

Photochemische Reaktionen als Schlüsselschritte in der Naturstoffsynthese

Thorsten Bach* und Jörg P. Hehn

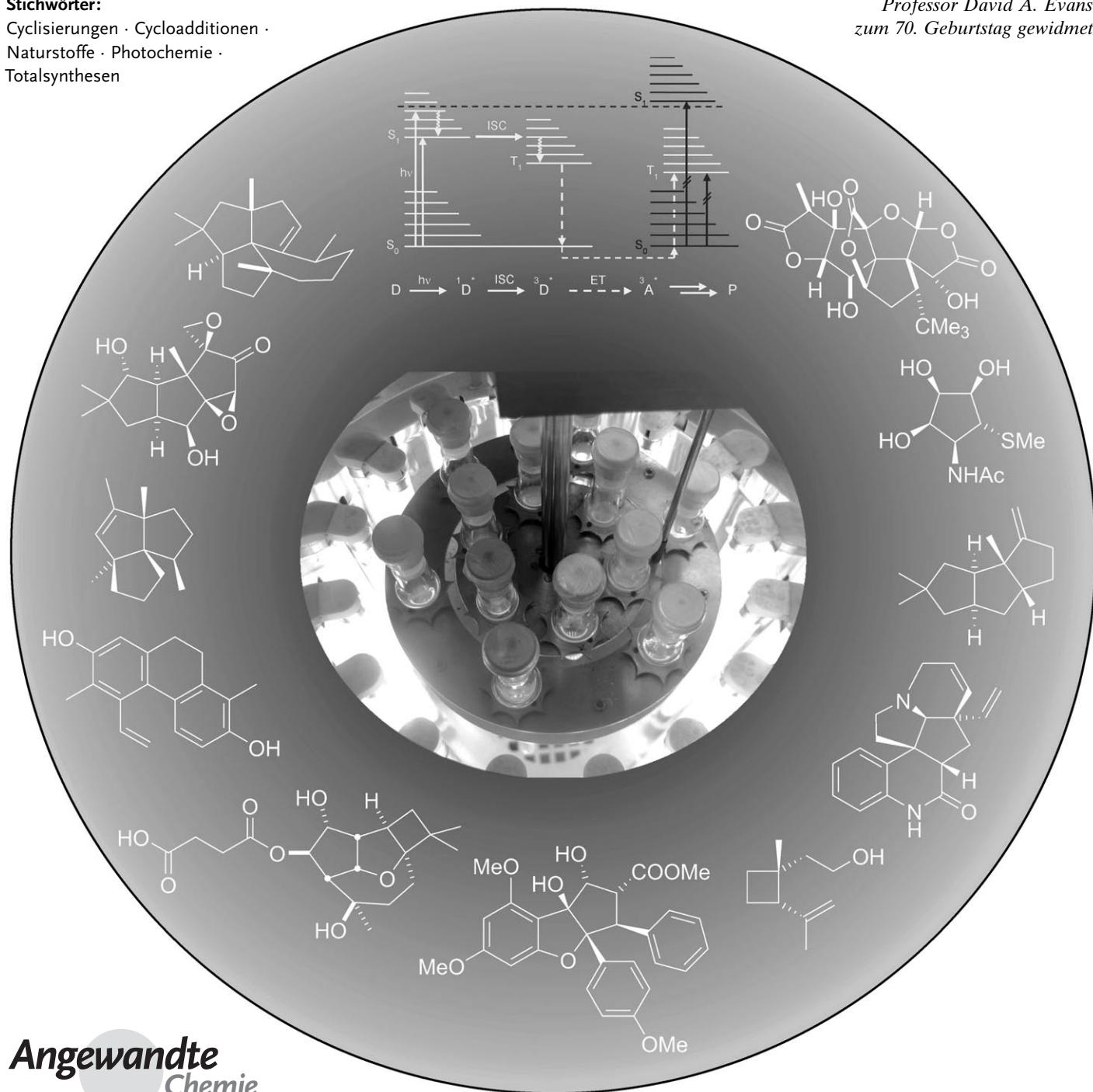
Stichwörter:

Cyclisierungen · Cycloadditionen ·

Naturstoffe · Photochemie ·

Totalsynthesen

Professor David A. Evans
zum 70. Geburtstag gewidmet

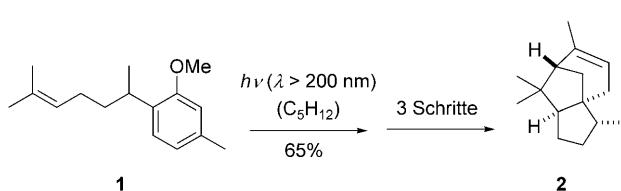


Photochemische Reaktionen bereichern in signifikanter Weise das Repertoire zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und machen ungewöhnliche, auf herkömmlichem Weg nicht erhältliche Molekülgerüste zugänglich. In diesem Aufsatz werden die wichtigsten Umsetzungen der Photochemie vorgestellt, die auf breiter Front Einzug in die Naturstoffsynthese gehalten haben. Beispielhaft werden einzelne Totalsynthesen diskutiert, wobei besonderes Augenmerk auf den photochemischen Schlüsselschritt sowie dessen Stereoselektivität gerichtet ist. Dabei wird das photochemisch erzeugte Molekül in Relation zur Struktur des Naturstoffs gebracht, und Folgereaktionen werden, wo notwendig, illustriert und klassifiziert.

1. Einführung

Was ist nicht schon alles über die Naturstoffsynthese gesagt und geschrieben worden!^[1] Man hat große Kunst in ihr gesehen,^[2] und man hat versucht, sie als Handwerk zu etablieren. Man hat ihr ökonomische Regeln^[3] verordnet und sie in logische Schemata eingepasst.^[4] Manche halten sie für eine ausgereifte Wissenschaftssparte ohne neuen Impetus, andere für die Königsdisziplin der organischen Chemie, ja der Chemie überhaupt. Immer war und ist sie Spiegel ihrer Zeit, da sie als Prüfstand neuer Methoden die Entwicklung der chemischen Wissenschaften reflektiert. Die Subjektivität bei der Betrachtung einer Naturstoffsynthese bedient einen besonderen Reiz, der darin liegt, den Weg zum Syntheseziel zu bewerten und ihn zu analysieren. In diese Analyse gehen sehr viele Sichtweisen ein, die bereits oben angeklungen sind und die nicht immer rational sind. Vor diesem Hintergrund besitzen photochemische Reaktionen einen exotischen Charme und bergen den besonderen Reiz des Unkonventionellen. Die hohe Energie, die einem Molekül durch Lichtabsorption zugeführt wird, eröffnet Reaktionspfade, die mit herkömmlichen Methoden unmöglich sind. Dadurch werden ungewöhnliche Molekülgerüste zugänglich, deren Ähnlichkeit mit den Substraten klein ist und deren Bildung Staunen hervorruft.^[5] Als kleines Beispiel sei die Synthese des racemischen^[6] (\pm)-Cedrens (**2**) aus der Vorstufe **1** erwähnt (Schema 1).^[7] Durch einen photochemischen Schlüsselschritt gelang in vier Schritten bei gleich bleibender Anzahl der Kohlenstoffatome der Aufbau eines vollkommen andersartigen Molekülskeletts.

Der Grat, auf dem photochemische Reaktionspfade verlaufen, ist jedoch häufig schmal, und selbst bei geringfügiger Modifikation der Substratstruktur kann es dazu kommen, dass andere Reaktionskanäle durchlaufen werden. Gepaart



Schema 1. Effiziente Synthese von (\pm)-Cedren (**2**) durch einen photochemischen Schlüsselschritt.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	1033
2. Photocyclisierungen	1033
3. Norrish-Yang-Cyclisierungen	1041
4. Norrish-Typ-I-Spaltungen	1042
5. Photochemische Umlagerungen	1043
6. Reaktionen über Dienol-Zwischenstufen	1047
7. Paternò-Büchi-Reaktionen	1049
8. [2+2]-Photocycloadditionen von Olefinen	1051
9. Weitere Photocycloadditionen	1064
10. Ausblick	1067

mit den gemeinhin wenig vertrauten Apparaturen der Photochemie resultiert daraus bei vielen Synthesechemikern eine Scheu, photochemische Reaktionen einzusetzen.^[8] Diese Scheu ist nicht gerechtfertigt, und es ist ein Ziel dieses Aufsatzes zu zeigen, dass die Photochemie in der Synthese allgemein und in der Naturstoffsynthese im Speziellen eine wichtige Rolle spielen kann. Aus Platzgründen konnten in dieser Übersicht weitestgehend nur gerüstaufbauende C-C-Verknüpfungsreaktionen berücksichtigt werden, die mechanistisch in die jeweiligen Unterkapitel eingeordnet wurden. Unberücksichtigt blieben überdies Modellstudien zu Naturstoffsynthesen sowie photochemisch initiierte Radikalreaktionen und Einelektronentransfer(SET)-Prozesse. Bei den abgebildeten Photoreaktionen wird zumeist eine Wellenlänge oder ein Wellenlängenbereich für die Bestrahlung angegeben, sofern diese Angabe aus den Literaturstellen abgeleitet werden konnte. Eine Temperaturangabe erfolgt nur, wenn nicht bei Raumtemperatur gearbeitet wurde.

2. Photocyclisierungen

Unter Photocyclisierungen versteht man lichtinduzierte pericyclische Ringschlussreaktionen, wobei der konrotatori-

[*] Prof. Dr. T. Bach, Dipl.-Chem. J. P. Hehn
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13315
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de
Homepage: <http://www.oc1.ch.tum.de/>

schén [6π]-Cyclisierung^[9] und der disrotatorischen [4π]-Cyclisierung^[10] die größte Bedeutung zukommt. Diese Reaktionen verlaufen zumeist auf der Singulett-Hyperfläche und liefern die jeweiligen Produkte stereospezifisch.

2.1. [6π]-Photocyclisierungen

Die [6π]-Photocyclisierungen lassen sich in die zu Carbocyclen führenden Reaktionen von 1,3,5-Trienen (**A**) und in die zu Heterocyclen führenden Reaktionen von Enamiden (**B**) unterteilen (Abbildung 1).

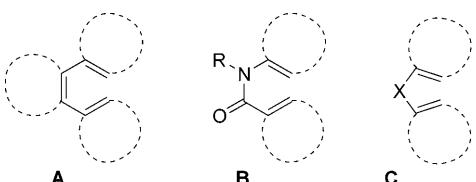
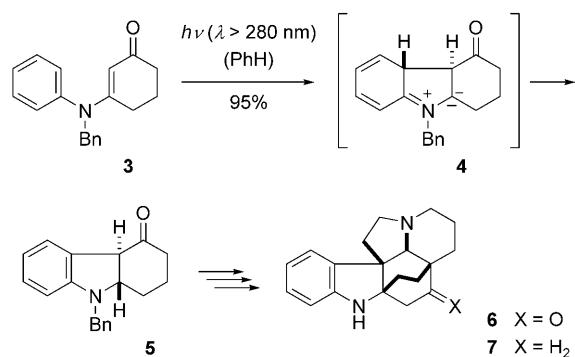


Abbildung 1. Allgemeine Struktur der Substrate **A–C** für die [6π]-Photocyclisierung

Eine seltener verwendete Substratklasse sind Verbindungen des Typs **C** ($X = O, NR$),^[11] die im Falle von $X = NR$ für die Synthese von Pyrrolinen, Dihydroindolen oder Hexahydrocarbazolen eingesetzt werden können. Beispielhaft gezeigt ist die Cyclisierung des tertiären Enamins **3**, das zum tricyclischen *trans*-Hexahydro-4-carbazolon **5** reagiert (Schema 2).^[12] Intermediat ist hierbei das Zwitterion **4**, das durch konrotatorischen [6π]-Ringschluss gebildet wird und durch suprafaciale 1,4-H-Verschiebung in das Produkt übergeht. Anwendung fand diese Reaktion in der Synthese von Indolalkaloiden. Im vorliegenden Beispiel wurde das photochemische Reaktionsprodukt in zwölf Schritten zu (\pm)-19-Oxoaspidofractinin (**6**) umgewandelt,^[13] dessen Reduktion zum Naturstoff (\pm)-Asidofractinin (**7**) bekannt ist.^[14]

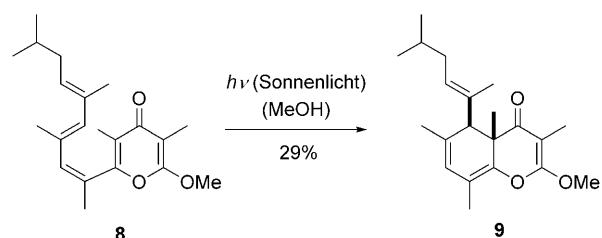
Eine weitere Anwendung der erwähnten Cyclisierung eines Substrats des Typs **C** findet sich in der Synthese von (\pm)-Lycoramin.^[15] Hierbei diente ein Vinylarylether (Abbildung 1, Struktur **C**, $X = O$) anstatt eines Amins als Substrat für die Photoreaktion.



Schema 2. Die [6π]-Photocyclisierung des Enamins **3** als Auftakt der formalen Synthese von (\pm)-Asidofractinin (**7**). Bn = Benzyl.

2.1.1. [6π]-Photocyclisierungen von Trienen

Eine neuere Synthese, die von Moses et al. beschrieben wurde,^[16] illustriert sehr schön den stereochemischen Verlauf der [6π]-Cyclisierung. Der Naturstoff (\pm)-Tridachiahydropyron (**9**) wurde – vermutlich im Sinne der tatsächlichen Biosynthese – aus dem γ -Pyron **8** erhalten (Schema 3).



Schema 3. Durch Sonnenlicht induzierte [6π]-Cyclisierung zu (\pm)-Tridachiahydropyron (**9**).

Die Relativkonfiguration der beiden stereogenen Zentren wird im Sinne eines konrotatorischen Ringschlusses etabliert. Die Herstellung des Substrats **8** gelang durch Suzuki-Kreuzkupplung eines Dienylboronats mit einem am γ -Pyron angebrachten Alkenylbromid. Ebenfalls biomimetisch – allerdings in noch niedrigeren Ausbeuten – verliefen die Photocyclisierungen eines analogen Tetraen-substituierten γ -Pyrons zur

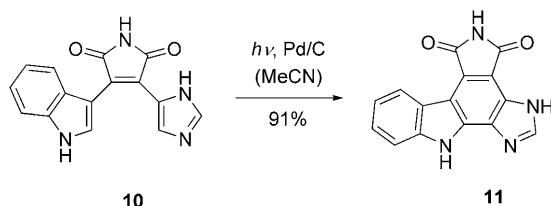


Thorsten Bach studierte Chemie an der Universität Heidelberg sowie an der University of Southern California (G. A. Olah) und promovierte 1991 an der Universität Marburg (M. T. Reetz). Nach einem Postdoktorat an der Harvard University (D. A. Evans) habilitierte er sich an der Universität Münster (1992–1996). Er folgte zunächst einem Ruf an die Universität Marburg (1997–2000) und wechselte anschließend an die Technische Universität München, wo er seitdem forscht und lehrt. Er ist seit 2006 gewähltes Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher (Leopoldina) und seit 2009 der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.



Jörg P. Hehn studierte Chemie an den Universitäten Würzburg, Cambridge (UK) und Marburg, wo er unter Anleitung von U. Koert im Jahr 2007 seine Diplomarbeit fertigte. Nach einem Forschungspraktikum bei Actelion Pharmaceuticals Ltd. in Allschwil (CH) wechselte er in die Arbeitsgruppe von T. Bach. Dort beschäftigt er sich im Rahmen seiner Doktorarbeit mit der [2+2]-Photocycloaddition von Tetronaten und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese.

Bildung von (\pm)-Photodeoxytridachion und (\pm)-Iso-9,10-deoxytridachion.^[17] Während bei Verbindung **9** eine Aromatisierung des gebildeten Cyclohexadiens nicht möglich ist, findet bei vielen Synthesen dieser Reaktionsweg Anwendung, um einen zentralen Benzolring aufzubauen. Biomimetisch vollzieht sich z. B. der von Andersen et al. untersuchte Aufbau von Granulatimid (**11**) aus Didemnid A (**10**) (Schema 4).^[18]



Schema 4. Synthese von Granulatimid (**11**) aus Didemnid A (**10**).

Im Labor wurde die Umsetzung mit einem Hg-Mitteldruckstrahler in einer Quarz-Apparatur in Gegenwart von Pd/C durchgeführt. Die Autoren beschreiben jedoch, dass auch bei Bestrahlung mit Sonnenlicht in Gegenwart von Luft der Ringschluss und die anschließende Oxidation schnell verließen. Eine langwellige Anregung ist also vollkommen ausreichend, um die [6 π]-Cyclisierung einzuleiten.

In gleicher Weise sind zahlreiche heterocyclische Naturstoffgerüste aufgebaut worden. Abbildung 2 fasst die Produkte einiger erfolgreich abgeschlossener Synthesen zusammen, wobei die jeweils grau markierte Bindung durch [6 π]-Photocyclisierung entstand. Zu diesen Naturstoffen gehören (+)-Rebeccamycin (**12**),^[19] die Dictyodendrine B (**13**, C und E),^[20] Methoxatin (**14**),^[21] Ellipticin (**15**),^[22] das Staurosporin-Aglykon (Staurosporinon oder K252c, **16**),^[23] (+)-Staurosporin,^[24] (+)-RK286c,^[24] (+)-MLR-52,^[24] (-)-TAN-1030a,^[24] Furostifolin^[25] sowie das aus *Aspidosperma gilbertii* isolierte Indolalkaloid **17**.^[26] Die in allen Fällen notwendige Oxidation

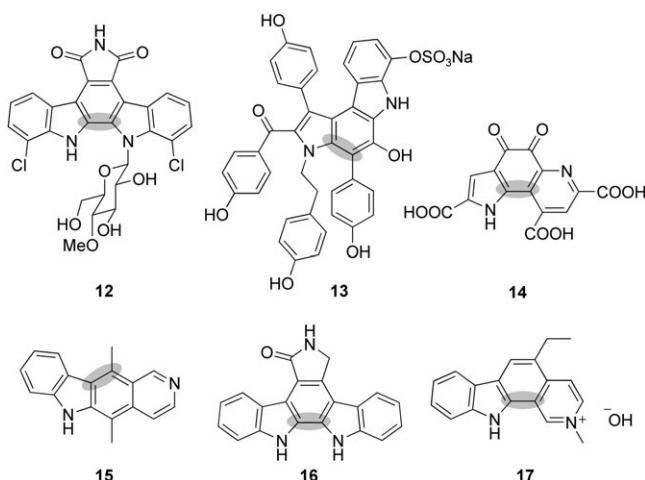
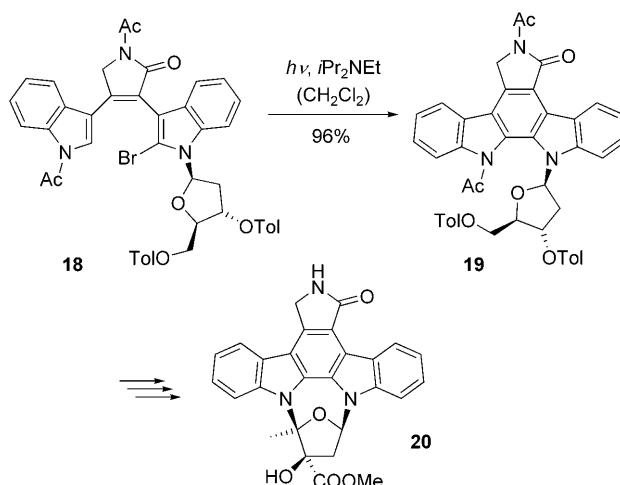


Abbildung 2. Strukturen von (+)-Rebeccamycin (**12**), Dictyodendrin B (**13**), Methoxatin (**14**), Ellipticin (**15**), des Staurosporin-Aglykons (**16**) und des aus *Aspidosperma gilbertii* isolierten Indolalkaloids **17**. Die durch [6 π]-Cyclisierung gebildete Bindung ist jeweils grau hinterlegt.

des intermedien gebildeten Cyclohexadiens erfolgte durch Luftsauerstoff oder durch Zugabe eines Oxidans (z. B. I₂ oder Diphenyldiselenid).

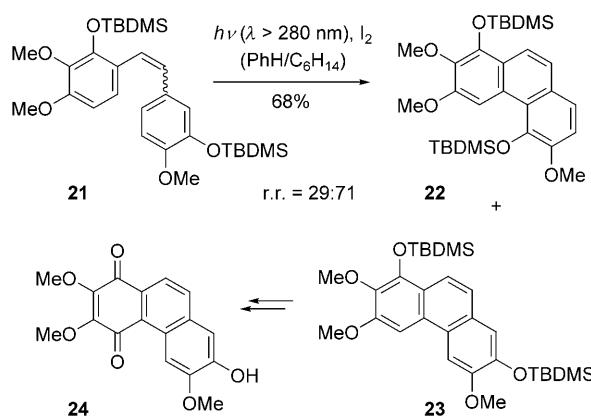
Will man unter nichtoxidativen Bedingungen arbeiten, kann man durch Einsatz eines entsprechend halogenierten Substrats die sich an die [6 π]-Cyclisierung anschließende Aromatisierung als Eliminierung erreichen. In der Totalsynthese von (+)-K252a (**20**) nutzten Fukuyama et al. das 2-Bromindol **18** als Substrat für eine solche Reaktion zum Dihydroindolocarbazol **19** (Schema 5).^[27] Die hohe Ausbeute in diesem Reaktionsschritt führen die Autoren auf die von ihnen gewählten Bedingungen zurück, die für die Bildung von Indolcarbazol-Alkaloiden denen der weniger effektiven oxidativen Cyclisierungen überlegen sind.



Schema 5. Totalsynthese von (+)-K252a (**20**) durch [6 π]-Photocyclisierung des Bromindols **18**. Ac = Acetyl; Tol = *para*-Toluoyl.

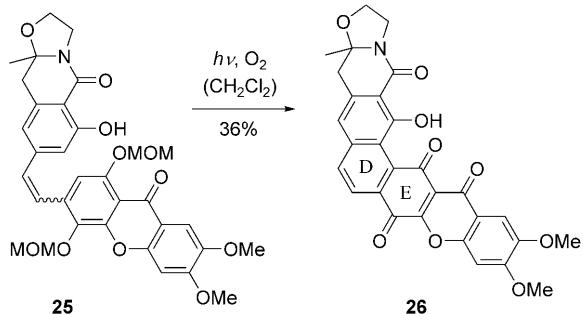
Die [6 π]-Photocyclisierung von Stilbenen ist einer der effektivsten und kürzesten Zugangswege zu Phenanthrenen. Diese Reaktion nimmt daher zwangsläufig in der Synthese von natürlich vorkommenden Phenanthrenen eine große Rolle ein. Da neben der pericyclischen Ringöffnung auch die *E/Z*-Isomerisierung der Stilbene als konkurrierender, nichtproduktiver Reaktionspfad auftritt, empfiehlt sich die Verwendung von oxidativen Bedingungen oder der Einsatz einfach halogenierter Aromaten, um die Gleichgewichtseinstellung durch irreversible Bildung des Phenanthrens zu begünstigen. Combrestatin C-1 (**24**) beispielsweise wurde auf diesem Weg aus dem Stilben **21** erhalten (Schema 6).^[28] Die Regioselektivität der [6 π]-Photocyclisierung ist häufig eindeutig zugunsten des sterisch weniger gehinderten Produkts verschoben. Im vorliegenden Fall entstanden die beiden Regioisomere **22** und **23** in einem Regioisomerenverhältnis r.r. (**22/23**) = 29:71. Das bevorzugte Regioisomer **23** wurde in zwei Schritten (Abspaltung der Schutzgruppen, Oxidation) in den Naturstoff **24** überführt.

Weitere einfache Phenanthren-Naturstoffe, die durch eine [6 π]-Cyclisierung zugänglich wurden, sind die Plectranthone,^[29] die Aristolochische Säure,^[30] (\pm)-Tylophorin,^[31] die Phenanthrene TaIV und TaVIII^[32] und das diterpenoide



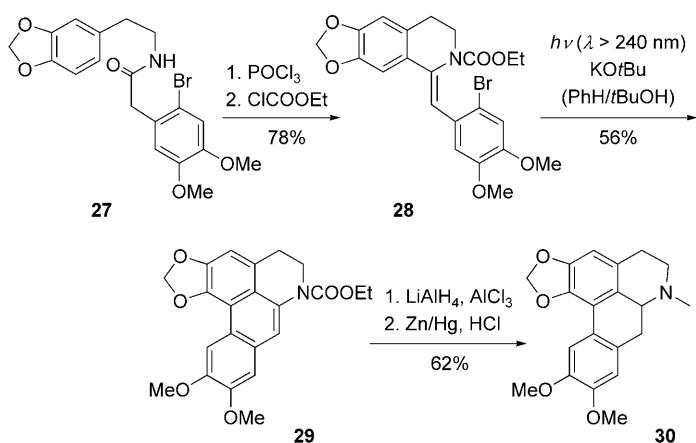
Schema 6. [6 π]-Photocyclisierung des Stilbens **21** als Schlüsselschritt der Synthese von Combrestatin C-1 (**24**). TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Chinon (\pm)-Danshexinkun A.^[33] Selbst am Ende einer Synthese von komplexen Phenanthrenen kann die [6 π]-Cyclisierung effektiv als Schlüsselreaktion eingesetzt werden. Das belegen die erfolgreich abgeschlossenen Totalsynthesen von (\pm)-Cervinomycin A₂ (**26**) und dem damit eng verwandten E-Ring-Hydrochinon (\pm)-Cervinomycin A₁ durch Kelly et al.^[34] und durch Mehta et al.^[35] In der in Schema 7 abgebildeten Synthese von Kelly et al. erfolgte ausgehend von Substrat **25** der regioselektive Ringschluss des D-Rings gleichzeitig mit der Entfernung der Schutzgruppen und der Oxidation des E-Rings zum Chinon.



Schema 7. Abschluss der Synthese von (\pm)-Cervinomycin A₂ (**26**) durch eine [6 π]-Photocyclisierung. MOM = Methoxymethyl.

Zahlreiche Alkaloide enthalten ein Phenanthren- oder Dihydrophenanthrengerüst, das durch eine [6 π]-Photocyclisierung gebildet werden kann. Erneut führt diese Zerlegung zu einfach zu synthetisierenden Stilbenen als Vorstufen und damit zu einem konvergenten Molekülaufbau. Die Herstellung von Aporphin-Alkaloiden über eine [6 π]-Photocyclisierung zählt zu den am längsten bekannten und bestuntersuchten Routen dieses Typs.^[36] Beispielhaft erwähnt sei die von Cava et al. gewählte Route zur Synthese des (\pm)-Dicentrins (**30**).^[37] Durch Bischler-Napieralski-Reaktion wurde aus dem Amid **27** ein aromatisches Imin hergestellt, das direkt durch Acylierung mit Chlorameisensäureethylester in das Enamid **28** überführt wurde (Schema 8). Die nichttoxi-

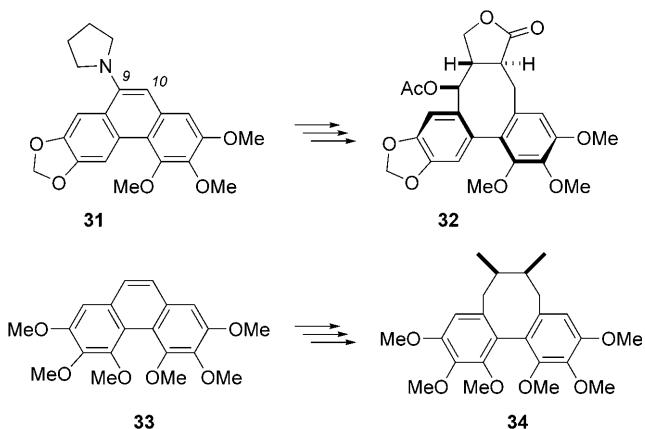


Schema 8. Finale Schritte der Synthese von (\pm)-Dicentrin (**30**) nach Cava et al.

dative [6 π]-Photocyclisierung ergab das gewünschte Phenanthren **29**, das anschließend reduktiv in den Naturstoff **30** umgewandelt werden konnte. Zu den weiteren Aporphinen, die durch ähnliche Routen mit einer [6 π]-Photocyclisierung als Schlüsselschritt hergestellt wurden, gehören Cassameridin,^[37] (\pm)-Aporphin,^[38] (\pm)-Nuciferin,^[38,39] (\pm)-Glaucin,^[39] (\pm)-Cassamedin,^[40] (\pm)-Sinomedin,^[41] (\pm)-Elmerrillicin,^[42] Pontevedrin,^[43] Cepharadion B^[44] und (\pm)-Goudotianin.^[45]

In ähnlicher Weise lassen sich auch Alkaloide herstellen, in denen das Stickstoffatom kein Substituent des Stilbenchromophors ist. [6 π]-Photocyclisierungen eröffneten in diesem Zusammenhang erfolgreiche Syntheserouten zu Attherosperminin und verwandten Phenanthrenalkaloiden,^[46] Annoretin,^[47] Litebamin,^[48] (\pm)-Julandin,^[49] (\pm)-Cryptoleurin^[49] sowie *N*-Methylsecoglaucin.^[50]

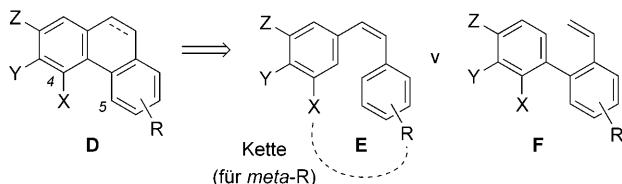
Die Doppelbindung zwischen C9 und C10 der Phenanthrene lässt sich nicht nur – wie oben gezeigt – reduzieren, sondern in weiteren Syntheseschritten auf verschiedene Weise manipulieren (Schema 9). So wurde das durch [6 π]-Photocyclisierung erhaltene Phenanthren **31** in das Lignan (\pm)-Steganacin (**32**) verwandelt.^[51] Oxidative Spaltung,



Schema 9. Modifikationen des zentralen Phenanthrenrings in den Totalsynthesen von (\pm)-Steganacin (**32**) und (\pm)-Desoxyschizandrin (**34**).

