 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 43.4$ (t; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 59.0 (t; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 72.9 (d; $\underline{\text{C}}\text{HOOH}$), 121.2 (t; $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 143.4 (s; $=\underline{\text{C}}$), [127.4 (d), 128.6 (d), 138.0 (s), 168.3 (s)] C_{Aryl} .

Synthese von 1-(Adamantan-2-yl)-2-hydroperoxy-methylbut-3-en-1-ol **22**



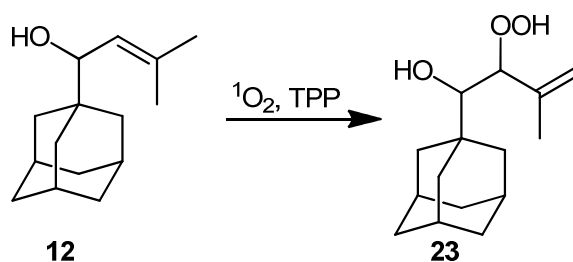
Nach AAV5 wurden 440 mg (2 mmol, 1 Eq) **11** in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 0.5-1 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 8 Stunden unterzogen. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **22** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten. Es wurde ein *syn/anti* Stereoisomerenverhältnis von 6/1 festgestellt.

Ausbeute: 480 mg (1.9 mmol, 95 %).

Syn: $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.72$ (m; 3 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.68–1.96 (m; 15 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 3.92 (dd; 1 H, $J = 2.9$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{OH}$), 4.39 (d; 1 H, $J = 2.7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{OOH}$), 5.11 (m; 1 H, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.14 (m; 1 H, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 9.08 (s; 1 H, $\text{COOH}\underline{\text{H}}$).

Anti: $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) *Zusätzliche Signale (anti)*: 4.32 (dd; 1 H, $J = 3.1$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{OH}$), 5.06 (m; 1 H, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 19.7$ (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), [27.6 (d), 27.8 (d), 27.9 (d), 29.2 (d), 31.6 (t), 32.2 (t), 37.7 (t), 38.0 (t), 38.7 (t), 38.8 (t), 45.9 (d)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 71.1 (d; $\underline{\text{C}}\text{HOH}$), 87.4 (d; $\underline{\text{C}}\text{HOOH}$), 113.3 (t; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$), 142.5 (s; $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

Synthese von 1-(Adamantan-1-yl)-2-hydroperoxy-methylbut-3-en-1-ol **23**

Nach AAV5 wurden 440 mg (2 mmol, 1 Eq) **12** in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 0.5-1 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 8 Stunden unterzogen. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **23** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten. Es wurde ein *syn/anti* Stereoisomerenverhältnis von 5/1 festgestellt.

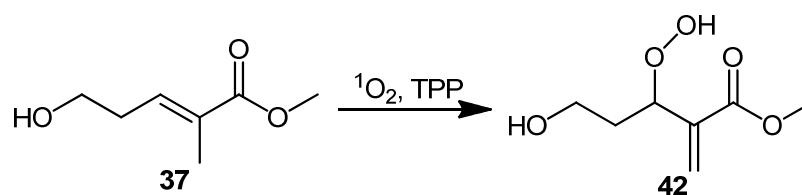
Ausbeute: 480 mg (1.9 mmol, 95 %)

Syn: $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.64 (m; 3 H, CH_3), 1.56–1.84 (m; 15 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 3.16 (d, 1 H, J = 3.6 Hz CHOH); 4.50 (d; 1 H, J = 3.7 Hz, CHOOH), 5.11 (m; 1 H, J = 1.3 Hz, $=\text{CH}_2$), 5.14 (t; 1 H, J = 1.3 Hz $\text{CH}_2=\text{C}$), 8.48 (s; 1 H, COOH).

Anti: $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) *Zusätzliche Signale (anti)*: δ = 3.04 (d; 1 H, J = 3.0 Hz, CHOH), 5.18 (m; 1 H, $=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 19.4 (q; $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), [28.3 (d), 37.0 (t), 38.3 (t)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 79.2 (d; CHOH), 86.8 (d; CHOOH), 114.2 (t; $=\text{CH}_2$), 143.1 (s; $=\text{C}$).

Synthese von 3-Hydroperoxy-5-hydroxy-2-methylenpentansäuremethylester **42**

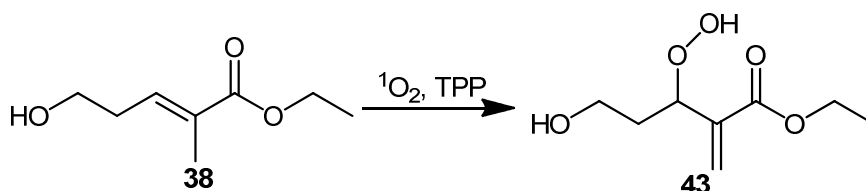


Nach AAV5 wurden 23 mg (0.16 mmol, 1 Eq) Michael ester **37** in 1 bis 2 ml deuteriertem Chloroform gelöst und mit 0.2-0.3 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 48 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 92 %iger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **42** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten.

Ausbeute: 15 mg (0.085 mmol, 53 %).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.57 (m; J = 6.6 Hz, 2 H, CH_2), 3.42-3.54 (m; 2 H, CH_2), 3.81 (s; 3 H, OCH_3), 4.14 (q; J = 7.2 Hz, 2 H, CH_2), 5.05 (t; J = 6.6 Hz, 1 H, CHOOH), 6.00 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.43 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 8.61 (bs; 1 H, OOH).

Synthese von 3-Hydroperoxy-5-hydroxy-2-methylenpentansäureethylester **43**



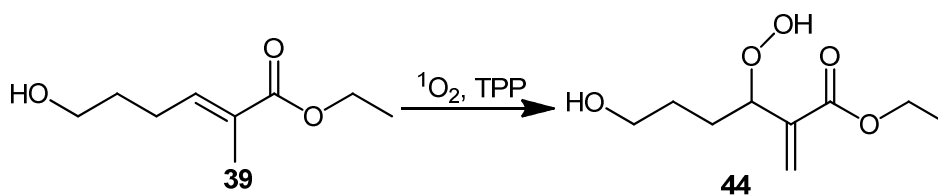
Nach AAV5 wurden 158 mg (1 mmol, 1 Eq) Michael ester **38** in 1 bis 2 ml deuteriertem Chloroform gelöst und mit 0.2-0.3 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 20 Stunden unterzogen. Nachdem laut

$^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95 %iger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **43** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten.

Ausbeute: 175 mg (0.95 mmol, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.02 (t; J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 1.59 (dd; J = 14.6, Hz, 5.6 Hz, 2 H, CH_2), 3.43-3.52 (m; 2 H, CH_2), 3.93 (dd; J = 14.2 Hz, 7.0 Hz, 2 H, CH_2), 4.69 (dd; J = 8.1 Hz, 4.6 Hz, 1 H, CHOOH), 5.70 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.11 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 10.30 (bs; 1 H, OOH).

Synthese von 3-Hydroperoxy-6-hydroxy-2-methylenhexansäureethylester **44**



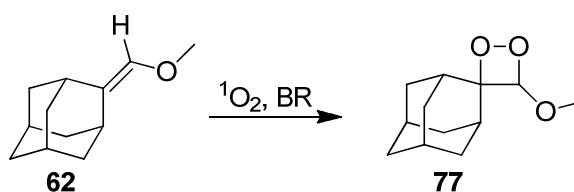
Nach AAV5 wurden 342 mg (2 mmol, 1 Eq) Michael ester **39** in 1 bis 2 ml deuteriertem Chloroform gelöst und mit 0.2-0.3 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 54 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95 %iger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung für die anschließende Peroxyacetalisierung eingesetzt. Das Produkt **44** wurde in Form eines Öls mit der Farbe des Sensibilisators erhalten.

Ausbeute: 325 mg (1.60 mmol, 80 %)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.22 (m; J = 7.3 Hz, 3 H, CH_3), 1.60 (m; 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.57 (m; 2 H, CH_2), 4.14 (m; ; J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2), 4.76 (m; 1 H, CHOOH), 5.87 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.30 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 10,5 (bs; 1 H, OOH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 14.0 (q; CH_3), 28.3 (t; CH_2), 29.1 (t; CH_2), 61.0 (t; OCH_2), 62.2 (t; OCH_2), 82.2 (d; CHOOH), 126.1 (t; $=\text{CH}_2$), 139.6 (s; $=\text{C}$), 166.4 (s; $\text{C}=\text{O}$).

Synthese von 4'-Methoxyspiro[adamantan-2,3'-[1,2]dioxetan] **77**

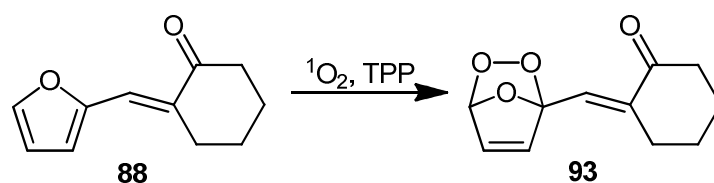


Nach AAV5 wurden 120 mg (0.67 mmol, 1 Eq) **62** in 1 bis 2 ml deuteriertem Methanol gelöst und mit 0.1-0.2 mg Bengalrosa versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung bei 0 °C über 1.5 Stunden unterzogen. Es wurde ein 95 %iger Umsatz zum 1,2-Dioxetan **77** ohne weitere Nebenprodukte festgestellt. Das Produkt zerfällt in lösungsmittelfreier Form, oder beim Erhitzen zu 2-Adamantanon und Ameisensäuremethylester.

Ausbeute: 0.64 mmol, 95 % (NMR-Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.4-2.15 (m; 12 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 2.59 (bs; 1 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 2.72 (bs; 1 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 3.50 (s; 3 H, OCH_3), 5,44 (s; $\text{OO}(\text{OMe})\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = [26.1 (d), 26.4 (d), 30.6 (t), 31.4 (d), 31.8 (t), 33.5 (t), 34.9 (t), 35.5 (d), 36.0 (t)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 55.9 (q; OCH_3), 93.1 (d; $\text{OO}(\text{OMe})\text{CH}$), 110.5 (s; OOC).

Synthese von 2-(2,3,7-trioxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-1-ylmethyl)cyclohexanon **93**

Nach AAV5 wurden 176 mg (1 mmol, 1 Eq) Olefin **88** in 1 bis 2 ml deuteriertem Methanol gelöst und mit 0.1-0.2 mg Bengalrosa versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 30 Minuten unterzogen. Es wurde laut $^1\text{H-NMR}$ Spektrum ein 95 %iger Umsatz zum sekundären Ozonid **93** festgestellt.

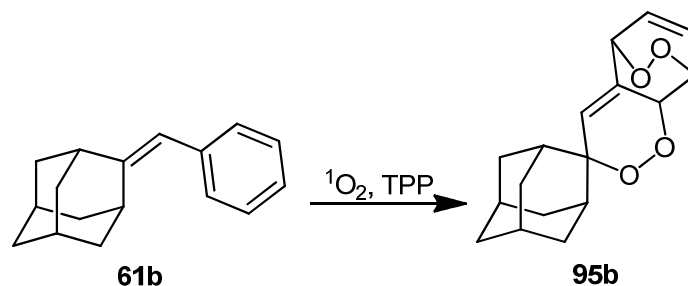
Ausbeute: 198 mg (0.95 mmol, 95 %) (NMR-Ausbeute)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.72-3.40 (5xm; 8 H, $\text{H}_{\text{Cyclohexanonyl}}$), [5.85 (t; J = 1.3Hz, 1 H), 5.91 (dd; J = 5.7 Hz, 1.2Hz, 1 H), 5.98 (dd; J = 5.7 Hz, 1.4Hz, 1 H)] $\text{H}_{\text{Ozonidyl}}$, 6.18 (t; J = 2.1Hz, 1 H, =CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = [24.8 (t), 24.9 (t), 28.9 (t), 41.9 (t)] $\text{C}_{\text{Cyclohexanonyl}}$, 111.8 (d), 113.3 (s; $\text{OO}(\text{O})\underline{\text{C}}$), 129.6 (d), 135.7 (d), 136.3 (d), 142.2 (s; =C), 204.1 (s; C=O).

GC-MS: (500-30M): τ_{R} = 28.38 min; M ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$) = 207.21; m/z = 207, 190, 162, 144, 116, 91, 79.

Synthese von 8,8a-Dihydro-5H-spiro[5,8-epidioxybenzo[c][1,2]dioxin-3,2'-adamantann] 95b



Nach AAV5 wurden 162 mg (0.72 mmol, 1 Eq) Olefin **61b** in 1 bis 2 ml deuteriertem Methanol gelöst und mit 0.1-0.2 mg Bengalrosa versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 60 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95%iger Umsatz zu beobachten war, wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1). Das Produkt wurde in Form eines gelben Feststoffs isoliert.

Ausbeute: 80 mg (0.28 mmol, 39 %).

DC: $R_F = 0.35$ (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1)

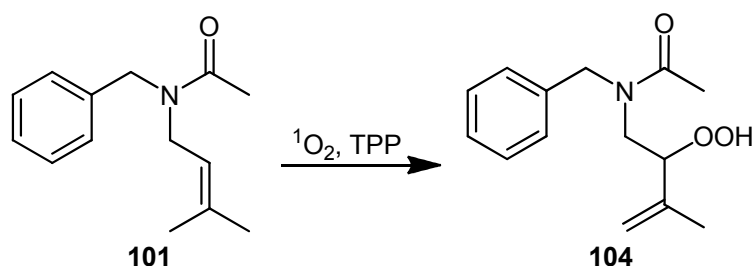
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.40\text{-}2.38$ (m; 15 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 4.60 (m; 1 H, OOCH), 4.93 (m; 2 H, $2 \times \text{OOCH}$), 6.64-6.78 (m; 3 H, $3 \times \text{=CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = [26.7$ (d), 27.6 (d), 33.4 (t), 33.8 (t), 34.9 (t), 35.4 (d), 35.6 (d), 37.9 (t), 39.3 (t)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 73.8 (d; OOCH), 75.2 (d; OOCH), 78.3 (d; OOCH), 84.0 (s; OOC), 128.9 (s; =C), 129.8 (d; =CH), 129.9 (d; =CH), 132.0 (d; =CH).

Elementaranalyse: Berechnet: C (70.81%), H (6.99%); Gefunden C (70.509%), H (7.1596%).

Schmelzpunkt: 77 °C.

Synthese von *N*-Benzyl-*N*-(2-hydroperoxy-3-methylbut-3-en-1-yl)acetamid **104**



Nach AAV5 wurden 154 mg (0.71 mmol, 1 Eq) Amid **101** in 1 bis 2 ml deuteriertem Chloroform gelöst und mit 0.2-0.3 mg TPP versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung einer Photooxygenierung über 3 Stunden unterzogen. Nachdem laut $^1\text{H-NMR}$ Verfolgung ein 95 %iger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Produkt **104** ohne weitere Aufarbeitung der weiterführenden Reaktion unterzogen. Das Produkt konnte nicht ganz rein dargestellt werden.

Ausbeute: 125 mg (0.5 mmol, 70 %) (NMR-Ausbeute).

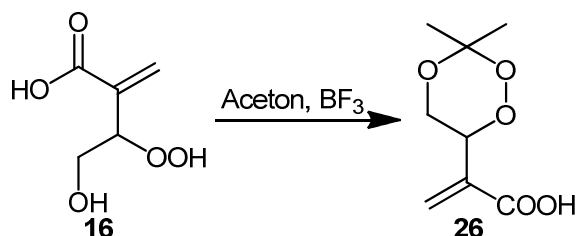
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.86 (s, 3 H, CH_3), 2.22 (s, 3 H, CH_3), 3.51 (dd; J = 14.7 Hz, 3.0 Hz, 1 H, $(\text{OOC})\text{CH}_2$), 4.03 (dd; J = 14.7 Hz, 8.3 Hz, 1 H, $(\text{OOC})\text{CH}_2$), 4.92 (s; 1H, $=\text{CH}_2$), 4.94 (s, 1 H, $=\text{CH}_2$), 7.15-7.43 (m; 5 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 46.0 (t; $(\text{OOC})\text{CH}_2$), 53.3 (t; PhCH_2), 83.7 (d; OOCH), 113.5 (t; $=\text{CH}_2$) 142.1 (s; $=\text{C}$), 173.9 (s; $\text{C}=\text{O}$). (wegen unsauberen Spektrum nicht komplett)

5.5 Peroxyacetalisierungsreaktionen

5.5.1 Synthesen von 1,2,4-Trioxanen

Synthese von 2-(3,3-Dimethyl-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäure **26**



Nach *AAV6a* wurden zu einer Mischung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) **16** in 2 ml Aceton (Überschuss) bei -78 °C langsam 100 µl BF₃·Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet und das Produkt bei verschiedenen pH-Werten extrahiert. Das Produkt **26** wurde aus den wässrigen Phasen bei pH 2 - pH 3 erhalten. Die abschließende Umkristallisation ergab das Produkt in Form von farblosen Plättchen.

Ausbeute: 169 mg (0.85 mmol, 85 %).

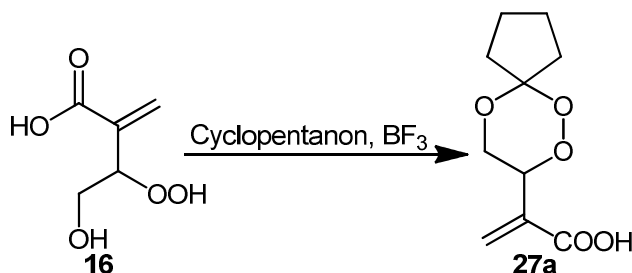
¹H-NMR: (300 MHz, MeOD) δ = 1.37 (q; 3 H, CH₃), 1.62 (q; 3 H, CH₃), 3.83-4.01 (m; 2 H, OCH₂), 5.07 (dd; J = 9.1 Hz, 3.5 Hz, 1 H, OCH), 5.79 (s; 1 H, =CH₂), 6.31 (s; 1 H, =CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD) δ = 19.1 (q; CH₃), 23.9 (q; CH₃), 63.1 (t; OCH₂), 76.8 (d; OCH), 102.2 (s; OO(O)C), 127.3 (t; =CH₂), 136.2 (s; =C), 166.3 (s; C=O).