Grignard-Addition und reduktiver Ringschluss führen ausgehend von Phenanthren **33** zum Naturstoff (\pm)-Desoxy-schizandrin (**34**).^[52]

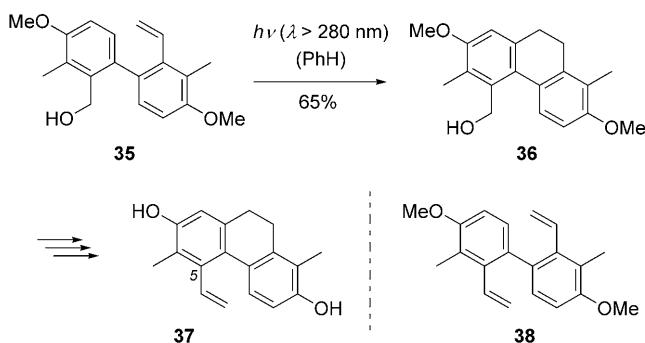
Die bereits angesprochene Regioselektivität führt zu Problemen, wenn 4- und 5-substituierte Phenanthren- oder Dihydrophenanthrengerüste des Typs **D** aufgebaut werden sollen (Schema 10). Sind die Substituenten **X** und **Z** unter-



Schema 10. Lösung des Regioselektivitätsproblems zur photochemischen Synthese von Phenanthrenen des Typs **D** durch Überbrückung der beiden Phenylringe in **E** oder durch Einsatz eines Vinylbenzols des Typs **F**.

schiedlich, dann führt der herkömmliche Ringschluss zur Bildung von Regioisomeren. Ist **Z** gar ein Wasserstoffatom, dann überwiegt eindeutig das unerwünschte Regioisomer. Eine mögliche Lösung für dieses Problem ist die Überbrückung der beiden Ringe durch eine geeignete Kette, wie das schematisch für **E** gezeigt ist. Insbesondere wenn der Rest **R** *meta*-positioniert ist und im Phenanthren die 5-Position einnimmt, bietet sich diese Strategie an. Castedo et al. etablieren auf elegante Weise die 4,5-*O*-Substitution im Naturstoff Cannithren II durch Verwendung einer *ortho*-Dibenzyliden-einheit als Kette.^[53]

Eine alternative Vorgehensweise besteht darin, ein Vinylbenzol des Typs **F** als Cyclisierungsvorstufe zu nutzen (Schema 10). Die [6 π]-Photocyclisierung findet dann in der Regel an der unsubstituierten Position statt, die nicht durch **X** blockiert ist. Kende und Curran nutzten die Reaktion zum regioselektiven Aufbau des Juncosols (**37**), eines cytotoxischen Phytoalexins.^[54] Durch Bestrahlung des Vinylbenzols **35** in einer Stickstoffatmosphäre wurde das gewünschte Dihydrophenanthren **36** erhalten, das in drei Schritten in den Naturstoff **37** überführt wurde (Schema 11). Versuche, die Vinylgruppe an C5 bereits vor der Cyclisierung zu etablieren, scheiterten augenscheinlich daran, dass das Substrat **38** nach

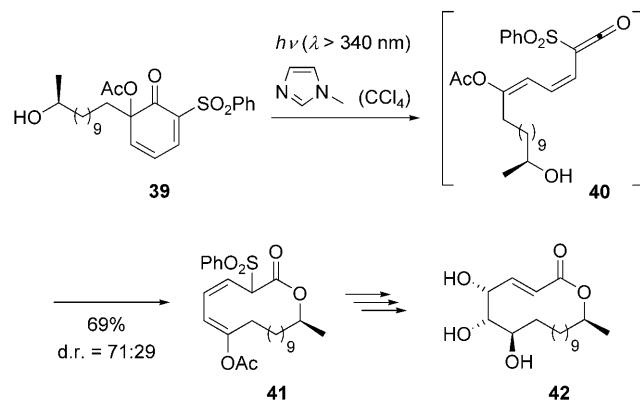


Schema 11. Bestrahlung des Vinylbenzols **35** in der Totalsynthese von Juncosol (**37**).

dem ersten Ringschluss zu Junuscoldimethylether sehr schnell eine zweite Cyclisierung zum entsprechende Tetrahydropyren einging. Fast zeitgleich erschien von McDonald und Martin eine weitere Synthese von Juncosol, die eine nahezu identische [6 π]-Photocyclisierung als Schlüsselschritt aufwies.^[55]

Die [6 π]-Photocyclisierung eines Vinylbenzols wurde erstmals in der Synthese der Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin genutzt.^[56] In jüngster Zeit wurde die [6 π]-Photocyclisierung eines *ortho*-Pyridinylstyrols von Kelly et al. zur Synthese des Alkaloids Santiagonamin angewendet.^[57] Eine Heteroatom-Variante der [6 π]-Photocyclisierung, nämlich die Reaktion einer $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Carbonsäure zum β,γ -ungesättigten Lacton, wurde in einer Synthese von Nagilacton **F** eingesetzt.^[58]

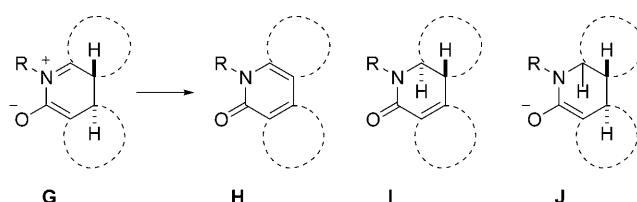
Die Umkehrung der [6 π]-Photocyclisierung, also die konrotatorische Öffnung von 1,3-Cyclohexadienen, führt zur Spaltung eines Sechsringes.^[59,60] Als gerüstaufbauende Reaktion lässt sich die Photolactonisierung in Quinkerts Total-synthese des Flechten-Makrolids (+)-Aspicilin (**42**) verstehen, die auch als α -Spaltung aufgefasst werden kann (siehe Abschnitt 4). Wie in Schema 12 dargestellt, führte die Bestrahlung des *ortho*-Chinolacetats **39** zunächst zur Umwandlung in das intermediäre *sec*-isomere Dienketal **40**, das durch nucleophilen Angriff des sekundären Alkohols zum 18-gliedrigen Macrolacton **41** geschlossen wurde.^[61]



Schema 12. Synthese von (+)-Aspicilin (**42**) durch Photolactonisierung ausgehend von Chinolacetat **39**. Ac = Acetyl.

2.1.2. [6 π]-Photocyclisierungen von Enamiden

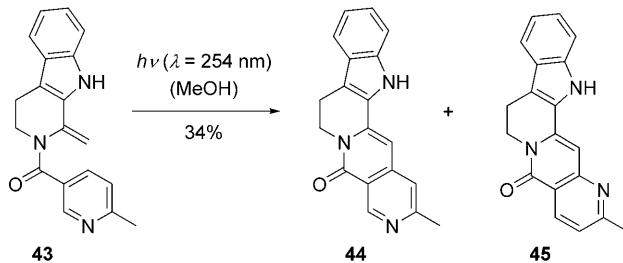
Intensive Studien zur Nutzung der Enamid-[6 π]-Photocyclisierung in der Naturstoffsynthese wurden von Ninomiya und Naito durchgeführt.^[62] Drei mögliche Folgereaktionen des durch konrotatorischen Ringschluss aus Substrat **B** (Abbildung 1) gebildeten Zwitterions **G** sind in Schema 13 abgebildet. Unter oxidativen Bedingungen kann ein zentraler Pyridonring **H** gebildet werden. Ohne Zusatz eines Oxidationsmittels erfolgt unter thermischen Bedingungen in Analogie zur Transformation **4** → **5** (Schema 2) eine suprafaciale 1,5-H-Verschiebung zum Dihydropyridon **I**. Die Richtung der H-Verschiebung ist dabei dadurch vorgegeben, dass zumeist Enamide von



Schema 13. Mögliche Folgereaktionen des durch konrotatorischen Ringschluss intermedial gebildeten Zwitterions **G**.

aromatischen Carbonsäuren zum Einsatz kommen und dass bei Bildung von **I** der aromatische Ring wieder hergestellt wird. Schließlich kann eine [6π]-Photocyclisierung unter reduktiven Bedingungen (z. B. NaBH_4 in MeOH) durchgeführt werden, wobei das Enolat **J** entsteht, das durch Protonierung weiterreagiert. Werden die Enamide von Benzoesäuren als Substrate eingesetzt, erfolgt die Protonierung unter Bildung von 1,3-Hexadienen.

In allen drei Fällen ermöglichen die [6π]-Photocyclisierungen von Enamiden einen hervorragenden Zugang zu Isochinolin-Alkaloiden. Eines der ersten so hergestellten Alkalioide war das Corianthé-Alkaloid Angustidin (**44**).^[63] Ausgehend von Enamid **43** ergab die [6π]-Photocyclisierung mit einer Hg-Niederdrucklampe direkt den Naturstoff zusammen mit dem Regioisomer **45** (**44/45** = 60:40, Schema 14). In ähnlicher Weise wurden die Pyridin-haltigen Alkalioide Nauclétin,^[63b] (±)-Angustolin,^[63b, 64] Alamarin^[65] und Nuclefin (Parvin)^[66] hergestellt.

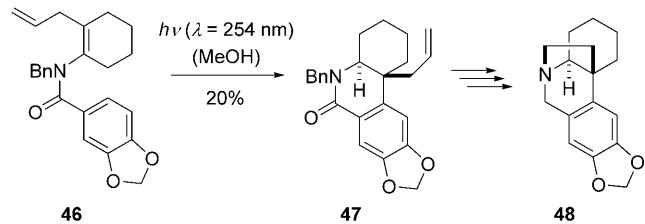


Schema 14. Enamid-[6π]-Photocyclisierung mit anschließender Oxidation durch Luftsauerstoff zur Synthese von Angustidin (**44**) und seinem Regioisomer **45**.

Wie bereits bei den Stilbenen erwähnt, kann der oxidative Reaktionsweg auch dadurch vorgegeben werden, dass sich am Aromat eine nucleophile Fluchtgruppe befindet. Hierzu sind in der Enamidcyclisierung neben Halogensubstituenten auch Methoxygruppen befähigt. Daher ist bei der Bestrahlung *ortho*-substituierter Benzoesäurederivate Vorsicht geboten. Eine präparative Anwendung der Eliminierung findet sich in den Synthesen von Nauclefin^[67] und Oxogambirtannin^[68] sowie in formalen Totalsynthesen von Fagorolin,^[69] Nitidin und Avicin.^[70] Die Eliminierung von HBr wurde durch Kametani et al. in der Synthese einiger Protoberberin-Alkalioide genutzt, um die konkurrierende Methanoleliminierung zu unterdrücken.^[71]

In einigen Fällen wurde der oxidativ entstandene Pyridonring durch anschließende Reduktion mit LiAlH_4 , NaBH_4

oder Red-Al [Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid] in ein gesättigtes Derivat umgewandelt. Diese Strategie fand Einsatz bei der Synthese der Alkalioide (±)-Xylopinin (**52**),^[72–74] (±)-Tetrahydropalmatin,^[73] (±)-Sinactin,^[73, 75] (±)-Cavidin,^[75, 76] Yohimbin,^[77] Bharatamin,^[78] Homochelidonin,^[79] Chelirubin^[80] sowie (±)- α -Anhydriodihydrocaranin^[81] und (±)- γ -Lycoran.^[81] Die nichtoxidative Cyclisierung ergibt nach dem oben gezeigten Bild im Sinne der Transformation **G** → **I** eine *trans*-Anordnung der Substituenten, die präparativ nutzbar ist. In einer frühen Arbeit von Ninomiya et al. wurde diese Reaktion zum Aufbau des (±)-Crinans (**48**) genutzt (Schema 15).^[82] Die [6π]-Photocyclisie-



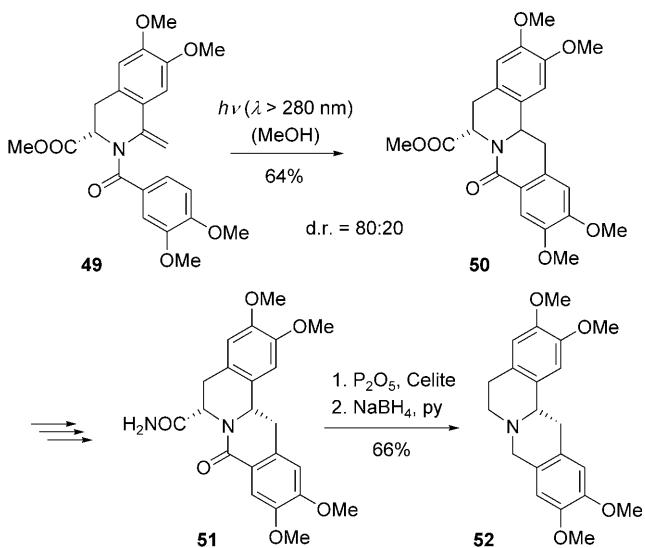
Schema 15. Synthese von (±)-Crinan (**48**) durch nicht-oxidative [6π]-Photocyclisierung des Benzoesäureamids **46**.

rung des Benzoesäureamids **46** lieferte in niedriger Ausbeute das erwartete *trans*-Produkt **47**, das von geringen Mengen des Regioisomeren Produkts durch Chromatographie getrennt wurde. Nach oxidativer Spaltung der Doppelbindung, Reduktion und Debenzylierung konnte der überbrückende Pyrrolidinring etabliert werden.

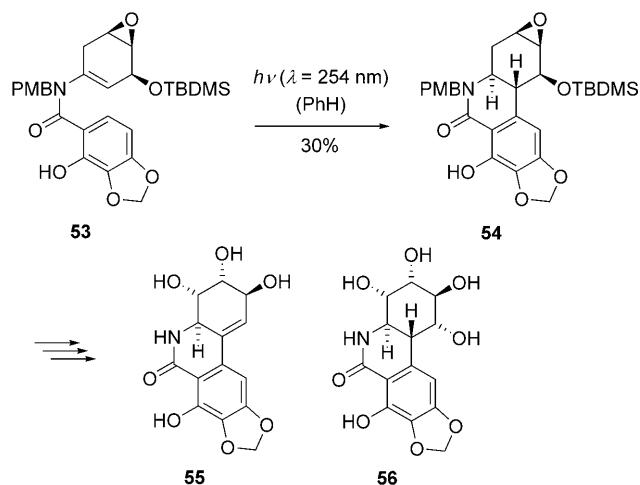
Weitere Beispiele für die Anwendung dieser Cyclisierung sind zahlreich und umfassen die Totalsynthesen von (±)-Berbin,^[72] (±)-Xylopinin (**52**),^[83] (±)-Corynolin,^[84] (±)-Bharatamin,^[78] Mappicinketon (Nothapodytin B),^[85] Flavopereirin^[86] und die formale Totalsynthese von (±)-Vindorosin.^[87] Dass die faciale Diastereoselektivität der Reaktion zum Aufbau enantiomerenreiner Alkalioide genutzt werden kann, zeigten Kametani et al. in der Synthese des (–)-Xylopinins (**52**) (Schema 16).^[88] Ausgehend von enantiomerenreinem 3,4-Dimethoxyphenylalanin wurde das Enamid **49** synthetisiert, dessen [6π]-Photocyclisierung das Produkt **50** als nicht trennbares Diastereomerengemisch ergab. Nach Transformation der Methoxycarbonylgruppe in ein Amid ließen sich die beiden Diastereomere trennen, und das Hauptdiastereomer **51** wurde nach Dehydratisierung in einer Hydrodecyanierung zum Naturstoff umgesetzt.

Ebenfalls diastereoselektiv verlief die Cyclisierung des Enamids **53**, wobei der Angriff auf die Enamiddoppelbindung durch das benachbarte stereogene Zentrum gelenkt wird. Das Produkt **54** wurde von Rigby et al. in einer Reihe von Schritten in die enantiomerenreinen Amaryllidaceae-Alkalioide (–)-Narciclasin (**55**) und (+)-Pancratistatin (**56**) umgewandelt (Schema 17).^[89] Trotz erheblicher Anstrengungen gelang es nicht, den Umsatz und die Ausbeute der [6π]-Photocyclisierung zu verbessern.

Als Beispiel aus der Reihe reduktiver Enamid-Cyclisierungen im Sinne der Umwandlung **G** → **J** (Schema 13) sei die Synthese des (±)-Yohimbins (**59**) durch Ninomiya et al. er-

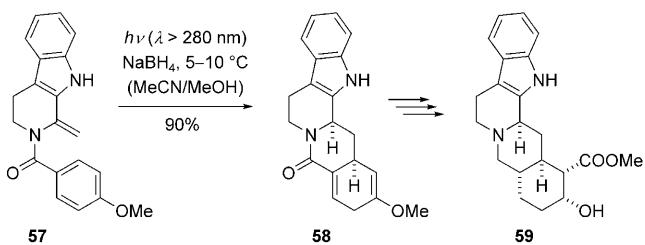


Schema 16. Diastereoselektive [6π]-Photocyclisierung von Enamid **49** in Kometanis Synthese des (−)-Xylopinins (**52**).



Schema 17. Synthese der gemeinsamen Vorstufe **54** durch diastereoselektive [6π]-Photocyclisierung von Enamid **53** in Totalsynthesen von (−)-Narciclasin (**55**) und (+)-Pancratistatin (**56**). PMB = *para*-Methoxybenzyl.

wähnt.^[90] Die reduktive Enamid-Cyclisierung der Vorstufe **57** gelang hierbei in hervorragender Ausbeute und ergab das Intermediat **58**, das in einer fünfstufigen Reaktionssequenz in (±)-Yohimbin überführt wurde (Schema 18), dessen Re-

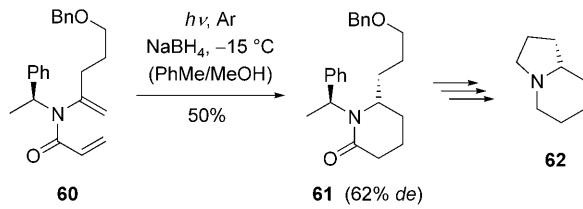


Schema 18. Reduktive [6π]-Photocyclisierung von Enamid **57** in der formalen Totalsynthese von (±)-Yohimbin (**59**) durch Ninomiya et al.

duktion bekannterweise^[91] den Naturstoff liefert. Eine weitere Anwendung dieser Strategie findet sich in der formalen Totalsynthese von (±)-Deserpidin.^[92] Unter Einsatz eines chiralen Lithiumaluminiumhydrid-Chinin-Komplexes gelang Ninomiya et al. eine enantioselektive reduktive [6π]-Photocyclisierung mit 37 % ee, die zur Synthese des optisch aktiven (−)-Xylopinins (**52**) genutzt wurde.^[93]

Durch Verwendung heteroaromatischer Carbonsäuren (z. B. Furan-2-carbonsäure, 2-Phenylloxazol-4-carbonsäure) als Vorstufe für die Enamide wurde die Weiterfunktionalisierung im Sinne einer reduktiven [6π]-Photocyclisierung erheblich erweitert. Die Spaltung des reduzierten Heterocyclus ist auf vielfältige Weise möglich und macht eine Reihe weiterer Alkaloide präparativ zugänglich. Dazu zählen (±)-Emetin,^[94] (±)-Eburnamin,^[95] (±)-Ajmalicin,^[96,97] (±)-Chinin,^[97] (±)-Akuammigin,^[97] (±)-Tetrahydroalstonin,^[97] (±)-Pseudodistomin A und B,^[98] (±)-Lysergsäure,^[99,100] (±)-Isofumigaclavin,^[100] (±)-Hirsutein,^[101,102] (±)-Corynanthelin,^[102] (±)-Isositsirikin,^[102] (±)-Agroclavin,^[103] (±)-Fumigaclavin B,^[103] (±)-Lysergen,^[103] (±)-Lysergol,^[104] (±)-Isolysergol,^[104] (±)-Elymoclavin,^[104] (±)-Chanoclavin-I^[105] und (±)-Isochanoclavin-I.^[105]

Im Sinne eines Auxiliar-kontrollierten Prozesses wurde die reduktive Cyclisierung des Substrats **60** von Aitken et al. in einer Synthese von (+)-Conicein (**62**) genutzt (Schema 19).^[106] Das als Auxiliar verwendete (*S*)- α -Methyl-



Schema 19. Auxiliar-gesteuerte Enamidcyclisierung von **60** zur enantioselektiven Synthese von (+)-Conicein (**62**).

benzylamin erlaubt eine Lenkung der Diastereoselektivität im Reduktionsschritt, wobei der beste Diastereomerenüberschuss (*de*) zugunsten von **61** bei einer Reaktionstemperatur von -15°C in einem Toluol/Methanol-Gemisch (9:1) erzielt wurde. Nach Reduktion des Lactams sowie hydrogenolytischer Spaltung des Auxiliars und der Benzylgruppe erfolgte der Ringschluss durch nucleophile Substitution des aus dem Alkohol erhaltenen Bromids.

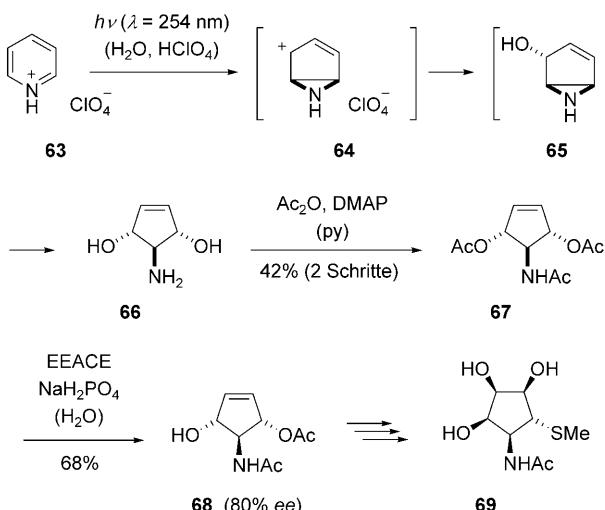
Bereits zuvor wurde (*S*)- α -Methylbenzylamin durch Gramain et al. als Auxiliar in der reduktiven Photocyclisierung für die asymmetrische Synthese von (+)-Pipicolin sowie von (+)-Coniin beschrieben.^[107]

Ebenfalls reduktiv – aber zweistufig – verlief die von Kometani et al. zur Synthese von (±)-Corytenchirin genutzte säurekatalysierte [6π]-Photocyclisierung eines acetylierten Enamids zu einem Chinolizinium-Salz, das anschließend reduziert wurde.^[108]

2.2. [4π]-Photocyclisierungen

[4π]-Photocyclisierungen verlaufen im Sinne eines disrotatorischen Ringschlusses. Relevante Anwendungen in der Naturstoffsynthese basieren zum einen auf dem Ringschluss von Pyridiniumsalzen^[109] und zum anderen auf der [4π]-Cyclisierung von Cycloheptadienonen und Cycloheptatrienen.

Wie in Schema 20 abgebildet, liefert die Bestrahlung des N-unsubstituierten Pyridiniumsalzes **63** durch eine kationische [4π]-Cyclisierung zunächst ein Aziridin, das durch das

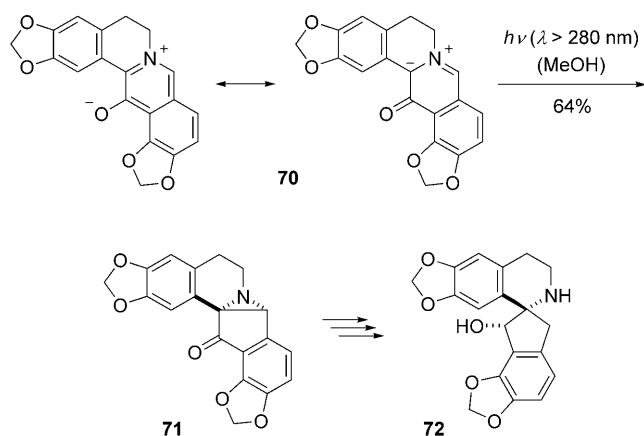


Schema 20. Totalsynthese von (+)-Mannostatin (69) basierend auf der kationischen [4π]-Cyclisierung des Pyridiniumsalzes **63**. DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin; py = Pyridin.

Lösungsmittel im Sinne einer S_N2-Substitution zum entsprechenden Cyclopentan geöffnet wird. In saurer wässriger Lösung bildet sich so über die Intermediate **64** und **65** das Produkt **66**, das als *meso*-Diacetat **67** isoliert werden kann.^[110] Nach enzymatischer Desymmetrisierung mit einer Acetylcholinesterase (EEACE) diente das Monoacetat **68** als Schlüsselintermediat in den von Mariano et al. beschriebenen Totalsynthesen von (+)-Mannostatin (69),^[111] (−)-Allosamizolin,^[112] (−)-Swainsonin^[113] und (+)-Castanospermin.^[114]

Ein alternativer Weg, Intermediate des Typs **68** in enantiomerenreiner Form zu erhalten, besteht darin, N-substituierte Pyridiniumionen einzusetzen, wobei der Substituent als Auxiliar dient.^[115] Eine Anwendung findet sich in der formalen Synthese des hexaacylierten (+)-Trehazolamins,^[116] dessen Umwandlung in (+)-Trehazolin bekannt ist.^[117] Ein N-alkyliertes Pyridiniumsalz diente als Vorstufe in einer formalen Totalsynthese des (−)-Cephalotaxins.^[118]

Zeitlich vor den oben genannten Arbeiten wurde die mechanistisch verwandte Valenztautomerisierung eines 3-Hydroxypyridins von Hanaoka et al. in der Synthese von (±)-Dihydrofumarilin-1 (**72**) angewendet (Schema 21).^[119] Dabei wurde das Phenolbetain **70** durch Bestrahlung in das Aziridin **71** überführt. Diastereoselektive Reduktion des Ketons mit NaBH₄ lieferte die gewünschte Relativkonfiguration am se-

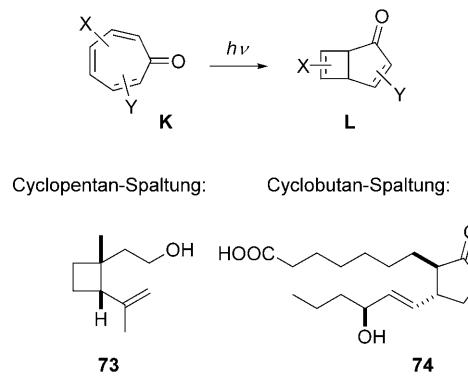


Schema 21. [4π]-Cyclisierung des Phenolbetains **70** zum Aziridin **71** in der Totalsynthese von (±)-Dihydrofumarilin-1 (**72**).

kundären Alkohol, bevor der Aziridin-Ring reduktiv geöffnet wurde.

Ein mit dem Aziridin **71** eng verwandtes [4π]-Cyclisierungsprodukt wurde in formalen Totalsynthesen der Benzindenoazepine (±)-*cis*-Alpinigenin (**161**, Schema 45 in Abschnitt 6.1) und (±)-*cis*-Alpinin (**162**, Schema 45) als Intermediat genutzt.^[120]

Bei der Cyclisierung der eingangs erwähnten Siebenringe mit der allgemeinen Struktur **K** entsteht ein bicyclisches [3.2.0]-Cycloheptangerüst **L**, das in synthetischen Anwendungen der [4π]-Cyclisierung bislang unter Spaltung des einen oder des anderen Rings verwendet wurde (Schema 22).

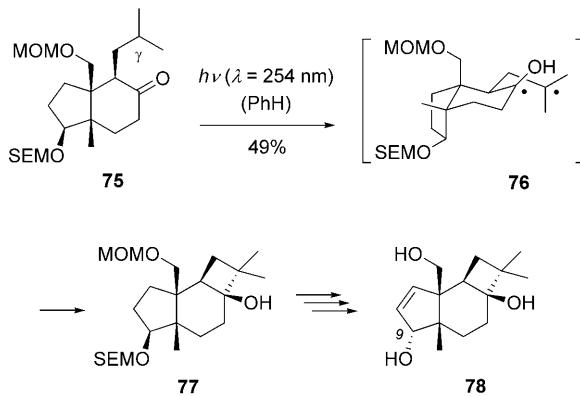


Schema 22. Synthese von Bicyclo[3.2.0]heptadienonen **L** durch [4π]-Photocyclisierung von Troponen **K**; Strukturformeln von (±)-Grandisol (**73**) und (±)-11-Deoxyprostaglandin E₁ (**74**).

Die Stereospezifität des Ringschlusses diente ausgehend von Eucarvon in einer Synthese des racemischen (±)-Grandisol (**73**) dazu, die Relativkonfiguration der beiden stereogenen Zentren festzulegen.^[121] In der Synthese des (±)-11-Deoxyprostaglandins E₁ (**74**) ging man von Tropolonmethylether als einfach erhältlichem Edukt aus. Die [4π]-Cyclisierung erfolgte regioselektiv an dem unsubstituierten Dien, sodass das resultierende Methoxycyclobuten leicht oxidativ geöffnet werden konnte.^[122]

3. Norrish-Yang-Cyclisierungen

Die klassische Norrish-Yang-Cyclisierung^[123] führt durch γ -Wasserstoffabstraktion einer photoangeregten Carbonylverbindung über ein 1,4-Diradikal zu Cyclobutanen, Oxetanen oder Azetidinen. Ein sehr schönes Beispiel für ihre Anwendung findet sich in der Synthese der Punctaporonine A und D^[124] durch Paquette und Sugimura (Schema 23). Als

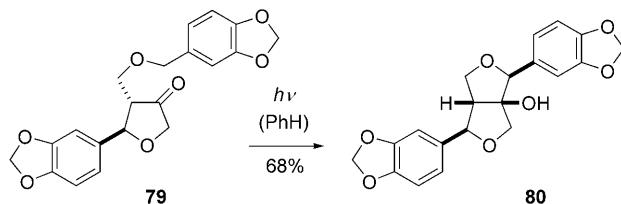


Schema 23. Norrish-Yang-Cyclisierung von Cyclohexanon **75** zum Cyclobutan **77** in der Synthese von $(-)$ -Punctaporonin A (**78**). SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl.

Ausgangsmaterial diente das Cyclohexanon **75**, das durch Bestrahlung über das kurzlebige Intermediat **76** das Cyclisierungsprodukt **77** liefert. Die Relativkonfiguration ist durch die Sesselstruktur des Diradikals **76** vorgegeben. Ausgehend von dem so erhaltenen Cyclobutanol (**77**) wurden $(-)$ -Punctaporonin A (**78**) und sein C9-Epimer $(+)$ -Punctaporonin D hergestellt.

Eine Konkurrenzreaktion zur Cyclisierung ist nach der γ -Wasserstoffabstraktion stets die Norrish-Typ-II-Spaltung. Auch im vorliegenden Fall der Reaktion **75**–**77** wurde das Spaltungsprodukt beobachtet (ca. 20%). Ist eine γ -Wasserstoffabstraktion nicht möglich, dann kann sich über die Abstraktion eines δ -Wasserstoffatoms ein Fünfring bilden. In diesem Fall ist die Norrish-Typ-II-Spaltung selbstverständlich keine Konkurrenzreaktion mehr. Ein Musterbeispiel für die Anwendung der Norrish-Yang-Cyclisierung zu Fünfringen ist die Synthese von (\pm) -Paulownin (**80**).^[126] Aus der Vorstufe **79** entsteht durch Bestrahlung mit einer Hg-Mitteldrucklampe direkt der Naturstoff (Schema 24).

Ausgehend von einem enantiomerenreinen 3-Hydroxybutanolid wurde später mit derselben Schlüsselreaktion ein



Schema 24. Synthese von (\pm) -Paulownin (**80**) aus der Vorstufe **79**.

Zugang zu $(+)$ -Paulownin (**80**) und den eng verwandten Lignanen $(+)$ -Phrymarin I und II beschrieben.^[127] Weitere Naturstoffe, deren Fünfringe durch Norrish-Yang-Cyclisierung aufgebaut wurden, sind in Abbildung 3 gezeigt. Dazu

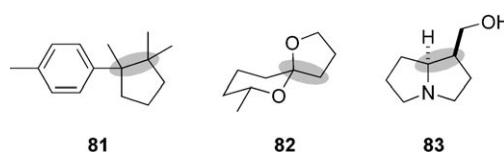


Abbildung 3. Strukturformeln von (\pm) -Cuparen (**81**), Pheromon **82** und (\pm) -Isoretronecanol (**83**).

gehören (\pm) -Cuparen (**81**),^[128] das racemische Pheromon **82**^[129] sowie (\pm) -Isoretronecanol (**83**).^[130] Die neu geknüpfte C-C-Bindung ist grau markiert, wobei in diesen Fällen der ursprünglich durch die Norrish-Yang-Cyclisierung entstandene Alkohol stets reduziert wurde.

Die Synthese von (\pm) -Cuparen ist insofern bemerkenswert, als darin die Thiovariante der Norrish-Yang-Cyclisierung zum Einsatz kam, die selbst in Gegenwart eines γ -Wasserstoffatoms zum Fünfring führt.^[131] Die Bildung eines Sechsringes durch Abstraktion eines ε -Wasserstoffatoms in Gegenwart von γ - und δ -Wasserstoffatomen wurde bei der Überführung des Secosteroids Physalin B in Physalin R beobachtet. Hier ist vermutlich die räumliche Anordnung der Carbonylgruppe verantwortlich für die Positionsselektivität. Ob Physalin R ein Naturstoff oder ein Artefakt ist, wurde nicht geklärt.^[132]

Eine weitere Variante der Norrish-Yang-Cyclisierung aus neuerer Zeit wurde von Wessig und Teubner zur Synthese von (\pm) -Pterosin B (**88**) und C genutzt (Schema 25).^[133] Dabei wurde ausgehend von Keton **84** durch eine Spinzentrrenverschiebung^[134] aus dem 1,4-Diradikal **85** das 1,5-Diradikal **86** generiert, welches das Produkt **87** lieferte.^[135] Der entscheidende Schritt ist die Eliminierung der in α -Position befindlichen Fluchtgruppe. Leider ist die Wasserstoffabstraktion

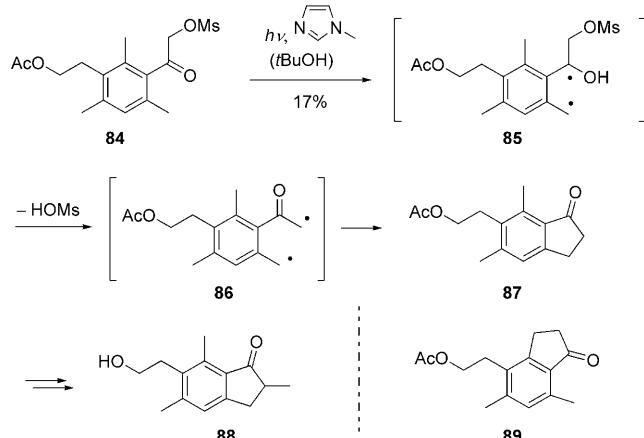


Abbildung 25. Spinzentrrenverschiebung als Variante der Norrish-Yang-Reaktion in der Synthese von Pterosin B (**88**).

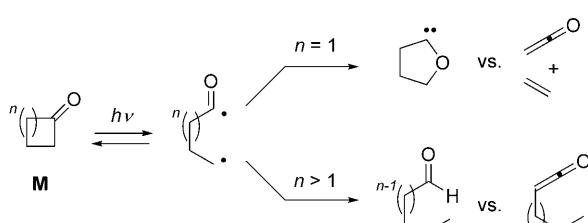
nicht regioselektiv, sodass neben dem erwünschten Produkt **87** in gleicher Ausbeute das Isomer **89** gebildet wurde.

Überdies ist zu vermuten, dass andere Reaktionspfade mit der Eliminierung konkurrieren. Wie in Abschnitt 6.1 diskutiert, kann aus dem Triplet-Intermediat **85** z.B. ein Dienol entstehen, das eine reichhaltige Folgechemie hat.

Analog zur klassischen Norrish-Yang-Cyclisierung können auch α,β -ungesättigte γ -Ketoamide zu *N*-Alkylpyrrolidinonen umgesetzt werden,^[136] was in einer Totalsynthese von (\pm)-Jatropham angewendet wurde.^[137]

4. Norrish-Typ-I-Spaltungen

Wie der Name bereits sagt, führt die α -Spaltung von photoangeregten Carbonylverbindungen – die Norrish-Typ-I-Spaltung^[138] – in α -Position von Carbonylverbindungen zur Spaltung von C-C-Bindungen und selten zu ihrer Bildung. Insofern kommt den Reaktionen im Kontext dieses Aufsatzes nur eine untergeordnete Rolle zu. Dennoch sollen die wichtigsten synthetisch relevanten Prozesse kurz erwähnt und anhand von Beispielen ihre Bedeutung diskutiert werden. Um die Pfade zu verstehen, wird ausgehend von der allgemeinen cyclischen Carbonylverbindung **M**, die natürlich substituiert sein kann, in Schema 26 ein stark vereinfachtes mechanistisches Szenario gezeichnet, das die unterschiedlichen Produkte erklärt.

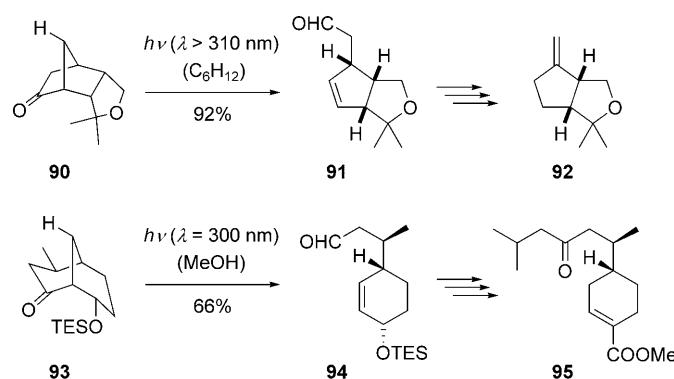


Schema 26. Reaktionwege eines durch Norrish-Typ-I-Spaltung fragmentierten Ketons **M**.

Aus Cyclobutanonen ($n=1$) entsteht über ein Singulett-1,4-Diradikal in einer reversiblen Reaktion das entsprechende Oxacarben, das in der Regel durch das Lösungsmittel abgefangen wird. Mit dieser Reaktion konkurriert in Abwesenheit eines Abfängers unter anderem die Spaltung zu Keten und Olefin sowie die nicht abgebildete Decarbonylierung/Cyclisierung zum Cyclopropan. Bei höheren Cyclokanonen ($n>1$) kann neben der zur Epimerisierung führenden Rückreaktion des intermediären Spaltungsprodukts durch intramolekulare H-Abstraktion ein ungesättigter Aldehyd oder ein Keten entstehen. Möglich ist auch hier die Decarbonylierung/Cyclisierung, die beispielsweise unter Verwendung nanokristalliner Suspensionen einen photochemischen Zugang zum Cyclopentanring von (+)- und (-)- α -Cuparenon ermöglicht.^[139] Auch (\pm)-Herbartenolid konnte durch eine Decarbonylierungsreaktion im Festkörper synthetisiert werden.^[140,141]

4.1. Ringöffnungen zu ungesättigten Aldehyden

Bei dieser Reaktion wird aus einem cyclischen Keton ein ungesättigter Aldehyd generiert, wobei insbesondere Bicyclo[2.2.1]heptanone und ihre Homologen als Substrate zum Einsatz kommen. Dementsprechend sind die Produkte retrosynthetisch als exocyclische Aldehyde zu erkennen, die über eine Methylen- oder Ethylenbrücke an die 3-Position eines Cycloalkens gebunden sind. Aldehyd **91** beispielsweise leitet sich von der Vorstufe **90** ab, aus der er durch Bestrahlung entstand.^[142] Das im Substrat eingezeichnete Wasserstoffatom wurde nach α -Spaltung durch das Acylradikal abstrahiert und lieferte so das Produkt. Aus dem γ,δ -ungesättigten Aldehyd **91** wurde (\pm)-Hopfenether (**92**) erhalten (Schema 27). Weitere Anwendungen dieser Reaktion von



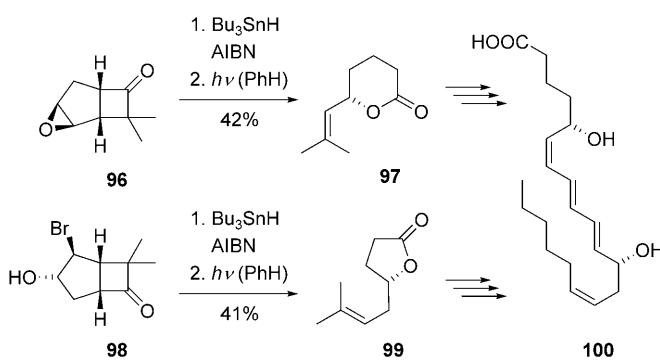
Schema 27. Anwendung der Norrish-Typ-I-Spaltung in der Synthese des (\pm)-Hopfenethers (**92**) und des (+)-Juvabions (**95**). TES = Triethylsilyl.

Bicyclo[2.2.1]heptanonen finden sich in den (formalen) Totalsynthesen der Iridoide (\pm)-Specionin,^[143] (\pm)-Loganin,^[144] (\pm)-Teucriumlacton C,^[144] (\pm)-Boschnialacton^[144] und (\pm)-Dimethylsecologanosid.^[145]

Das enantiomerenreine Bicyclo[3.3.1]nonanon **93** ergab in analoger Weise den ungesättigten Aldehyd **94**, der in das Sesquiterpen (+)-Juvabion (**95**) umgewandelt wurde.^[146]

4.2. Spaltung von Cyclobutanonen zu Ketenen

Diese Reaktion ist dann nützlich, wenn die beiden in Schema 26 gezeichneten Fragmente, das Keten und das Olefin, durch eine Kette zusammengehalten werden, sodass nach Addition eines Nucleophils an das Keten eine offenkettige Verbindung mit definierter Konfiguration gebildet wird. Wakefield et al. untersuchten in diesem Zusammenhang die Reaktion von Bicyclo[3.2.0]heptanonen, die eine geeignete Gruppe tragen, um das Keten abzufangen.^[147] Lösungsmittel, die das Oxacarbenintermediat abfangen können, sind zu vermeiden, weshalb diese Reaktionen in unpolaren Lösungsmitteln wie Pentan oder Benzol durchgeführt werden. Wie in Schema 28 gezeigt, wurden die beiden stereogenen Zentren des Leukotriens B₄ (**100**) aus den beiden Antipoden von Dimethylbicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on erhalten, von



Schema 28. Norrish-Typ-I-Spaltungen mit nucleophilem Abfangen des gebildeten Ketens zur Synthese der beiden Fragmente des Leukotriens B₄ (100).

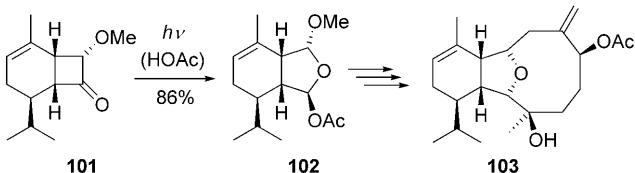
denen das eine Enantiomer zum Epoxid **96**, das andere Enantiomer zum Bromhydrin **98** umgesetzt wurde. Nach reduktiver Überführung in die jeweiligen sekundären Alkohole ergab die photochemische Umlagerung über ein Ketenintermediat im oberen Fall das δ -Lacton **97**, im unteren Fall das γ -Lacton **99**. Nach einigen Syntheseoperationen wurden die beiden Molekülteile zum Zielmolekül fusioniert.^[148]

Basierend auf derselben Strategie wurden die Naturstoffe (\pm)-Goniothalamin,^[149] (\pm)-Argentilacton,^[149] der (\pm)-*Streptomyces*-L-Faktor^[149] und (+)-Eldanolid^[147, 150] hergestellt. Die niedrige Ausbeute der in Schema 28 gezeigten Photoreaktionen (42 % für **96**, 41 % für **98**) ist zum Teil der nicht vollständig zu unterdrückenden Bildung von Oxacarbenen geschuldet, die ebenfalls durch das intramolekulare Nucleophil abgefangen werden können.

4.3. Bildung von Oxacarbenen aus Cyclobutanonen

Führt man die Bestrahlung von Cyclobutanonen in einem protischen Lösungsmittel aus, dann werden intermediär gebildete Oxacarbene effektiv durch das Lösungsmittel abgefangen. Das aus α -Phellandren leicht erhältliche Cyclobutanon **101** ergab so bei Bestrahlung mit einer Hg-Mitteldrucklampe das gemischte Bisacetal **102**, das als Intermediat in der Synthese des (–)-Deacetoxyalcyoninacetats (**103**), eines Eu-nicellinditerpens, diente (Schema 29).^[151]

Die Bildung der Oxacarbene verläuft als Singulettreaktion stets, so auch im vorliegenden Fall, unter Retention der Konfiguration an der gespaltenen Bindung. Weitere Anwendungen dieser Umlagerung finden sich in den Synthesen des



Schema 29. Totalsynthese des (–)-Deacetoxyalcyoninacetats (**103**) durch eine Norrish-Typ-I-Spaltung mit Abfangen des intermediär gebildeten Oxacarbens.

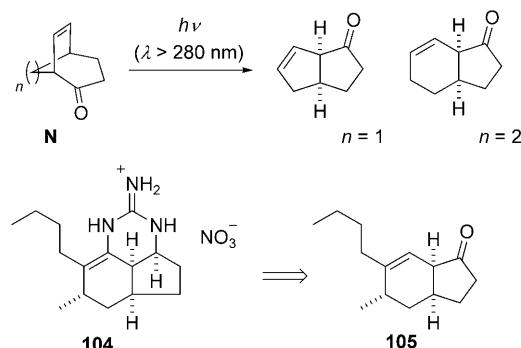
(\pm)-Prostaglandin-F_{2 α} ^[152] und der Pilz Inhaltsstoffe (\pm)-Mu-scarin^[153] und (\pm)-*allo*-Muscarin.^[153]

5. Photochemische Umlagerungen

Eng verwandt mit den im vorangegangenen Abschnitt besprochenen Norrish-Typ-I-Spaltungen sind zwei photochemische Acylumlagerungen von β, γ -ungesättigten Carbonylverbindungen, die im Folgenden behandelt werden, nämlich die 1,3-Acylwanderung (Abschnitt 5.1) und die 1,2-Acylwanderung (Abschnitt 5.2). Letztere wird gemeinhin als Oxadi- π -Methanumlagerung bezeichnet. In beiden Fällen wird eine Bindung in α -Position zur photoangeregten Carbonylgruppe gespalten, und die Acylgruppe wandert auf die benachbarte C=C-Doppelbindung. Die 1,3-Acylwanderung findet auf der Singulett-Hyperfläche als [$2_s + \pi 2_s$]-Reaktion statt. Die Oxadi- π -Methanumlagerung ist ein Triplettsprozess, der in Gegenwart eines Sensibilisators – üblicherweise in Aceton als Lösungsmittel – geführt wird. Auch die Photo-Fries-Umlagerung (Abschnitt 5.3) beinhaltet eine Acylwanderung. Weitere photochemische Umlagerungen, unter anderem die der kreuzkonjugierten Cyclohexadienone (Abschnitt 5.4), werden ebenfalls an dieser Stelle behandelt (Abschnitt 5.5).

5.1. 1,3-Acylwanderungen

Die photochemische 1,3-Wanderung ist eine reversible Reaktion, weshalb eine präparative Anwendung nur dann sinnvoll ist, wenn eine klare thermodynamische Triebkraft, zumeist eine Erniedrigung der Ringspannung, existiert.^[154] Beispielhaft liefern Bicyclo[3.2.1]octenone (**N**, $n = 1$) relativ gut Bicyclo[3.3.0]octenone und Bicyclo[3.2.2]nonenone (**N**, $n = 2$) die entsprechenden Bicyclo[4.3.0]nonenone (Schema 30). Ein typisches Zielmolekül für die 1,3-Acylwanderung ist (\pm)-Ptilocaulin (**104**), dessen Bicyclo[4.3.0]nonengerüst auf das Keton **105** zurückgeführt werden kann.^[155] Weitere Synthesen, in denen solche photochemisch hergestellten Schlüsselintermediate eine Rolle spielen, um-



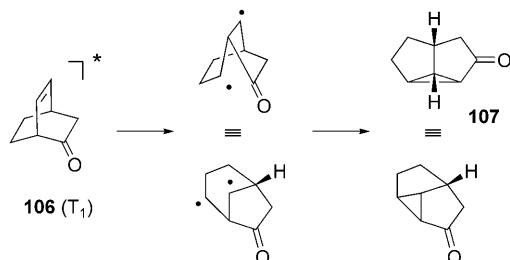
Schema 30. Synthese von Bicyclo[3.3.0]octenonen und Bicyclo[4.3.0]-nonenonen durch photochemische 1,3-Acylwanderung ausgehend von Substrat **N**; 1,3-Acylwanderungsprodukt **105** als Ausgangspunkt einer Synthese von (\pm)-Ptilocaulin (**104**).

fassen die Naturstoffe (\pm)-Pinguison, (\pm)-Deoxopinguison^[156] und (\pm)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen.^[157]

Die Verwendung von Bicyclo[3.2.1]octenonen als Vorstufe für cyclopentanoide Naturstoffe wurde für die formale Totalsynthese von (\pm)-Mussaenosid und (\pm)-8-Epiloganin-Aglucon beschrieben.^[158]

5.2. Oxadi- π -Methanumlagerungen

Wegen der leichten Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien und wegen der hohen Zunahme der Komplexität in dieser Reaktion zählt die Oxadi- π -Methanumlagerung zu den am häufigsten verwendeten photochemischen Umlagerungen.^[159] Schema 31 zeigt ein prototypisches Substrat für diese Reak-

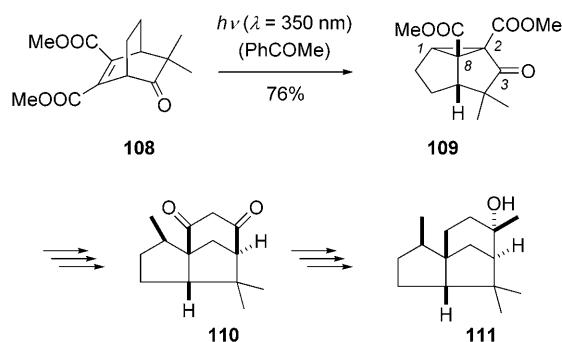


Schema 31. Vereinfachter Mechanismus der Oxadi- π -Methanumlagerung anhand des photochemisch angeregten Ketons **106**.

tion – ein Bicyclo[2.2.2]octenon –, das in das entsprechende Tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octan-3-on umgelagert werden kann. Die C=C-Bindung in diesem Ringsystem hat eine relativ niedrige Triplettenenergie, und das Molekül wird in Gegenwart eines geeigneten Sensibilisators in den Tripletzustand (T_1) angeregt. Das nachfolgende Reaktionsgeschehen lässt sich schrittweise an der Stammverbindung **106** als 1,2-Acylwanderung und Bindungsbildung eines 1,3-Diradikals zum Cyclopropan verstehen. Ausgehend von enantiomerenreinem Substrat **106** wird das tricyclische Keton **107** enantiomerenrein erhalten.

Eine der ersten totalsynthetischen Anwendungen der Oxadi- π -Methanumlagerung findet sich in der formalen Totalsynthese von (\pm)-Cedrol (**111**) durch Yates und Stevens.^[160] Dabei wurde das durch Diels-Alder-Reaktion erhaltene Substrat **108** in Gegenwart von Acetophenon als Sensibilisator zu Produkt **109** umgewandelt (Schema 32). Die Ringöffnung zwischen C-1 und C-2 im gespannten Tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octan-3-on erfolgte durch Substitution mit Lithiumdimethylcuprat. So wurde die für die Synthese des Stork-Clarke-Diketons (**110**) benötigte Methylgruppe stereospezifisch mit der erforderlichen Konfiguration eingebracht. Die Überführung des Diketons **110** in (\pm)-Cedrol war von Stork und Clarke bereits durchgeführt worden.^[161]

In den 1980er Jahren beschäftigten sich Demuth et al. intensiv mit der Nutzung der Oxadi- π -Methanumlagerung in der Naturstoffsynthese.^[162] Dabei wurde unter anderem das enantiomerenreine Keton **107**, das in > 85 % Ausbeute durch Oxadi- π -Methanumlagerung gewonnen wurde, als Edukt für die Synthese von (+)-Loganinaglucon-6-acetat^[163] (**112**)



Schema 32. Formale Totalsynthese von (\pm)-Cedrol (**111**) mithilfe der Oxadi- π -Methanumlagerung von Bicyclus **108**.

(Abbildung 4) und Iridodial verwendet.^[164,165] Ein mit **106** verwandtes Diketon diente nach dreifacher Methylierung als Ausgangsmaterial in einer Synthese von ($-$)-Coriolin (**113**).^[166] Weitere Zugänge zu (\pm)-Coriolin (**113**) ausgehend von trimethylierten Bicyclo[2.2.2]octendionen wurden von Singh et al. beschrieben.^[167a,b] Weitere lineare Triquinane, die mithilfe einer Oxadi- π -Methanumlagerung als Schlüsselschritt hergestellt wurden, sind (\pm)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen,^[167c,168] ($-$)-Phellodonsäure,^[169a] (\pm)-^[167d,e] und ($-$)-Hirsuten,^[169b,c] (\pm)-^[167f] und ($-$)-Complicatinsäure^[169d,e] sowie die (\pm)-^[167f,g] und (+)-Hirsutsäure (**114**),^[169d,e] auf die später noch eingegangen wird.

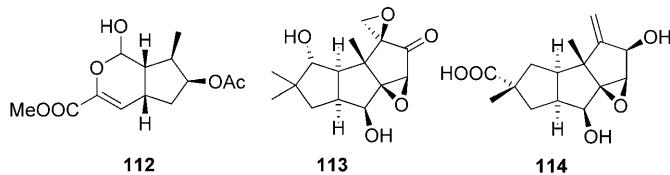
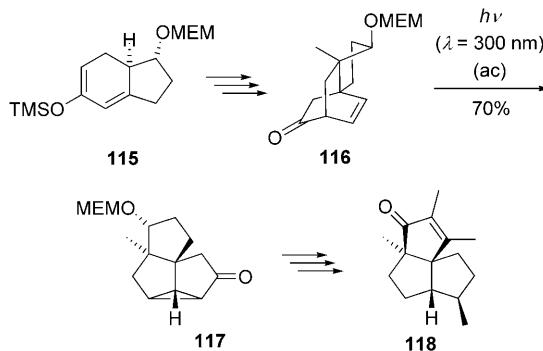


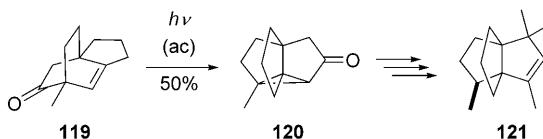
Abbildung 4. Strukturformeln von (+)-Loganinaglucon-6-acetat (**112**), ($-$)-Coriolin (**113**) und (+)-Hirsutsäure (**114**).

Angulare Triquinane und Triquinane mit Propellansstruktur sind in analoger Weise über eine Oxadi- π -Methanumlagerung zugänglich. Demuth et al. nutzten die Hajos-Sauer-Wiechert-Reaktion,^[170] um das bicyclische Substrat **116** herzustellen, das in wenigen Schritten zum Edukt **117** einer Oxadi- π -Methanumlagerung umgewandelt wurde.^[171] Die glatt verlaufende Umlagerung belegt, dass sich selbst sterisch anspruchsvolle Substrate problemlos umsetzen lassen. Im vorliegenden Fall wurden lediglich 4 % eines Nebenprodukts isoliert, das aus der 1,3-Acylumlagerung stammte. Die Bindungsspaltung des Cyclopropanrings in **117** wurde reduktiv (Li, *t*BuOH) vorgenommen und das resultierende Enolat dann α -methyliert. Acht weitere Schritte führten zum Sesquiterpen ($-$)-Silphiperfol-6-en-5-on (**118**) (Schema 33).

Ein ebenfalls durch Robinson-Anellierung hergestelltes Indenon wurde von Mehta et al. in der Synthese des (\pm)-Modhephens (**121**), eines [3.3.3]-Propellans, genutzt (Schema 34).^[172] Daraus wurde das Edukt **119** der Schlüsselreaktion hergestellt, die in 50 % Ausbeute zu Produkt **120** verlief. Auch hierbei wurde in geringfügigem Maße das Pro-



Schema 33. Aufbau des carbocyclischen Gerüsts von $(-)$ -Silphiperfol-6-en-5-on (**118**) durch eine Oxadi- π -Methanumlagerung. MEM = 2-(Methoxyethoxy)methyl; ac = Aceton.



Schema 34. Die Oxadi- π -Methanumlagerung des tricyclischen Substrats **119** als Schlüsselschritt einer Synthese von (\pm) -Modhephen (**121**).