Schmelzpunkt: 153 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse: Berechnet: C (51.06%), H (6.43%); Gefunden C (50.796%), H (6.4239%).

Synthese von 2-(6,7,10-trioxaspiro[4.5]decan-8-yl)acrylsäure **27a**

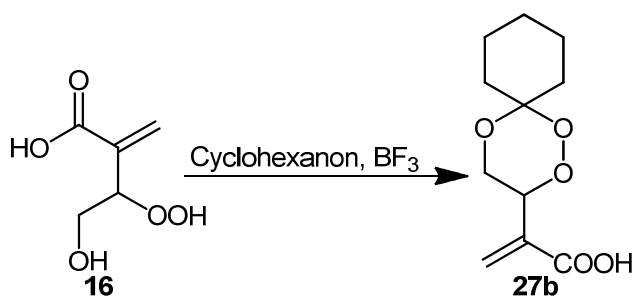


Nach AAV6a wurden zu einer Mischung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) **16** in 2 ml Cyclopentanon (Überschuss) bei 0 °C langsam 100 µl BF₃·Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei 0 °C plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet und das Produkt bei verschiedenen pH-Werten extrahiert. Das Produkt **27a** wurde aus der wässrigen Phase bei pH 4 erhalten. Die abschließende Umkristallisation ergab das Produkt in Form von farblosen Plättchen.

Ausbeute: 158 mg (0,74 mmol, 74 %).

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD) δ = [2.34-2.48 (m; 1 H), 1.62-1.98 (m; 7 H)] H_{Cyclopentyl}, 3.78 (dd; J = 11.9 Hz, 9.8 Hz, 1 H, OCH₂), 3.99 (dd; J = 11.8 Hz, 3.1 Hz, 1 H, OCH₂), 5.13 (dd; J = 9.7 Hz, 2.4 Hz, 1 H, OOC_H), 5.86 (s; =CH₂), 6.41 (s; =CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD) δ = [23.0 (t), 24.2 (t), 32.5 (t), 36.2 (t)] C_{Cyclopentyl}, 64.8 (t; OCH₂), 76.7 (d; OOC_H), 114.4 (s; OO(O)C), 127.3 (t; =CH₂), 136.1 (s; =C), 166.3 (s; C=O).

Synthese von 2-(1,2,5-trioxaspiro[5.5]undecan-3-yl)acrylsäure **27b**

Nach AAV6a wurden zu einer Mischung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) **16** in 2 ml Cyclohexanon (Überschuss) bei 0 °C langsam 100 µl BF₃*Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei 0 °C plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet und das Produkt bei verschiedenen pH-Werten extrahiert. Das Produkt **27b** wurde aus der wässrigen Phase bei pH 4 erhalten. Die abschließende Umkristallisation ergab das Produkt in Form von farblosen Nadeln.

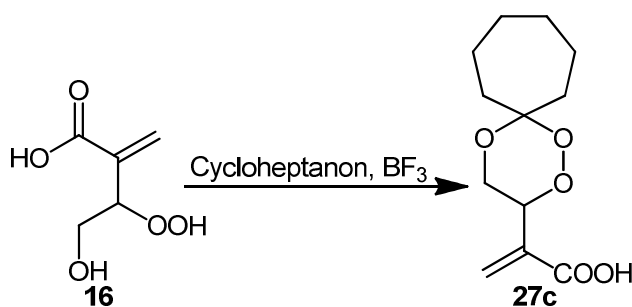
Ausbeute: 187 mg (0.82 mmol, 82 %).

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD) δ = [1.40-1.71 (m; 8 H), 1.95-2.22 (m; 2 H)] H_{Cyclohexyl}, 3.90 (m; 2 H, OCH₂), 5.08 (t; J = 6.0 Hz, 1 H, OOCH), 5.88 (s; =CH₂), 6.42 (s; =CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD) δ = [21.9 (t), 22.0 (t), 25.2 (t), 28.8 (t), 33.9 (t)] C_{Cyclohexyl}, 62.4 (t; OCH₂), 76.9 (d; OOCH), 102.3 (s; OO(O)C), 127.3 (t; =CH₂), 136.4 (s; =C), 166.3 (s; C=O).

Schmelzpunkt: 153 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse: Berechnet: C (57.88%), H (7.07%); Gefunden C (57.763%), H (7.1192%).

Synthese von 2-(1,2,5-trioxaspiro[5.6]dodecan-3-yl)acrylsäure **27c**

Nach AAV6a wurden zu einer Mischung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) **16** in 2 ml Cycloheptanon (Überschuss) bei 0 °C langsam 100 µl BF₃*Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei 0 °C plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet und das Produkt bei verschiedenen pH-Werten extrahiert. Das Produkt **27c** wurde aus der wässrigen Phase bei pH 3 – pH 4 erhalten. Die abschließende Umkristallisation ergab das Produkt in Form von farblosen Plättchen.

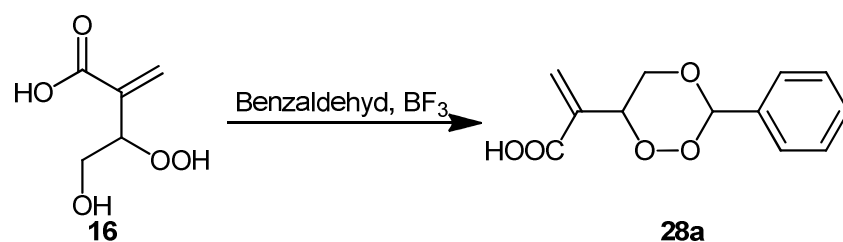
Ausbeute: 172 mg (0.71 mmol, 71 %).

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD) δ = 1.76 (m; 12 H, H_{Cycloheptyl}), 3.85 (m; 2 H, OCH₂), 5.05 (dd; 3J = 9.2, 1 H, OOCH), 5.86 (s; 1 H, =CH₂), 6.39 (s; 1 H, =CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD) δ = [24.0 (t), 24.4 (t), 31.4 (t), 31.8 (t)] C_{Cycloheptyl}, 64.9 (t; OCH₂), 79.0 (d; OOCH), 109.2 (s; OO(O)C), 129.4 (t; =CH₂), 138.7 (=C), 168.6 (s; C=O).

Schmelzpunkt: 98 °C.

Elementaranalyse: Berechnet: C (59.49%), H (7.49%); Gefunden C (58.443%), H (7.4558%).

Synthese von 2-(3-Phenyl-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäure **28a**

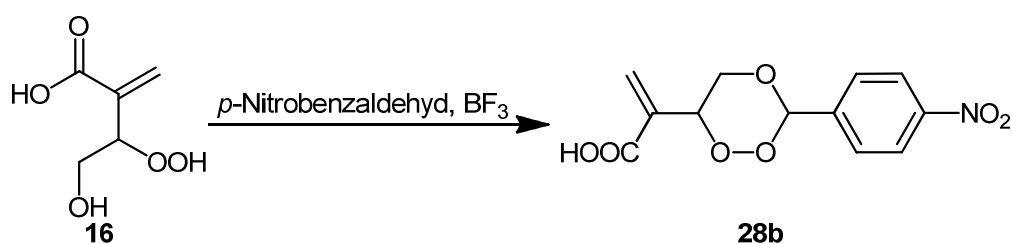
Nach AAV6a wurden zu einer Mischung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) **16** in 2 ml Benzaldehyd (> 20 mmol) bei 0 °C langsam 100 µl BF₃·Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei 0 °C plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet und das Produkt bei verschiedenen pH-Werten extrahiert. Das Produkt **28a** wurde aus der wässrigen Phase bei pH 4 – pH 6 erhalten. Das Produkt wurde vom überschüssigen Benzaldehyd säulenchromatographisch abgetrennt (Cyclohexan : Ethylacetat 1 : 4). Das Produkt wurde in Form von farblosen Plättchen isoliert.

Ausbeute: 186 mg (0.79 mmol, 79 %).

DC: R_F = 0.2 – 0.3 (Cyclohexan : Ethylacetat 1 : 4).

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD) δ = 3.84 (dd; *J* = 11.3 Hz, 10.2 Hz, 1 H, OCH₂), 4.45 (dd; *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz, 1 H, OCH₂), 5.47 (dd; 10.1 Hz, 1.7 Hz, 1 H, OCH), 6.04 (s; OO(O)CH), 6.21 (s; =CH₂), 6.64 (s; =CH₂), 7.36-7.59 (m; 5 H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD) δ = 69.5 (t; OCH₂), 77.0 (d; OOCH), 104.0 (d; OO(O)CH), 129.0 (t; =CH₂), 134.8 (s; =C), 165.3 (s; C=O), [127.1 (d), 128.5 (d), 130.1 (d), 134.4 (s)] C_{Aryl}.

Synthese von 2-(3-(4-Nitrophenyl)-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäure 28b

Nach AAV6b wurden zu einer Mischung von 116 mg (1 mmol, 1 Eq) **16** in 2 ml trockenem Dichlormethan 380 mg (2.5 mmol, 2.5 Eq) *p*-Nitrobenzaldehyd gegeben und bei -78 °C langsam 100 µl BF₃·Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet und das Produkt bei verschiedenen pH-Werten extrahiert. Das Produkt **28b** wurde aus der wässrigen Phase bei pH 4 erhalten. Die abschließende Umkristallisation ergab das Produkt in Form von farblosen Nadeln.

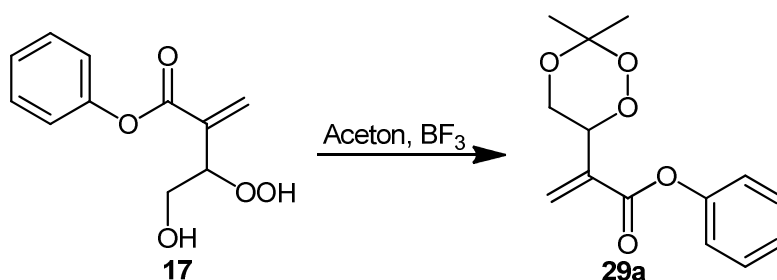
Ausbeute: 191 mg (0.68 mmol, 68 %).

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD) δ = 3.92 (t; *J* = 10.9 Hz, 1 H, OCH₂), 4.40 (dd; *J* = 10.9 Hz, 2,1 Hz, 1 H, OCH₂), 5.38 (dd; *J* = 9.9 Hz, 1,5 Hz, 1 H, OOCH), 5.90 (s; 1 H, =CH₂), 6.35 (s; 1 H, OO(O)CH), 6.47 (s; 1 H, =CH₂), [7.75-7.83 (m; 2 H), 8.24-8.38 (m; 2 H)] H_{Aryl}.

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD) δ = (75 MHz, CDCl₃) δ = 61.8 (t; OCH₂), 83.8 (d; OOCH), 105.5 (d; OO(O)CH), 127.1 (t; =CH₂), 136.8 (s; =C), 167.3 (s; C=O), [122.9 (d), 127.9 (d), 143.1 (s), 164.5 (s)] C_{Aryl}.

Schmelzpunkt: 157 °C.

Elementaranalyse: Berechnet: C (51.25%), H (3.94%), N (4.98%); Gefunden C (51.253%), H (4.4504%), N (4.5676%).

Synthese von 2-(3,3-Dimethyl-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäurephenylester **29a**

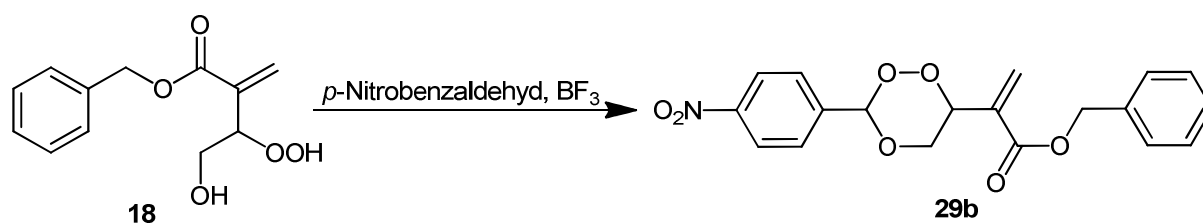
Nach AAV6a wurden zu einer Mischung von 20 mg (0.09 mmol, 1 Eq) **16** in 2 ml Aceton (Überschuss) bei -78 °C langsam 100 µl BF₃*Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1). Das Produkt **29a** wurde in Form von einer öligen Flüssigkeit mit Farbe vom TPP erhalten (*Spuren von TPP*).

Ausbeute: 15 mg (0.055 mmol, 60 %)

DC: R_F = 0.35 (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD) δ = 1.42 (s; 3 H, CH₃), 1.64 (s; 3 H, CH₃), 3.91 (dd; J = 11.9 Hz, 9.3 Hz, 1 H, OCH₂), 4.07 (dd; J = 11.9 Hz, 3.4 Hz, 1 H, OCH₂), 5.23 (dd; J = 9.3 Hz, 2.9 Hz, 1 H, OCH), 6.09 (s; 1 H, =CH₂), 6.66 (s; 1 H, =CH₂), 7.04-7.43 (m; 5 H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD) δ = 25.6 (q; CH₃), 26.3 (q; CH₃), 70.2 (t; OCH₂), 77.2 (d; OCH), 102.8 (s; OO(O)C), [121.5 (d), 126.2 (d), 129.6 (d), 150.4 (s)] C_{Aryl}, 126.4 (t; =CH₂), 135.3 (s; =C), 163.2 (s; C=O) (*schlecht erkennbar*).

Synthese von 2-(3-(4-Nitrophenyl)-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäurebenzylester **29b**

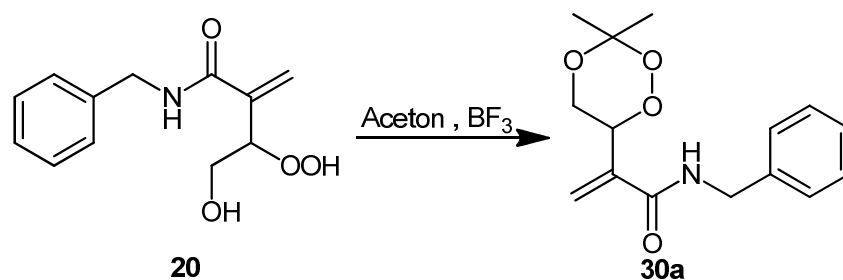
Nach *AAV6b* wurden zu einer Mischung von 33 mg (0.14 mmol, 1 Eq) **18** in 2 ml trockenem Dichlormethan, 53 mg (0.35 mmol, 2.5 Eq) *p*-Nitrobenzaldehyd und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam $30\text{ }\mu\text{l}$ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben und für 2 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet das Produkt **29b** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1). Das Produkt wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 30 mg (0.08 mmol, 57 %).

DC: $R_F = 0.4$ (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.86$ (dd; $J = 11.5\text{ Hz}, 10.2\text{ Hz}$, 1 H, OCH_2), 4.45 (dd; $J = 11.5\text{ Hz}, 2.7\text{ Hz}$, 1 H, OCH_2), 5.28 (d; $J = 3.1\text{ Hz}$, PhCH_2), 5.49 (m; $J = 10.2\text{ Hz}$, 1 H, OOCH), 5.93 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.27 (s; 1 H, OO(O)CH), 6.55 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), $7.37\text{--}7.45$ (m; 5 H, $\text{C}_{\text{Aryl(Ph)}}$), $7.71\text{--}7.75$ (m; 2 H, $\text{C}_{\text{Aryl(NitroPh)}}$), $8.26\text{--}8.30$ (m; 2 H, $\text{C}_{\text{Aryl(NitroPh)}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 67.2$ (t; OCH_2), 70.1 (t; BnCH_2), 77.2 (d; OOCH), 102.6 (d; OO(O)CH), 129.3 (t; $=\text{CH}_2$), 134.5 (s; $=\text{C}$), 164.1 (s; C=O), $[123.7$ (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.6 (d), 128.7 (d), 135.3 (s), 140.0 (s), $148.9]$ C_{Aryl} .

Synthese von *N*-Benzyl-2-(3,3-dimethyl-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäureamid **30a**

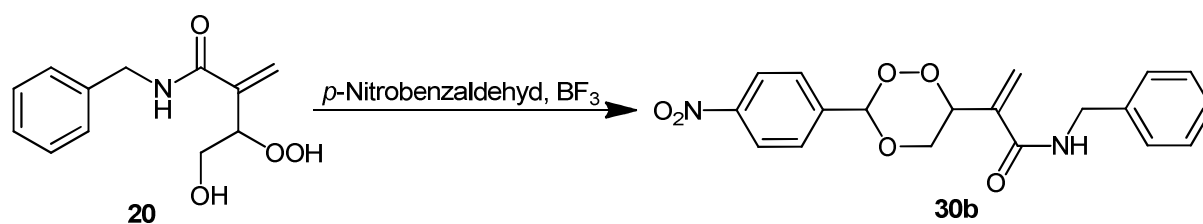
Nach AAV6a wurden 20 mg (0.09 mmol, 1 Eq (*bezogen auf reines Produkt*)) **20** in 2 ml Aceton (> 20 mmol) gegeben und zu dieser Mischung bei -78 °C langsam 10 µl BF₃*Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet das Produkt **30a** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1). Das Produkt wurde in Form eines gelblichen Öls erhalten.

Ausbeute: 6 mg (0.021 mmol, 24 % über 2 Stufen, bezogen auf **7**).

DC: R_F = 0.2 (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.37 (s; 3 H, CH₃), 1.42 (s; 3 H, CH₃), 3.79 (dd; *J* = 8.2 Hz, 7.7 Hz, 1 H, OCH₂), 4.29 (dd; *J* = 8.3 Hz, 6.8 Hz, 1 H, OCH₂), 4.52 (dd; *J* = 5.2 Hz, 2.7 Hz, 2 H, PhCH₂) 4.89 (dd; *J* = 7.7 Hz, 7.4 Hz, 1 H, OCH), 5.73(s; 1 H, =CH₂), 5.96 (s; 1 H, =CH₂), 6.80 (bs; 1 H, NH), 7.26-7.40 (m; 5 H, H_{Aryl}).

Synthese von N-Benzyl-2-(3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäureamid



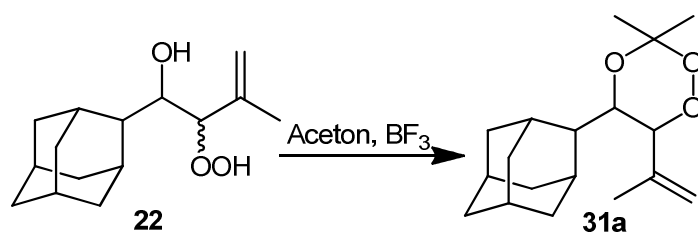
Nach AAV6b wurden zu einer Mischung von 20 mg (0.09 mmol, 1 Eq) **20** in 2 ml trockenem Dichlormethan 38 mg (0.25 mmol, 2.8 Eq) *p*-Nitrobenzaldehyd gegeben und bei -78 °C langsam 20 µl BF₃·Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **30b** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1). Das Produkt wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 5 mg (0.013 mmol, 15 % über 2 Stufen, bezogen auf **7**).

DC: R_F = 0.15 (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.05 (dd; *J* = 8.3 Hz, 6.4 Hz, 1 H, OCH₂), 4.41 (dd; *J* = 8.3 Hz, 7.8 Hz, 1 H, OCH₂), 4.49 (dd; *J* = 11.1 Hz, 5.7 Hz, 2 H, PhCH₂) 5.09 (t; *J* = 7.1 Hz, 1 H, OCH), 5.72(s; 1 H, =CH₂), 5.92 (s; 1 H, =CH₂), 5.96 (s; 1 H, OO(O)CH), 6.52 (bs; 1 H, NH), [7.26-7.40 (m; 5 H), 7.59-7.64 (m; 2 H), 8.18-8.41 (m; 2 H)] H_{Aryl}.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 43.7 (t; PhCH₂), 70.5 (t; OCH₂), 76.7 (d; OCH), 102.6 (d; OO(O)CH), 120.8 (t; =CH₂), 137.6 (s; =C), [123.7 (d), 127.4 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.8 (d), 141.4 (s), 143.5 (s), 148.5 (s)] C_{Aryl}, 165.8 (s; C=O).

Synthese von 5-(Adamantan-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan **31a**

Nach AAV6a wurden 252 mg (1 mmol, 1 Eq) **22** in 2 ml Aceton (> 20 mmol) gegeben und zu dieser Mischung bei -78 °C langsam 100 µl BF₃·Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **31a** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten. Es wurde ein Stereoisomerengemisch 79 : 21 isoliert.

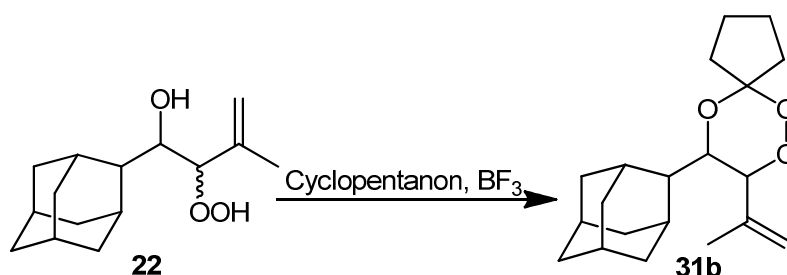
Ausbeute: 158 mg (0.54 mmol, 54 %).

DC: R_f = 0.6 (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.25-2.24 (m; 15 H, H_{Adamantyl}), 1.37 (s; 3 H, CH₃), 1.67 (s; 3 H, CH₃), 1.80 (s; 3 H, (=C)CH₃), 4.18 (dd; J = 8.8 Hz, 8.0 Hz, 1 H, OCH), 4.30 (d; J = 8.8 Hz, OOCH), 5.04 (s; =CH₂), 5.14 (s; =CH₂).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) *Zusätzliche Signale* δ = 4.99 (s; =CH₂), 5.11 (s; =CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 20.0 (q; CCH₃), 20.3 (q; CCH₃), 26.0 (q; (=C)CCH₃), [27.1 (d), 27.4 (d), 28.0 (d), 30.0 (d), 32.6 (t), 32.9 (t), 38.1 (t), 39.0 (t), 39.9 (t), 45.4 (d)] C_{Adamantyl}, 69.8 (d; OCH), 88.9 (d; OOCH), 102.5 (s; OO(O)C), 117.8 (t; =CH₂), 140.3 (s; =C).

Synthese von 9-(Adamantan-2-yl)-8-(prop-1-en-2-yl)-6,7,10-trioxaspiro[4.5]decan **31b**

Nach AAV6a wurden 252 mg (1 mmol, 1 Eq) **22** in 2 ml Cyclopentanon (> 20 mmol) gegeben und zu dieser Mischung bei $-0\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 100 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben und für 2 Stunden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet das Produkt **31b** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten. Es wurde ein Stereoisomerengemisch 68 : 32 isoliert.

Ausbeute: 99 mg (0.31 mmol, 31 %).

DC: $R_f = 0.45$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

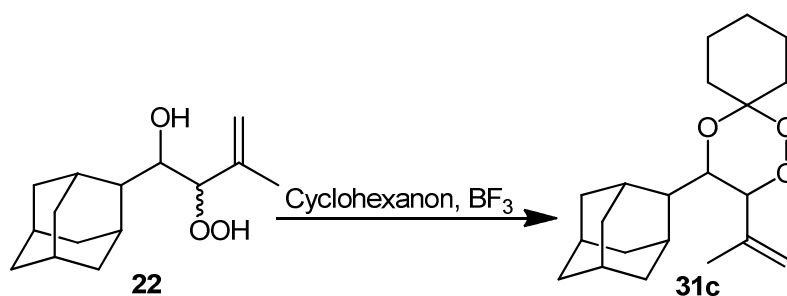
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.83$ (s; 3 H, CH_3), 1,45–2,20 (m; 23 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$ + $\text{H}_{\text{Cyclopentyl}}$), 4.12 (d; $J = 9.0$ Hz, 1 H, OCH), 4.12 (d; 1 H, $J = 9,1$ Hz, OOCH), 4.97 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.09 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) *Zusätzliche Signale* $\delta = 4.37$ (d; 1 H, $J = 9,1$ Hz, OOCH), 5.03 (m; 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.14 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) *Relevante Signale* 77.6 (d; OCH), 85.5 (d; OOCH), 115.6 (t; $=\text{CH}_2$), 143.2 (s; $=\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) *Zusätzliche Signale* 71.8 (d; OCH), 89.0 (d; OOCH), 117.8 (t; $=\text{CH}_2$).

Synthese von 4-(Adamantan-2-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,5-trioxaspiro[5.5]undecan 31c



Nach AAV6a wurden 252 mg (1 mmol, 1 Eq) **22** in 2 ml Cyclohexanon (Überschuss) gegeben und zu dieser Mischung bei 0 °C langsam 100 µl BF₃*Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei 0 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **31c** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten. Es wurde ein Stereoisomerengemisch 63 : 37 isoliert.

Ausbeute: 103 mg (0.31 mmol, 31 %)

DC: R_F = 0.55 (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1)

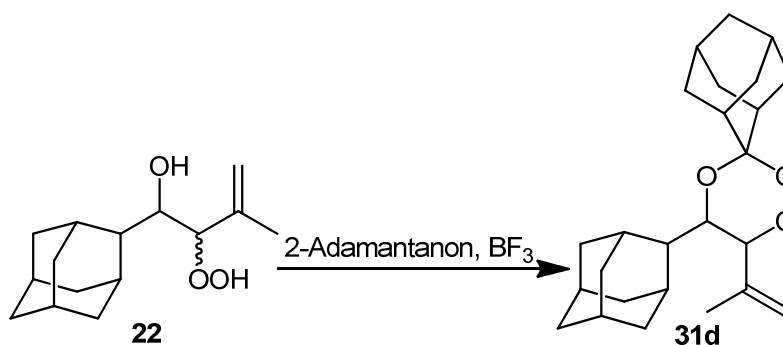
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.79 (s; 3 H, CH₃), 1.45–2.20 (m; 25 H, H_{Adamantyl} + H_{Cyclohexyl}), 4.17 (d; 1 H, J = 9.0 Hz, OCH), 4.30 (d; 1 H, J = 9.1 Hz, OOC_H), 5.04 (s; 1 H, =CH₂), 5.13 (s; 1 H, =CH₂).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) *Zusätzliche Signale* δ = 4.17 (d; 1 H, J = 9.0 Hz, OCH), 4.17 (d; 1 H, J = 9.1 Hz, OOC_H), 4.97 (s; 1 H, =CH₂), 5.09 (s; 1 H, =CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 77.9 (d; OCH), 88.9 (d; OOC_H), 102.6 (s; OO(O)C) 117.8 (t; =CH₂), 143.1 (s; =C).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) Zusätzliche Signale 69.3 (d; OCH), 85.5 (d; OOCH), 115.8 (t; $=\text{CH}_2$), 140.4 (s; $=\text{C}$).

Synthese von 5'-(Adamantan-2-yl)-6'-(prop-1-en-2-yl)spiro[adamantane-2,3'-[1,2,4]trioxan] **31d**



Nach *AAV6b* wurden zu einer Mischung von 252 mg (1 mmol, 1 Eq) **20** in 2 ml trockenem Dichlormethan 751 mg (5 mmol, 5 Eq) 2-Adamantanon gegeben und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 100 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben und für 2 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ plus weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet das Produkt **31d** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Feststoffs erhalten. Es wurde ein Stereoisomerengemisch 74 : 26 isoliert.

Ausbeute: 100 mg (0.26 mmol, 26 %).

DC: $R_F = 0.35$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

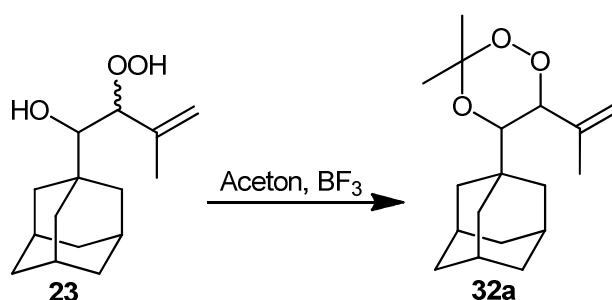
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.80$ (s; 3 H, CH_3), 1,45–2,20 (m; 30 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$), 4.17 (m; 1 H, $J = 9.4$ Hz, OCH); 4.32 (d; 1 H, $J = 9.3$ Hz, OOCH), 5.06 (m; 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.14 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) Zusätzliche Signale $\delta = 4.17$ (d; 1 H, $J = 9.0$ Hz, OCH), 4.17 (d; 1 H, $J = 9.1$ Hz, OOCH), 4.96 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.08 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 69.0$ (d; OCH), 88.5 (d; OOCH), 104.6 (s; OO(O)C) 118.0 (t; $=\text{CH}_2$), 140.4 (s; $=\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) Zusätzliche Signale 82.8 (d; OCH), 85.7 (d; OOCH), 115.4 (t; $=\text{CH}_2$).

Synthese von 5-(Adamantan-1-yl)-3,3-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan 32a



Nach AAV6a wurden 252 mg (1 mmol, 1 Eq) **23** in 2 ml Aceton (Überschuss) gelöst und zu dieser Mischung bei -78 °C langsam 100 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **32a** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

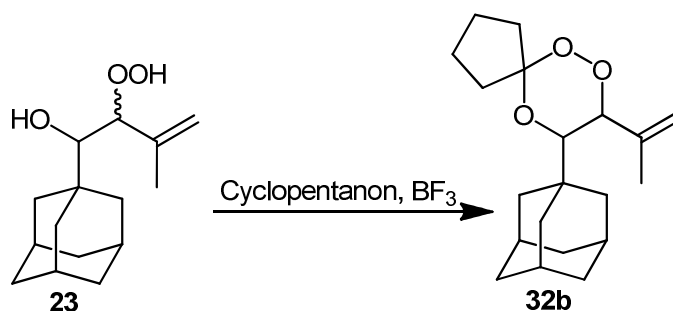
Ausbeute: 114 mg (0.39 mmol, 39 %).

DC: $R_F = 0.55$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.35$ (s; 3 H, CH_3), 1.59 (s; 3 H, CH_3), 1.84 (s; 3 H, $(=\text{C})\text{CH}_3$), 1.43 - 2.00 (m; 15 H, $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$), 3.57 (dd; $J = 9.7$ Hz, 1 H, OCH), 4.52 (dd; $J = 9.7$ Hz, 1 H, OOCH), 5.11 (m; $J = 1.5$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.19 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 19.9 (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.5 (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.8 (q; $(=\text{C})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), [28.3 (d), 35.8 (s), 37.2 (t), 38.0 (t)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$, 75.9 (d; $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}$), 84.7 (d; $\text{OO}\underline{\text{C}}\text{H}$), 102.4 (s; $\text{OO}(\text{O})\text{C}$), 118.9 (t; $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 141.2 (s; $=\underline{\text{C}}$).

Synthese von 9-((Adamantan-1-yl)-8-(prop-1-en-2-yl)-6,7,10-trioxaspiro[4.5]decan 32b



Nach AAV6b wurden 252 mg (1 mmol, 1 Eq) **23** in 2 ml Cyclopentanon (> 20 mmol) gelöst und zu dieser Mischung bei 0 °C langsam 100 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben und für 2 Stunden bei 0 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **32b** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines leicht gelblichen Öls erhalten.

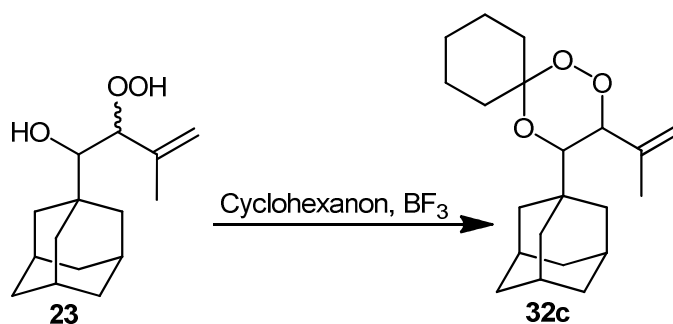
Ausbeute: 55 mg (0.17 mmol, 17 %).

DC: R_F = 0.65 (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.81 (s; 3 H, $(=\text{C})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.43-2.04 (m; 23 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$ + $\text{H}_{\text{Cyclopentyl}}$), 3.46 (dd; J = 9.7 Hz, 1 H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.60 (dd; J = 9.7 Hz, 1 H, $\text{OO}\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.10 (bs; 1 H, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.19 (s; 1 H, $=\underline{\text{C}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 28.3 (q; $(=\text{C})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), [19.8 (d), 23.2 (t), 24.7 (t), 32.8, (t), 37.2 (t), 38.1 (t), 41.8 (s)] $\text{C}_{\text{Adamantyl}}$ + $\text{C}_{\text{Cyclopentyl}}$, 77.9 (d; $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}$), 84.9 (d; $\text{OO}\underline{\text{C}}\text{H}$), 114.4 (s; $\text{OO}(\text{O})\text{C}$), 119.0 (t; $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 141.0 (s; $=\underline{\text{C}}$).

Synthese von 4-(Adamantan-1-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,5-trioxaspiro[5.5]undecan **32c**



Nach AAV6a wurden 252 mg (1 mmol, 1 Eq) **23** in 2 ml Cyclohexanon (> 20 mmol) gelöst und zu dieser Mischung bei 0 °C langsam 100 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben und für 2 Stunden bei 0 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **32c** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines leicht gelblichen Öls erhalten.

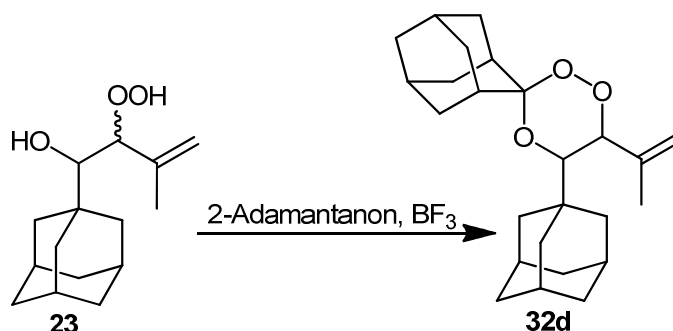
Ausbeute: 50 mg (0.15 mmol, 15 %).

DC: R_F = 0.45 (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.83 (s; 3 H, $(=\text{C})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.20-2.12 (m; 25 H, $\text{H}_{\text{Adamantyl}}$ + $\text{H}_{\text{Cyclohexyl}}$), 3.56 (dd; J = 9.8 Hz, 1 H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.53 (dd; J = 9.8 Hz, 1 H, $\text{OO}\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.11 (bs; 1 H, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.19 (s; 1 H, $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 28.4 (q; (=C)CH₃), [19.5 (d), 22.3 (t), 25.8 (t), 26.9 (t), 29.2, (t), 34.9 (t), 36.1 (s), 37.2 (t), 38.2 (t)] C_{Adamantyl} + C_{Cyclohexyl}, 75.1 (d; OCH), 84.8 (d; OOCH), 102.4 (s; OO(O)C), 118.9 (t; =CH₂), 141.2 (s; =C).