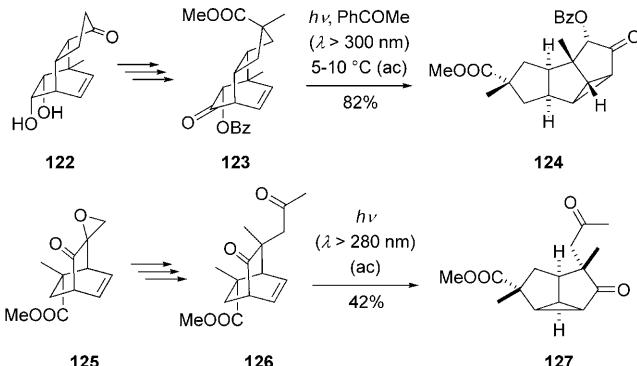
dukt der 1,3-Acylwanderung beobachtet, das vermutlich in einer unsensibilisierten Reaktion entstand. Nach α,α -Dimethylierung des Ketons **120** wurde reduktiv (Li, NH_3) gespalten und in weiteren drei Schritten das Zielmolekül hergestellt.

Eine ähnliche Synthese von (\pm) -Modhephen (**121**) und ein Zugang zu (\pm) -Isocomen (**191**, Schema 52 in Abschnitt 7) wurden von Uyehara et al. beschrieben.^[173]

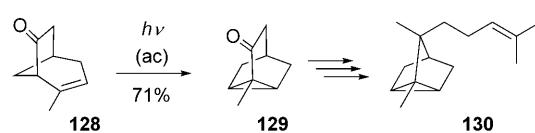
Sehr häufig dient die Diels-Alder-Reaktion als Zugangs-
weg zu den als Ausgangsmaterial für die Oxadi- π -Methan-
umlagerung eingesetzten Bicyclo[2.2.2]octenonen. Die dafür
notwendigen Cyclohexadiene lassen sich auf vielfältigem Weg
herstellen, wobei aus jüngster Zeit die Studien von Singh
et al.^[167] und von Banwell et al.^[169] zu erwähnen sind. Singh
et al. verwendeten zur Erzeugung reaktiver Diene die Adler-
Reaktion von Salicylalkoholen, während sich Banwell et al.
eines durch mikrobielle Dihydroxylierung von Toluol enantiomerenrein erhältlichen Diens bedienten. Zum Vergleich
sind die primären Diels-Alder-Cycloadditionsprodukte **122**
und **125** sowie die Edukte **123** und **126** und Produkte **124** und
127 der Oxadi- π -Methanumlagerung in der Synthese der
 $(+)$ -^[169d,e] und der (\pm) -Hirsutsäure (**114**, Abbildung 4)^[167f,g] in
Schema 35 abgebildet. Weitere Anwendungen der gezeigten
Synthesestrategien finden sich in den bereits weiter oben
genannten Triquinansynthesen und in den Synthesen der
Cedranoide (\pm) - α - und (\pm) - β -Biotol.^[174]

Synthesen von (\pm) - $\Delta^{9(12)}$ -Capnellenen^[175] und des *Lycopodium*-Alkaloids (\pm) -Magellanin^[176] durch Liao et al. bedie-
nen sich ebenfalls der Oxadi- π -Methanumlagerung eines
durch Diels-Alder-Reaktion erzeugten Bicyclo[2.2.2]octe-
nons.

Sehr viel seltener als Bicyclo[2.2.2]octenone wurden bis-
lang andere bicyclische Alkenone in der Oxadi- π -Methan-
umlagerung als Ausgangsmaterialien genutzt. Schema 36



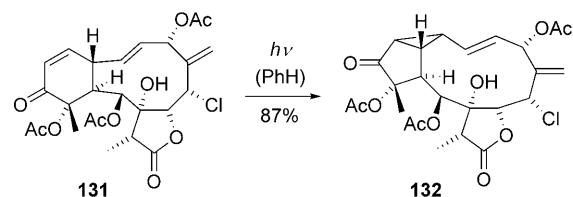
Schema 35. Vergleich der Oxadi- π -Methanumlagerungen der Ketone **123** und **126** in zwei Synthesen der Hirsutsäure (**114**, Abbildung 4).



Schema 36. Ungewöhnliches Substrat **128** einer Oxadi- π -Methanumlage-
rung in der Synthese des (\pm) - α -Santalens (**130**).

zeigt ein frühes Beispiel für die Verwendung von Bicyclo-[3.2.1]octenonen in der Synthese von (\pm) - α -Santalen (**130**).^[177] Bestrahlung einer Lösung des Ketons **128** in Aceton mit einer Hg-Hochdrucklampe ergab das Tricyclooctanon **129**. Eine Ringverengung über das Diazoketon lieferte das Tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptangerüst der Tricyclenterpenoide. Als Intermediat der weiteren Synthese wurde der Naturstoff (\pm) -Teresantsäure durchlaufen.

Synthetisch verwandt mit der Oxadi- π -Methanumlage-
rung sind die Di- π -Methanumlagerung sowie die Azadi- π -
Methanumlagerung.^[178] Beide Umlagerungen spielen in der
Naturstoffsynthese eine weitaus weniger wichtige Rolle als
die Oxadi- π -Methanumlagerung. Die Di- π -Methanumlage-
rung verläuft typischerweise als Singulettprozess, während die
Azadi- π -Methanumlagerung sensibilisiert durchgeführt wird.
Clardy, Fenical et al. berichteten, dass das Diterpen Ery-
throlid A (**132**) in der Natur vermutlich durch eine Di- π -
Methanumlagerung aus Erythrolid B (**131**) entsteht, und
konnten auf diesem Weg Erythrolid A (**132**) synthetisch er-
halten (Schema 37).^[179] Auch die Umlagerung von (\pm) -9,10-
Deoxytridachion zu (\pm) -Photodeoxytridachion ist vermutlich
eine Di- π -Methanumlagerung, die jedoch schrittweise im



Schema 37. Biomimetische Di- π -Methanumlagerung von Erythrolid B (**131**) zu Erythrolid A (**132**).

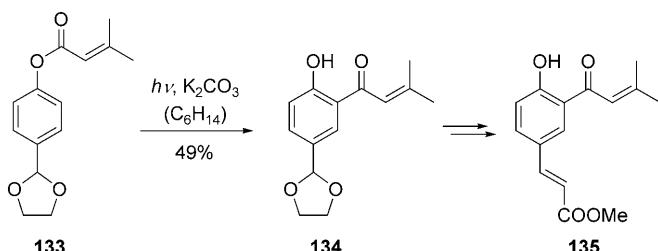
Sinne einer 1,2-Wanderung unter Bildung eines 1,3-Diradikals verläuft.^[180]

Sowohl die Di- π -Methanumlagerung^[181] als auch die Azadi- π -Methanumlagerung^[182] wurden zum Aufbau des Cyclopropylrings in Pyrethrinen, z. B. der Chrysanthemumsäure, eingesetzt.

5.3. Photo-Fries-Umlagerungen

Im Unterschied zur thermischen Fries-Umlagerung kommt die Photo-Fries-Umlagerung ohne starke Lewis-Säuren aus und bietet daher eine präparative Alternative unter milden Bedingungen.^[183] Die Bestrahlung eines phenolischen Esters mit kurzwelligem Licht (meist $\lambda = 254$ nm) führt zur homolytischen Spaltung der Esterbindung, sodass ein Phenoxyradikal und ein Acylradikal entstehen.^[184] Die Rekombination kann prinzipiell in *ortho*- und in *para*-Position erfolgen. Aufgrund von Substituenten an den entsprechenden Positionen wird jedoch häufig eine perfekte Regioselektivität erreicht.

Ein anschauliches Beispiel für eine Photo-Fries-Umlagerung findet sich in der in Schema 38 zusammengefassten Totalsynthese von Capillarol (135) durch Yokota et al. Während die Umsetzung des Esters 133 zum *ortho*-acylierten Phenol



Schema 38. Totalsynthese von Capillarol (135) durch Anwendung einer Photo-Fries-Umlagerung von Ester 133 zu Phenol 134.

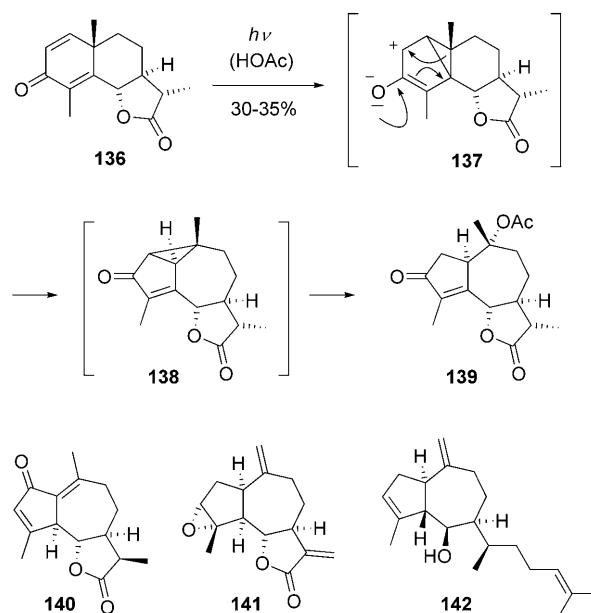
134 durch Lewis-Säuren wie AlCl_3 , TiCl_4 oder Polyphosphorsäure erfolglos verlief, konnte das gewünschte Produkt durch Bestrahlung mit einer Hg-Hochdrucklampe in 49 % isoliert werden.^[185]

Eine kürzlich von Mulzer et al. beschriebene Totalsynthese des Antibiotikums (–)-Kendomycin zeigt, dass auch komplexe Macrolactone hervorragende Substrate für eine Photo-Fries-Umlagerung sein können.^[186] Mehrfach wurde die Photo-Fries-Umlagerung in der Synthese polycyclischer Hydroxychinone genutzt. Zu diesen zählen (±)-Griseofulvin,^[187] Islandicin,^[188] Bikaverin^[189] und Spinochrom A.^[190] Des Weiteren findet sich die Photo-Fries-Umlagerung in den Synthesen der Benzopyrane Precocen I und II^[191] und der Alkaloide Arizolin^[192] und (±)-Caseadin.^[192] Eine erweiterte Form der Photo-Fries-Umlagerung wurde zur Synthese der monoterpenoiden Indol-Alkaloide (±)-Tubotaiwin^[193] und (±)-Deethylbophyllidin^[194] eingesetzt. Durch Bestrahlung wurde in beiden Synthesen im letzten Schritt die Umlagerung eines Aminoacrylates in das gewünschte *N*-Methoxycarbonylenamin erwirkt. Das formale Produkt einer Fries-Umlage-

itung lässt sich auch durch eine Photo-Friedel-Crafts-Reaktion erzeugen,^[195] die in der Synthese von α - und β -Lapachon zum Einsatz kam.^[196]

5.4. Umlagerungen von kreuzkonjugierten Cyclohexadienonen

Bereits 1834 beobachtete Trommsdorff eine photochemische Reaktion von festem (–)- α -Santonin.^[197] In Schema 39 ist der mechanistische Verlauf der Umlagerung des kreuzkonjugierten Cyclohexadienons^[198] (–)- α -Santonin



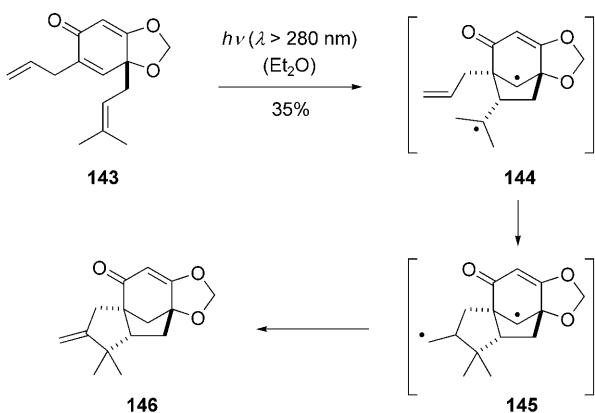
Schema 39. Mechanistischer Verlauf der Umlagerung von (–)- α -Santonin zu (+)-*O*-Acetylisophotosantonsäure (139) und Strukturformeln der mittels dieser Reaktion hergestellten Naturstoffe (+)-Achillin (140), (–)-Estafiatin (141) und (+)-Pachydictyol A (142).

(136) zu (+)-*O*-Acetylisophotosantonsäure (139) bei Bestrahlung in Eisessig abgebildet.^[199] Im Tripletzustand kommt es zunächst zur Bildung eines tricyclischen Cyclopropanes 137, aus dem sich im Sinne einer 1,4-Wanderung das Intermediat 138 bildet. Durch nucleophilen Angriff der Essigsäure unter C-C-Spaltung wird *O*-Acetylisophotosantonsäure erhalten.^[200] Diese Umlagerung diente als Ausgangspunkt zahlreicher Totalsynthesen von Naturstoffen. Dazu zählen die Guaiane (+)-Achillin (140),^[201] (–)-Estafiatin (141),^[202] (+)-Pachydictyol A (142),^[203] (–)-Oxoiso-dehydroleucodin,^[204] (+)-Jalcaguaianolid,^[205] 1 α ,7 α ,10 α -H-Guaian-4,11-dien-3-on,^[206] Hydrocolorenon,^[206] Plagiochilin N^[207] sowie beide Epimere der Iso-*seco*-tanapartholide.^[208]

In deutlich besseren Ausbeuten verliefen die photochemischen Umlagerungen von Santonin-Derivaten, in denen zunächst das Lacton geöffnet wurde. Auf diese Weise wurden mehrere 4 α -Hydroxy-8,12-guaianolide^[209] sowie (+)-Podocardin und (+)-Zedolacton A synthetisiert.^[210] Weitere Naturstoffe, die durch photochemische Umlagerungen eines Cyclohexan-anellierten Cyclohexadienons hergestellt wurden,

sind (\pm) - β -Vetivon,^[211] $(-)$ -Cyclocolorenon^[212] und $(-)$ -Axisonitril 3.^[213] In den Synthesen der Sesquiterpene (\pm) -Olopanon^[214] sowie (\pm) - α -Cadinol und (\pm) -3-Oxo- α -Cadinol^[215] wurde die analoge Umlagerung eines Cyclopentan-anellierten Cyclohexadienons als Schlüsselschritt angewendet.

Die photochemischen Eigenschaften des phytochinoiden Cyclohexadienons $(-)$ -Illicinon A (143) wurden im Anschluss an seine Isolierung gründlich untersucht. Dabei fand man heraus, dass (\pm) -Illicinon A (143) durch eine photochemische Umlagerung des Prenylphenylethers Illicinol synthetisiert werden kann und dass durch Bestrahlung von $(-)$ -Illicinon A (143) $(-)$ -Tricycloillicinon (146) gebildet wird.^[216] Die Reaktion folgt offensichtlich nicht dem in Schema 39 gezeigten Pfad, sondern verläuft über die beiden Diradikal-intermediate 144 und 145. Diese Untersuchungen wurden kürzlich in einer biomimetischen Totalsynthese von (\pm) -Tricycloillicinon (146) aufgegriffen (Schema 40).^[217]

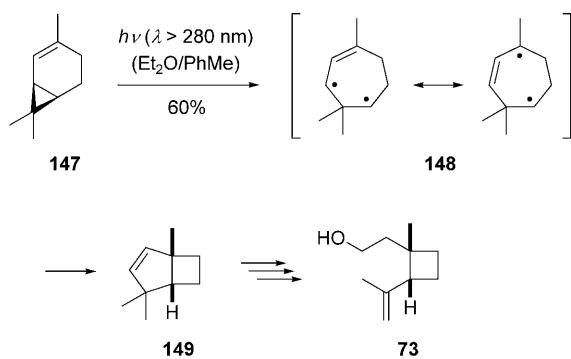


Schema 40. Synthese von (\pm) -Tricycloillicinon (146) ausgehend von (\pm) -Illicinon A (143).

5.5. Weitere Umlagerungen

Bereits vor etwa 50 Jahren wurde beobachtet, dass das Monoterpfen $(+)$ -Verbenon bei Bestrahlung mit einer Quecksilberlampe durch eine [1,3]-Wanderung in $(+)$ -Chrysanthonen umlagert.^[218] Auch das Sesquiterpen $(+)$ -Vulgaron A, ein homologes Sesquiterpen zu $(+)$ -Verbenon, unterliegt bei Bestrahlung einer photoinduzierten [1,3]-Verschiebung zu $(+)$ -Vulgaron B.^[219] Durch photoinduzierte Vinylcyclopropan-Umlagerungen gelangen Totalsynthesen von $(+)$ - α - und $(+)$ - β -Cyperon ausgehend von $(-)$ -Epimalienon,^[220] sowie von (\pm) -Grandisol (73)^[221] und $(-)$ - $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen.^[221b] Für die formale Totalsynthese von (\pm) -Grandisol (73) diente $(+)$ - Δ^2 -Caren (147) als Ausgangspunkt, das bei Bestrahlung über das Diradikal 148 zum Bicyclo[3.2.0]hepten 149 reagierte (Schema 41).^[221]

Durch eine [3,3]-Verschiebung eines Bicyclo[3.2.2]nondienons konnte (\pm) -Sesquicaren hergestellt werden.^[222] Ein Chinon diente als Chromophor für die photochemische Isomerisierung von $(+)$ -Komarovichinon zu $(+)$ -Komarovispiro, die der vorgeschlagenen Biosynthese folgt.^[223] Eben-



Schema 41. Formale Totalsynthese von (\pm) -Grandisol (73) durch photoinduzierte Vinylcyclopropan-Umlagerung von $(+)$ - Δ^2 -Caren (147).

falls biomimetisch verlief die photoinduzierte Gerüstumlagerung von $(-)$ -Thebain zu Neodihydrothebain und Bractazonin unter basischen Bedingungen.^[224]

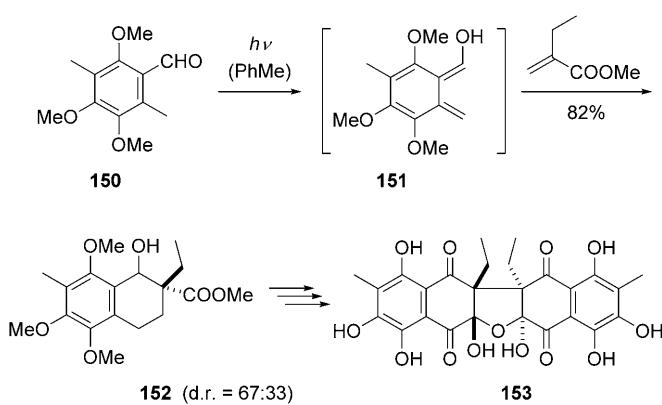
6. Reaktionen über Dienol-Zwischenstufen

Zwei Arten von Dienolen spielen als Intermediate für totalsynthetisch relevante Strukturen eine wesentliche Rolle. Dazu gehören zum einen die von *ortho*-Alkyl-substituierten aromatischen Ketonen oder Aldehyden abgeleiteten *ortho*-Chinodimethane^[225] (Abschnitt 6.1) und zum anderen die durch γ -Wasserstoffabstraktion aus α,β -ungesättigten Estern und Amiden entstehenden Photodienole (Abschnitt 6.2). Im erstgenannten Fall wird das photochemisch generierte Intermediat in aller Regel in einer Diels-Alder-Reaktion abgefangen,^[226] im zweiten Fall wird durch stereoselektive Protierung ein β,γ -ungesättigtes Produkt mit einem stereogenen Zentrum in α -Position erzeugt.

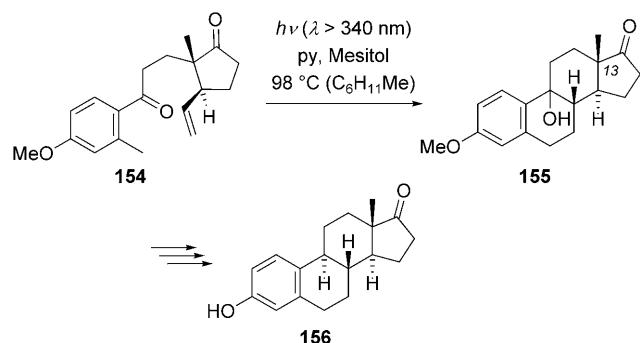
6.1. [4+2]-Cycloadditionen von *ortho*-Chinodimethanen

In einer dem Initialschritt der Norrish-Yang-Cyclisierung analogen Reaktion kann in aromatischen Carbonylverbindungen ein Wasserstoffatom von einem Alkylsubstituenten abstrahiert werden. Diese Reaktion erfolgt über ein Triplett-Intermediat, sodass als Produkt sowohl das (*E*)- als auch das (*Z*)-konfigurierte Dienol gebildet wird. In intermolekularen Reaktionen wird zumeist das langlebige (*E*)-Dienol abgefangen. Den Auftakt der Totalsynthese von (\pm) -Hybocarpon (153) beispielsweise bildete eine solche Reaktion, bei der aus dem aromatischen Aldehyd 150 über das Dienol 151 in einer [4+2]-Cycloaddition das Tetrahydronaphthalin 152 (*exo/endo* = 67:33) gebildet wurde (Schema 42).^[227]

Zu den Klassikern der in diesem Aufsatz behandelten Totalsynthesen gehört die Synthese von $(+)$ -Östron (156) durch Quinkert et al., in der eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines photochemisch generierten *ortho*-Chinodimethans als Schlüsselschritt diente (Schema 43).^[228] Nach Dehydratisierung und bereits literaturbekannten Transformationen^[229] ergaben die als Produkte der Cycloaddition von Vorstufe 154 erhaltenen epimeren Alkohole 155



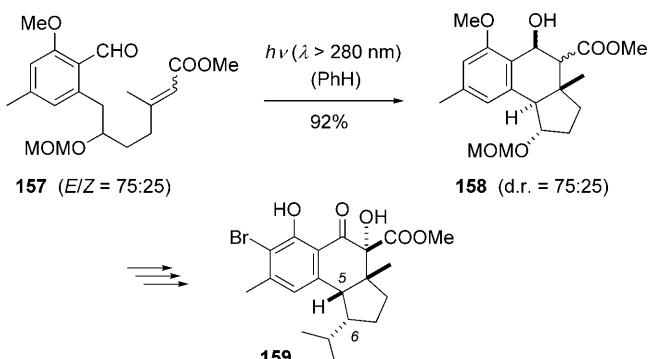
Schema 42. Synthese des (\pm)-Hybocarbons (153) durch Diels-Alder-Reaktion des photochemisch erzeugten Dienols 151.



Schema 43. Anwendung der Photodienol-Diels-Alder-Sequenz zur Synthese von (+)-Östron (156).

das Zielmolekül. Die sorgfältig optimierten Reaktionsbedingungen verhinderten unter anderem die Epimerisierung an C-13 des Östronskeletts durch eine Norrish-Typ-I-Spaltung.

Einer der Schlüsselschritte in der Synthese der Hamigerane durch Nicolaou et al. ist die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines *ortho*-Chinodimethans. Wie aus Schema 44 ersichtlich, wurde dieses aus der Vorstufe 157 photochemisch erzeugt und führte zum tricyclischen Produkt 158.^[230] Zwar ließ sich anstatt des Methoxymethoxy-substituierten Edukts auch die entsprechende Isopropyl-substituierte Edukts auch die entsprechende Isopropyl-substituierte

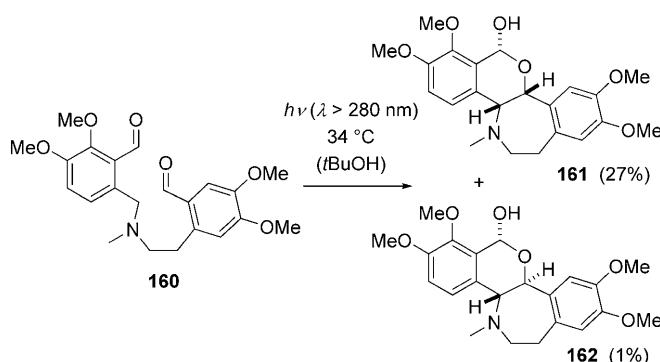


Schema 44. Totalsynthese von (\pm)-Hamigeran A (159) durch intramolekulare [4+2]-Cycloaddition eines photochemisch erzeugten *ortho*-Chinodimethans.

ierte Verbindung im photochemischen Schritt einsetzen, aber die Epimerisierung am Kohlenstoffatom C-5 gelang für diesen Fall nicht. Neben dem abgebildeten (\pm)-Hamigeran A (159) wurden auch die Hamigerane B und E auf diesem Weg synthetisiert.

Eine mutmaßliche Anwendung der [4+2]-Cycloadditionen eines photochemisch erzeugten *ortho*-Chinodimethans findet sich in der Synthese des B-Rings des Tetracyclins 6-Methylpretetramid,^[231] auch wenn von den Autoren ein anderer Mechanismus vorgeschlagen wird.^[232] Ein weiteres Beispiel ist die formale Totalsynthese von (\pm)-Podophylotoxin durch Kraus et al.^[233]

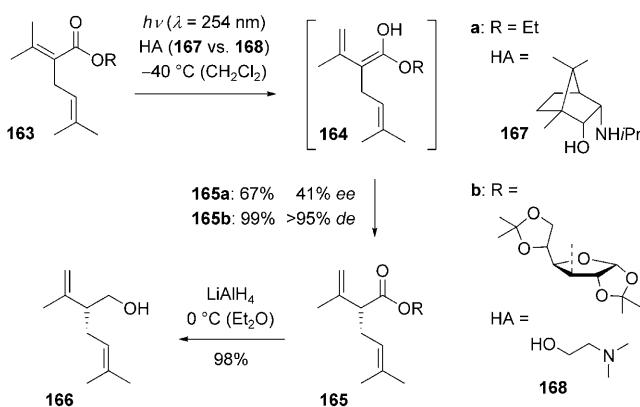
Das bei der Bestrahlung von *ortho*-alkylierten aromatischen Aldehyden intermediiär gebildete *ortho*-Chinodimethan kann auch in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit einem Aldehyd abgefangen werden. Die Bestrahlung des Dialdehyds 160 lieferte ein komplexes Gemisch aus Reaktionsprodukten, aus dem das *endo*-Cyclisierungsprodukt (\pm)-*cis*-Alpinigenin (161) und das *exo*-Cyclisierungsprodukt (\pm)-Alpinigenin (162) isoliert werden konnten (Schema 45).^[234]



Schema 45. Hetero-Diels-Alder-Reaktion eines Photodienols in der Synthese der Naturstoffe (\pm)-*cis*-Alpinigenin (161) und (\pm)-Alpinigenin (162).

6.2. Dekonjugation α,β -ungesättigter Carbonylderivate

Mit kurzwelligem Licht ($\lambda = 254$ nm) lassen sich α,β -ungesättigte Ester oder Amide in die entsprechenden Dienole überführen. Die Reaktion verläuft im Sinne einer γ -Wasserstoffabstraktion als Singulettprozess. Da über das photoanergierte Intermediat auch eine *E/Z*-Isomerisierung erfolgen kann, ist es sinnvoll, in β -Position symmetrisch substituierte Substrate einzusetzen. Das Dienol wird in dieser Reaktion durch eine externe Protonenquelle an der α -Position protoniert, sodass es zur Dekonjugation der Doppelbindung kommt. Die Konfiguration am neu entstehenden stereogenen Zentrum in α -Position lässt sich durch eine chirale Protonenquelle im Sinne einer enantioselektiven Reaktion oder in Gegenwart einer achiralen Säure durch ein chirales Auxiliar im Sinne einer diastereoselektiven Reaktion lenken.^[235] Beide Fälle sind in Schema 46 für die Synthese des (–)-Lavandulols (166) illustriert, die von Piva beschrieben wurde.^[236] Im ersten Fall des prochiralen Ethylesters 163a diente der von Campher



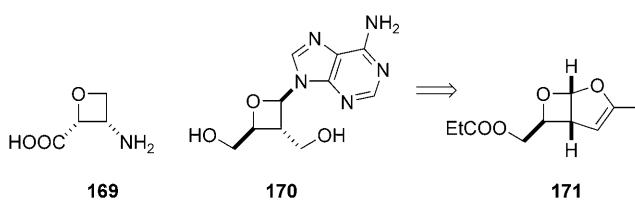
Schema 46. Enantioselektive und diastereoselektive Synthese von ($-$)-Lavandulol (**166**) durch Protonierung eines photochemisch dekonjugierten Esters.

abgeleitete Aminoalkohol **167** als chirale Säure. Das Dienol **164a** wurde enantioselektiv protoniert, allerdings lediglich mit 41 % *ee*. Die niedrige Selektivität liegt unter anderem am Substituenten in α -Position, denn in anderen Fällen sind für ähnliche Substrate sehr viel höhere *ee*-Werte beobachtet worden.^[237] Über den Ester **165a** wurde durch Reduktion das Zielmolekül erhalten.

Alternativ kann man die Diacetonglucose als chirales Auxiliar in Ester **163b** verwenden. Dann lieferte die diastereoselektive Protonierung des Enols **164b** mit *N,N*-Dimethylaminoethanol (**168**) den β,γ -ungesättigten Ester mit perfekter facialer Diastereoselektivität. Selbstverständlich lässt sich die Dekonjugation auch in racemischer Weise nutzen, wie in den Synthesen eines von der San José Schildlaus produzierten Pheromons^[238] sowie des (\pm)-Anhydrobisfarnesols^[239] und des (\pm)-Amphiasterins B4 geschehen.^[240]

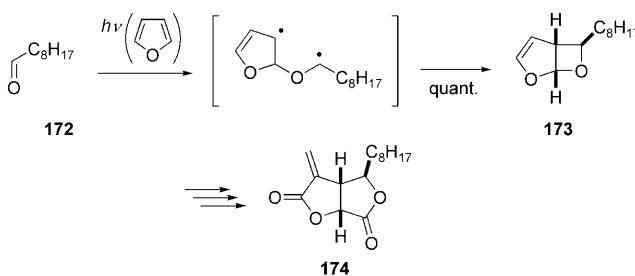
7. Paternò-Büchi-Reaktionen

In dieser lange bekannten Photocycloaddition^[241] reagieren lichtangeregte Carbonylverbindungen mit Olefinen zu Oxetanen.^[242] Meist werden elektronenreiche Olefine als Substrate verwendet, und in der Regel verläuft die Reaktion über Triplett-Intermediate. Sie ist also nicht konzertiert, vielmehr wird ein 1,4-Diradikal als Intermediat gebildet, das einen Spinwechsel, ein Intersystem Crossing (ISC), eingehen muss, bevor es cyclisieren kann. Die Zahl von natürlich vorkommenden Oxetanen ist überschaubar. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass die meisten Anwendungen von Paternò-Büchi-Reaktionen in der Naturstoffsynthese eine Spaltung des Oxetanrings vorsehen. Von den natürlich vorkommenden Oxetanen wurden die beiden in Schema 47 abgebildeten einfachen Naturstoffe (\pm)-Oxetin (**169**) und (\pm)-Oxetanocin (**170**) durch eine Paternò-Büchi-Reaktion hergestellt. Beim (\pm)-Oxetin (**169**) dienten Butylglyoxylat und ein entsprechend geschütztes Enamin als Substrate,^[243] beim (\pm)-Oxetanocin (**170**) wurde Propionyloxyacetaldehyd mit einem Furan zu Produkt **171** umgesetzt, das dann in den Naturstoff umgewandelt wurde.^[244]



Schema 47. Strukturen von (\pm)-Oxetin (**169**) und (\pm)-Oxetanocin (**170**), die mithilfe der Paternò-Büchi-Reaktion synthetisiert wurden.

Die Paternò-Büchi-Reaktion von Furanen^[245] fand ausgiebig Anwendung in den Arbeiten von Schreiber et al., die zu den Naturstoffen (\pm)-Avenaciolid^[245a,246] und (\pm)-Asteltoxin^[245a,247] führten. Darin wird die Tatsache genutzt, dass bicyclische Produkte wie **173** aufgrund der inhärenten 1,3-Difunktionalität formal *anti*-Aldolprodukte sind. So wurde das racemische (\pm)-Avenaciolid (**174**) aus dem Produkt **173** der Paternò-Büchi-Reaktion von Nonanal (**172**) und Furan erhalten, wobei die Relativkonfiguration der drei in der Photocycloaddition gebildeten stereogenen Zentren erhalten blieb. Zur Verdeutlichung des Mechanismus ist die Paternò-Büchi-Reaktion in Schema 48 schrittweise abgebildet. Die

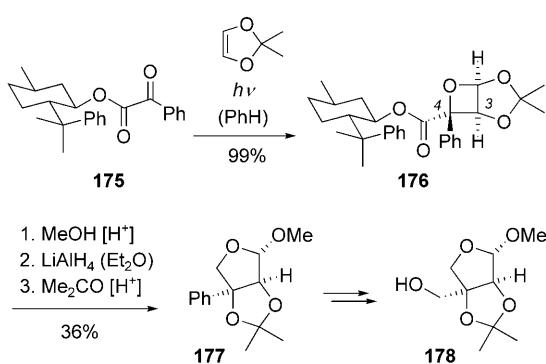


Schema 48. Schrittweise Bildung des Paternò-Büchi-Produkts **173**, das zum Naturstoff (\pm)-Avenaciolid (**174**) führte.

einfache Diastereoselektivität der Reaktion ist generell von einer Präferenz für das thermodynamisch günstigere Produkt geprägt. Ausnahmen bilden Reaktionen, in denen die ISC-Geometrie einen gegengerichteten Einfluss nimmt.^[248]

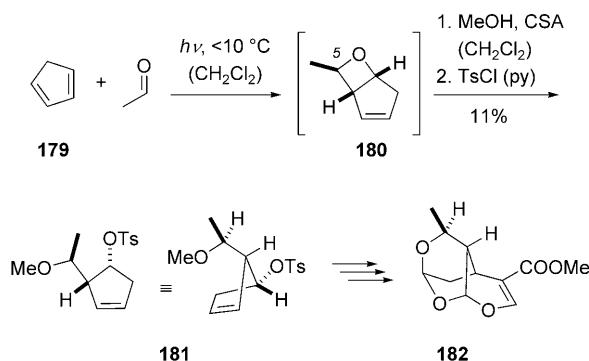
Generell sind 2(4)-alkoxysubstituierte Oxetane latente Carbonylverbindungen. 1,3-Dioxole als Olefinpartner liefern in der Paternò-Büchi-Reaktion Oxetane mit 1,2,3-Trifunktionalität, was in der enantioselektiven Synthese des (+)- β -L-Apio-L-furanosids (**178**) durch Scharf et al. genutzt wurde (Schema 49).^[249] Basierend auf einem Auxiliaransatz^[250] wurde das Oxetan **176** mit hoher Diastereoselektivität in der Photocycloaddition des Phenylglyoxylats **175** erhalten. Unter Erhaltung der stereogenen Zentren an C-3 und C-4 wurde daraus das Tetrahydrofuran **177** generiert, das durch vollständige Aromatenoxidation und Reduktion der resultierenden Carbonsäure in das gewünschte Produkt überführt wurde.

Falls die Oxetanprodukte keine Acetalstruktur aufweisen, kann eine Ringöffnung durch nucleophile Substitution oder



Schema 49. Diastereoselektive Paternò-Büchi-Reaktion auf dem Weg zur Synthese von (+)- β -L-Apio-L-furanosid (178).

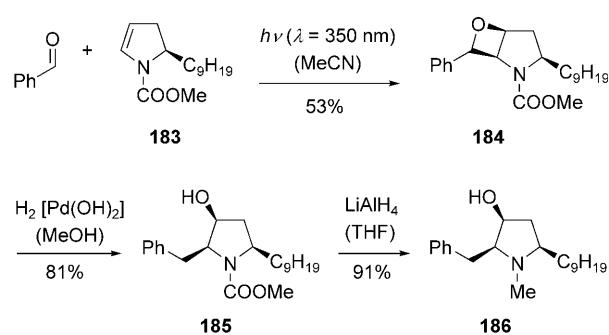
durch Hydrogenolyse erfolgen. In der in Schema 50 gezeigten Synthese des (\pm)-Sarracenins (182) durch Hoye und Richardson^[251] wurde das Paternò-Büchi-Produkt 180 aus Cyclo-



Schema 50. Zugang zu (\pm)-Sarracenin (182) durch eine Paternò-Büchi-Reaktion.

lopentadien (179) und Acetaldehyd an der Position C-5 des bicyclischen Gerüsts durch Methanolysen unter Inversion der Konfiguration geöffnet. Der so freigesetzte sekundäre Alkohol wurde anschließend tosyliert. Durch nucleophile Substitution des Tosylats 181 mit einem geeigneten Enolat wurde die korrekte Relativkonfiguration des Naturstoffs etabliert.

Ist in einem monocyclischen Oxetan die Position C-2 oder C-4 unsubstituiert, dann findet dort zumeist die Substitution nach einem S_N2 -Mechanismus statt. Ein einfaches Beispiel ist die Synthese von (\pm)-Pseudoephedrin aus einem photochemisch generierten Aminooxetan.^[252] Da aromatische Aldehyde und Ketone besonders gut reagierende Carbonylkomponenten in der Paternò-Büchi-Reaktion sind, besteht eine offensichtliche Ringöffnung in einer Hydrogenolyse der resultierenden 2-Aryl-substituierten Oxetane. Da zudem die Regioselektivität und die einfache Diastereoselektivität der Photocycloaddition häufig hoch sind, ist die Sequenz Paternò-Büchi-Reaktion/Hydrogenolyse eine attraktive Carbohydroxylierungsreaktion.^[253] Anwendung fand dieses Konzept in der Synthese von (+)-Preussin (186) (Schema 51). Dazu

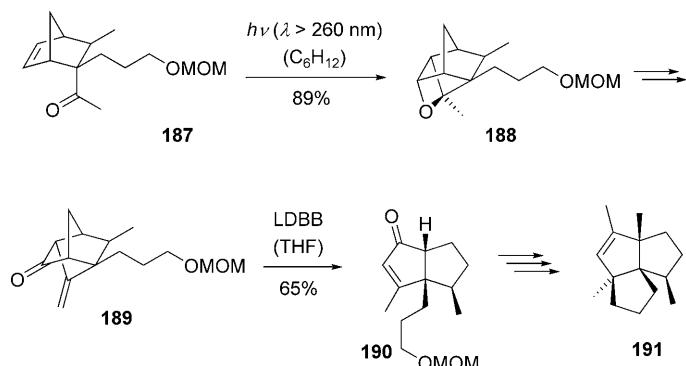


Schema 51. Aufbau zweier Stereozentren durch Paternò-Büchi-Reaktion in der Synthese von (+)-Preussin (186).

wurde das aus L-Pyroglutaminsäure leicht erhältliche Enamin 183 mit Benzaldehyd umgesetzt, wobei diastereoselektiv das Oxetan 184 entstand, das in 53% Ausbeute isoliert wurde. Hydrogenolyse zum Alkohol 185 und anschließende Reduktion der Methoxycarbonylgruppe ergaben den enantiomerenreinen Naturstoff, der sich als potenter CDK2-Inhibitor erwies.^[254]

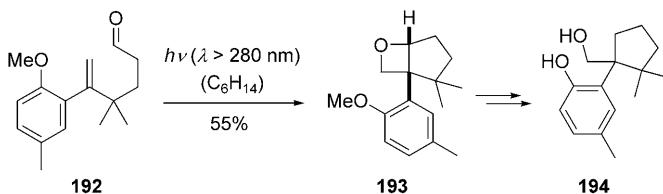
Die Paternò-Büchi-Reaktion lässt sich in Kombination mit einer Thermolyse als Schritt einer Metathese begreifen, was bislang jedoch nur in der Synthese einfacher Pheromone genutzt wurde.^[255]

Eine elegante Nutzung einer intramolekularen Paternò-Büchi-Reaktion in der Naturstoffsynthese beschrieben Rawal et al.^[256] Dabei wurden bicyclische Acetylnorbornene wie Verbindung 187 zunächst photochemisch in die entsprechenden Oxetane wie 188 umgewandelt. Basenkatalysierte Eliminierung führte zur Öffnung des Vierrings unter Bildung von Homoallylalkoholen, die oxidativ in Ketone wie 189 umgewandelt wurden. Eine reduktive Spaltung des tricyclischen Gerüsts mit Lithiumdi-*tert*-butylbiphenylid (LDBB) ergab einen stereoselektiven Zugang zu Diquinanen. Im vorliegenden Fall wurde das Diquinan 190 in das Triquinan ($-$)-Isocomen (191) überführt (Schema 52).^[257] Weitere Anwendungen finden sich in den Synthesen von (\pm)-Hirsuten,^[258] (\pm)-Modhephen (121, Schema 34),^[259] (\pm)-5-Oxo-silphiperfol-6-en^[260] und (\pm)-Silphiperfol-6-en.^[260]



Schema 52. Synthese von ($-$)-Isocomen (191) durch intramolekulare Paternò-Büchi-Reaktion des Ketons 187 und reduktive Spaltung des Tricyclus 189.

Auch Oxetane können reduktiv mit LDBB geöffnet werden. In ihrer Synthese von (\pm) -Herbertendiol (**194**) nutzten Grainger et al. die reduktive Ringöffnung des durch intramolekulare Paternò-Büchi-Reaktion aus dem δ,ϵ -unge- sättigten Aldehyd **192** entstandenen Oxetans **193**. Reduktiv (LDBB, Et_2AlCl) wird bevorzugt die höher substituierte Bindung gespalten, sodass nach Entschützung der Naturstoff in zwei Schritten aus dem Intermediat **193** erhalten wurde (Schema 53).^[261]



Schema 53. Durch Paternò-Büchi-Reaktion gebildetes Oxetan **193** als Vorstufe zu (\pm) -Herbertendiol (**194**).

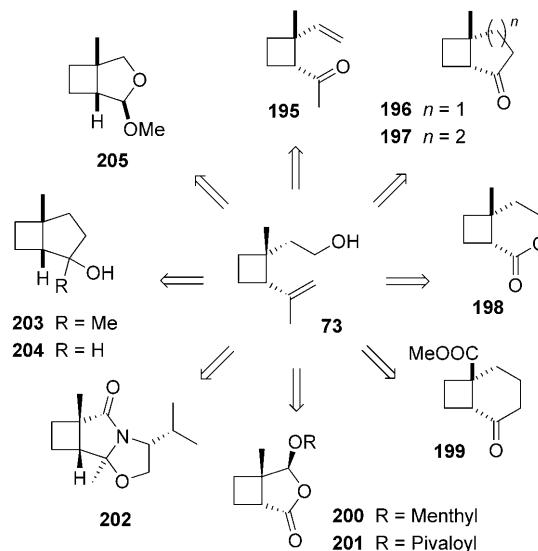
8. [2+2]-Photocycloadditionen von Olefinen

Keine zweite photochemische Reaktion hat in so großem Umfang Einzug in die Naturstoffsynthese gehalten wie die [2+2]-Photocycloaddition von Olefinen.^[262] Im Wesentlichen gibt es drei Reaktionspfade, nach denen die üblicherweise in der Totalsynthese eingesetzten [2+2]-Photocycloadditionen zu klassifizieren sind. Die wichtigsten Substrate sind α,β -ungesättigte, zumeist cyclische Carbonylverbindungen, die durch direkte Anregung über den kurzlebigen Singulettzustand einen vergleichsweise stabilen $\pi\pi^*$ -Tripletzustand erreichen. In ähnlicher Weise wie bei der Paternò-Büchi-Reaktion verläuft dann die Bildung des Cyclobutans über den Ringschluss eines 1,4-Diradikals.^[263] Die Population des Tripletzustands kann auch über eine Sensibilisierung erreicht werden. Das ist der zweite wichtige Reaktionspfad. Man erkennt dieses Vorgehen daran, dass der Reaktionsmischung Triplet-Sensibilisatoren zugesetzt werden. Aceton (zumeist als Lösungsmittel), Benzophenon oder Acetophenon sind typische Beispiele. Auf diesem Weg gelingt es, auch andere Olefine, die eine niedrige Tripletzenergie haben, anzuregen, z.B. Diene oder Styrole. Schließlich können Cu-Salze als Katalysatoren herangezogen werden. Durch Anregung der entsprechenden Charge-Transfer-Bande in den entsprechenden Cu^{1+} -Alken-Komplexen bei $\lambda \approx 250 \text{ nm}$ gelingt eine direkte [2+2]-Photocycloaddition.^[264] Diese Reaktion ist jedoch präparativ sinnvoll nur auf 1,6-Diene anwendbar, die zu Bicyclo[3.2.0]heptanen oder, falls sich ein Heteroatom in der Kette befindet, zu den entsprechenden Heterocyclen reagieren.

8.1. Synthese von Cyclobutanen

Es ist prinzipiell leicht, ein natürlich vorkommendes Cyclobutan retrosynthetisch im Sinne einer [2+2]-Photocycloaddition auf entsprechende Substrate zurückzuführen. Die Kunst liegt neben der Berücksichtigung der Regio- und Ste-

reoselektivitätsparameter in der Wahl der Ausgangsmaterialien, die photochemisch in praktikabler Weise angeregt werden können. Das belegt die Synthese des Grandisol (**73**), eines Sexualpheromons des Baumwollkapselkäfers, das natürlich als $(+)$ -Grandisol (**73**) in der gezeigten Absolut- und Relativkonfiguration vorkommt und das vermutlich den Rekord bezüglich der Zahl von photochemischen Zugangs wegen zu einem Naturstoff hält (siehe Schemata 22, 41 und 67). Exemplarisch sind in Schema 54 verschiedene Zugangs-



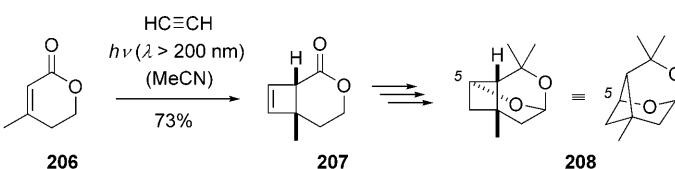
Schema 54. Retrosynthetische Zerlegung von (\pm) - bzw. $(+)$ -Grandisol (**73**) in tatsächlich verwendete [2+2]-Photocycloadditionsprodukte.

wege über eine [2+2]-Photocycloaddition zum Aufbau des Cyclobutans gezeigt.^[265] Der erste photochemische Zugang zu Grandisol (**73**) stammt von den Entdeckern dieses Pheromons, die eine sehr unselektive intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition zu Intermediat **195** nutzten.^[266] Sehr viel glatter verliefen die Enon-Photocycloadditionen von Ethylen an 3-Methylcyclopent-2-enon (zu **196**)^[267] und an 3-Methylcyclohex-2-enon (zu **197**).^[268] Das racemische Intermediat **196** wurde auch für einen enantioselektiven Zugang zu $(+)$ -Grandisol (**73**) über eine kinetische Racematspaltung genutzt.^[269] Vorstufen für die Produkte **198**^[270] und **199**^[271] waren das entsprechende Lacton (Acetophenon als Sensibilisator) und der entsprechende Ketoester. Die 5-substituierten 4-Methyl-2(5H)-furanone (Butenolide) sind zwar enantiomerenrein gut erhältlich, liefern jedoch eine niedrige Selektivität in der Reaktion mit Ethylen. Dennoch konnte nach Diastereomerentrennung über die Intermediate **200**^[272] oder **201**^[273] enantiomerenreines $(+)$ -Grandisol (**73**) erhalten werden. Eine Verbesserung der Selektivität ist durch Verwendung von C_2 -symmetrischen Bisbutenoliden möglich.^[274]

(S)-Valinol wurde als Auxiliar genutzt, um $(-)$ -Grandisol (*ent*-**73**) über das Intermediat *ent*-**202** herzustellen.^[275] Durch die Verwendung von *(R)*-Valinol würde man konsequenterweise über **202** $(+)$ -Grandisol (**73**) erhalten. Intramolekulare Cu-katalysierte [2+2]-Photocycloadditionen führten zu den Bicyclo[3.2.0]heptan-4-olen **203**^[276] und **204**^[277] und zum 3-

Oxabicyclo[3.2.0]heptan **205**.^[278] Dabei konnte das stereogene Zentrum am Alkohol genutzt werden, um die Relativkonfiguration des Rings zu steuern. Auf diese Weise^[279,280] oder durch Verwendung eines Auxiliars^[279] in der Kette ließen sich die Produkte **203** und **204** auch enantiomerenrein erhalten.

Strukturell eng mit Grandisol (**73**) verwandt ist (+)-Lineatin (**208**), ein Aggregationspheromon bestimmter Borkenkäfer. Es ist ein inneres Acetal, das durch retrosynthetische Öffnung des Acetals auf ein einfaches Cyclobutan zurückgeführt werden kann. Folgerichtig zielten die Strategien zur photochemischen Synthese sowohl des enantiomerenreinen (+)-Lineatins (**208**)^[281] als auch des racemischen (\pm)-Lineatins (**208**)^[282] auf eine intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition ab. Bei dieser diente allerdings nicht Ethylen als Olefinkomponente, sondern ein höher oxidiertes Olefin, das entweder die Hydroxygruppe an C-3 bereits mitbrachte oder nach der Photocycloaddition zum Cyclobuten umgewandelt werden konnte. Besonders erwähnenswert ist die Synthese von White et al.,^[283] weil darin die sehr selten verwendete [2+2]-Photocycloaddition mit Acetylen als Schlüsselschritt genutzt wurde. Bestrahlung in Vycor-Glas, das eine hohe Durchlässigkeit auch für kurze Wellenlängen hat, erlaubte die Anregung des α,β -ungesättigten Lactons **206**, sodass das Cyclobuten **207** in guter Ausbeute entstand (Schema 55). Dessen Funktionalisierung erfolgte nach Einführung der Methylgruppen durch regio- und diastereoselektive Hydroborierung, und der Ringschluss an C-5 wurde durch nucleophile Substitution eines Tosylats unter Inversion der Konfiguration erreicht.



Schema 55. [2+2]-Photocycloaddition von Lacton **206** mit Acetylen in der Synthese des (\pm)-Lineatins (**208**).

Die bei den meisten Grandolsynthesen angewandte Strategie, ein nicht-anellierte Cyclobutan über anellierte Zwischenprodukte herzustellen, ist lange bekannt und fand ihre erste Anwendung in der Synthese von (\pm)-Caryophyllen (**209**) und (\pm)-Isocaryophyllen (**210**) durch Corey et al. im Jahr 1964 (Abbildung 5).^[284] Darin wurde das Photocycloadditionsprodukt von Cyclohexenon und Isobuten als Edukt genutzt. Aus neuerer Zeit stammen Synthesen des (\pm)- sowie des (+)- und (\pm)-Sceptrins (**211**), entweder mit einer [2+2]-Photocycloaddition von Maleinsäureanhydrid und 1,4-Dichlor-2-butene als Auftakt^[285] oder mit einer intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition eines Oxabicyclo[2.2.1]heptadiens zu Beginn der Synthese.^[286]

Die Cyclobutan-Anellierung von bereits existierenden Ringsystemen finden an einem Olefin häufig durch dessen Photocycloaddition an Ethen oder an Surrogaten für Ethen (z. B. 1,2-Dichlorethen) statt. Das ist in Schema 56 exemplarisch für die Naturstoffe (\pm)-Sterpursäure (**212**),^[287] (\pm)-

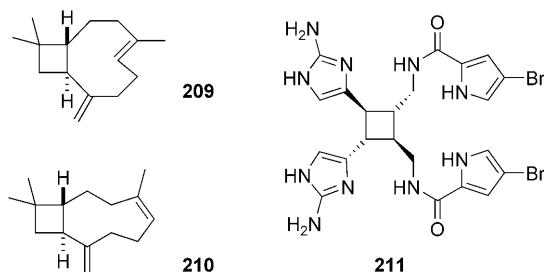
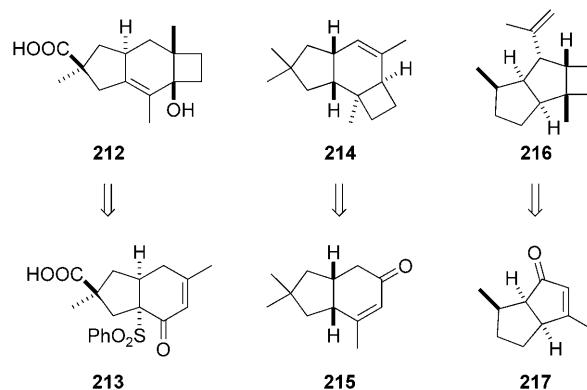


Abbildung 5. Strukturen von (\pm)-Caryophyllen (**209**), (\pm)-Isocaryophyllen (**210**) und (\pm)-Sceptrin (**211**).

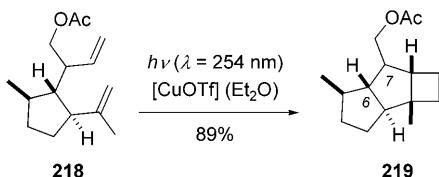


Schema 56. Retrosynthetische Analyse von (\pm)-Sterpursäure (**212**), (\pm)-Protoillud-7-en (**214**) und (\pm)-Kelsoen (**216**).

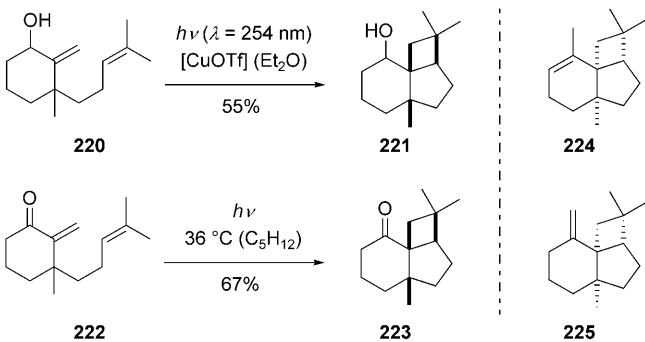
Protoillud-7-en (**214**)^[288] und (\pm)-Kelsoen (**216**)^[289] ange deutet, wobei die Intermediate **213**, **215** und **217** jeweils als Enon-Substrate für die [2+2]-Photocycloaddition dienten. Als weitere Moleküle mit einem Sterpurangrundgerüst wurden auch (\pm)-Serpuren,^[290] (\pm)-Serpuren-3,12,14-triol^[291] sowie (\pm)- und (+)-Cerapicol^[290c,292] durch ein analoges Vorgehen aufgebaut. Als synthetisches Äquivalent für Propylen oder Keten dient in der [2+2]-Photocycloaddition mitunter Allen. Anwendungen finden sich in den Synthesen von (\pm)-Atisin,^[293] (\pm)-Annotinin,^[294] (\pm)-Allocyathin B₃,^[295] (\pm)-Cyathin A₃,^[296] (\pm)-Heliannuol D^[297] und (\pm)-Pentalen en.^[298]

Weitere intermolekulare Zugangswege zum racemischen und zum enantiomerenreinen Kelsoen (**216**)^[299] wurden ebenso beschrieben wie eine der oben gezeigten Strategie folgende Synthese des strukturell verwandten (\pm)-Sulcatin G.^[300] Ein alternativer Zugang zu (\pm)-Kelsoen (**216**) bediente sich der intramolekularen Cu-katalysierten [2+2]-Photocycloaddition (Schema 57).^[289a,301] Auf diesem Weg wurde mit hoher Ausbeute und guter Diastereoselektivität aus dem in acht Stufen aus β -Citronellen erhältlichen *trans*-substituierten Cyclopentan **218** das Produkt **219** erhalten. Die gewünschte Kontrolle der beiden stereogenen Zentren am Cyclobutan war mit dem *cis*-substituierten Cyclopentan nicht möglich, weshalb eine Inversion am späteren Kohlenstoffatom C-6 des (\pm)-Kelsoens (**216**) nötig war. Dabei wurde auch die Konfiguration an C-7 angepasst.

Ebenfalls durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition wurden die Ginseng-Sesquiterpene (\pm)- α - (**224**) und



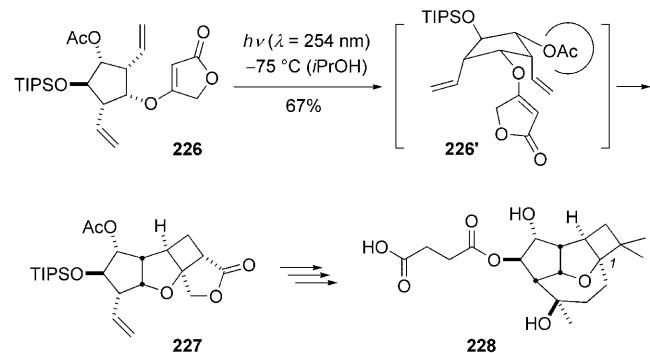
Schema 57. Intramolekulare Cu-katalysierte [2+2]-Photocycloaddition von Dien **218** in einer Synthese von (\pm) -Kelsoen (**219**).



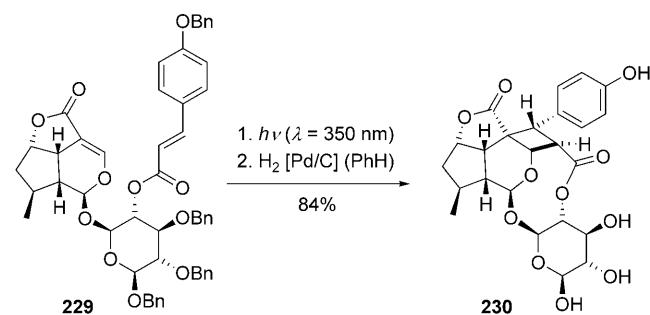
Schema 58. Zugänge zu (\pm) - α - (**224**) und $(-)$ - β -Panasinsen (**225**).

(\pm) - β -Panasinsen (**225**) aufgebaut (Schema 58). Sowohl die intramolekulare Cu-katalysierte Reaktion des Substrats **220** zum primären Produkt **221** (und nach Oxidation zum Keton **223**)^[302] als auch die Enon-Photocycloaddition des Substrats **222**^[303] ergaben das gewünschte tricyclische Skelett. Das racemische Keton wurde zum einen in ein Gemisch der racemischen Panasinsene, zum anderen über eine kinetische Racematspaltung in das enantiomerenreine $(-)$ - β -Panasinsen (**225**) umgewandelt.