Synthese von (5'-(Adamantan-1-yl)-6'-(prop-1-en-2-yl)spiro[adamantane-2,3'-[1,2,4]trioxane] **32d**



Nach *AAV6b* wurden zu einer Mischung von 252 mg (1 mmol, 1 Eq) **23** in 2 ml trockenem Dichlormethan und 751 mg (5 mmol, 5 Eq) 2-Adamantanon bei -78 °C langsam 100 µl BF₃*Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **32d** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 162 mg (0.42 mmol, 42 %).

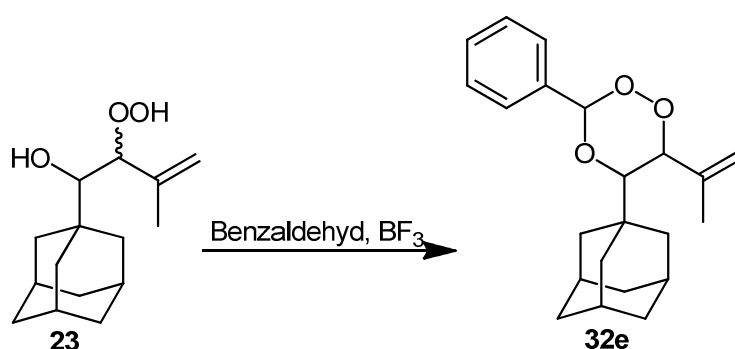
DC: R_F = 0.55 (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.81 (s; 3 H, (=C)CH₃), [1.37-2.18 (m; 29 H, H_{Adamantyl}), 2.86 (bs; 1 H, H_{adamantyl}), 3.57 (dd; J = 9.8 Hz, 1 H, OCH), 4.52 (dd; J = 9.8 Hz, 1 H, OOCH), 5.09 (bs; 1 H, =CH₂), 5.17 (s; 1 H, =CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 28.4 (q; (=C)CH₃), [26.9 (t), 27.2 (d), 27.3 (d), 29.7 (d), 33.0 (t), 33.3 (t), 33.3 (t), 33.7 (t), 36.2 (s), 36.6 (d), 37.2 (t), 37.3 (t), 38.3 (t)] C_{Adamantyl}, 74.6 (d; OCH), 84.6 (d; OOCH), 104.2 (s; OO(O)C), 118.9 (t; =CH₂), 141.2 (s; =C).

Schmelzpunkt: 150 °C.

Synthese von 5-(Adamantan-1-yl)-3-phenyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan **32e**



Nach AAV6b wurden zu einer Mischung von 630 mg (2,5 mmol, 1 Eq) **23** in 5 ml trockenem Dichlormethan und 530 mg (5 mmol, 5 Eq) Benzaldehyd bei -78 °C langsam 100 µl BF₃*Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **32e** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 19 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

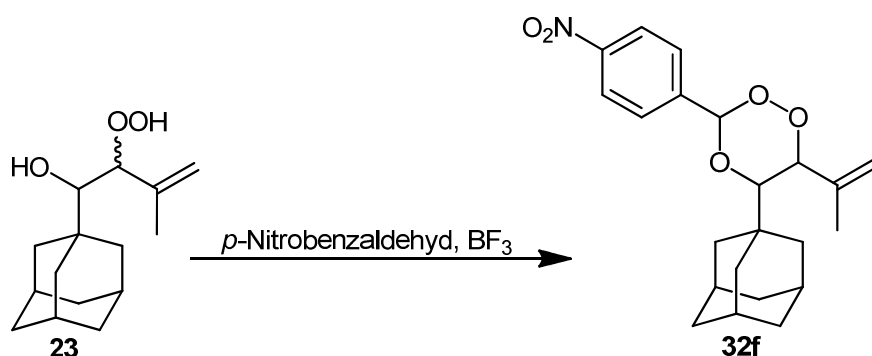
Ausbeute: 120 mg (0.14 mmol, 14 %).

DC: R_F = 0.3 (Cyclohexan : Ethylacetat 19 : 1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.81 (s; 3 H, (=C)CH₃), [1.42-2.07 (m; 15 H, H_{Adamantyl})], 3.60 (dd; *J* = 9.3 Hz, 1 H, OCH), 4.81 (dd; *J* = 9.3 Hz, 1 H, OOC_H), 5.19 (bs; 1 H, =CH₂), 5.29 (s; 1 H, =CH₂), 6.19 (s; OO(O)CH), 7.36-7.58 (m; 5 H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 28.3 (q; (=C)CH₃), [26.9 (d), 36.5 (s), 37.1 (t), 38.3 (t)] C_{Adamantyl}, 83.5 (d; OCH), 85.2 (d; OOC_H), 103.7 (s; OO(O)C), 119.7 (t; =CH₂), [126.9 (d), 128.3 (d), 129.6 (d) 135.0 (s)] C_{Aryl}, 140.4 (s; =C).

Synthese von 5-(Adamantan-1-yl)-3-(4-nitrophenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan **32f**



Nach *AAV6b* wurden zu einer Mischung von 630 mg (2,5 mmol, 1 Eq) **23** in 5 ml trockenem Dichlormethan und 755 mg (5 mmol, 2 Eq) von *p*-Nitrobenzaldehyd und bei -78 °C langsam 100 µl BF₃·Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **32f** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1). Das Produkt wurde in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

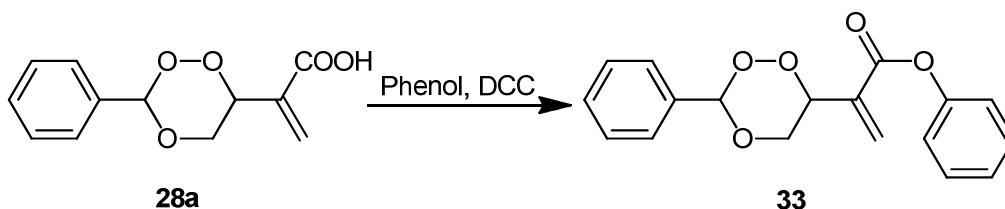
Ausbeute: 145 mg (0.15 mmol, 15 %).

DC: R_F = 0.45 (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.86 (s; 3 H, (=C)CH₃), [1.25-2.15 (m; 15 H, H_{Adamantyl}), 3.63 (dd; J = 9.4 Hz, 1 H, OCH), 4.80 (dd; J = 9.4 Hz, 1 H, OOCH), 5.20 (bs; 1 H, =CH₂), 5.29 (s; 1 H, =CH₂), 6.25 (s; OO(O)CH), 7.65-7.73 (d; 2 H, H_{Aryl}), 8.20-8.29 (d; 2 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 28.3 (q; (=C)CH₃), [26.9 (d), 35.8 (s), 37.0 (t), 38.3 (t)] C_{Adamantyl}, 83.8 (d; OCH), 85.4 (d; OOCH), 102.1 (s; OO(O)C), 120.1 (t; =CH₂), [123.5 (d), 127.9 (d), 141.3 (s) 148.6 (s)] C_{Aryl}, 140.0 (s; =C).

Synthese von 2-(3-Phenyl-1,2,4-trioxan-6-yl)acrylsäurephenylester **33**



Nach AAV3 wurden zu einer Lösung von 71 mg (0.3 mmol, 1 Eq) **28a** und 74 mg (0.36 mmol, 1.2 Eq) DCC in 1 ml trockenem Dichlormethan 57 mg (0.6 mmol, 2 Eq) Phenol gegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1). Das Produkt **33** wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

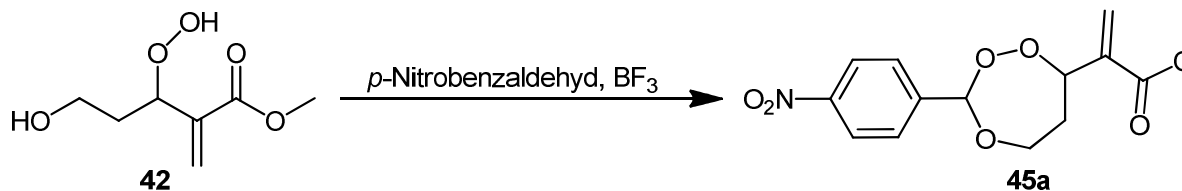
Ausbeute: 54 mg (0.17 mmol, 58 %).

DC: R_F = 0.45 (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.99 (dd; J = 11.5 Hz, 10.2 Hz, 1 H, OCH₂), 4.44 (dd; J = 11.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H, OCH₂), 5.47 (dd; J = 10.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H, OOCH), 6.14 (s; 1 H, =CH₂), 6.24 (s; 1 H, OO(O)CH), 6.72 (s; 1 H, =CH₂), 7.64-7.09 (m; 10 H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 71.0 (t; OCH₂), 78.4 (d; OCH), 105.7 (d; OO(O)CH), 131.27 (t; =CH₂), 136.19 (s; =C), 164.64 (s; C=O), [122.75(d), 127.30 (d), 128.34 (d), 129.49 (d), 130.67 (d), 131.14 (d), 135.73 (s), 152.14 (s)] C_{Aryl}.

5.5.2 Synthesen von 1,2,4-Trioxepanen und 1,2,4-Trioxocanen

Synthese von 2-(3-(4-Nitrophenyl)-1,2,4-trioxepan-7-yl)acrylsäuremethylester **45a**

Nach AAV6b wurden zu einer Mischung von 15 mg (0.085 mmol, 1 Eq) **42** in 2 ml trockenem Dichlormethan 31.9 mg (0.21 mmol, 2.5 Eq) von *p*-Nitrobenzaldehyd gegeben und bei -78 °C langsam 10 µl BF₃·Et₂O gegeben und für 2 Stunden bei -78 °C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **45a** säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether : Dichlormethan 1 : 1). Das Produkt wurde in Form eines gelben Öls erhalten. Es wurde ein Stereoisomerengemisch (70/30) isoliert.

Ausbeute: 5 mg (0.016 mmol, 19 %).

DC: R_F = 0.3 (Petrolether : Dichlormethan 1 : 1).

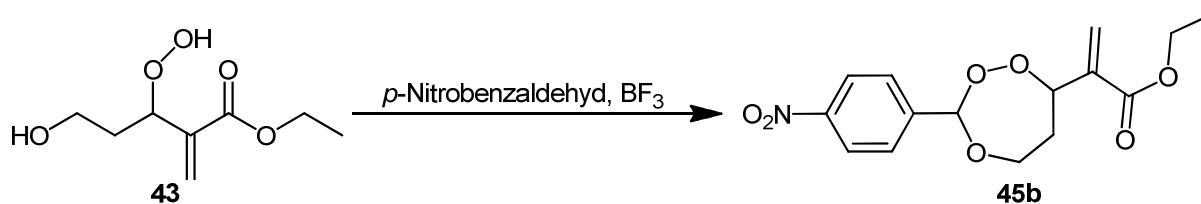
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.28 (m; 2 H, CH₂), 2.32 (m; 2 H, CH₂), 3.81 (s; 3 H, OCH₃), 4.28 (m; 2 H, OCH₂), 5.19 (m; 1 H, OCH), 6.00 (s; 1 H, =CH₂), 6.12, (s; 1 H, OO(O)CH), 6.38 (s; 1 H, =CH₂), [7.67-7.75 (m; 2 H), 8.23-8.27 (m; 2 H)] H_{Ar}yl.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) *Zusätzliche Signale:* δ = 3.83 (s; 3 H, OCH₃), 5.37 (m; 1 H, OCH), 5.93 (s; 1 H, =CH₂), 6.26, (s; 1 H, OO(O)CH), 6.41 (s; 1 H, =CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 29.7 (t; C_H_2), 52.1 (q; OCH_3), 66.2 (t; OCH_2), 81.8 (d; OOCH), 105.6 (s; OO(O)C), 126.5 (t; $=\text{CH}_2$), [123.4 (d), 128.0 (d), 142.5 (s)] C_Aryl , 139.1 (s; $=\text{C}$), 166.0 (s; $\text{C}=\text{O}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) *Zusätzliche Signale*: δ = 52.3 (q; OCH_3), 64.5 (t; OCH_2), 80.9 (d; OOCH), 105.4 (s; OO(O)C), 126.6 (t; $=\text{CH}_2$).

Synthese von 2-(3-(4-Nitrophenyl)-1,2,4-trioxepan-7-yl)acrylsäureethylester **45b**



Nach *AAV6b* wurden zu einer Mischung von 85 mg (0.45 mmol, 1 Eq) **43** in 2 ml trockenem Dichlormethan 170 mg (1.1 mmol, 2.44 Eq) *p*-Nitrobenzaldehyd gegeben und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 35 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ getropft und für 2 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **45b** säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether : Dichlormethan 1 : 2). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Feststoffs erhalten. Es wurde ein Stereoisomerengemisch (67/33) isoliert.

Ausbeute: 35 mg (0.11 mmol, 25 %).

DC: R_F = 0.35 (Petrolether : Dichlormethan 1 : 2).

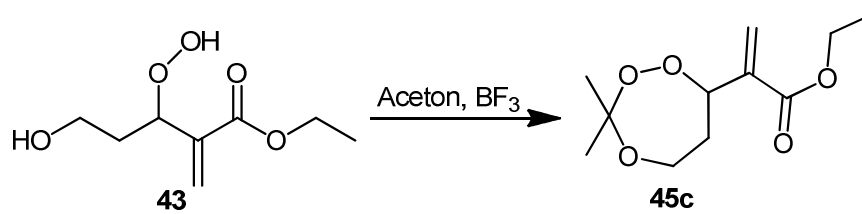
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.33 (m; 3 H, CH_3), 2.24-2.64 (m; 2 H, CH_2), 4.28 (m; 4 H, $2 \times \text{OCH}_2$), 5.18 (m; 1 H, OOCH), 5.97 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.11, (s; 1 H, OO(O)CH), 6.36 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), [7.64-7.74 (m; 2 H), 8.20-8.27 (m; 2 H)] H_Aryl .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) *Zusätzliche Signale:* $\delta = 5.36$ (m; 1 H, OOCH), 5.89 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.25 (s; 1 H, OO(O)CH), 6.37 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.2$ (q; CH_3), 37.1 (t; CH_2), 61.1 (t; OCH_2), 66.2 (t; OCH_2), 81.9 (d; OOCH), 105.5 (s; OO(O)C), 126.2 (t; $=\text{CH}_2$), [123.4 (d), 128.0 (d), 141.7 (s), 142.6 (s)] C_{Aryl} , 139.4 (s; $=\text{C}$), 165.5 (s; $\text{C}=\text{O}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) *Zusätzliche Signale:* $\delta = 36.6$ (t; CH_2), 61.2 (t; OCH_2), 64.5 (t; OCH_2), 80.8 (d; OOCH), 105.4 (s; OO(O)C).

Synthese von 2-(3,3-Dimethyl-1,2,4-trioxepan-7-yl)acrylsäureethylester **45c**



Nach AAV6a wurden 88 mg (0.5 mmol, 1 Eq) **43** in 2 ml Aceton (Überschuss) gegeben und zu dieser Mischung bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 30 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ getropft und für 2 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **45c** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

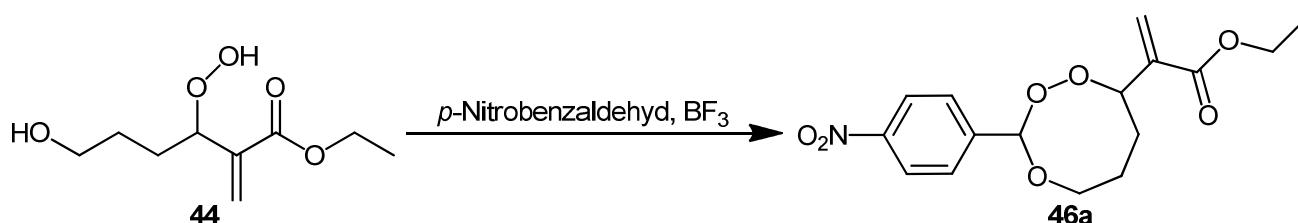
Ausbeute: 80 mg (0.36 mmol, 72 %).

DC: $R_F = 0.45$ (Cyclohexan : Ethylacetat 4 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.23 (s; 3 H, CH_3), 1.24 (t; J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 1.41 (s, 3 H, CH_3), 1.86 (m; 2 H, CH_2), 4.02-4.36 (m; 2 H, OCH_2), 4.17 (q; J = 7.1, 2 H, OCH_2), 4.99 (dd; J = 10.8, 3.5 Hz, 1 H, OOCH), 6.26 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.75 (s; 1H, $=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 14.15 (q; $(\text{CH}_2)\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.9 (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.8 (q; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 37.4 (t; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 60.6 (t; $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 61.1 (t; $(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 80.8 (d, $\text{OO}\underline{\text{C}}\text{H}$), 106.55 (s; $\text{OO}(\text{O})\underline{\text{C}}$), 126.3 (t; $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 138.t (s; $=\underline{\text{C}}$), 165.2 (s; $\underline{\text{C}}=\text{O}$).

Synthese von 2-(3-(4-Nitrophenyl)-1,2,4-trioxocan-8-yl)acrylsäureethylester 46a



Nach *AAV6b* wurden zu einer Mischung von 145 mg (0.71 mmol, 1 Eq) **44** in 2 ml trockenem Dichlormethan 272 mg (1.3 mmol, 1.83 Eq) p -Nitrobenzaldehyd gegeben und bei -78°C langsam 50 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ getropft und für 2 Stunden bei -78°C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **46a** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1). Nach mehreren Versuchen der Aufreinigung wurde schließlich ein Produkt/Nebenprodukt-Gemisch (45/55) in Form eines farblosen Öls erhalten. Zusätzlich wurden 2 Stereoisomere des Produkts beobachtet. Das Produkt konnte nicht in reiner Form dargestellt werden.

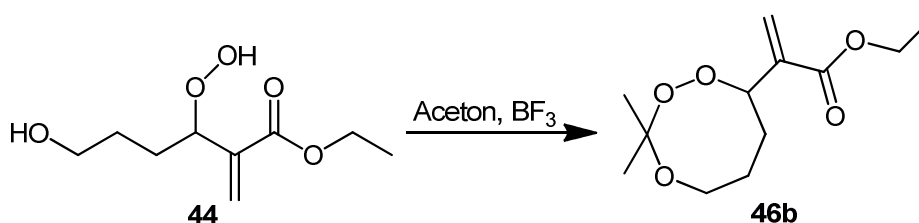
Ausbeute: 99 mg (0.3 mmol, 42 %) (bezogen auf die isolierte Menge).