In der Tat waren im Fall der Panasinsene Versuche zur intermolekularen [2+2]-Photocycloaddition fehlgeschlagen,^[302] sodass allein die intramolekulare Variante eine photochemische Cyclobutanbildung ermöglichte. Bei (\pm) -Punctaporonin C (**228**) trat dieselbe Problematik auf, denn die Ringanellierung des Cyclobutans an ein Dihydrofuran ist photochemisch unmöglich. Als Ausweg fand sich eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition des Tetonats **226**, in deren Verlauf vermutlich über Konformation **226'** mit perfekter Diastereoselektivität und guter Kontrolle der Regioselektivität das Produkt **227** gebildet wurde.^[304] Das in Schema 59 gezeigte Isomer wurde in 67% Ausbeute isoliert.



Schema 59. Intramolekulare regio- und diastereoselektive [2+2]-Photocycloaddition des Tetonats **226** in der Totalsynthese von (\pm) -Punctaporonin C (**228**). TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 60. Abschluss der Synthese von $(-)$ -Littoralison (**230**) durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition und Entschützung.

biochemische Bildung dieses Iridoids photochemisch erfolgt.^[305]

Wie in Abbildung 6 gezeigt, wurde eine Palette von natürlich vorkommenden Cyclobutanen durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition aufgebaut. Dazu gehört $(+)$ -Solanascon (**231**),^[306] dessen Biogenese ebenfalls photochemisch [aus $(-)$ -Solvatetivon] erklärt wird.^[307] Dazu gehören auch die abgebildeten (\pm) -Italicen (**232**)^[308] und (\pm) -Isoitalicen (**233**)^[308] sowie $(-)$ -Elecanacin (**234**).^[309] Weitere Beispiele umfassen (\pm) -Trihydroxydecipadien^[310] und $(+)$ -Dehydro-solanascon.^[306]

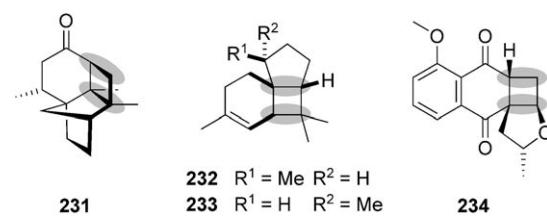
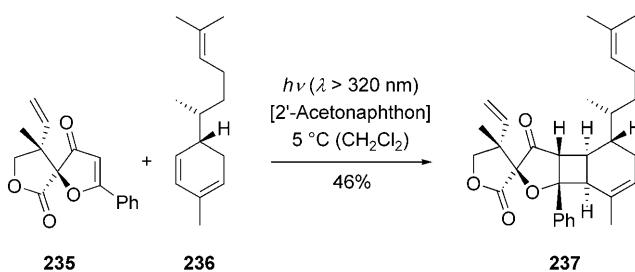


Abbildung 6. Die natürlich vorkommenden Cyclobutane $(+)$ -Solanascon (**231**), (\pm) -Italicen (**232**), (\pm) -Isoitalicen (**233**) und $(-)$ -Elecanacin (**234**), die durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition synthetisiert wurden.

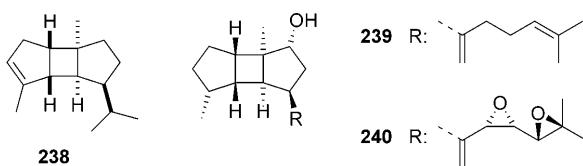
In Naturstoffen, in denen der Cyclobutanring zentrales Element eines mindestens tricyclischen Skeletts ist, fällt natürlich sofort die intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition

ins Auge, die dazu einlädt, zwei Molekülteile zu vereinen. Nicht immer gelingt das so gut wie in der in Schema 61 abgebildeten Synthese von *(–)*-Biyouyanagin A (237), wo der Naturstoff ausgehend von den Substraten 235 und 236 mit erstaunlich hoher Selektivität erhalten wurde.^[311]

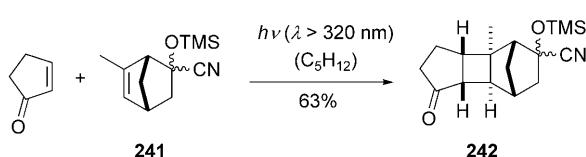


Schema 61. Intermolekulare regio- und diastereoselektive [2+2]-Photocycloaddition der Substrate 235 und 236 zum Abschluss der Synthese von *(–)*-Biyouyanagin A (237).

Das Tricyclo[5.3.0.0^{2,6}]decangerüst der Bourbonen-Sesquiterpene und der Spatan-Diterpene lädt zu einer Bildung des zentralen Rings im Sinne einer [2+2]-Photocycloaddition ein (Schema 62). In der Tat gibt es eine Reihe von Synthesen, die sich diesen Zielmolekülen so annähern. Die erste Synthese von *(±)*- α - (238) und *(±)*- β -Bourbonen durch White und Gupta folgte dem oben erwähnten intermolekularen Reaktionspfad, wobei die Regioselektivität der Photocycloaddition mit Cyclopentenon als Enon und 1-Methyl-3-isopropylcyclopenten als linkes Gerüstfragment klein war.^[312] Spätere Arbeiten umgingen diese Problematik durch Verwendung anderer Alkenkomponenten oder durch temporäre Verknüpfung der Reaktionspartner.^[313] Die Spatan-Diterpene (+)-Stoechospermol (239)^[314] und (+)-Spatol (240)^[315] wurden in analoger Weise synthetisiert. In den Synthesen von *(±)*-Stoechospermol (239) und (+)-Spatol (240) durch Salomon et al. verlief die [2+2]-Photocycloaddition von Cyclopentenon zum Alken mit passabler Regioselektivität, sodass



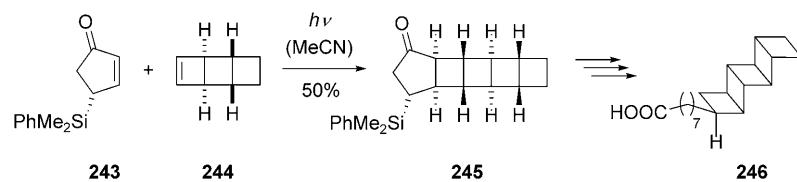
Schema 62. Strukturformeln von *(±)*- α -Bourbonen (238), (+)-Stoechospermol (239) und (+)-Spatol (240); intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition von Cyclopentenon und Olefin 241 als Schlüsselschritt der Synthesen von 239 und 240.



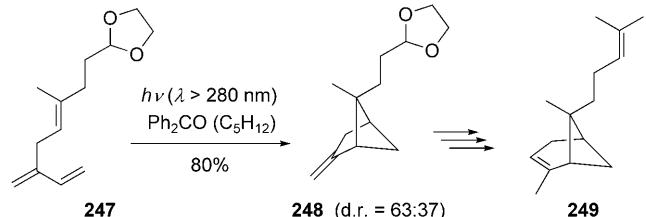
die beiden diastereomeren Produkte 242 in 63 % Ausbeute erhalten wurden.^[316]

Weitere Beispiele für die intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition finden sich in den Synthesen der *(±)*- und *(+)*-Pentacycloanammoxinsäure (246).^[317] Wie in Schema 63 abgebildet, diente bei der Herstellung der enantiomerenreinen Säure 246 das enantiomerenrein eingesetzte, chirale Cyclopentenon 243 dazu, die Konfiguration zu kontrollieren, sodass mit dem Alken 244 das pentacyclische Produkt 245 generiert werden konnte. In weiteren Schritten wurde daraus der Naturstoff 246 hergestellt.

Bei Verwendung von 1,5-Dienen führt die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition im Sinne einer gekreuzten Regioselektivität zu 1,3-überbrückten Cyclobutanen. Die sensibilisierte Bestrahlung des Dien 247 (Schema 64) lieferte auf diese Weise mit hoher Ausbeute das Produkt 248, das für die Synthese von *(±)*- α -trans-Bergamotens (249) genutzt wurde.^[318] Dabei wurde das abgebildete *trans*-Hauptdiaste-



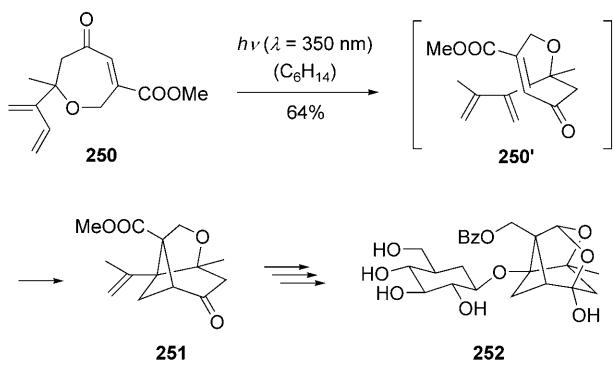
Schema 63. Diastereoselektive [2+2]-Photocycloaddition des Silyl-substituierten Cyclopentenons 243 mit *meso*-Tricyclo[4.2.0.0^{2,5}]oct-3-en (244) zur Synthese der *(+)*-Pentacycloanammoxinsäure (246).



Schema 64. Sensibilisierte [2+2]-Photocycloaddition von 1,5-Dien 247 in einer Synthese des *(±)*- α -trans-Bergamotens (249).

reomer unter anderem durch eine Ringerweiterung in das Zielmolekül umgewandelt.

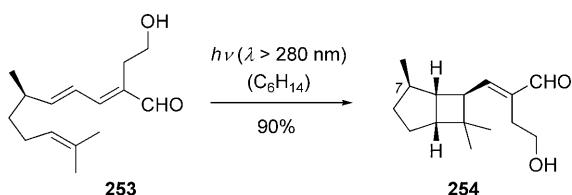
Eine ähnliche Strategie wurden von Yoshikoshi et al. für die Totalsynthese des *(±)*-Longipinens angewendet.^[319] Die heteroanaloge [2+2]-Photocycloaddition von N-acylierten α -(*N*-Allylamino)acrylaten diente zur Herstellung der ungewöhnlichen, natürlich vorkommenden Cyclobutanaminosäuren 2,4-Methanoprolin und 2,4-Methanoglutaminsäure.^[320] Ein weiteres Anwendungsbeispiel, das den gerade besprochenen Fällen ähnelt, findet sich in der Synthese von *(–)*-Paeoniflorin (252).^[321] Hierbei wurde das racemische Enon 250 in einer intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition in das Produkt 251 mit einer Oxatricyclo[4.3.0.0^{4,7}]nonanstruktur überführt (Schema 65). Die Relativkonfiguration kann basierend auf der als 250' gezeigten Konformation erklärt werden. Die Enantiomere wurden nach der Photoreaktion



Schema 65. Aufbau des carbocyclischen Gerüsts von $(-)$ -Paeoniflorin (252) durch intramolekulare $[2+2]$ -Photocycloaddition.

und nach einer Ketonreduktion (NaBH_4 , MeOH) durch eine klassische Racematspaltung des resultierenden sekundären Alkohols getrennt. Weitere acht Syntheseschritte lieferten das Zielmolekül 252 in enantiomerenreiner Form.

Ein acyclischer $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigter Aldehyd, der in kleinsten Mengen verfügbare Naturstoff Präraikovenal (253), diente als Vorstufe zur Synthese von $(+)$ -Epiraikovenal (254).^[322] Unter Bildung eines Fünfrings erfolgte die $[2+2]$ -Photocycloaddition des Olefins an die γ,δ -ständige Doppelbindung (Schema 66). Da Epiraikovenal (254) natürlich in der $(-)$ -Form vorkommt, spekulieren die Autoren, dass es aus *ent*-253 entstehen könnte, während das ebenfalls natürlich vorkommende $(-)$ -Raikovenal, das C-7-Epimer von $(-)$ -Epiraikovenal (*ent*-254), natürlich aus 253 in einem Bootartigen Übergangszustand gebildet wird. In der Tat lieferte die Bestrahlung von 253 auch geringe Mengen (5%) von $(-)$ -Raikovenal.

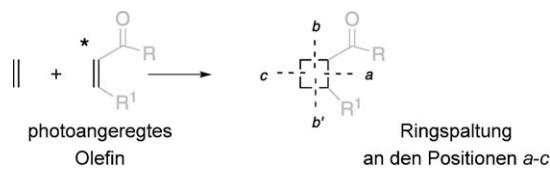


Schema 66. Synthese von $(+)$ -Epiraikovenal (254) ausgehend von Präraikovenal (253).

8.2. Cyclobutanspaltung nach intermolekularer $[2+2]$ -Photocycloaddition

Bei einer $[2+2]$ -Photocycloaddition sind zwei Olefine beteiligt, sodass bei der Ringspaltung des resultierenden Cyclobutans das Resultat der Sequenz Photocycloaddition/Ringspaltung aus der Sicht des einen oder anderen Reaktionspartners betrachtet werden kann. Sind cyclische Enone als photoaktive Komponenten beteiligt, dann neigt man dazu, dieses Enon als maßgebliches Olefin zu werten. Um einen klaren Sprachgebrauch zu haben, werden, wie in Schema 67 dargestellt, die gespaltenen Bindungen mit den lateinischen Kleinbuchstaben *a*–*c* benannt.

Im Vergleich zur intramolekularen $[2+2]$ -Photocycloaddition bietet die intermolekulare Variante eine höhere



Schema 67. Konvention zur Benennung der gespaltenen Bindungen von intermolekulare erzeugten Cyclobutanan.

Konvergenz mit dem Nachteil einer häufiger geringeren Regio- und Stereoselektivität. Bei Enonsubstraten gilt zur Voraussage der Regioselektivität die Faustregel, dass donor-substituierte Olefine das Kopf-Schwanz-Produkt (Donor und Carbonylgruppe in 1,3-Position), akzeptorsubstituierte Olefine das Kopf-Kopf-Produkt (Akzeptor und Carbonylgruppe in 1,2-Position) liefern.^[262] Da die Ringspaltung nach intermolekularer $[2+2]$ -Photocycloaddition bereits in einem früheren Übersichtsartikel^[242g] ausführlich gewürdigt wurde, beschränken wir uns in den Abbildungen auf Beispiele, die dort nicht diskutiert wurden oder die neueren Datums sind.

Eine der zweifellos wichtigsten Fragmentierungen vollzieht sich entlang der Bindung *a* für den Fall, dass das photoangeregte Olefin eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung ist. Typische Fragmentierungsmuster sind exemplarisch für die generischen Cycloadditionsprodukte I–III in Abbildung 7 zusammengefasst. Die Retro-Aldolreaktion des Typs I

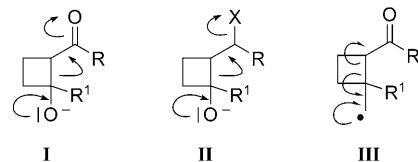
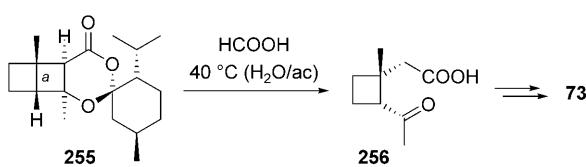


Abbildung 7. Spaltung der Bindung *a* durch Retro-Aldolreaktion (Typ I), Grob-Fragmentierung (Typ II) und radikalische Fragmentierung (Typ III).

wird in Kombination mit der $[2+2]$ -Photocycloaddition als de-Mayo-Reaktion bezeichnet.^[323] Sie findet bei Verwendung von ungeschützten 1,3-Dicarbonylverbindungen, die in Form der β -Hydroxyenone reagieren, spontan statt und ergibt Produkte mit 1,5-Diketofunktionalität. Mit offenkettigen 1,3-Dicarbonylverbindungen wurden auf diesem Weg die Naturstoffe (\pm) -Isolauren^[324] und (\pm) -Cuparen,^[324] $(-)$ -Sarracenin,^[325] (\pm) -Hinesol,^[326] (\pm) -Agarospiron,^[326] Sollasin A und B^[327] sowie (\pm) -Loganin^[328,329] durch eine Photoanellierung hergestellt. Dieselbe Fragmentierung findet sich in der Synthese des Secologaninaglucos-O-methylethers.^[330]

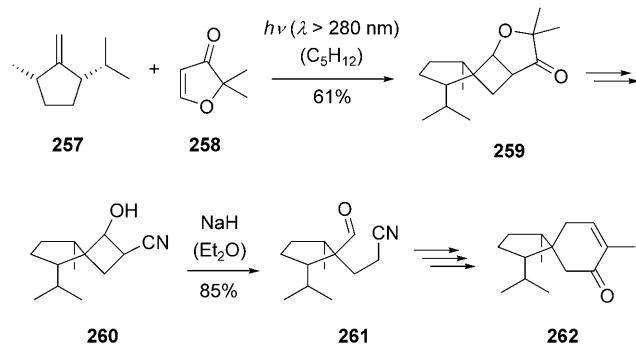
Als Surrogate für β -Ketocarbonsäuren dienen häufig 1,3-Dioxin-4-one. Nach $[2+2]$ -Photocycloaddition, Hydrolyse und Fragmentierung entstehen so δ -Ketocarbonsäuren. Beispielhaft gezeigt ist in Schema 68 das Photocycloadditionsprodukt 255 von 1-Methylcyclobutene an ein chirales 1,3-Dioxin. Durch Hydrolyse erhielt man die Carbonsäure 256, die nach Peterson-Olefinition und Reduktion das bereits ausführlich diskutierte (+)-Grandisol (73, Schema 22) lieferte.^[331] Weitere Anwendungen von 1,3-Dioxinen in diesem



Schema 68. De-Mayo-Reaktion zur δ -Ketocarbonsäure **256**, eingeleitet durch Hydrolyse des Acetals im Photocycloadditionsprodukt **255**.

Sinn finden sich in der Synthese von (+)-Elemol^[332] und (+)-Valerenon.^[333]

3(2H)-Furanone sind ebenfalls latente 1,3-Dicarbonylbausteine und wurden folglich für Naturstoffsynthesen im Sinne einer Sequenz [2+2]-Photocycloaddition/Fragmentierung genutzt. Zu Auftakt ihrer in Schema 69 gezeigten Synthese des Sesquiterpens (-)-Acorenon (**262**) setzten Baldwin und Fredericks das Olefin **257** mit Furanon **258** um.^[334] Im Sinne einer Kopf-Schwanz-Addition bildete sich mit hoher Regio- und facieller Diastereoselektivität das Cyclobutan **259**. Die einfache Diastereoselektivität ist unerheblich, da nach Überführung in das β -Hydroxynitril **260** eine Bindungsspalzung zu **261** stattfand, in deren Verlauf die neu entstandenen stereogenen Zentren bis auf das quartäre Zentrum am Cyclopentanring verloren gingen. Eine weitere Synthese mit einem 3(2H)-Furanon als Edukt richtete sich auf (\pm)-Occidentalol.^[335]



Schema 69. Totalsynthese von (-)-Acorenon (**262**) durch [2+2]-Photocycloaddition des 3(2H)-Furanons **258** und baseninduzierte Spaltung des β -Hydroxynitrils **260**.

Für cyclische 1,3-Diketone und ihre Derivate wurde die de-Mayo-Reaktion in vielfältiger Weise als Ringerweiterungsreaktion eingesetzt. Aus Fünfringen entstehen so Siebenringe, aus Sechsringen Achtringe. Auf diesem Weg wurde (\pm)-Präcapnelladien hergestellt.^[336] Tropone lassen sich durch Retro-Aldolspaltung aus 5-Hydroxy-3,6-bicyclo-[3.2.0]heptadien-2-onen gewinnen, oder aber durch Thermoalyse der Stammverbindungen. Naturstoffe, die auf diese Weise hergestellt wurden, sind Stipitansäure^[337] und Neuzukon.^[338]

In der Grob-Fragmentierung von Verbindungen des Typs **II** können Halogenide oder Pseudohalogenide als Fluchtgruppen X genutzt werden. Erneut ist die Ringerweiterung eine zentrale Anwendung, so etwa in den Synthesen des

Sesquiterpens (\pm)- β -Himachalen (**263**) (Abbildung 8).^[337b,339] Im Fall von Epoxiden kann die Fluchtgruppe eine Oxido-Gruppe sein. Die Synthese der in Abbildung 8 gezeigten Hydroazulensesquiterpene (+)-Aphanamol I (**264**) und II (**265**) wurde so über eine [2+2]-Photocycloaddition/Fragmentierung möglich.^[340]

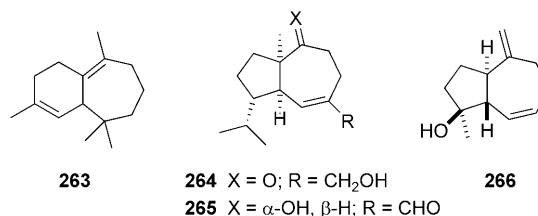
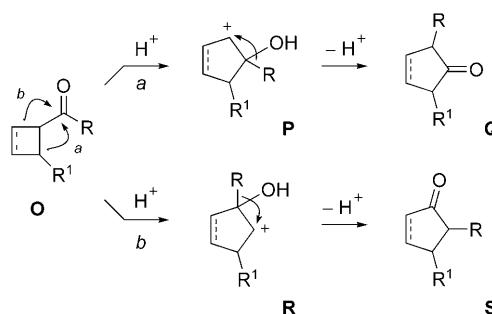


Abbildung 8. Strukturformeln von (\pm)- β -Himachalen (**263**), (+)-Aphanamol I (**264**) und II (**265**) und (\pm)-Dictamnol (**266**).

Die Radikalfragmentierung von Verbindungen des Typs **III** wurde von Lange et al. erfolgreich in Naturstoffsynthesen eingesetzt. So wurden das Trinorguaian-Sesquiterpen (\pm)-Dictamnol (**266**)^[341,342] und das Sesquiterpene (\pm)-Alismol hergestellt^[342] sowie eine formale Totalsynthese des (\pm)-Pentalenens durchgeführt.^[343]

Das Carbonyl-Kohlenstoffatom des früheren Enons lässt sich leicht in ein stark elektrophiles Zentrum überführen, was in einer Reihe von Umlagerungen, die auf eine Spaltung der Bindung *a* abzielen, genutzt wurde. Am einfachsten geschieht die Aktivierung durch Protonierung oder Lewis-Säure-Aktivierung, wodurch eine doppelte Umlagerung im Sinne der in Schema 70 gezeigten Reaktionskaskade erfolgen kann. Spal-

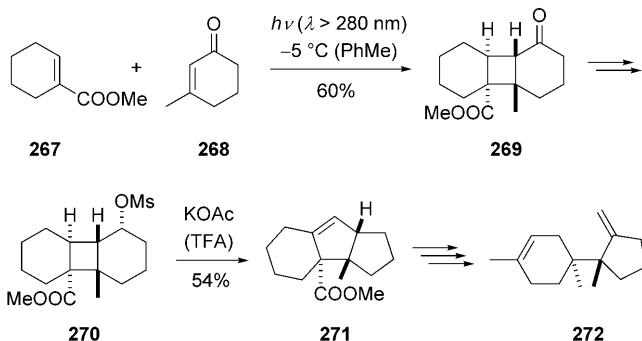


Schema 70. Ringerweiterung von Cyclobutanen durch die Cargill-Umlagerung.

tung von Bindung *a* führt ausgehend von **O** über Intermediat **P** zum 1,3-disubstituierten (zumeist überbrückten) Keton **Q**, Spaltung von Bindung *b* führt über das Kation **R** zum anellierte Cyclopentanon oder Cyclopentenon **S**. Die säurekatalysierte Umlagerung der gespannten β,γ -ungesättigten Ketone wird als Cargill-Umlagerung bezeichnet.^[344] Beispiele für die erstgenannte Sequenz finden sich in der Synthese von (-)-Hibaen^[345] und in der formalen Totalsynthese von (\pm)-Verrucarol.^[346] Bei letzterem fand jedoch keine 1,2-Alkylwanderung statt, sondern das intermedier gebildete Kation

wurde intramolekular durch eine Methoxycarbonylgruppe abgefangen.

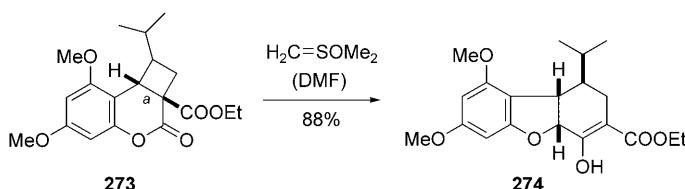
Im Sinne einer einfachen kationischen Cyclobutylmethyl/Cyclopentyl-Umlagerung entsteht aus der Bicyclo[4.2.0]octan-Teilstruktur ein Diquinon-artiges Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüst. Beispiele für Anwendungen dieser Umlagerung finden sich in einer Synthese von (\pm) -Hirsuten,^[347] (\pm) -Debromoaplysin und (\pm) -Aplysin^[348] oder (\pm) -Trichodien (272).^[349] Für den letzteren Fall ist die Strategie in Schema 71 exemplarisch gezeigt. Die [2+2]-Photocycloaddition



Schema 71. Kationische Umlagerung des Cyclobutans 270 in der formalen Totalsynthese von (\pm) -Trichodien (272).

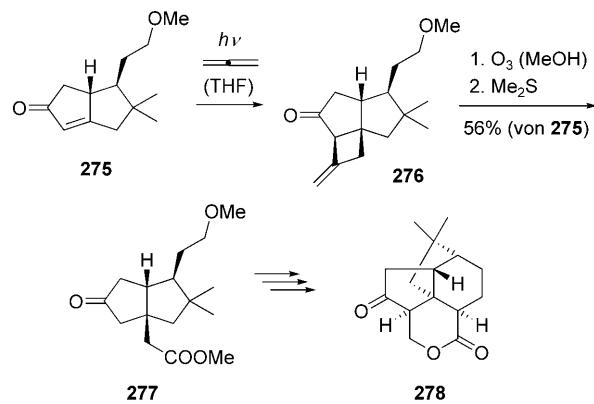
der beiden Komponenten 267 und 268 lieferte das unerwartete Kopf-Schwanz-Produkt 269, das durch Reduktion und Mesylierung in das Substrat 270 für die Umlagerung überführt wurde. Die Umlagerung vollzog sich am besten in Trifluoressigsäure (TFA) und ergab das Olefin 271, das in weiteren Schritten eine Relay-Verbindung für die formale Totalsynthese von (\pm) -Trichodien (272) lieferte.

Mechanistisch unterschiedlich, aber mit dem gleichen Ergebnis einer Skelettaumlagerung vom Bicyclo[4.2.0]octan zum Bicyclo[3.3.0]octan-Teilgerüst, können 5,6-disubstituierte Bicyclo[4.2.0]octan-2-one in Gegenwart von AlCl_3 umgelagert werden, wie in der Synthese von (\pm) -5-Oxosilphiperfol-6-en, (\pm) -Silphiperfol-6-en^[350] und (\pm) -3-Oxosilphinen gezeigt.^[351] Als weitere Umlagerung sei die Reaktion des Cumarin-Photoaddukts 273 genannt, bei der sich unter Angriff von Dimethylsulfoxoniummethyliid an der Lacton-Carbonylgruppe die Bindungsöffnung vollzog (Schema 72). Intermediat 274 diente als Vorstufe für die Synthese von (\pm) -Linderol A.^[352] Eine enantioselektive Variante dieser Synthese, die auf der Verwendung eines chiralen Alkohols als Ester-Auxiliar beruht, wurde ebenfalls beschrieben.^[353]



Schema 72. Weitere Umlagerungsreaktion eines Cyclobutans in der Synthese von (\pm) -Linderol A.

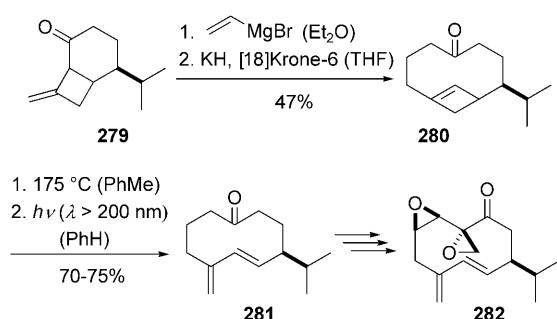
Im einfachsten Fall einer anschließenden Bindungsspalzung nach *b* oder *b'* (Schema 67) liefert die [2+2]-Photocycloaddition formale Additionsprodukte an die α - oder β -Position des photoangeregten Olefins. Diese Spaltung kann sich bei geeigneter Wahl der Substituenten ähnlich vollziehen wie die Bindungsspalzung nach *a*. Die Retro-Aldolreaktion (Typ I, Abbildung 7) wurde in der Synthese von (\pm) -Norketotrichodien,^[354] die Grob-Fragmentierung (Typ II, Abbildung 7) in der Synthese von (\pm) -Edulinin^[355] und die radikalische Fragmentierung (Typ III, Abbildung 7) in einer weiteren Synthese von (\pm) -Trichodien (272)^[356] genutzt. Typische Spaltungsreaktionen, die teilweise in Umlagerungen resultieren, gehen von Cyclobutanonen aus. In der [2+2]-Photocycloaddition von Enonen dient dabei Allen als Syntheseäquivalent für Keten im Sinne einer Kopf-Kopf-Addition. Die einfachste Folgereaktion ist dann die Retro-Dieckmann-Reaktion, die formal das Produkt der Michael-Addition eines Essigesterenolats an das Enon liefert. In der Synthese von $(-)$ -Quadron (278) wurde so der Henkel für die intramolekulare Enolatalkylierung eingeführt (Schema 73).^[357] Die [2+2]-Photocycloaddition von Enon 275 lie-



Schema 73. Erzeugung eines quartären Kohlenstoffatoms durch eine Sequenz aus Photocycloaddition mit Allen und anschließende Ozonolyse in der Synthese des $(-)$ -Quadrons (278).

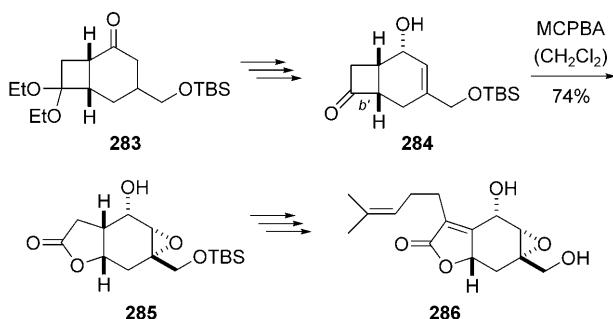
ferte das erwartete Kopf-Kopf-Produkt 276, das sofort einer Ozonolyse unterzogen wurde und im Verlauf der reduktiven Aufarbeitung spontan den δ -Ketoester 277 ergab. Die Gesamtausbeute über die genannten Schritte betrug 56 %.

Weitere Anwendungen dieser [2+2]-Photocycloaddition/Fragmentierung finden sich in der Synthese der (\pm) -Giberilinsäure^[358] sowie als modifizierte Varianten in der Synthese von $(+)$ -3-Deoxyaphidicolin^[359] und (\pm) -Subergorginsäure.^[360] Die direkte Nutzung eines Allen-[2+2]-Photocycloaddukts beschrieben Schreiber et al. in der Synthese des (\pm) -Periplanons B (282).^[245,361] Ausgehend vom Diastereomerengemisch 279 der regioselektiven [2+2]-Photocycloaddition wurde nach Addition von Vinylmagnesiumumbromid eine Oxy-Cope-Umlagerung durchgeführt, die das Cyclobuton 280 ergab. Dessen thermische Öffnung und eine anschließende photochemische *Z/E*-Isomerisierung lieferte das zehngliedrige Keton 281, das als Vorstufe für die Zielverbindung 282 diente (Schema 74).



Schema 74. Synthese von (\pm) -Periplanon B (282) durch Oxy-Cope-Umlagerung eines Photocycloadditionsprodukts und nachfolgende Fragmentierung des Cyclobutens 280.

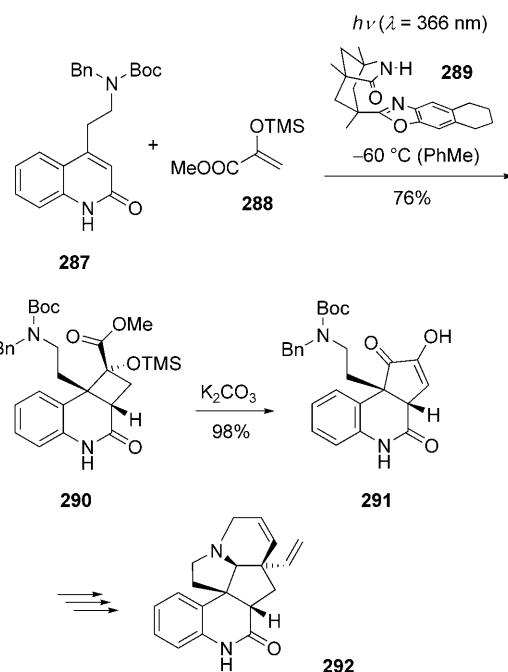
Anders als Allen liefern 1,1-Dialkoxyalkene in der Photocycloaddition mit Enonen Kopf-Schwanz-Produkte. Auf diese Weise können latente Cyclobutanone mit umgekehrter Regioselektivität erzeugt werden. Die Spaltung der formalen Bindung b' (Schema 67) in Cyclobutanon 284 wurde von Smith III et al. in der Synthese der (\pm) -Paniculide A, B (286) und C verwendet (Schema 75).^[362] Eine Baeyer-Villiger-Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoësäure (MCPBA) ergab als Hauptprodukt das Epoxylacton 285. Auftakt der Synthese war die Bildung der epimeren Cyclobutane 283 durch eine intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition.



Schema 75. Baeyer-Villiger-Reaktion zur Ringerweiterung des Cyclobutanons 284 zum Butyrolacton 285 in der Synthese von (\pm) -Paniculid B (286).

Aus Cyclobutanonen lassen sich carbocyclische Fünfringe durch Ringerweiterung mit Diazoessigsäureethylester in Gegenwart von BF_3 erhalten. Liu et al. nutzten diese Reaktion zur Synthese von (\pm) - $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen,^[363] $(-)$ -Khusimom,^[364] $(+)$ -Zizanonsäure^[364] und $(-)$ -Epizizanonsäure.^[364]

Durch eine Retro-Benzilsäureumlagerung gelang die Ringerweiterung eines Vierrings zum Fünfring in der Totalsynthese des *Melodinus*-Alkaloids $(+)$ -Meloscin (292).^[365] Hierbei wurde zunächst mithilfe des chiralen Komplexierungsreagens 289^[366] eine enantioselektive intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition des Silylenolethers 288 am Chinolon 287 durchgeführt (Schema 76). Das in 76% Ausbeute erhaltene reine Enantiomer 290 wurde anschließend durch



Schema 76. Templatgesteuerte enantioselektive [2+2]-Photocycloaddition des Chinolons 287 mit Silylenolether 288 und anschließende Retro-Benzilsäureumlagerung als Schlüsselschritte der Totalsynthese von $(+)$ -Meloscin (292).

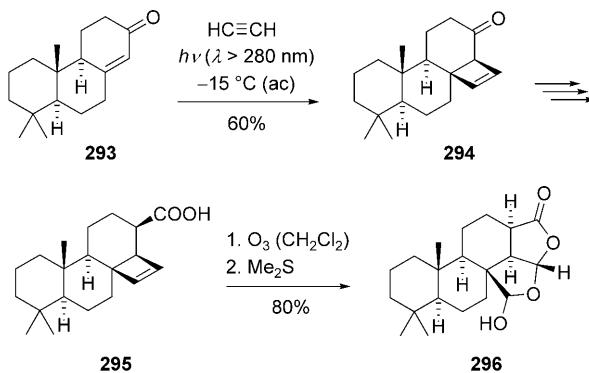
Basenbehandlung in das Umlagerungsprodukt 291 überführt. Die beiden stereogenen Zentren, die durch die Photoreaktion entstanden waren, dienten zum Aufbau der beiden weiteren stereogenen Zentren im zentralen Cyclopentanring durch reduktive Aminierung und eine Claisen-Umlagerung.

Die Ringerweiterung eines Vierrings zum Sechsring gelang durch eine formale 1,3-Wanderung an einem Vinylcyclobutan in der Synthese der Erythrina- bzw. Homoerythrina-Alkaloide (\pm) -Erysotrin,^[367] (\pm) -Schelhammericin^[368] und (\pm) -3-Epischelhammericin.^[368]

Vollzieht sich die Umlagerung durch Bindungsspaltung und Bindungsbildung innerhalb eines Ringsystems, dann verändert sich dessen Topologie. Aus dem Bicyclo[4.2.0]octenon-Gerüst der [2+2]-Photocycloaddition an ein Cyclohexenon bildet sich im Sinne der Cargill-Umlagerung (Schema 70) ein Bicyclo[3.3.0]octenon, was in eleganter Weise durch Smith III et al. in einer Synthese von (\pm) -Modhephen (121, Schema 34) genutzt wurde.^[369] Durch 1,2-Verschiebung der Bindung b entsteht aus einem Bicyclo[4.2.0]octan- ein Bicyclo[3.2.1]octan-Skelett. Anwendungen dieser Umlagerung gibt es in der Synthese von (\pm) -Quadron (278, Schema 73) durch Yoshii et al.,^[370] von $(+)$ -Quadron (278, Schema 73) durch Smith III et al.^[371] sowie von $(-)$ -Erythroxylol B,^[372] $(-)$ -Erythroxydiol A^[372] und $(-)$ -Benuol durch Abad et al.^[372]

Durch Spaltung der Bindung c (Schema 67) wird die zweifache C-C-Verknüpfung an dem photoangeregten Alken manifestiert. Eine oxidative Spaltung der Bindung führt zu einer 1,4-Difunktionalität, die vielfältig genutzt werden kann. In der Synthese von $(-)$ -Dendrillol-1 (296) wurde vom Photocycloadditionsprodukt 294 des Enons 293 mit Acetylen

Gebrauch gemacht, das diastereoselektiv gebildet wird (Schema 77).^[373] Die Spaltung der Doppelbindung erfolgte am Ende der Synthese durch Ozonolyse, sodass die Carbonsäure **295** direkt in das Zielmolekül überführt wurde.



Schema 77. Totalsynthese von $(-)$ -Dendrillol-1 (**296**) durch Ozonolyse eines photochemisch erzeugten Cyclobutens.

In ähnlicher Weise wurde die Reaktion von Alkinen mit Maleinsäureanhydrid für die Synthese von (\pm) -Methylenomycin A,^[374] (\pm) -Xanthocidin^[375] und (\pm) -Desdehydroxy-4,5-dihydroxanthocidin^[375] genutzt. Als Surrogat für Acetylen können 1,2-Dichlorethen oder Vinylencarbonat dienen, als Surrogat für andere Alkine Enolether mit labiler Schutzgruppe am Sauerstoff. Im ersten Fall lässt sich die Bindung *c* durch Ozon, Periodat oder Bleiacetat spalten, wie z. B. in den Synthesen von (\pm) - und $(-)$ -Merrilacton A^[376,377] und $(+)$ -Halimedatriol angewendet.^[378] Im zweiten Fall lässt sich nach O-Entschützung die Bindung Ru-katalysiert oxidativ spalten, wie in der Synthese von (\pm) -Biotin genutzt.^[379]

Natürlich kommen neben der oxidativen Spaltung auch die klassischen Methoden der Spaltung in Frage, wie sie bereits ausführlich für die Bindung *a* (Abbildung 7) diskutiert wurden. In Abbildung 9 sind jeweils die Photocycloadditionsprodukte, die Vorstufen für die Spaltung und die Naturstoffe abgebildet, auf die die Reaktionssequenz angewendet wurde. $(-)$ -Echinosporin (**299**) entstand aus dem [2+2]-Photocycloadditionsprodukt **297** über das Intermediat **298**, das eine Retro-Aldolreaktion einging.^[380] Das Tosylat **301**, das eine Grob-Fragmentierung einging und das als Vorstufe für die Sesquiterpene (\pm) -5-Epikessan (**302**) und (\pm) -Deshydrokessan diente, entstand aus dem tricyclischen Produkt **300**, wobei die Relativkonfiguration am Acetat-tragenden Kohlenstoffatom unerheblich war, weil im Anschluss gleich zum Enon eliminiert wurde.^[381] Eine oxidativ eingeleitete Spaltung wurde in der Synthese von (\pm) - α -Himachalen genutzt.^[382] Das Produkt **303** (35 % Ausbeute) ist auf den ersten Blick ungewöhnlich, weil es eine *cis-anti-trans*-Konfiguration aufweist. Diese Anordnung ist für Additionen an Cyclohexene jedoch durchaus möglich und bietet in diesem Fall die Triebkraft für die anschließende Umlagerung des Tosylats **304**, in dessen Verlauf die lineare Triquinanstruktur von (\pm) -Hirsuten (**305**) entstand.^[383] In gleicher Weise wurde auch (\pm) -Coriolin (**113**, Abbildung 4) synthetisiert.^[384]

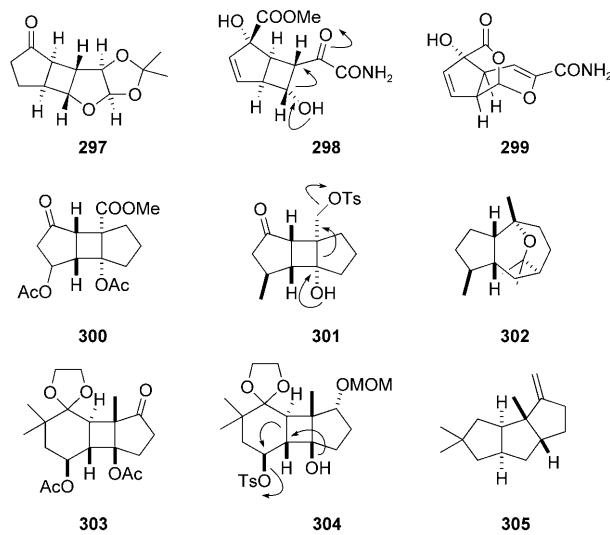
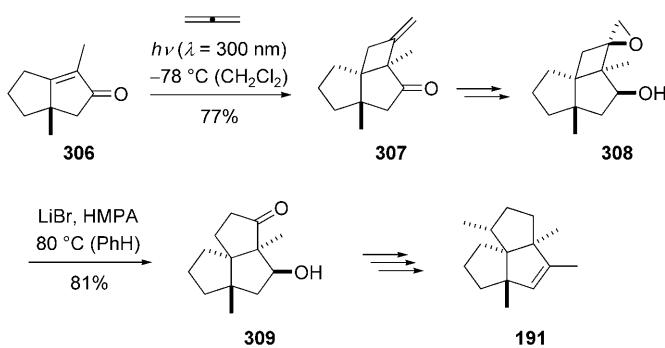


Abbildung 9. Produkte der Photocycloaddition, Vorstufen für die Spaltung und letztendlich dadurch hergestellte Naturstoffe: $(-)$ -Echinosporin (**299**), (\pm) -5-Epikessan (**302**) und (\pm) -Hirsuten (**305**).

Durch Spaltung der Bindung *c* (Schema 67) nach intermolekularer [2+2]-Photocycloaddition an ein Enon können über die intermediäre Vierringanellierung auch größere Ringe anelliert werden. Für eine Fünfringanellierung genügt eine 1,2-Wanderung auf ein exocyclisches Kohlenstoffatom. Tobe et al. nutzten die Epoxid-Carbonyl-Umlagerung, um verschiedene Triquinane zu synthetisieren. Exemplarisch in Schema 78 gezeigt ist die Synthese von (\pm) -Isocomen (**191**),

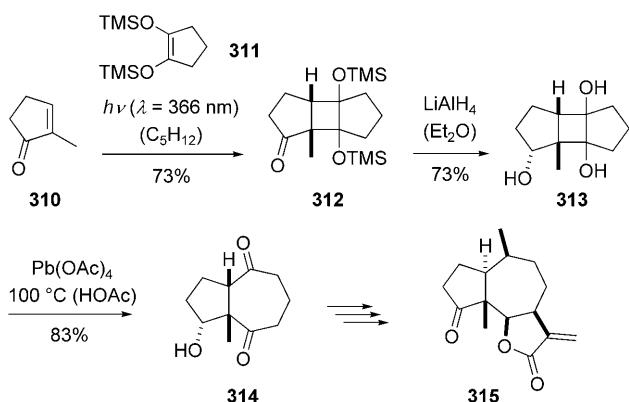


Schema 78. Synthese des Oxaspiro[2.3]hexans **308** und nachfolgende Ringerweiterung in einem Zugang zu (\pm) -Isocomen (**191**). HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Schema 52), die mit der [2+2]-Photocycloaddition von Allen an das Enon **306** begann.^[385] Das diastereoselektiv gebildete Kopf-Kopf-Produkt **307** wurde in zwei Schritten in das Epoxid **308** überführt, das die besagte Umlagerung eingeht. Dabei wird vermutlich das Epoxid mit LiBr S_N2 -artig geöffnet, und unter 1,2-Wanderung erfolgt dann die Umlagerung zum Triquinan **309**. In analoger Weise wurden auch (\pm) - β -Isocomen^[385] und (\pm) -Modhephen (**121**, Schema 34) synthetisiert.^[386]

Für eine Sechsringanellierung hat sich die [2+2]-Photocycloaddition des 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclobutens mit

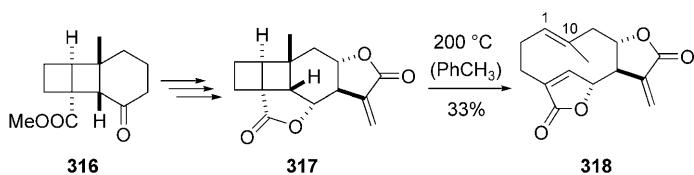
anschließender oxidativer Spaltung bewährt. Auf diese Weise wurden insbesondere Eudesmanolide und Eudesmane hergestellt. Komplettierte Naturstoffsynthesen umfassen die Zielmoleküle (\pm)-Oxocostinsäure,^[387] (\pm)-Dihydroreynosin,^[387,388] (\pm)-1-Oxo-dihydromagnolialid,^[388] (\pm)-Maritimin,^[388] (\pm)-Dihydromagnolialid,^[388] (\pm)-Magnolialid,^[388] (\pm)-Dihydrosantamarin,^[388] (\pm)- α -Santonin,^[388] (+)-Balanitol^[389] und (+)-Selin-4-(15)-en-1 β ,11-diol.^[389] In analoger Weise kann mit 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclopenten (311) eine Siebenringanellierung durchgeführt werden. Intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 2-Methyl-2-cyclopentenon (310) lieferte das Produkt 312 in 73 % Ausbeute, wobei dann nach Reduktion und Entschützung das Triol 313 erhalten wurde (Schema 79).^[390] Dessen Spaltungsprodukt wurde in zahlrei-



Schema 79. Ringerweiterung des Diols 313 durch oxidative Diolspaltung auf dem Weg zur Totalsynthese von (\pm)-Damsin (315).

chen Naturstoffsynthesen eingesetzt. Abgebildet in Schema 79 ist das Sesquiterpenlacton (\pm)-Damsin (315).^[391] Weitere Pseudoguaianolide, die auf diese Weise synthetisiert wurden, sind (\pm)-Neoambrosin, (\pm)-Parthenin, (\pm)-Hymenin,^[392] (\pm)-Carpesiolin^[393] und (\pm)-Hysterin.^[394] Die analoge Reaktionssequenz ausgehend von 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclopenten und Cyclopentenon^[390] eröffnete den Zugang zur Synthese der Guaianolide (\pm)-Compressanolid^[395,396] und (\pm)-Estafiatin.^[396,397] Eine ähnliche formale Totalsynthese von (\pm)-Compressanolid nutzte eine oxidative Diolspaltung des [2+2]-Photocycloadditionsprodukts von 1,2-Diacetoxycyclopenten und 3-Methoxycarbonylcyclopent-2-enon nach Entfernung der Acetylgruppen.^[398]

Die Spaltung beider Bindungen *a* und *c* (Schema 67) ergibt die formalen Produkte einer Kreuzmetathese. Thermisch ist diese Reaktion möglich, wenn der zentrale Cyclobutanring hoch gespannt ist. In den meisten Synthesen, die sich diese Strategie zu Nutze machen, wurden in der [2+2]-Photocycloaddition Cyclobutene als Reaktionspartner eingesetzt. Umsetzung mit einem Enon und Thermolyse liefert dann zehngliedrige Ringe. Durch Wender et al. wurde auf diese Weise das Germacran-Sesquiterpen (\pm)-Isabelin (318) synthetisiert (Schema 80).^[399] Das Photocycloadditionsprodukt 316 wurde hierbei in mehreren Stufen zum Pentacyclus



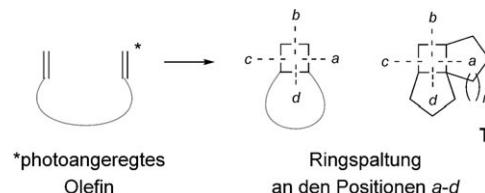
Schema 80. Totalsynthese von (\pm)-Isabelin (318) durch thermische Umlagerung des Pentacyclus 317.

317 umgesetzt, der pyrolytisch in quantitativer Ausbeute in ein 33:67-Gemisch des Zielmoleküls 318 und seines 1,10-(*Z*)-Isomers überführt werden konnte.

Die gebildeten Zehnringe können einen transannularen Ringschluss eingehen, sodass entweder Hydronaphthaline oder Hydroazulene entstehen. Anwendung in der Synthese finden sich zum einen für das Bicyclo[4.4.0]decangerüst für die Zielmoleküle (\pm)-Calameon,^[400] (\pm)-Atractylon,^[401] (\pm)-Isoalantolacton,^[401] (+)-Isocalamendiol,^[402] (\pm)-Warburganal^[403] und (-)-Zonaren^[404] und für das Bicyclo[5.3.0]-decangerüst für das Zielmolekül (+)-Daucen.^[405] Als Nebenprodukt der thermischen Zersetzung des Tricyclo-[4.4.0.0^{2,5}]decanons kann ein 2,3-Divinylcyclohexan gebildet werden (Spaltung der Bindung *c*), was von Williams et al. in der Synthese von (-)-Shyobunon angewendet wurde.^[406] Das [2+2]-Photocycloadditionsprodukt aus Maleinsäureanhydrid und 3-Methyl-3-sulfolen konnte nach Spaltung der Bindungen *a* und *c* durch Blitzvakuumpyrolyse und anschließende Reduktion in 10-Hydroxygeraniol überführt werden.^[407]

8.3. Cyclobutanspaltung nach intramolekularer [2+2]-Photocycloaddition

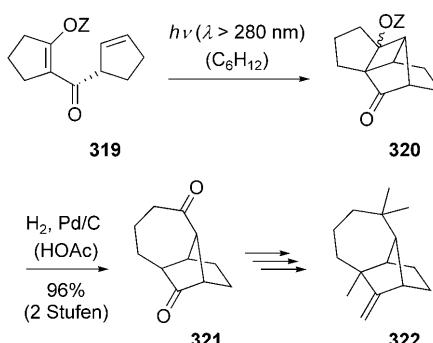
Die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition hat sehr viele Varianten, denn die verbindende Kette muss nicht notwendigerweise – wie in Schema 81 gezeichnet – direkt am Olefin positioniert sein. Insofern ist auch die Zahl der Ringöffnungsreaktionen mannigfaltig und nicht einfach zu klassifizieren. Um dennoch eine grobe Einteilung zu ermöglichen, wird dort, wo möglich, auf die Positionen *a*–*d* Bezug genommen. Ein sehr häufig durch intramolekulare [2+2]-Photocycloadditionen aufgebautes Gerüst ist das tricyclische Skelett **T** mit den Ringgrößen $n=1$ und $n=2$ für den aus dem cyclischen Enon hervorgehenden Ring. Der Fünfring, der aus der Kette resultiert, bildet sich besonders leicht^[408] im Sinne einer sogenannten geradlinigen (straight) [2+2]-Photocycloaddition. Die Spaltung der Bindungen *a* oder *d* (Schema 81)



Schema 81. Konvention zur Benennung der gespaltenen Bindungen von intramolekular erzeugten Cyclobutanen.

in diesem Gerüst liefert Bicyclo[5.3.0]decane (Spaltung von *a* oder *d* für $n=1$) sowie Bicyclo[6.3.0]undecane (Spaltung von *a* für $n=2$) oder Bicyclo[5.4.0]undecane (Spaltung von *d* für $n=2$).

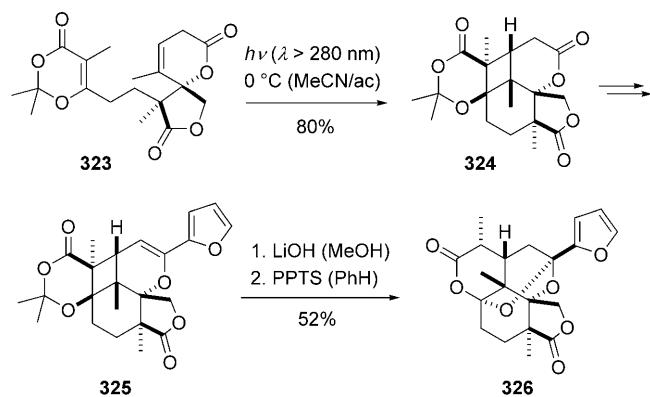
Die klassischen Synthesen des (\pm)- und (+)-Longifolens (**322**) sowie des (+)-Sativens durch Oppolzer et al. bedienten sich der de-Mayo-Reaktion zum Aufbau des Bicyclo[5.4.0]undecan-Skeletts.^[409] Reaktion des Benzylloxycarbonyl(Z)-geschützten Substrats **319** lieferte das Cyclobutan **320** als Intermediat, dessen Fragmentierung durch Hydrogenolyse der Schutzgruppe eingeleitet wurde (Schema 82). Unter Spaltung der Bindung *a* (Schema 81) entstand auf diese Weise das Diketon **321** mit dem tricyclischen Grundgerüst des Zielmoleküls.



Schema 82. Aufbau des Gerüsts von (+)-Longifolens (**322**) durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition gefolgt von einer Retro-Aldolreaktion.

In ähnlicher Weise sind zahlreiche der oben aufgeführten Skelette von Naturstoffen aufgebaut worden. Ein weiteres Beispiel für eine Spaltung des Typs *a* (Schema 81) durch Retro-Aldolreaktion findet sich in der Synthese des (\pm)-Daucens.^[410] Andere verwandte Fragmentierungen lieferten das Hydroazulen-Sesquiterpen (\pm)- β -Bulnesen^[411] und das Dolastan (\pm)-Isoamijiol.^[412] In der Synthese von (\pm)-Ingenol durch Winkler et al. wurde ebenfalls von einer Retro-Aldolreaktion Gebrauch gemacht, um ein überbrücktes Bicyclo[5.3.0]decan-Teilgerüst zu etablieren.^[413] Dabei wurde jedoch in der [2+2]-Photocycloaddition ein 1,3-Dioxin-4-on als Enon eingesetzt, dessen Ring durch die Hydrolyse und Retro-Aldolreaktion vollkommen verschwindet. In Schema 83 ist die Nutzung eines 1,3-Dioxin-4-ons bei der Winkler'schen Synthese von (\pm)-Saudin (**326**) gezeigt.^[414] Die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition des Dioxinons **323** lieferte mit hoher Stereo- und Regioselektivität das Produkt **324**. Nach Installation des Furanrings durch eine Kreuzkupplung erfolgte die Fragmentierung des Substrats **325**, die durch die 1,5-Difunktionalität im Produkt noch gut zu erkennen ist. Ein weiteres Anwendungsbeispiel dieser Strategie findet sich in der Synthese des ($-$)-Perhydrohistrionicotoxins.^[415]

Weitere Anwendungen für eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition mit einer anschließenden Fragmentierung der Bindung *a* (Schema 81) existieren in der formalen Totalsynthese von (\pm)-Reserpin^[416] und in der Synthese des Sesquiterpens (\pm)-Zizaen (**332**, Abbildung 10).^[417]



Schema 83. Anwendung der Sequenz aus [2+2]-Photocycloaddition und de-Mayo-Reaktion am Ende der Synthese des (\pm)-Saudins (**326**).

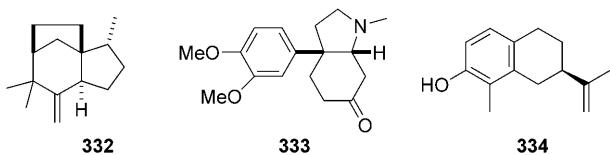
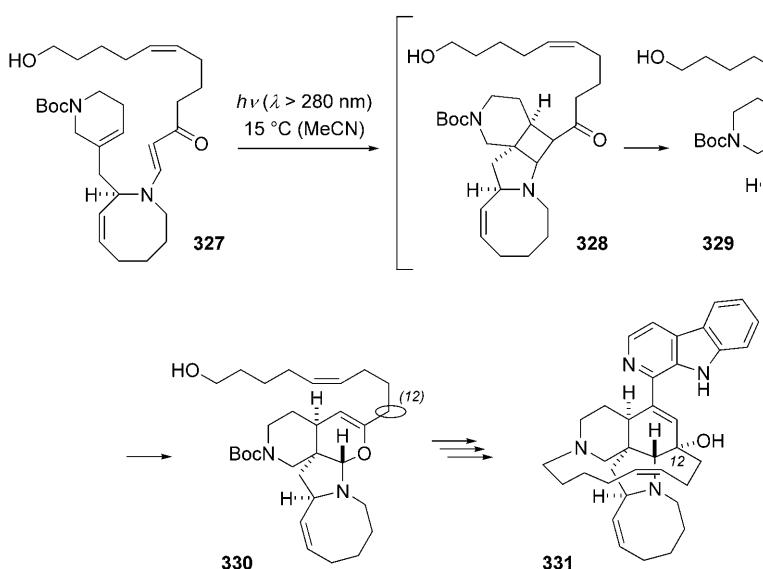


Abbildung 10. Strukturen der durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition mit anschließender Spaltung der Bindung *a* hergestellten Naturstoffe (\pm)-Zizaen (**332**), (\pm)-Mesembrin (**333**) und (+)-Ligidentatol (**334**).