DC: R_F = 0.45 (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.24 (m; 3 H, CH_3), 1.66-2.01 (m; 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 4.04 (m; 4 H, $2 \times \text{OCH}_2$), 5.28 (m; 1 H, OOCH), 5.72 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.08, (s; 1 H, $\text{OO}(\text{O})\text{CH}$), 6.32 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), [7.60-7.64 (m; 2 H), 8.11-8.17 (m; 2 H)] H_{Aryl} .

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) *Zusätzliche Signale*: δ = 5.65 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 6.09, (s; 1 H, $\text{OO}(\text{O})\text{CH}$), 6.25 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$).

Synthese von 2-(3,3-Dimethyl-1,2,4-trioxocan-8-yl)acrylsäureethylester **46b**



Nach *AAV6a* wurden 145 mg (0.71 mmol, 1 Eq) **44** in 2 ml Aceton (> 20 mmol) gegeben und zu dieser Mischung bei -78°C langsam 50 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ getropft und für 2 Stunden bei -78°C sowie weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt **46b** säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten. Es wurde eine Mischung zweier Stereoisomere erhalten (57:43).

Ausbeute: 22 mg (0.10 mmol, 14 %).

DC: R_F = 0.45 (Cyclohexan : Ethylacetat 2 : 1).

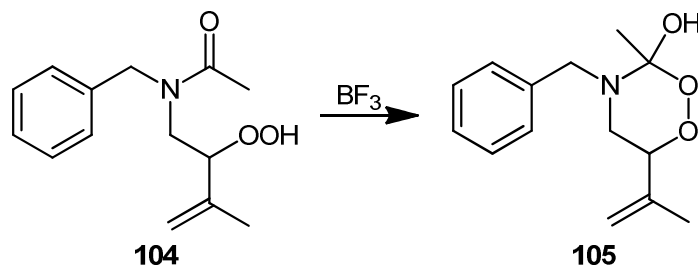
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.32 (m; 3 H, CH₃), 1.32 (s; 3 H, CH₃), 1.55 (s; 3 H, CH₃), 1.64-2.16 (m; 4 H, 2xCH₂), 4.23 (m; 4 H, 2xOCH₂), 5.09 (bs; 1 H, OOCH), 5.86 (s; 1 H, =CH₂), 6.35, (s; 1 H, =CH₂).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) *Zusätzliche Signale:* 4.23 (m; 4 H, 2xOCH₂), 4.84 (d; J = 9.0 Hz, 1 H, OOCH), 6.15 (s; 1 H, =CH₂), 6.32, (s; 1 H, =CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 14.1 (q; CH₃), 20.8 (q; CH₃), 24.8 (q; CH₃), 79.7 (OOCH), 104.5 (OO(O)CH), 125.5 (t; =CH₂), 138.8 (s; =C), 165.4 (s; C=O).

5.5.3 Synthese von 1,2,4-Dioxazin

Synthese von 4-Benzyl-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-dioxazin-3-ol **105**



Nach AAV6c wurden zu 272 mg (1.1 mmol, 1 Eq) **104** in 3.5 ml trockenem Dichlormethan bei -78°C portionsweise 138 μl (1.1 mmol, 1 Eq) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3.5 Stunden bei -78°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Das Produkt **105** wurde mehrmals säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan : Methanol 40 : 1 zu 20 : 1). Es wurde ein leicht gelbliches Öl erhalten. Das Produkt konnte nach mehreren Versuchen nicht in reiner Form erhalten werden. Die angegebene Ausbeute ist auf die Gesamtmenge des isolierten Rückstands bezogen.

Ausbeute: 52 mg (0.21 mmol, 19 %).

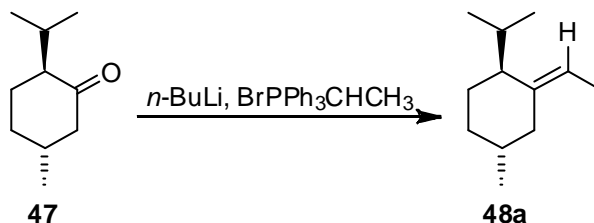
DC: $R_F = 0.15$ (Dichlormethan : Methanol 40 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.77$ (s; 3 H, $(=\text{C})\text{CH}_3$), 2.23 (s; 3 H, CH_3), 3.39 (dd; $J = 14.3$ Hz, 2.6 Hz, 1 H, $(\text{OOC})\text{CH}_2$), 3.72 (dd; $J = 14.3$ Hz, 8.3 Hz, 1 H, $(\text{OOC})\text{CH}_2$), 4.30 (d; $J = 6.5$ Hz, 1 H, OOCH), 4.42-4.55 (m; 2 H, PhCH_2), 4.94 (s; 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.10 (s; 1H, $=\text{CH}_2$), 7.24-7.47 (m; 5 H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 18.5 (q, C_H3), 21.7 (q, (=C)C_H3), 43.8 (t, PhC_H2), 52.5 (t, (OOC)C_H2), 75.4 (d, OOC_H), 111.7 (t, =C_H2), [127.5 (d), 127.8 (d), 128.7 (d) 136.2 (s)] C_{Aryl}, 137.7 (=C_H).

5.6 Sonstige Reaktionen

Synthese von (1*S*,4*R*)-2-Ethyliden-1-isopropyl-4-methylcyclohexan **48a**



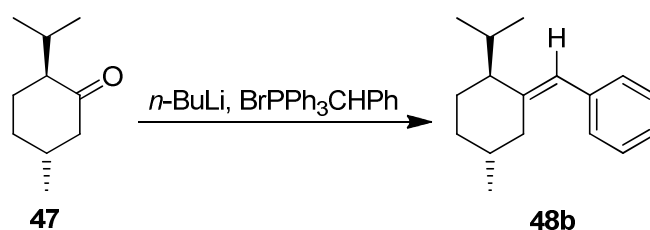
Nach AAV1c wurden 7.43 g (20 mmol, 1 Eq) Ethyltriphenylphosphoniumbromid in 80 ml absolutiertem THF gelöst. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml *n*-BuLi (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in *n*-Pentan) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 3.08 g (25 mmol, 1.25 Eq) (-)-Menthon **47** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 12 Stunden Erhitzen zum Reflux wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Das Produkt **48a** wurde als geruchloses, farbloses, visköses Öl erhalten. Es wurde ein cis/trans Isomerengemisch isoliert.

Ausbeute: 0.24 g, 1.4 mmol, 7%.

DC: $R_F = 0.8$ (Cyclohexan).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.51 (d; $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH₃), 0.64-2.36 (m; 18 H, H_{Menthyl}), 5.10 (q; $J = 6.6$ Hz, 1 H, =CH).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 4.87, 4.90$ min; C₁₂H₂₂, M = 166.30; $m/z = 166, 123, 107, 95, 81, 67, 55$.

Synthese von (((2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden)methyl)benzol **48b**

Nach AAV1c wurden 8.68 g (20 mmol, 1 Eq) Ethyltriphenylphosphoniumbromid in 80 ml absolutiertem THF gelöst. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml *n*-BuLi (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in *n*-Pentan) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 3.08 g (25 mmol, 1.25 Eq) (-)-Menthon **47** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 12 Stunden Erhitzen zum Reflux wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Das Produkt **48b** wurde als geruchloses, farbloses, visköses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.69 g, 3 mmol, 15 %.

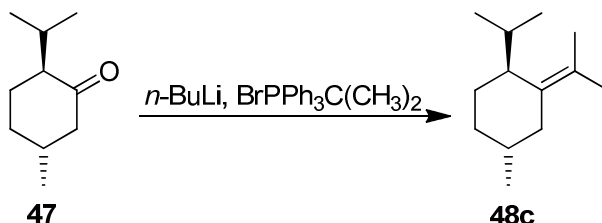
DC: $R_F = 0.8$ (Cyclohexan).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.83-2.70 (m; 18 H, $\text{H}_{\text{Menthyl}}$), 6.29 (s; 1 H, =CH), 7.15-7.38 (m; 5 H, C_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [19.6 (d), 20.8 (d), 22.2 (d), 26.9 (d), 26.9 (t), 32.3 (t), 33.0 (d), 36.1 (t), 51.3 (d)] C_{Mentyl} , 122.1 (d; = $\underline{\text{C}}\text{H}$), 144.0 (s; = $\underline{\text{C}}$), [125.7 (d), 127.9 (d), 129.0 (d), 138.9 (s)] C_{Aryl} .

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 8.08$ min; $C_{12}H_{22}$, $M = 228.37$; $m/z = 228, 207, 185, 143, 129, 115, 105, 91, 81$.

Synthese von (1*S*,4*R*)-1-Isopropyl-4-methyl-2-(propan-2-yliden)cyclohexen **48c**

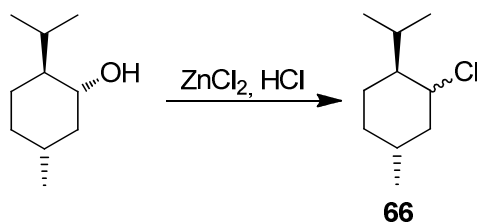


Nach AAV1c wurden 8.67 g (20 mmol, 1 Eq) Isopropyltriphenylphosphoniumbromid in 80 ml absolutiertem THF gelöst. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml $n\text{-BuLi}$ (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in $n\text{-Pentan}$) gegeben und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 3.08 g (25 mmol, 1.25 Eq) (-)-Menthon **47** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zutropft. Nach 12 Stunden Erhitzen zum Reflux wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Das Produkt **48c** wurde als geruchloses, farbloses, visköses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.18 g, 1 mmol, 5 %.

DC: $R_F = 0.85$ (Cyclohexan).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.75-2.44 (m; 18 H, $\text{H}_{\text{Menthyl}}$), 1.68 (s; 3 H, CH_3), 2.00 (s; 3 H, CH_3)

Synthese von Menthylchlorid 66

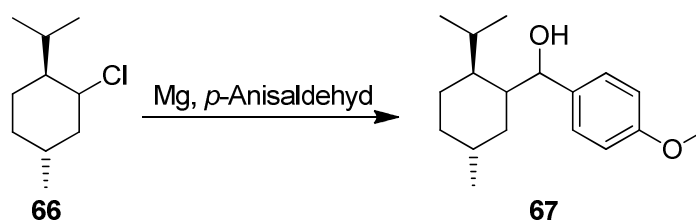
23.2 ml einer konzentrierten Salzsäure-Lösung wurden bei 0 °C mit 34.04 g (1.66 mol, 2.77 Eq) Zinkchlorid versetzt. Zu der Lösung wurden 9.52 g (-)-Menthol (61.20 mmol, 1 Eq) dazugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 37 °C für 4.5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Petrolether extrahiert und mit 15 ml Wasser gewaschen. Anschließend wurde dreimal mit 5 ml Schwefelsäure und dreimal mit 15 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Weitere Aufreinigung erfolgte mit Hilfe einer Kugelrohrdestillation bei 50 °C / 0.06 mbar. Das Produkt **66** wurde in Form einer leicht viskosen farblosen Flüssigkeit isoliert.

Ausbeute: 7.23 g, 41.5 mmol, 68 %.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.88-2.08 (m; 18 H, H_{Menthyl}), 4.52 (m; 1 H, CHCl).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = [20.1, 20.7, 21.8, 24.4, 25.8, 30.0, 34.8, 43.2, 48.9, 63.3 (d; ClCH)] C_{Menthyl}.

GC-MS: (500-30M): τ_R = 8.50; C₁₀H₁₉Cl, M = 174.7; m/z = 138,123, 109, 95, 81, 67, 55.

Synthese von (2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)(4-methoxyphenyl)-methanol 67

Nach AAV2a wurden zu 5 ml absolutiertem Diethylether 0.6 g (25 mmol, 1.25 Eq) Magnesiumspäne gegeben. Zu dieser Suspension wurden 3.76 g (24 mmol, 1.2 Eq) **66** gelöst in 15 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach Beenden der Zugabe wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und weitere 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 2.72 g (20 mmol, 1 Eq) *p*-Anisaldehyd gelöst in 15 ml absolutiertem THF portionsweise zugesetzt und weitere 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Produkt **67** wurde mit Hilfe von säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1) in Form einer farblosen öligen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.84 g, 10.2 mmol, 51 %.

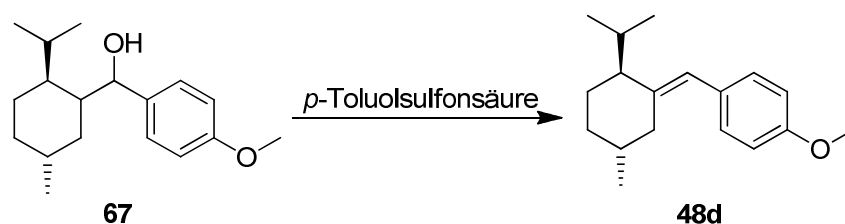
DC: $R_F = 0.2$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.55 - 2.44 (m; 18 H, $\text{H}_{\text{Menthyl}}$), 3.83 (s; 3 H, OCH_3), 5.07 (d; $J = 3.5$ Hz, CHOH), 6.89 – 7.25 (m; $J = 8.7$ Hz, 4 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [21.4 (q), 21.4 (q), 22.8 (q), 24.1 (t), 27.0 (d), 32.4 (d), 34.6 (t), 34.8 (t), 43.4 (d), 45.9 (d)] $\text{C}_{\text{Menthyl}}$, 55.2 (q; OCH_3), 73.0 (d; CHOH), [113.1 (d), 127.9 (d), 134.2 (s), 158.6 (s)].

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 14.17$ (Diastereomer bei 14.04); $C_{18}H_{28}O_2$, $M = 276.31$; $m/z = 258, 243, 215, 137, 121, 109, 94, 81, 67, 56$.

Synthese von 1-((2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden)methyl-4-methoxybenzol **48d** und Derivate

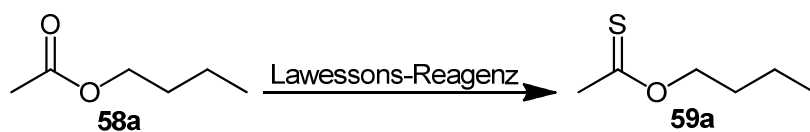


Nach AAV2d wurden 2.84 g (10.2 mmol, 1 Eq) **67** wurden in 100 ml trockenem Toluol gelöst und zu dieser Mischung 0.18 g (1 mmol, 0.1 Eq) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde aufgearbeitet. Das Produkt **48d** konnte mittels wiederholter säulenchromatographischen Trennung (Cyclohexan : Ethylacetat und auch Dichlormethan : Toluol) nicht von seinen Konfigurationsisomeren abgetrennt werden. Es wurde ein farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 2.84 g, 10.2 mmol, 51 %.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): (vom Hauptisomer **48d**) δ [ppm] = 3.55 – 0.85 (m, 18 H, $\text{H}_{\text{Menthyl}}$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), (s, 1H, $=\text{CH}$), 6.94 – 7.19 (m; , $J = 8.7$ Hz, 4 H, H_{Aryl}).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 13.19$ (weitere Peaks bei 13.12, 13.48); $C_{18}H_{26}O$, $M = 258.40$; $m/z = 258, 215, 173, 159, 150, 135, 121, 107, 91, 81, 55$.

Synthese von Thiobutylacetat 59a

Nach AAV9 wurden 2.9 g (25 mmol, 1.25 Eq) Butylacetat **58a** und 8.09 g (20 mmol, 1 Eq) Lawessons-Reagenz zusammengegeben und gut vermischt. Die Mikrowellen-Reaktion erfolgte lösungsmittelfrei bei einer Reaktionsdauer von 3 min bei 200 °C, 300 W Leistung und einem Überdruck bis 2 bar. Die entstandene zähe Masse wurde mit Diethylether aufgenommen und abfiltriert. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1) lieferte Thiobutylacetat **59a** in Form einer gelben Flüssigkeit.

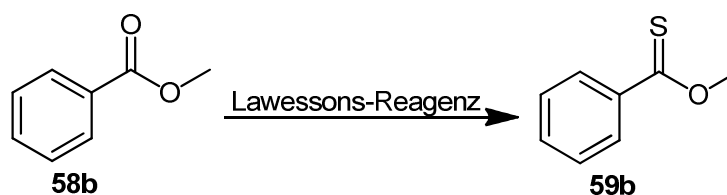
Ausbeute: 1.72 g, 13 mmol, 65 %.

DC: $R_F = 0.45$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.98 (t; $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_3), 1.45 (m; $J = 7.6$ Hz, 2 H, CH_2), 1.78 (m; $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_2), 2.60 (s; 3 H, CH_3), 4.44 (t; $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.7 (q; $(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 19.2 (t, CH_2), 26.9 (t; CH_2), 30.2 (t; CH_2), 34.5 (q; CH_3), 72.6 (t; CH_2), 220.3 (s; C=S).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 3.35$ min; $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OS}$, $M = 132.22$; $m/z = 132, 77, 59, 57$.

Synthese von Thiomethylbenzoat 59b

Nach AAV9 wurden 3.41 g (25 mmol, 1.25 Eq) Methylbenzoat **58b** und 8.09 g (20 mmol, 1 Eq) Lawessons-Reagenz zusammengegeben und gut vermischt. Die Mikrowellen-Reaktion erfolgte lösungsmittelfrei bei einer Reaktionsdauer von 3 min bei 200 °C, 300 W Leistung und einem Überdruck bis 2 bar. Die entstandene zähe Masse wurde mit Diethylether aufgenommen und abfiltriert. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1) lieferte Thiomethylbenzoat **59b** in Form einer gelben Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.22 g, 8 mmol, 40 %.

DC: $R_F = 0.45$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.31 (s; OCH_3), 7.34-7.61 (m; 2 H, H_{Aryl}), 8.16-8.27 (m; 2 H, H_{Aryl}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 59.3 (q; OCH_3), [128.1 (d), 128.8 (d), 132.7 (d), 138.2 (s)] C_{Aryl} , 212.3 (s; C=S).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 5.89$ min; $\text{C}_8\text{H}_8\text{OS}$, $M = 152.21$; $m/z = 152, 121, 105, 91, 77, 73, 51$.

Synthese von Thiohexylsalicylat **59c**

Nach AAV9 wurden 3.41 g (25 mmol, 1.25 Eq) Hexylsalicylat **58c** und 8.09 g (20 mmol, 1 Eq) Lawessons-Reagenz zusammengegeben und gut vermischt. Die Mikrowellen-Reaktion erfolgte lösungsmittelfrei bei einer Reaktionsdauer von 3 min bei 200 °C, 300 W Leistung und einem Überdruck bis 2 bar. Die entstandene zähe Masse wurde mit Diethylether aufgenommen und abfiltriert. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1) lieferte Thiohexylsalicylat **59c** in Form einer gelben Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.45 g, 1.9 mmol, 19 %.

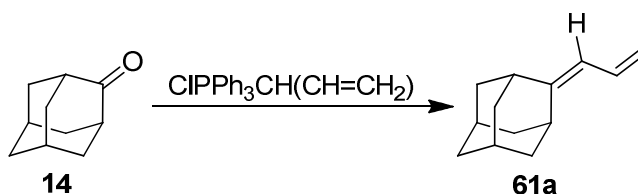
DC: $R_F = 0.6$ (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.98 (t; $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.40 (m; $J = 3.5$ Hz, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.53 (m; $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_2), 1.95 (m; $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2), 4.63 (t; $J = 6.7$ Hz, 2 H, OCH_2), [6.89 (t; $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.06 (d; $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.46 (t; $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.98 (d; $J = 8.5$ Hz, 1 H)] H_{Aryl} , 12.10 (s; 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (q; CH_3), 22.6 (t; CH_2), 25.9 (t; CH_2), 28.1 (t; CH_2), 31.4 (t; CH_2), 71.6 (t; OCH_2), [118.7 (d), 119.3 (d), 121.1 (s), 126.7 (d), 135.5 (d), 161.8 (s)] C_{Aryl} , 209.2 ($\text{C}=\text{S}$).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 8.84$ min; $C_{13}H_{18}O_2S$, $M = 238.35$; $m/z = 238, 205, 154, 137, 121, 107, 92, 65$.

Synthese von 2-Allylidenadamantan 61a



Nach AAV1c wurden 6.78 g (20 mmol, 1 Eq) Allyltriphenylphosphoniumchlorid in 80 ml absolutiertes THF gegeben. Dazu wurden bei 0 °C langsam 12.6 ml *n*-BuLi (20 mmol, 1 Eq, 1.6 M in *n*-Pentan) getropft und 20 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 3.75 g (25 mmol, 1.25 Eq) 2-Adamantanon **14** gelöst in 20 ml absolutiertem THF zugetropft. Nach 12 Stunden Erhitzen zum Reflux wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan). Das Produkt **61a** wurde als farbloses, visköses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.245 g, 1.4 mmol, 7 %.

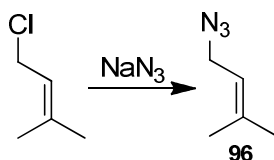
DC: $R_F = 0.7$ (Cyclohexan).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [1.18-2.02 (m; 13 H), 2.40 (bs; 1 H), 3.05 (bs; 1 H)] $H_{\text{Adamantyl}}$, 4.95 (dd; $J = 10.3$ Hz, 1.5 Hz, 1 H, (=CH₂)), 5.12 (dd; $J = 16.6$ Hz, 1.6 Hz, 1 H, (=CH₂)), 5.80 (d; $J = 10.8$ Hz, 1 H, (=CH)=CH), 6.65 (dt; $J = 16.7$ Hz, 10.7 Hz, 1 H, (=CH₂)=CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = [28.5 (d), 32.8 (d), 37.2 (t), 39.8 (t)] $C_{\text{Adamantyl}}$, 113.9 (t; =CH₂), 118.1 (d; =CH), 132.4 (d; =CH).

GC-MS: (500-30M): $\tau_R = 7.28$ min; $C_{13}H_{18}$, $M = 174.28$; $m/z = 174, 150, 132, 117, 91, 79, 71, 61$.

Synthese von 1-Azido-3-methylbut-2-en **96**

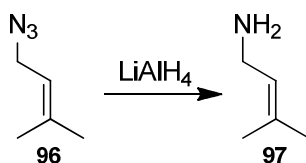


0.9 g (9 mmol, 1 Eq) 1-Chlor-3-methyl-2-buten wurden in 50 ml *n*-Pentan gelöst. Zu dieser Mischung wurden 1.63 g (25 mmol, 2.78 Eq) Natriumazid und 230 mg (1 mmol, 0.11 Eq) *N,N,N*-Triethylbenzylammoniumchlorid gelöst in 10 ml Wasser hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit *n*-Pentan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Zuletzt wurde unter vermindertem Druck eingedunstet. Das Produkt 1-Azido-3-methyl-2-buten **96** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 0.67 g, 6 mmol, 66 %.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.77 (d; 6 H, 2*CH₃), 3.75 (t, $J = 8.7$ Hz, 2 H, CH₂), 5.35 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H, =CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.0 (q; CH₃), 25.6 (q; CH₃), 48.1 (t; CH₂), 117.3 (d; =CH), 139.6 (s; =C).

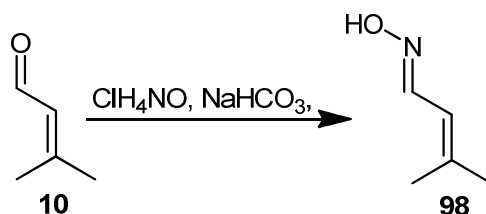
Synthese von 1-Amino-3-methylbut-2-en 97

In 25 ml Diethylether wurden 0.552 g (14.5 mmol, 2.7 Eq) LiAlH_4 vorgelegt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 0.6 g (5.4 mmol, 1 mmol) Azid **96**, gelöst in 5 ml Diethylether, tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und mit 3 ml gesättigter Natriumsulfat-Lösung versetzt. Zuletzt wurde abfiltriert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vorsichtig eingeeengt. Das Allylamin **97** konnte in der Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

Ausbeute: 0.135 g, 1.57 mmol, 29 %.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.28 (s; 2 H, NH_2), 1.65 (2*s; 6 H, 2* CH_3), 3.23 (d; J = 6.9 Hz, 2 H, CH_2), 5.23 (t; J = 7.4 Hz, 1 H, = CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 17.6 (q; CH_3), 25.6 (q; CH_3), 39.6 (t; CH_2), 126.0 (d; = CH), 132.7 (s; = C).

Synthese von 3-Methyl-2-butenal-1-oxim 98

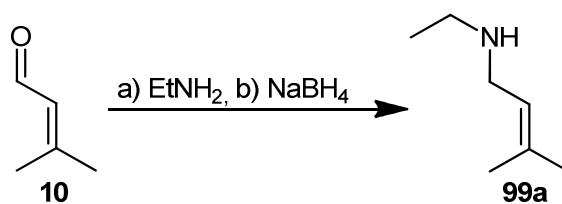
1.70 g (24 mmol, 1 Eq.) Hydroxylammoniumchlorid und 4.09 g (48 mmol, 2 Eq) Natriumhydrogencarbonat wurden in 20 ml destilliertes Wasser gegeben. 2.05 ml (21 mmol, 1 Eq) 3-Methyl-2-butenal **10** wurden zum Reaktionsgemisch gegeben und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt. Das Produkt wurde in Form weißer Nadeln isoliert.

Ausbeute: 1.95 g, 20 mmol, 94 % (E/Z-Verhältnis 70/30).

¹H-NMR (E)-Isomer: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.88 (s; 3 H, CH₃), 1.90 (s; 3 H, CH₃), 6.52 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, (CH₃)₂C=CH), 7.34 (d; J = 10.4 Hz, 1 H, HN=CH).

¹H-NMR (Z)-Isomer: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.83 (s; 3 H, CH₃), 1.86 (s; 3 H, CH₃), 5.91 (d, J = 9.9 Hz, 1 H, (CH₃)₂C=CH), 8.04 (d; J = 9.9 Hz, 1 H, HN=CH).

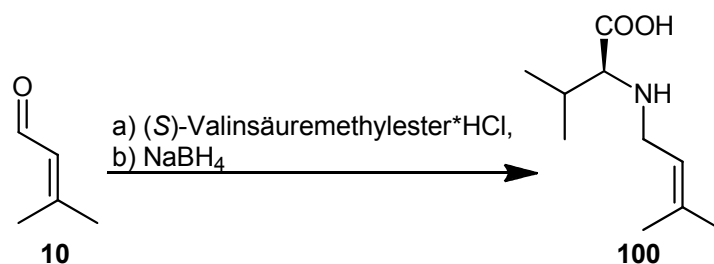
GC-MS: (500-30M): τ_R = 5.73 ((Z)-Isomer), 5.05 ((E)-Isomer; C₅H₉NO, M = 99.13; m/z = 99, 84, 67.

Synthese von *N*-Ethyl-3-methylbut-2-en-1-amin **99a**

Nach *AAV8b* wurden 0.32 ml (5 mmol, 1 Eq) Ethylamin unter Argon-Schutzgas in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.5 g des im Vakuum getrockneten Molekularsiebs (4 Å) und 0.48 ml (5 mmol, 1 Eq) **10** gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Reaktionsgemisch in 20 ml trockenem Methanol aufgenommen. Zu dieser Mischung werden bei 0 °C 0.23 g (6 mmol, 1.2 Eq) Natriumborhydrid portionsweise gegeben. Nach dem Entfernen des Kältebads wurde weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet. Das Produkt **99a** wurde in Form eines gelben Öls erhalten.

Ausbeute: 0.29 g, 2.6 mmol, 51 %.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.04$ (t; $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3), 1.58 (s; 3 H, CH_3), 1.65 (s; 3 H, CH_3), 2.58 (q; $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2), 3.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H, CH_2), 5.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H, = CH).

Synthese von (*S*)-3-Methyl 2-((3-methylbut-2-en-1-yl)amino)butansäuremethylester **100**

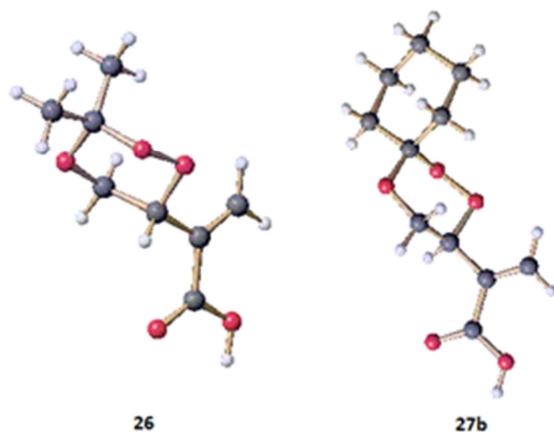
Nach *AAV8b* wurden 0.17 mg (1 mmol, 1 Eq) (*S*)-Valinsäuremethylester*HCl unter Argon-Schutzgas in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0.32 g des im Vakuum getrockneten Molekularsiebs (4 Å) und 0.096 ml (1 mmol, 1 Eq) **10** gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Reaktionsgemisch in 4 ml trockenem Methanol aufgenommen. Zu dieser Mischung wurden bei 0° C 0.048 g (1.3 mmol, 1.3 Eq) Natriumborhydrid portionsweise gegeben. Nach dem Entfernen des Kältebads wurde weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet. Das Produkt **100** konnte mittels mehrfacher säulenchromatographischen Aufreinigung nicht in reiner Form zu isolieren. Es konnten lediglich ¹H- und ¹³C-NMR Spektren analysiert werden.

DC: R_F = 0.35 (Cyclohexan : Ethylacetat 9 : 1).

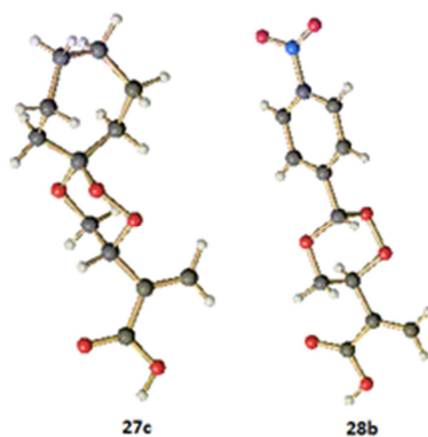
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.90 (d; *J* = 5 Hz, 3 H, CH₃), 0.93 (d; *J* = 5.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.59 (s; 3 H, CH₃), 1.69 (s, 3 H, CH₃); 1.82-1.93 (m; 1 H, (CH₃)₂CH), 2.98 (d; *J* = 5.9 Hz, 1 H, NCH), 3.01-3.05 und 3.17 (m; 1 H, und dd; *J* = 12.9 Hz, 6.8 Hz, 1 H, NCH₂), 3.70 (s; 3 H, OCH₃), 5.19 (t; *J* = 6.9 Hz, 1 H, =CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 18.1 (q; CH₃), 19.0 (q; CH₃), 19.2 (q; CH₃), 25.9 (q; CH₃), 31.8 (d; (CH₃)₂CH), 46.2 (t; CH₂), 51.5 (q; OCH₃), 66.8 (d; NCH), 122.7 (d; =CH), 135.0 (s; =C), 175.9 (s; O=C).

6 Anhang: Kristallographischen Daten



| Kristalldaten | 26 | 27b |
|---|---|--|
| Formel | C ₈ H ₁₂ O ₅ | C ₁₁ H ₁₆ O ₅ |
| Molmasse [g/mol] | 188.18 | 228.24 |
| Messtemperatur [K] | 100 | 100 |
| Kristallsystem | triklin | monoklin |
| Raumgruppe | P-1 | P2 ₁ /c |
| <i>a</i> [Å] | 5.8622 | 19.4250 |
| <i>b</i> [Å] | 5.9939 | 6.0562 |
| <i>c</i> [Å] | 14.537 | 20.6210 |
| α [°] | 91.770 | 90.000 |
| β [°] | 99.179 | 116.361 |
| γ [°] | 117.482 | 90.000 |
| V _{EZ} [Å ³] | 444.15 | 2173.6 |
| Z | 2 | 8 |
| Dichte (ber.) [g/cm ³] | 1.407 | 1.359 |
| Kristallgröße [mm] | 0.6, 0.3, 0.1 | 0.4, 0.1, 0.02 |
| μ (MoK α) [mm ⁻¹] | 0.118 | 0.110 |
| Goodness-of-fit | 1.063 | 0.944 |
| F(000) | 200 | 976 |
| Θ -Bereich zur Datensammlung[°] | 2.86-27.0 | 1,17-27.0 |
| Anzahl gemessener Reflexe | 2608/1901 | 9677/4699 |
| Reflexe [F ₀ >4 σ (F ₀)] | 1440 | 1907 |
| R ₁ [F ₀ >4 σ (F ₀)] | 0.0577 | 0.0643 |
| ω R ₂ (alle Daten) | 0.1066 | 0.1840 |
| Restelektronendichte | 0.270/-0,274 | 0.307/-0.281 |



| Kristalldaten | 27c | 28b |
|---|--|---|
| Formel | C ₁₂ H ₁₈ O ₅ | C ₁₂ H ₁₁ NO ₇ |
| Molmasse [g/mol] | 242.26 | 281.22 |
| Messtemperatur [K] | 100 | 100 |
| Kristallsystem | triklin | monoklin |
| Raumgruppe | P-1 | P2 ₁ /c |
| <i>a</i> [Å] | 6.0548 | 9.8007 |
| <i>b</i> [Å] | 6.2630 | 6.1104 |
| <i>c</i> [Å] | 17.1510 | 21.5634 |
| α [°] | 92.206 | 90.000 |
| β [°] | 90.083 | 112.669 |
| γ [°] | 115.426 | 90.000 |
| <i>V</i> _{EZ} [Å ³] | 586.8 | 1191.33 |
| Z | 2 | 4 |
| Dichte (ber.) [g/cm ³] | 1.137 | 1.568 |
| Kristallgröße [mm] | 0.3, 0.3, 0.03 | 0.3, 0.2, 0.15 |
| μ (MoK α) [mm ⁻¹] | 0.106 | 0.132 |
| Goodness-of-fit | 1.006 | 1.054 |
| F(000) | 260 | 584 |
| Θ -Bereich zur Datensammlung[°] | 1.19-27.0 | 2.05-27.00 |
| Anzahl gemessener Reflexe | 3140/2381 | 6089/2566 |
| Reflexe [$F_0 > 4\sigma(F_0)$] | 1226 | 2120 |
| R_1 [$F_0 > 4\sigma(F_0)$] | 0.0577 | 0.0344 |
| ωR_2 (alle Daten) | 0.1733 | 0.0916 |
| Restelektronendichte | 0.275/-0.322 | 0.299/-0.305 |

8 Literaturverzeichnis

-
- ¹ C. J. L. Murray, L. C. Rosenfeld, S. S. Lim, K. G. Andrews, K. J. Foreman, D. Haring, N. Fullman, M. Naghavi, R. Lozano, A. D. Lopez, "Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis", *The Lancet* **2012**, *379*, 413-431.
- ² R. W. Snow, C.A. Guerra, A. M. Noor, H. Y. Myint, S. I. Hay, "The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria", *Nature* **2005**, *434*, 214-217.
- ³ M. Grayson, P. Shetty, M. Eisenstein, A. Maxmen, B. S. Grabb, J. G. Beeson, R. Amino, R. Ménard, A. Waters, E. A. Winzeler, M. Wahlgren, D. A. Fidock, S. Nwaka, S. Deweerdt, L. Gravitz, "Malaria, The struggle to gain ground (and further articles)", *Nature* **2012**, *484*, 13-27.
- ⁴ P. W. Gething, D. L. Smith, A. P. Patil, A. J. Tatem, R. W. Snow, S. I. Hay, "Climate change and the global malaria recession", *Nature* **2010**, *465*, 342-345.
- ⁵ C. Timmann, T. Thye, M. Vens, J. Evans, J. May, C. Ehmen, J. Sievertsen, B. Muntau, G. Ruge, W. Loag, D. Ansong, S. Antwi, E. Asafo-Adjei, S. B. Nguah, K. O. Kwakye, A. O. Y. Akoto, J. Sylverken, M. Brendel, K. Schuldt, C. Loley, A. Franke, C. G. Meyer, T. Agbenyega, A. Ziegler, R. D. Horstmann, "Genome-wide association study indicates two novel resistance loci for severe malaria", *Nature* **2012**, *489*, 443-446.
- ⁶ A. F. G. Slater, "Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in *Plasmodium falciparum*", *Pharmacol. Ther.* **1993**, *57*, 203-235.
- ⁷ A. M. Dondorp, F. Nosten, P. Yi, "Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria", *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 455-467.
- ⁸ V. Storch, U. Welsch, "Kurzes Lehrbuch der Zoologie", Spektrum Verlag **2004**, *8. Auflage*, 448.
- ⁹ J. C. Beier, "Malaria parasite development in mosquitoes", *Annu. Rev. Entomol.* **1998**, *43*, 519-543.
- ¹⁰ K. Matuschewski, "Getting infectious: formation and maturation of *Plasmodium* sporozoites in the *Anopheles* vector", *Cell. Microbiol.* **2006**, *8 (10)*, 1547-1556.
- ¹¹ S. E. Lindner, J. L. Miller, S. H. I. Kappe, "Malaria parasite pre-erythrocytic infection: preparation meets opportunity" *Cell. Microbiol.* **2012**, *14 (3)*, 316-324.

-
- ¹² Guidelines for the Treatment of Malaria, 2nd Edition, WHO **2010**, ISBN 9789241547925, 32-38.
- ¹³ A. F. G. Slater, A Cerami, "Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites", *Nature* **1992**, 355, 167-169.
- ¹⁴ N. J. White, "Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success", *Science* **2008**, 320, 330-334.
- ¹⁵ F. ter Kuile, N. J. White, P. Holloway, G. Pasvol, S. Krishna, "Plasmodium falciparum: in vitro studies of the pharmacodynamics properties of drugs used for the treatment of severe malaria.", *Exp. Parasitol.* **1993**, 76, 85-95.
- ¹⁶ P. Q. Chen, G. Q. Li, X. B. Guo, K. R. He, Y. X. Fu, L. C. Fu, Y. Z. Song, "The infectivity of gametocytes of Plasmodium falciparum from patients treated with artemisinin.", *Chin. Med. J. (Engl.)* **1994**, 107, 709-711.
- ¹⁷ X. D. Luo, C. C. Shen, "The Chemistry, pharmacology and clinical applications of quinghaosu (artemisinin) and its derivatives", *Medicinal Res. Rev.* **1987**, 7, 29-52.
- ¹⁸ P. T. Myint, T. Shwe, "A controlled clinical trial of artemether (qinghaosu derivate) versus quinine in complicated and severe falciparum malaria", *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1986**, 81, 559-561.
- ¹⁹ J. Papakrivovs, J. M. Sá, T. E. Wellems, "Functional Characterization of the *Plasmodium falciparum* Chloroquine-Resistance Transporter (PfCRT) in Transformed *Dictyostelium discoideum* Vesicles", *PLoS ONE* **2012**, 7 (6), e39569.
- ²⁰ S. R. Meshnick, A. Thomas, A. Ranz, C. M. Xu, H. Z. Pan, "Artemisinin (qinghaosu): the role of intracellular hemin in its mechanism of antimalarial action", *Mol. Biochem. Parasitol.* **1991**, 49, 181-189.
- ²¹ W. Asawamahasakda, I. Ittarat, Y. M. Pu, H. Ziffer, S. R. Meshnick, "Reaction of antimalarial endoperoxides with specific parasite proteins", *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, 38, 1854-1858.
- ²² J. H. Leech, J. W. Barnwell, M. Aikawa, L. H. Miller, R. J. Howard, "Plasmodium falciparum malaria: association of knobs on the surface of infected erythrocytes with a histidine-rich protein and the erythrocyte skeleton", *J. Cell Biol.* **1984**, 98, 1256-1264.
- ²³ A. V. Pandey, B. L. Tekwani, R. L. Singh, V. S. Chauhan, "Artemisinin, an endoperoxide antimalarial, disrupts the hemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malarial parasite", *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 19383-19388.

- ²⁴ M. A. Fügi, S. Wittlin, Y. Dong, J. L. Vennerstrom, "Probing the Antimalarial Mechanism of Artemisinin and OZ277 (Arterolane) with Nonperoxidic Isosteres and Nitroxyl Radicals", *Antimicrob. Agents Chemother* **2010**, *54*, 1042-1046.
- ²⁵ G. Schmid, W. Hofheinz, "Total synthesis of quinghaosu", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624-625.
- ²⁶ X. X. Xu, J. Zhu, D. Z. Huang, W. S. Zhou, "Total synthesis of arteannuin and deoxyarteannuin", *Tetrahedron* **1986**, *42*, 819-828.
- ²⁷ T. Ravindranathan, M. A. Kumar, R. B. Menon, S. V. Hiremath, "Stereoselective synthesis of artemisinin", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *131*, 755-758.
- ²⁸ M. A. Avery, W. K. M. Chong, C. Jennings-White, "Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalaria constituent of *Artemisia annua* L.", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 914-919.
- ²⁹ H. J. Liu, W. L. Yeh, S. Y. Chew, "A total synthesis of the antimalaria natural product (+)-qinghaosu", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (28), 4435-4438.
- ³⁰ F. Lévesque, P. H. Seeberger, "Kontinuierliche Synthese des Malariawirkstoffs Artemisinin" *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1738-1741.
- ³¹ D. K. Ro, E. M. Paradise, M. Ouellet, K. J. Fisher, K. L. Newman, J. M. Ndungu, K. A. Ho, R. A. Eachus, T. S. Ham, J. Kirby, M. C. Y. Chang, S. T. Withers, Y. Shiba, R. Sarpong, J. D. Keasling, "Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast", *Nature* **2006**, *440*, 940-943.
- ³² A. G. Griesbeck, D. Blunk, T. T. El-Idreesy, A. Raabe, "Bicyclische Peroxide und Perorthoester mit 1,2,4-Trioxanstruktur" *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9040-9043.
- ³³ A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, L.-O. Höinck, J. Lex, R. Brun, "Novel spiroanellated 1,2,4-trioxanes with high in vitro antimalarial activities", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 595-597.
- ³⁴ A. G. Griesbeck, J. Neudörfl, A. Hörauf, S. Specht, A. Raabe, "Peroxide Dyads from Natural Artemisinin and Hydroxyalkylated 1,2,4-Trioxanes", *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3420-3423.
- ³⁵ I. H. Cheeseman, B. A. Miller, S. Nair, S. Nkhoma, A. Tan, J. C. Tan, S. Al Saai, A. P. Phyto, C. L. Moo, K. M. Lwin, R. McGready, E. Ashley, M. Imwong, K. Stepniewska, P. Yi, A. M. Dondorp, M. Mayxay, P. N. Newton, N. J. White, F. Nosten, M. T. Ferdig, T. J. C. Anderson, "A major genome region underlying artemisinin resistance in malaria", *Science* **2012**, *336*, 79-81.

-
- ³⁶ <http://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php>
- ³⁷ W. A. Denny, "Prodrug strategies in cancer therapy", *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 577-595.
- ³⁸ N. Almog, "Molekular mechanisms underlying tumor dormancy", *Cancer Lett.* **2010**, *294*, 139-146.
- ³⁹ M. N. Thobe, R. J. Clark, R. O. Bainer, S. M. Prasad, C. W. Rinker-Schaeffer, "From prostate to bone: key players in prostate cancer bone metastasis", *Cancers (Basel)* **2011**, *3*, 478-493. (open access journal)
- ⁴⁰ D. Hanahan, R. A. Weinberg, "The hallmarks of cancer", *Cell*, **2000**, *100*, 57-70.
- ⁴¹ J. Chen, Y. Li, T.-S. Yu, R. M. McKay, D. K. Burns, S. G. Kernie, L. F. Parada, "A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy", *Nature* **2012**, *488*, 522-526.
- ⁴² G. Driessens, B. Beck, A. Caauwe, B. D. Simon, C. Blanpain, "Defining the mode of tumour growth by clonal analysis", *Nature* **2012**, *488*, 527-530.
- ⁴³ A.G. Schepers, H. J. Snippert, D. E. Stange, M. van den Born, J. H. van Es, M. van de Wetering, H. Clevers, "Lineage tracing reveals Lgr5⁺ stem cell activity in mouse intestinal adenomas", *Science* **2012**, *337*, 730-735.
- ⁴⁴ K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, **2009**, *10*, 781.
- ⁴⁵ B. Rosenberg, L. Van Camp, and T. Krigas, "Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode", *Nature* **1965**, *205 (4972)*, 698-699.
- ⁴⁶ B. Rosenberg and L. VanCamp, "The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds", *Cancer Research* **1970**, *30 (6)*, 1799-1802.
- ⁴⁷ H. J. Woerdenbag, T. A. Moskal, N. Pras, "Cytotoxicity of artemisinin-related endoperoxides to Ehrlich ascites tumor cells", *J Nat Prod.* **1993**, *56*, 849-56.
- ⁴⁸ T. Efferth, A. Sauerbrey, A. Olbrich, "Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines" *Mol. Pharmacol.* **2003**, *64*, 382-94.
- ⁴⁹ P. C. H. Li, E. Lam, W. P. Roos, M. Z. Zdzienicka, B. Kaina, T. Efferth, "Artesunate Derived from Traditional Chinese Medicine Induces DNA Damage and Repair", *Cancer Res.* **2008**, *68*, 4347-4351.

- ⁵⁰ A. Sau, F. Pellizzari Tregno, F. Valentino, G. Federici, A. M. Caccuri, "Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance", *Arch. Biochem. Biophys.* **2010**, *500*, 116-122.
- ⁵¹ T. Ishikawa, F. Ali-Osman, "Glutathione-associated cis-diamminedichloroplatinum(II) metabolism and ATP-dependent efflux from leukemia cells. Molecular characterization of glutathione-platinum complex and its biological significance", *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 20116–20125.
- ⁵² J.K. Horton, G. Roy, J.T. Piper, B. Van Houten, Y.C. Awasthi, S. Mitra, M.A. Alaoui-Jamali, I. Boldogh, S.S. Singhal, "Characterisation of a chlorambucil-resistant human ovarian carcinoma cell line overexpressing glutathione S-transferase mu.", *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 693–702.
- ⁵³ S.M. Black, J.D. Beggs, J.D. Hayes, A. Bartoszek, M. Muramatsu, M. Sakai, C.R. Wolf, "Expression of human glutathione S-Transferases in *Saccharomyces cerevisiae* confers resistance to the anticancer drugs Adriamycin and chlorambucil", *Biochem. J.* **1990**, *268*, 309–315.
- ⁵⁴ K. Berhane, B. Mannervik, "Inactivation of the genotoxic aldehyde acrolein by human glutathione transferases of classes alpha, mu, and pi", *Mol. Pharmacol.* **1990**, *37*, 251–254.
- ⁵⁵ J. Blanz, K. Mewes, G. Ehninger, B. Proksch, D. Waidelich, B. Greger, K.P. Zeller, "Evidence for oxidative activation of mitoxantrone in human, pig, and rat", *Drug Metab. Dispos.* **1991**, *19*, 871-880.
- ⁵⁶ M. Pietsch, "1,2,4-Trioxane-6-(methyl- α -methyleneacetates)- new inhibitors of human placental glutathione S transferases", *Oral Speech*, Cologne **2010**.
- ⁵⁷ P. Ruzza, A. Rosato, C. R. Rossi, M. Floreani and L. Quintieri, "Glutathione Transferases as Targets for Cancer Therapy", *Anti Canc. Agents Med. Chem.*, **2009**, *9*, 763-777.
- ⁵⁸ R. H. Kolm, G. Stenberg, M. Widersten, B. Mannervik, "High-Level Bacterial Expression of Human Glutathione Transferase P1-1 Encoded by Semisynthetic DNA", *Protein Expr. Purif.* **1995**, *6*, 265-271.
- ⁵⁹ F. Ali-Osman, O. Akande, G. Antoun, J. X. Mao, J. Buolamwini, "Molecular cloning, characterization, and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins" *J Biol Chem.* **1997**, *272*, 10004–10012.

- ⁶⁰ A. G. Griesbeck, „Synthesis of spiroannulated and 3-arylated 1,2,4-trioxanes from mesitylol and methyl 4-hydroxytiglate by photooxygenation and peroxyacetalization“, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 61, doi:10.3762/bjoc.6.61.
- ⁶¹ A. Windaus, J. Brunken, „Über die photochemische Oxydation des Ergosterins“, *J. Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 225-230.
- ⁶² A. A. L. Gunatilaka, Y. Gopichand, F. J. Schmitz, C. Djerassi, „Minor and trace sterols in marine invertebrates. Isolation and structure elucidation of nine new 5 α ,8 α -epidioxy sterols from four marine organisms“, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3860-3866.
- ⁶³ A. G. Griesbeck, A. de Kiff, „A new directing mode in the singlet oxygen ene reaction - Vinylogous gem effect enables a ¹O₂ tandem ene/[4+2] process“ unpublished results, **2012**.
- ⁶⁴ Holleman, Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, **2007**, *102 Auflage*, 497-540.
- ⁶⁵ C. S. Foote, S. Wexler, "Olefin oxidations with excited singlet molecular oxygen", *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879-3880.
- ⁶⁶ H. H. Wasserman, J. R. Scheffer, "Singlet oxygen reactions from photoperoxides", *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3073-3075.
- ⁶⁷ R. W. Murray, M. L. Kaplan, "Singlet oxygen sources in ozone chemistry. Chemical oxygenations using adducts between phosphite esters and ozone", *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5358-5359.
- ⁶⁸ A. E. Raabe, „Synthese neuer antimalariaaktiver Verbindungen: Bicyclische Perorthoester mit 1,2,4-Trioxanstruktur und Addukte aus natürlichem Artemisinin mit Peroxidverbindungen“, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2008**.
- ⁶⁹ H. H. Wasserman, R. W. Murray, *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York, **1979**.
- ⁷⁰ Abbildung aus www.chemikerboard.de
- ⁷¹ M. R. Ieske, F. Cermola, F. Temussi, „Photooxygenation of heterocycles“, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 109-139.
- ⁷² C.-H. Tung, H. Wang, Y.-M. Ying, „Photosensitized oxidation of alkenes adsorbed on pentasil zeolites“, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5179-5186.
- ⁷³ H.-R. Li, L.-Z. Wu, C.-H. Tung, „Reactions of singlet oxygen with olefins and sterically hindered amine in mixed surfactant vesicles“, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2446-2451.

- ⁷⁴ M. L. Graziano, M. R. Iesce, S. Chiosi, R. Scarpati, "Photosensitized oxidation of furans. Part 7. Solvent effects in thermal conversion of the *endo*-peroxides of arylfurans", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 2071-2074.
- ⁷⁵ R. Scarpati, M. R. Iesce, F. Cermola, A. Guitto, "1-Alkoxy-2,3,7-trioxabicyclo[2.2.1]hept-5-enes: Bicyclic monoperoxy ortho esters as useful synthons for multifunctional compounds", *Synlett* **1998**, 17-25.
- ⁷⁶ K. Gollnick, A. G. Griesbeck, "Singlet oxygen photooxygenation of furans: Isolation and reactions of [4+2]-Cycloaddition products (unsaturated sec.-ozonoides)", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057-2068.
- ⁷⁷ P. Esser, B. Pohlmann, H.-D. Scharf, "The photochemical synthesis of fine chemicals with sunlight", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2009-2023.
- ⁷⁸ M. L. Graziano, M. R. Iesce, A. Cinotti, R. Scarpati, "Dioxazole and dioxetane intermediates in the thermal rearrangement of *endo*-peroxides obtained by dye-sensitized photooxygenation of 2-alkoxyoxazoles", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1833.
- ⁷⁹ F. Cermola, M. R. Iesce, S. Montella, "Photooxygenation of heterocycles", *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 269.
- ⁸⁰ W. Adam, M. Ahrweiler, M. Sauter, "Photosensitized oxygenation of an acyl furan: isolation of the first furan dioxetane by rearrangement of its endoperoxide and Selected chemical transformations", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *105*, 80-81.
- ⁸¹ C. S. Foote, J. W.-P. Lin, "Chemistry of singlet oxygen. VI. Photooxygenation of enamins: evidence for an intermediate", *Tetrahedron Lett.* **1968**, *29*, 3267-3270.
- ⁸² C. S. Foote, S. Mazur, "Chemistry of singlet oxygen. IX. A Stable Dioxetane from photooxygenation of tetramethoxyethylene", *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3225-3226.
- ⁸³ Y. Kabe, T. Takata, K. Ueno, W. Ando, "Stereochemical studies of dioxetane formation with hindered olefins", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (26), 8174-8170.
- ⁸⁴ H. Wynberg, H. Numan, "Synthesis and Spectral Data of a Stable, Optically Active 1,2-Dioxetane", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *99*, 603-606.
- ⁸⁵ C. W. Jefford, H. G. Grant, D. Jaggi, J. Boukouvalas, S. Kohmoto, "Effect of substituents, solvent, and temperature on the reactivity of the zwitterionic peroxides arising from the photo-oxygenation of 2-(methoxymethylidene)- and 2-phenoxymethylideneadamantane", *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2210-2217.
- ⁸⁶ G. O. Schenck, Deutsches Patent NR. De-933925, **1955**.

- ⁸⁷ M. Prein, W. Adam, "Die Schenck-En-Reaktion: eine diastereoselektive oxyfunktionalisierung mit Singulett-sauerstoff für präparative Anwendungen", *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519-538.
- ⁸⁸ M. Orfanopoulos, L. M. Stephenson, "Stereochemistry of the Singlet Oxygen Olefin-Ene Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1417-1418.
- ⁸⁹ K. Yamaguchi, S. Yabushita, T. Fueno, K. N. Houk, "Mechanism of photooxygenation reactions. Computational evidence against the diradical mechanism of singlet oxygen ene reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5043-5046.
- ⁹⁰ A. G. Davies, C. H. Schiesser, "A PM3 study of the reactions of propene with singlet oxygen and other enophiles", *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1707-1726.
- ⁹¹ L. B. Harding, W. A. Goddard, "The mechanism of the ene reaction of singlet oxygen with olefins", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 439-449.
- ⁹² S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, "Mechanism of [2 + 2] cycloaddition and related reactions between electron donors and electron acceptors. Peroxide quasi-intermediate and its roles in the reactions of 1,3-butadiene with molecular oxygen with olefins", *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7480-7484;
- ⁹³ A. A. Frimer, "Reaction of singlet Oxygen with Olefins – Question of Mechanism", *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 359-387.
- ⁹⁴ J. R. Hurst, S. L. Wilson, G. B. Schuster, "The ene reaction of singlet oxygen: kinetic and product evidence in support of a peroxide intermediate", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2191-2197.
- ⁹⁵ A. A. Gorman, I. R. Gould, I. Hamblett, "Time-Resolved Study of the Solvent and Temperature Dependence of Singlet Oxygen ($^1\Delta_g$) Reactivity toward Enol Ethers: Reactivity Parameters Typical of Rapid Reversible Exciplex Formation", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7098-7104.
- ⁹⁶ M. Orfanopoulos, M. B. Grdina, L. M. Stephenson, "Site specificity in the singlet oxygen-trisubstituted olefin reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 275-276.
- ⁹⁷ H. E. Ensley, R. V. C. Carr, R. S. Martin, T. E. Pierce, "Reaction of singlet oxygen with α,β -unsaturated ketones and lactones", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2836-2838.
- ⁹⁸ W. Adam, A. Griesbeck, "Synthesis of the First α -Methylene β -Peroxlactone - Regiospecific Ene Reaction of 1O_2 with α,β -unsaturated carboxylic acids", *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1071-1072.

- ⁹⁹ T. Akasaka, Y. Misawa, M. Goto, W. Ando, *Tetrahedron*, "Singlet oxygen and triazolinedione additions to α,β -unsaturated sulfoxides", **1989**, *45*, 6657-6666.
- ¹⁰⁰ W. E. Fristad, T. R. Bailey, L. A. Paquette, R. Gleiter, M. C. Böhm, "Regiospecific photosensitized oxygenation of vinylsilanes. A method for converting saturated ketones to 1,2-transposed allylic alcohols. Possible role of silicon in directing the regioselectivity of epoxysilane cleavage reactions.", *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4420-4423.
- ¹⁰¹ W. E. Fristad, T. R. Bailey, L. A. Paquette, "Silanes in organic synthesis. 9. Enesilylation as a method for 1,2-carbonyl migration within ketones and for conversion to 1,2-transposed allylic alcohols", *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3028-3037.
- ¹⁰² M. Stratakis, M. Orfanopoulos, "Regioselectivity in the ene reaction of singlet oxygen with alkenes bearing an electron withdrawing group at β - position", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1067-1071.
- ¹⁰³ M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemes, "Lewis acid catalyzed stereoselective ene addition of formaldehyde to 1,3-diarylcyclopentenes - synthesis of *trans*-2,5-diaryl-2-cyclopentene-1-methanols", *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4755-4758.
- ¹⁰⁴ H.-G. Brünker, W. Adam, "Diastereoselective and Regioselective Singlet Oxygen Ene Oxyfunctionalization (Schenck Reaction): Photooxygenation of Allylic Amines and Their Acyl Derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3976-3982.
- ¹⁰⁵ A. Cordova, H. Sunden, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, "The direct amino acid-catalysed asymmetric incorporation of molecular oxygen to organic compounds", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914-8915.
- ¹⁰⁶ K. Gollnick, A. G. Griesbeck, "Solvent dependence of singlet oxygen / substrate interactions in Ene-Reaction, [4+2]- and [2+2]-Cycloaddition Reactions", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 725-728.
- ¹⁰⁷ B. Kerr, K. J. McCullough, "Dispiro-1,2,4-trioxanes as precursors of medium ring lactones - thermolysis of indan-2-Spiro-3'-(1',2',4'-trioxane)-6'-spiro-1''-cyclohexane", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 590-592.
- ¹⁰⁸ P. M. O'Neill, M. Pugh, J. Davies, S. A. Ward, B. K. Park, "Regioselective Mukaiyama hydroperoxysilylation of 2-alkyl- or 2-aryl-prop-2-en-1-ols: application to a new synthesis of 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4569-4571.
- ¹⁰⁹ P. M. O'Neill, S. Hindley, M. D. Pugh, J. Davies, P. G. Bray, B. K. Park, D. S. Kapu, S. A. Ward, P. A. Stocks, "Co(thd)₂: a superior catalyst for aerobic epoxidation and hydroperoxysilylation of unactivated alkenes: application to the synthesis of spiro-1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8135-8138.

- ¹¹⁰ P. M. O'Neill, A. Mukhtar, S. A. Ward, J. F. Bickley, J. Davies, M. D. Bachi, P. A. Stocks, "Application of thiol-olefin co-oxygenation methodology to a new synthesis of the 1,2,4-trioxane pharmacophore", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3035-3038.
- ¹¹¹ P. H. Dussault, D. R. Davies, "Synthesis of 1,2-dioxanes, 1,2,4-trioxanes, and 1,2,4-trioxepanes via cyclizations of unsaturated hydroperoxyacetals", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 463-466.
- ¹¹² A. J. Bloodworth, T. Hagen, K. A. Johnson, I. LeNoir, C. Moussy, "Versatility of the cyclo-oxymercuration route to 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 635-638.
- ¹¹³ C. W. Jefford, S. Kohmoto, D. Jaggi, G. Timari, J. C. Rossier, M. Rudaz, O. Barbuzzi, D. Gerard, U. Burger, P. Kamalaprija, J. Mareda, G. Bernardinelli, I. Manzanares, C. J. Canfield, S. L. Fleck, B. L. Robinson, W. Peters, "Synthesis, structure, and antimalarial activity of some enantiomerically pure, cis-fused cyclopenteno-1,2,4-trioxanes", *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 647-662.
- ¹¹⁴ Q. Zhang, H. X. Jin, Y. K. Wu, "A facile access to bridged 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11627-11634.
- ¹¹⁵ Q. Zhang, Y. Wu, "Further explorations on bridged 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10189-10201.
- ¹¹⁶ L.-O. Höinck, "Synthese funktionalisierter, polarer 1,2,4-Trioxane durch Photooxygenierung von Allylalkoholen mit Singulett-Sauerstoff $^1\Delta_g\text{-O}_2$ in polaren Matrizen.", Inaugural-Dissertation, Universität zu Köln, Köln **2009**.
- ¹¹⁷ E. Dalcanale, "Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite-hydrogen peroxide", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569.
- ¹¹⁸ T. Yajima, C. Saito, H. Nagano, "Radical-mediated hydroxyalkylation of α , β -unsaturated ester", *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10203-10215.
- ¹¹⁹ K. H. Kim, H. S. Lee, J. N. Kim, "Synthesis of 3,4-disubstituted 2(1H)-quinolinones via intramolecular Friedel-Crafts reaction of N-arylamides of Baylis-Hillman adducts", *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1249-1251.
- ¹²⁰ G. Molle, P. Bauer, "The Barbier synthesis: A one-step Grignard reaction?", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3481-3487.
- ¹²¹ A. G. Griesbeck, V. Schlundt, J. Neudörfel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ¹²² A. G. Griesbeck, V. Schlundt, "5-Adamantylated 1,2,4-trioxanes: adamantane position is crucial for antiparasitic activity", *Synlett* **2011**, *16*, 2430-2432.

- ¹²³ W. König, R. Geiger, "Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-Hydroxy-benzotriazolen.", *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.
- ¹²⁴ C. H. Oh, J. K. Hang, "A Convenient synthesis of substituted 1,2,4-trioxepanes via Co(II) catalyzed oxygenation of cinnamyl alcohol", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2771-2774.
- ¹²⁵ A. G. Griesbeck, A. Raabe, "Peroxide dyads from natural artemisinin and synthetic perorthoesters and endoperoxides", *Synlett* **2009**, *9*, 1514-1516.
- ¹²⁶ D. J. Phillips, K. S. Pillinger, W. Li, A. E. Taylor, A. E. Graham, "Diol desymmetrization as an approach to the synthesis of unsymmetrical dienyl diesters", *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10528-10533.
- ¹²⁷ S. C. Wenzel, M. R. Williamson, C. Gruenanger, J. Xu, K. Gerth, A. R. Martinez, J. S. Moss, J. B. Carroll, S. Grond, J.C. Unkefer, R. Mueller, G. H. Floss, "On the biosynthetic origin of methoxymalonyl-acyl carrier protein, the substrate for incorporation of "glycolate" units into ansamitocin and soraphen", *J. Am. Chem.Soc.* **2006**, *128*, 14325-14336.
- ¹²⁸ S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, "Total synthesis of (+)-papulacandin D", *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4745-4759.
- ¹²⁹ D. J. Phillips, K. S. Pillinger, W. Li, A. E. Taylor, A. E. Graham, "Desymmetrization of diols by a tandem oxidation / Wittig olefination reaction", *Chem. Commun.* **2006**, *21*, 2280-2282.
- ¹³⁰ Organikum, *Wiley-VCH*, **2000**, *22 Auflage*, 538-541.
- ¹³¹ T. Benneche, K. Undheim, "Synthesis of α -Haloalkyl Aryl Esters from O,S-Acetals", *Acta Chem. Scand. B* **1983**, *37*, 93-96.
- ¹³² O. Antonsen, T Benneche, K. Undheim "Synthesis of Sulfinylmethyl Ethers and Conversion of these into Halomethyl and Acyloxymethyl Ethers", *Acta Chem. Scand. B* **1988**, *42*, 515-523.
- ¹³³ Lit: J. Bálint, I. Markovits, G. Egri, Z. Tuza, L. Parkanyi, E. Fogassy, "Synthesis, resolution and absolute configuration of a tolperisone metabolite" *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 719-724.
- ¹³⁴ D. Lenoir, "Synthese tetrasubstituierter Ethylene durch reduktive Kupplung von Ketonen mittels Titan(II)-salzen. Zur Anwendung der Methode", *Synthesis* **1977**, *8*, 553-554.
- ¹³⁵ R. S. Varma, D. Kumar, "Microwave-accelerated solvent-free synthesis of thioketones, thiolactones, thioamides, thionoesters, and thioflavonoids", *Org. Lett.* **1999**, *1 (5)*, 697-700.

- ¹³⁶ U. Schmidt, K. Kaibitzke, I. Boie, C. Osterroth, "Eliminierung doppelt gebundenen Schwefels durch Bestrahlung. Endioläther aus Thionestern und Isonitrile aus Senfiolent) Erzeugung atomaren Schwefels in Lösung", *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3819-3826.
- ¹³⁷ R. Jahn, U. Schmidt, "Abfangversuche mit photochemisch erzeugtem monoatomarem und diatomarem Schwefel. Schwefeladdition an 1,2-Dimethylencyclohexan. Synthese von 1,4,5,6,7,8-Hexahydrobenzo[d][1,2]dithiin und 1,3,4,5,6,7-Hexahydrobenzo[c]thiophen", *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 630-639.
- ¹³⁸ M. Kimura, H. Iwagaki, M. Tsunenaga, S. Inoue, **Patent:** US2007/112061 A1, **2007**.
- ¹³⁹ S. Swansburg, K. Janz, G. Jocys, A. Pincock, J. Pincock, "Facial selectivity in the addition of nucleophiles to the radical cations of substituted 2-methyleneadamantanes", *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 35-47.
- ¹⁴⁰ J. G. Smith and George F. Wright, "The diastereomeric menthyl chlorides obtained from (-) menthol", *J. Org. Chem.* **1952**, *17* (8), 1116-1121.
- ¹⁴¹ Y.-H. Kuo, K.-S. Shih, "A new method to preparation of 3-Hydroxypyridines from furfurylamines by photooxygenation", *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 181-183.
- ¹⁴² L. Birkofer, G. Daum, "Umlagerung von Enaminen aus 2-Acetylfuran in N-substituierte o-Aminophenole", *Angew. Chem.* **1960**, *18*, 707-708.
- ¹⁴³ M. Penhoat, D. Barbry, C. Rolando, "Direct asymmetric aldol reaction co-catalyzed by L-proline and group 12 elements Lewis acids in the presence of water", *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 159-162.
- ¹⁴⁴ D. Noutsias, A. Kouridaki, G. Vassilikogiannakis, "Scope and limitations of the photooxidations of 2-(r-hydroxyalkyl)furans: Synthesis of 2-hydroxy-exo-brevicomine", *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 1166-1169.
- ¹⁴⁵ T. Montagnon, D. Noutsias, I. Alexoupou, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, "Green oxidations of furans initiated by molecular oxygen that give key natural product motifs" *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031-2039.
- ¹⁴⁶ L. Cottier, G. Descotes, H. Nigay, J.-C. Parron, V. Gregoire "Photooxygenation of 5-hydroxymethyl 2-furfural derivatives", *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, *5*, 844-850.
- ¹⁴⁷ M. Matsumoto, M. Yamada, N. Watanabe, "Reversible 1,4-cycloaddition of singlet oxygen to N-substituted 2-pyridones: 1,4-endoperoxide as a versatile chemical source of singlet oxygen" *Chem. Commun.* **2005**, 483-485.

-
- ¹⁴⁸ T. Nishio, T. Nishiyama, Y. Ornote, "Photooxygenation of pteridin-2,4,7-triones" *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2979-2990.
- ¹⁴⁹ M. Natsume, M. Ogawa, "Stereoselective Synthesis of *dl*-Carpamic Acid and *dl*-Azimic Acid" *Heterocycles* **1980**, *14*, 169-172.
- ¹⁵⁰ P. Deslongchamps, U. O. Cheriyan, R. J. Taillefer, "Hydrolysis of cyclic unsymmetrical anti imidate salts. New evidence for stereoelectronic control", *Can. J. Chem.*, **1979**, *57* (24), 3262-3271
- ¹⁵¹ P. Isager, I. Thomsen, K. B. G. Torssell, "Reactions with α,β -unsaturated nitrile oxides. Synthetic studies in the terpene field. Synthesis of tagetones, ocimenones, deodarone and atlantone", *Acta Chim. Scan.* **1990**, *44*, 806-813.
- ¹⁵² P. S. Baran, E. J. Corey, "A Short Synthetic Route to (+)-Austamide, (+)-Deoxyisoaustamide, and (+)-Hydratoaustamide from a Common Precursor by a Novel Palladium-Mediated Indole \rightarrow Dihydroindoloazocine Cyclization", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7904-7905.
- ¹⁵³ H. H. Wassermann, R. W. Murray, *Singlet Oxygen*, Academic Press, **1979**, 291.

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck betreut worden.

Viktor Schlundt

03. Dezember 2012

Bereits erfolgte Teilpublikationen dieser Arbeit:

A. G. Griesbeck, V. Schlundt, "5-Adamantylated 1,2,4-trioxanes: adamantane position is crucial for antiparastic activity", *Synlett* **2011**, 16, 2430-2432.

Curriculum Vitae

Personal Data Sheet

Name: Viktor Schlundt
Address: Dortmunder Straße 63
51065 Cologne
Tel:++491785582090
vschlundt@gmail.com
Date/place of birth: 05.05.1982 in Omsk, Russia
Civil status: Single

Educations

Academic studies: 2003 – 2009 at University of Cologne in Chemistry
Final degree: Diploma thesis in chemistry, finished 09.2009 at University of Cologne in research group of Prof. A. G. Griesbeck
PhD studies Since 10.2009 at University of Cologne in research group of Prof. A. G. Griesbeck
PhD studies 04.12-08.12 Scientist exchange program at CNRS Reims in research group of Prof. N. Hoffmann, CNRS Reims, France
Final degree PhD in Chemistry, PhD defense January 2013
PhD Focuses Organic photochemistry, organic synthesis

Occupational career

03/09 – 09/09: Diploma thesis at University of Cologne in research group of Prof. A. G. Griesbeck about syntheses of adamantan-linked 1,2,4-trioxanes
10/09 – 12/12: Doctoral thesis at University Cologne research group of Prof. A. G. Griesbeck about syntheses of 1,2,4-Trioxanes with pharmacological activities

School education

1988 – 1998: School nr 2 in Russkaja Poljana near Omsk, Russia

1998 – 2002: Dietrich Bonhoeffer Gymnasium Hilden, Germany

Conscription

2002 – 2003: German Armed Forces, airforce, at military airport Cologne/Bonn

List of publications and presentations

Oral speak: "Synthesis of 5-Adamantylated 1,2,4-Trioxanes", Pacificchem Honolulu, **2011**, USA.

"5-Adamantylated 1,2,4-Trioxanes: Adamantane Position is Crucial for Antiparasitic Activity"
Axel G. Griesbeck and Viktor Schlundt, *Synlett* **2011**, 2430-2432.

Poster presentation: "Synthesis of 5-Adamantylated 1,2,4-Trioxanes", CECP Badgastein, **2010**, Austria.

Poster presentation: "Synthesis of 5-Adamantylated 1,2,4-Trioxanes", IUPAC Toledo, **2009**, Spain.

Cologne, 16.08.2013