Analog zu β -Hydroxycarbonylverbindungen lassen sich auch β -Aminocarbonylverbindungen fragmentieren. Setzt man entsprechend vinyloge Amide (Enaminone) in einer [2+2]-Photocycloaddition ein, so fragmentieren die Produkte spontan zu Ketoiminien oder Ketoiminiumionen, die in einer Dominoreaktion wieder cyclisieren können. Winkler et al. synthetisierten auf diesem, in Schema 84 skizzierten Weg die Manzamin-Alkaloide ($-$)-Ircinol A, (+)-Ircinal A, (+)-Manzamin A (**331**) und (+)-Manzamin D.^[418] Dabei wurde das vinyloge Amid **327** in einer intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition zu **328** und einer Ringöffnungs/Ringschluss-Kaskade über das Zwitterion **329** zu Produkt **330** umgesetzt. Eine erneute Ringöffnung wurde anschließend mit Pyridiniumacetat initiiert, sodass sich in einer Mannich-Reaktion stereoselektiv die Bindung zwischen dem markierten, späteren Kohlenstoffatom C-12 und dem Kohlenstoffatom des Iminiumions bildete. Die Gesamtsequenz verlief in einer Ausbeute von 20 %.

In ähnlicher Weise ermöglichte der Einsatz einer Retro-Mannich-Reaktion mit nachfolgendem Ringschluss einen einfachen Zugang zum Alkaloid (\pm)-Mesembrin (**333**)^[419] (Abbildung 10) sowie in einer formalen enantioselektiven Totalsynthese zu ($-$)-Vindorosin.^[420] Die Kombination einer intramolekularen Photocycloaddition eines Indols mit einem in 3-Position verknüpften β -Aminoalkylidenmalonat und einer Retro-Mannich-Reaktion wurde in jüngster Zeit von White et al. zur Synthese der Alkalide (\pm)-Coerulescin, (\pm)-Horsfilin, (\pm)-Elacomin und eines β -Carbolin-Alkaloids genutzt.^[421]

Die Lewis-Säure-katalysierte Retro-Aldolspaltung von Dihydropyran-Photoaddukten liefert oxygenierte Ringöff-



Schema 84. Totalsynthese von Manzamin A (331) durch Anwendung einer Sequenz aus [2+2]-Photocycloaddition, Retro-Mannich-Reaktion und Ringschluss zum Tetracyclus 330 ausgehend vom vinylogen Amid 327.

nungsprodukte, die sich zu benzoiden Aromaten kondensieren lassen. Eine Anwendung dieser originellen Sequenz findet sich in der Synthese von (+)-Ligudentatol (334) (Abbildung 10).^[422]

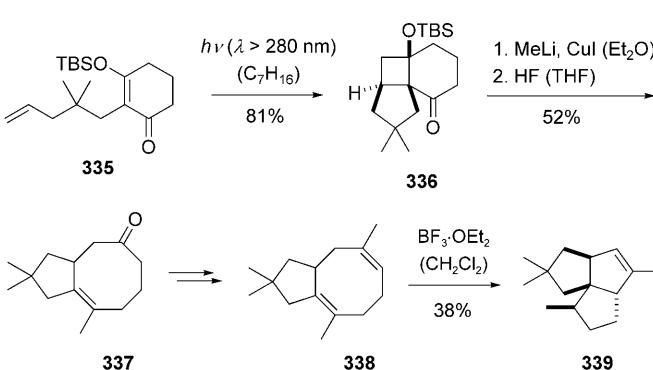
Erfolgt eine Bindungsspaltung *a* (Schema 81) in einem Produkt des Typs **T** (*n*=2), dann kann das resultierende Bicyclo[6.3.0]undecan-Skelett in das Tricyclo[6.3.0.0^{4,8}]undecan-Skelett angular verknüpfter oder in das Tricyclo[6.3.0.0^{2,6}]undecan-Skelett linear verknüpfter Sesquiterpene überführt werden. Die Arbeiten von Pattenden et al. belegen, dass dieser Biosynthesepfad auch im Labor möglich ist. Der zweitgenannte Fall wurde in der Synthese des (±)-Δ⁸⁽⁹⁾-Capnellen – und damit in einer formalen Totalsynthese von (±)-Δ⁹⁽¹²⁾-Capnellen – aus (±)-Epipräcapnelladien realisiert.^[423] Der erstgenannte Fall ist in Schema 85 exemplarisch dargestellt. Das angular verknüpfte Sesquiterpen (±)-Pentalenen (339) entstand aus dem Enon 335, das in einer hoch selektiven intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition das

Intermediat 336 lieferte, das wiederum nach Methyladdition eine Grob-Fragmentierung zum Bicyclo[6.3.0]undecenon 337 einging. Durch Wittig-Reaktion und Rh-katalysierte Isomerisierung bildete sich das Dien 338, das säurekatalysiert das Zielmolekül 339 ergab.^[424]

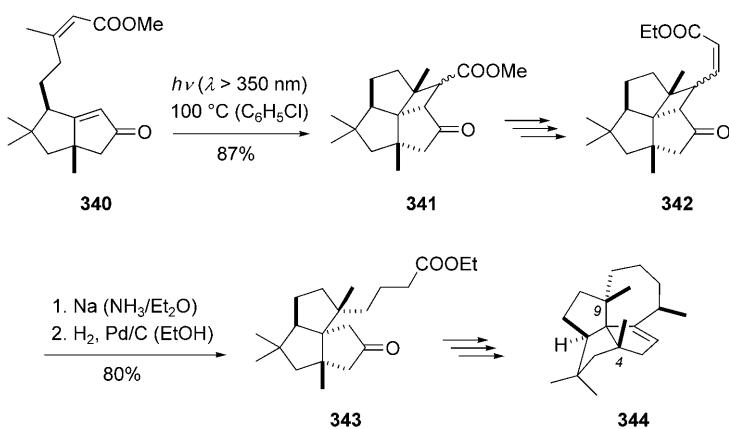
Eine weitere elegante Weise, um zum Tricyclo[6.3.0.0^{4,8}]undecan-Skelett der angular verknüpften Triquinane zu kommen, besteht in der 1,2-Verschiebung der Bindung *a* im Skelett **T** (Schema 81). Diese Strategie wurde von Pirrung in der Synthese von (±)-Isocomen (191, Schema 52) durch eine Cyclobutylmethyl/Cyclopentyl-Umlagerung auf ideale Weise realisiert.^[425]

Ein dritter Weg zum Tricyclo[6.3.0.0^{4,8}]undecan-Skelett aus dem Gerüst **T**, nun aber mit *n*=1, besteht darin, die Bindung *b* zu spalten und unter Ringerweiterung wieder zu schließen. Auf diese Weise wurden (±)-Pentalensäure, (±)-Deoxypentalensäure und (±)-Pentalenen (339) durch Crimmins et al. synthetisiert.^[426] Die Anwendung dieser Strategie ausgehend von einem bereits bicyclischen Enon und unter Schließen eines größeren Rings beschrieb dieselbe Arbeitsgruppe in der Synthese des natürlich vorkommenden Fenestrans (±)-Lauinen (344).^[427] Die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition des Enons 340 musste bei höheren Temperaturen durchgeführt werden (in Chlorbenzol als Lösungsmittel), vermutlich weil die beiden Methylgruppen an den späteren Kohlenstoffatomen C-4 und C-9 eine erhebliche sterische Abstoßung erfahren. Das als Diastereomerengemisch erhaltenen Produkt 341 konnte entweder im Gemisch oder getrennt in drei Stufen in den um zwei Kohlenstoffatome verlängerten Ester 342 überführt werden. Wie in Schema 86 zu sehen, erfolgte die reduktive Fragmentierung der Bindung *b* (Schema 81) mit nachfolgender Reduktion des β,γ-ungesättigten Esters zu Intermediat 343. Der finale Ringschluss zum Fenestrangerüst gelang durch eine säurekatalysierte Aldolkondensation.

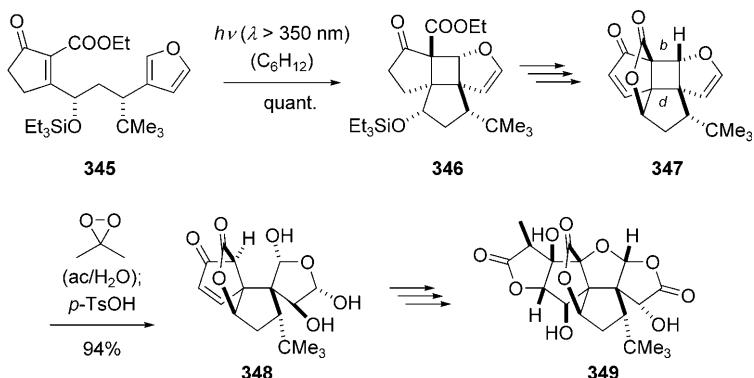
Es ist an der Struktur 341 augenscheinlich, dass auch durch diesen Reaktionsweg ein Tricyclo[6.3.0.0^{4,8}]undecan-Skelett erzeugt werden kann, wie die erfolgreichen Synthesen des Sesquiterpens (±)-Silphinen belegen. Dort erfolgte die Spaltung der Bindung *b* (Schema 81) durch nucleophile Substitution^[428] oder durch eine Radikalfragmentierung.^[429] Weitere Beispiele für eine zumeist reduktive Spaltung des Typs *b* (Schema 81) zum Aufbau von spirocyclischen oder anellierten Ringsystemen finden sich in der Synthese von (±)-α-Acoradien durch Oppolzer et al.,^[430] von (−)-Perhydrohistrionicotoxin durch Comins et al.^[431] und von (−)-Incarvillin durch Kibayashi et al.^[432] Für die Synthese der Ginkgo-Inhaltsstoffe (±)-Bilobalid^[433] und (±)-Ginkgolid B (349)^[434] verwendeten Crimmins et al. ebenfalls eine Sequenz aus [2+2]-Photocycloaddition und Spaltung. In Schema 87 gezeigt ist die beeindruckende Route zu (±)-Ginkgolid B



Schema 85. Ein Zugang zu (±)-Pentalenen (339) mithilfe der [2+2]-Photocycloaddition von Enon 335 und nachfolgende Grob-Fragmentierung.



Schema 86. Synthese von (\pm) -Laurenen (344) mittels intramolekularer [2+2]-Photocycloaddition von 340 und reduktiver Spaltung des Cyclobutanrings in Keton 342.



Schema 87. Diastereoselektive [2+2]-Photocycloaddition von Furan 345 und nukleophile Öffnung des Cyclobutans 347 in Crimmins' Synthese von (\pm) -Ginkgold B (349).

(349), die mit der intramolekularen Cycloaddition an ein Furan begann. In quantitativer Ausbeute entstand über einen Übergangszustand, in dem sowohl die Silyloxy- als auch die *tert*-Butylgruppe pseudoäquatorial positioniert sind, aus der Vorstufe 345 das Produkt 346. Weitere Umwandlungen führten zum pentacyclischen Intermediat 347, in dem die Bindung *b* im Sinne einer S_N1 -Substitution gespalten wurde. Ohne vorherige Epoxidierung der Doppelbindung kam es unter sauren Bedingungen zur unerwünschten Rückbildung des Furans unter Spaltung der Bindung *d*. Aus dem Spaltungsprodukt 348 wurde dann in weiteren Stufen das Zielmolekül 349 gewonnen.

Im Vergleich zu den ausführlich diskutierten Spaltungsreaktionen nach *a* und *b* gibt es relativ wenig Beispiele von Synthesen, in denen nach einer intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition die Bindung *c* (Schema 81) gespalten wird. Drei Beispiele (Abbildung 11) seien in ihrer Abfolge an dieser Stelle erläutert. Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition eines Alkins lieferte die Produkte 350 als Diastereomerengemisch. Oxidative Spaltung ergab das Produkt 351 mit 1,4-Difunktionalität, das für die Synthese des Furanrings in (\pm) -Hibiscos C (Gmelofuran) (352) genutzt wurde.^[435] Ein Diallen war das Ausgangsmaterial für das Cyclobutan 353,

das ebenfalls durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition gewonnen wurde. Die Ringerweiterung vom Vierring auf den Fünfring geschah über eine bereits früher erwähnte Umlagerung über das Epoxid 354 als Zugang zum Methylester des (\pm) -Pentalenolactons G (355).^[436] Im letzten Beispiel war die [2+2]-Photocycloaddition zum Produkt 356 konventionell. Unkonventionell war die anschließende radikalische Fragmentierung des Thiocarbamats 357. Nach Cyclobutan-Ringöffnung unter Spaltung der Bindung *c* (Schema 81) initiierte nämlich das intermedial gebildete primäre Radikal eine Umlagerung, die vermutlich über eine Addition an die Carbonylgruppe des Ketons, gefolgt von einer Ringöffnung zum Sechsring verlief. Auf diese Weise wurde das Phytoalexin (\pm) -Lubiminol (358) hergestellt.^[437]

Unter gleichzeitiger Spaltung mehrerer Cyclobutanbindungen verlaufen Sequenzen, die einer Metathese gleichkommen. Eine Anwendung findet sich in der Synthese der (\pm) -Byssochlaminsäure, wo vergleichbar zu Schema 80 ein gespanntes Tricyclononan-Skelett thermisch zum monocyclischen Neunring des Naturstoffs gespalten wurde.^[438] Mehta et al. nutzten in eleganter Weise die Diels-Alder-Produkte von Cyclopentadienen und *para*-Benzochinonen für die Synthese verschiedener linear verknüpfter Triquinane wie (\pm) -Hirsuten (305, Abbildung 9),^[439,440] (\pm) -Coriolin (113, Abbildung 4),^[440] (\pm) - $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen^[440,441] und (\pm) -Cucumin E.^[442] Beispielhaft ist eine Route zum (\pm) -Hirsuten (305) in Schema 88 gezeigt. Dazu wurde das Diels-Alder-Addukt 359 von 2,5-Dimethyl-*para*-Benzochinon und Cyclo-

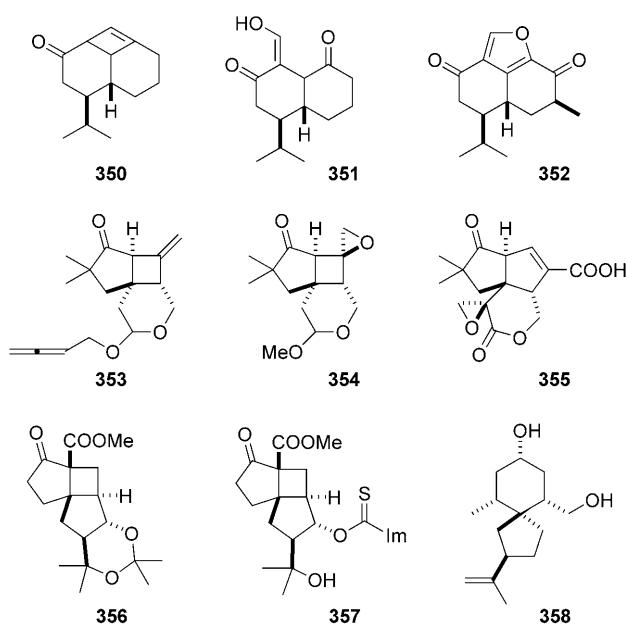
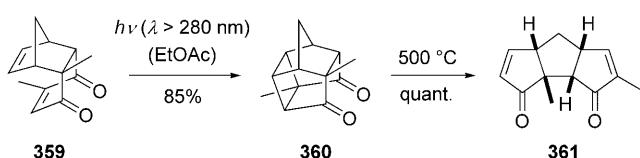


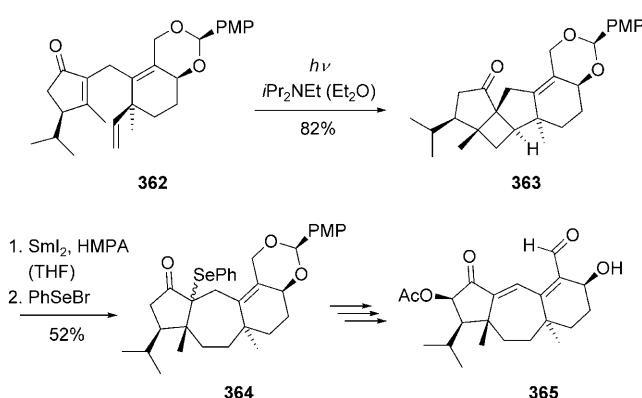
Abbildung 11. Produkte der Photocycloaddition, Vorstufen für die Spaltung und letztendlich dadurch hergestellte Naturstoffe: (\pm) -Hibiscos C (Gmelofuran) (352), (\pm) -Pentalenolactons G (355) und (\pm) -Lubiminol (358). Im = N-Imidazolyl.



Schema 88. Synthese der Hirsuten-Vorstufe **361** durch eine [2+2]-Photocycloaddition und anschließende thermische Fragmentierung.

pentadien photolysiert. Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition lieferte in sehr guter Ausbeute das pentacyclische Dion **360**, das thermisch zum erwarteten Produkt **361** zerfiel. Durch weitere Thermolyse (Rückfluss in Benzylbenzoat) wurde das *cis*-*syn*-*cis*-Gerüst von **361** in das *cis*-*anti*-*cis*-Gerüst des Hisutens überführt, das in weiteren neun Schritten erhalten wurde.

Ein Beispiel aus neuerer Zeit für die Spaltung eines Rings nach Pfad *d* (Schema 81) unter Aufbau eines Bicyclo-[5.3.0]decans als Teilstruktur ist in Schema 89 abgebildet. Durch reduktive Bindungsspaltung wurde das aus der Vorstufe **362** stereoselektiv erzeugte Cyclobutan **363** in das Produkt **364** überführt. Das Samariumenolat wurde mit PhSeBr abgefangen, sodass durch Eliminierung das konjugierte Ringsystem des (+)-Guanacastepen A (**365**) entstand.^[443] Auf analogem Weg wurde auch (+)-Guanacastepen E hergestellt.



Schema 89. Bildung des Cycloheptanrings in (+)-Guanacastepen A (**365**) durch [2+2]-Photocycloaddition von Enon **362** und nachfolgende radikalische Fragmentierung.

Produkte der Cu-katalysierten [2+2]-Photocycloaddition wurden von Ghosh et al. durch Spaltung der Bindung *d* (Schema 81) in einer 1,2-Wanderung in Cyclopentanone umgelagert, die Ausgangsmaterialien für einige Naturstoffe waren. Auf diesem Weg wurden (\pm)- α -Cedren,^[444] (\pm)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen^[445] und (\pm)- β -Necrodol hergestellt.^[446]

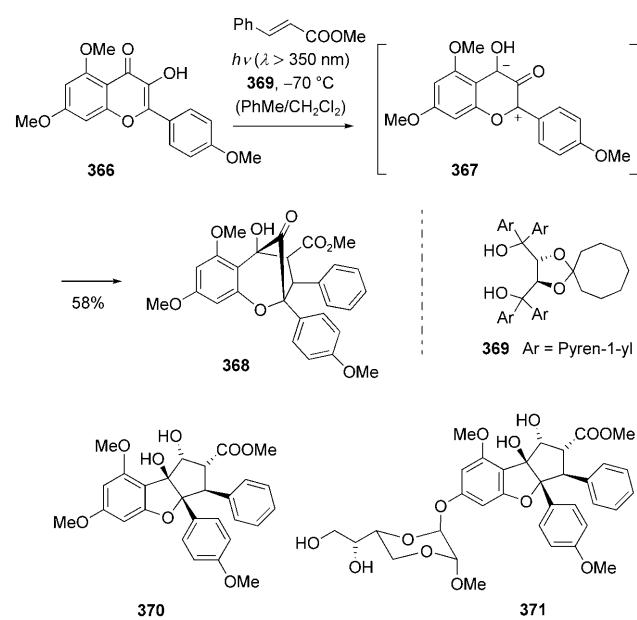
9. Weitere Photocycloadditionen

Wegen der dominierenden Rolle der [2+2]-Photocycloaddition wird häufig übersehen, dass auch andere Cycloadditionen photochemisch initiiert werden können. Einige dieser Reaktionen haben Einzug in die Naturstoffsynthese gehalten. Dazu gehören neben der in Abschnitt 6.1 disku-

tierten [4+2]-Cycloaddition die [3+2]-, die [5+2]- und die [6+2]-Cycloadditionen sowie die *meta*-Photocycloaddition. Die [3+2]-Cycloaddition kann ähnlich wie die erwähnte [4+2]-Cycloaddition eine Reaktion sein, bei der ein reaktives Intermediat durch Protonentransfer erzeugt wird. Die [5+2]-Cycloaddition beinhaltet vermutlich eine α -Spaltung, die mit der in Abschnitt 4 besprochenen Norrish-Typ-I-Spaltung verwandt ist. Die [6+2]-Photocycloaddition vollzieht sich mutmaßlich schrittweise über diradikalische Intermediate.^[447]

9.1. [3+2]-Photocycloaddition

Zum Aufbau des Tetrahydrocyclopenta[b]benzofuran-Gerüsts der Rocaglate und Rocaglamide wurde von Porco, Jr. et al. und von Rizzacasa et al. eine [3+2]-Cycloaddition eingesetzt, die photochemisch induziert wird. Wie an dem Hydroxyflavon **366** in Schema 90 beispielhaft gezeigt, kommt es



Schema 90. Enantioselektive [3+2]-Photocycloaddition des Hydroxyflavons **366** zum Addukt **368**, das als Ausgangsmaterial für die Totalsynthesen von (–)-Methylrocaglat (**370**) und (–)-Silvestrol (**371**) diente.

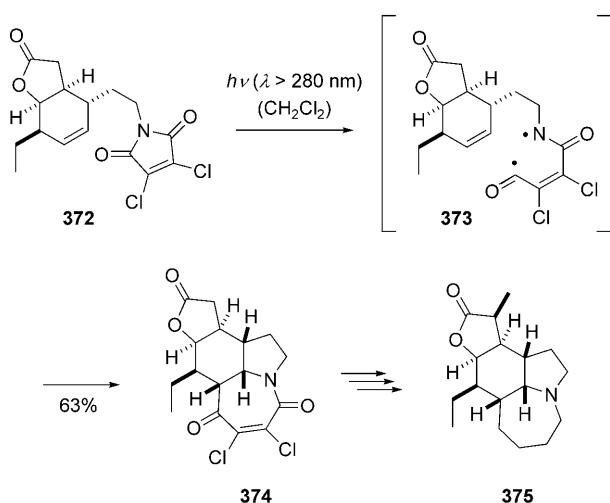
durch eine photoinduzierte intramolekulare Protonenübertragung zur Bildung des Oxidopyryliumbetains **367**, das – wie in der Struktur zum Ausdruck gebracht – ein reaktiver 1,3-Dipol ist. Dessen Abfang durch ein Dipolarophil, im vorliegenden Fall Zimtsäuremethylester, führt zum überbrückten Produkt **368**, das sehr leicht unter basischen Bedingungen zum gewünschten Gerüst umlagert.^[448] Porco, Jr. et al. gelang es, mithilfe einer chiralen Brønsted-Säure die 1,3-dipolare Cycloaddition enantioselektiv zu führen. Die beste Selektivität (82 % ee) wurde mit dem gezeigten Taddol **369** unter den angegebenen Bedingungen erzielt. Der ee-Wert ließ sich durch Umkristallisation signifikant verbessern. Auf diese Weise wurden (–)-Methylrocaglat (**370**), (–)-Rocaglamid und (–)-Rocaglaol hergestellt.^[449] Die komplexeren Rocag-

late (–)-Silvestrol^[450] (**371**) und (–)-Episilvestrol^[450b] wurden basierend auf demselben Schlüsselschritt erhalten.

Ein photochemisch durch Aziridinspaltung erzeugtes Azomethinylid (Umkehrung der [4π]-Cyclisierung, vgl. Abschnitt 2.2) diente als Substrat in einer diastereoselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition auf dem Weg zum Isochinolin-alkaloid (–)-Quinocarcin.^[451]

9.2. [5+2]-Photocycloaddition

Zur Synthese des Stemona-Alkaloids (±)-Neostenin (**375**) verwendeten Booker-Milburn et al. die ungewöhnliche intramolekulare [5+2]-Photocycloaddition des Maleimids **372**.^[452] Bestrahlung des Substrats in einem Durchflussreaktor^[453] ergab in 63 % Ausbeute das tetracyclische Produkt **374** (Schema 91). Dabei legen mechanistische Untersuchungen nahe, dass das 1,5-Singulett-Diradikal **373** als Intermediat durchlaufen wird, das durch Addition an das Olefin die Cycloaddition ermöglicht.

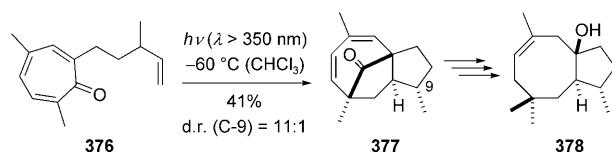


Schema 91. Totalsynthese von (±)-Neostenin (**375**) durch formale [5+2]-Photocycloaddition des Maleimids **372**.

Die Reaktionsführung in einem Durchflussreaktor war insofern von Bedeutung, als in einem diskontinuierlichen Verfahren bei Ansätzen über 100 mg nur geringe Ausbeuten (<20 %) erhalten wurden. Die Durchführung unter optimierten Bedingungen erlaubte dagegen die einfache Herstellung von signifikanten Produktmengen (>1 g) in einem Reaktionslauf.

9.3. [6+2]-Photocycloaddition

Der achtgliedrige Ring des Sesquiterpens (±)-Dactylo (378) wurde, wie in Schema 92 illustriert, in der Totalsynthese von Feldman et al. durch eine intramolekulare [6+2]-Photocycloaddition des Tropons **376** aufgebaut, die zum Cyclooctadien **377** führte. Nach fünf weiteren Stufen, darunter eine regioselektive Baeyer-Villiger-Oxidation des Bisneo-

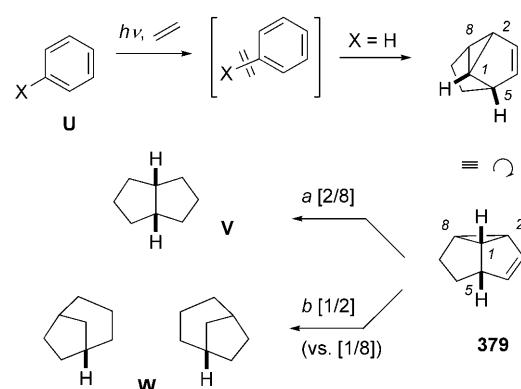


Schema 92. Synthese des achtgliedrigen Rings von (±)-Dactylo (**378**) durch [6+2]-Photocycloaddition des Tropons **376**.

pentylketons **377** und eine chemoselektive 1,4-Reduktion der Cycloocta-1,3-dien-Einheit, wurde das Zielmolekül **378** erhalten.^[454]

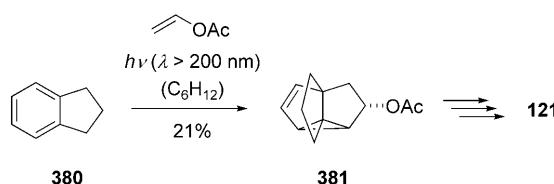
9.4. *meta*-Photocycloaddition

Die *meta*-Photocycloaddition^[455] gehört zu den faszinierendsten Reaktionen der Photochemie. In ihrem Verlauf werden drei Einfachbindungen geknüpft und bis zu sechs stereogene Zentren generiert. In Schema 93 ist die einfachst mögliche *meta*-Photocycloaddition, die Reaktion von Benzol (**U**, X = H) und Ethylen, gezeigt. Die Reaktion verläuft auf der Singulett-Hyperfläche, wobei ein Exciplex und ein weiteres Intermediat (als 1,3-Diradikal oder Zwitterion formuliert) als Zwischenstufen gebildet werden. Resultat der Reaktion ist ein Tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]-oct-3-en, im konkreten Beispiel die Stammverbindung **379**. Für präparative Anwendungen ist die Tatsache wichtig, dass donorsubstituierte Aromaten (**U**, X = Donor) bevorzugt ein Produkt liefern, bei dem sich der Donor in der 1-Position des Tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]-3-octen-Gerüsts befindet. Spaltungsreaktionen des Dreirings sind die wichtigsten Folgeprozesse der *meta*-Photocycloaddition. Eine Spaltung der Bindung zwischen C-2 und C-8 (Pfad *a*) liefert das Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüst **V**, eine Spaltung der Bindung zwischen C-1 und C-2, seltener zwischen C-1 und C-8, ergibt das Bicyclo[3.2.1]octan-Skelett **W** (Schema 93). Beide Gerüste finden sich als Untereinheiten in zahllosen Naturstoffen isoprenoiden Ursprungs, für deren Synthese die *meta*-Photocycloaddition häufig angewendet wurde. Es war Wender, der in zahlreichen inspirierenden Beispielen die *meta*-Photocycloaddition als Reaktion in die Naturstoffsynthese eingeführt hat.^[456]



Schema 93. Prinzip der *meta*-Photocycloaddition und mögliche Bindungsbrüche zur Synthese von Naturstoffen.

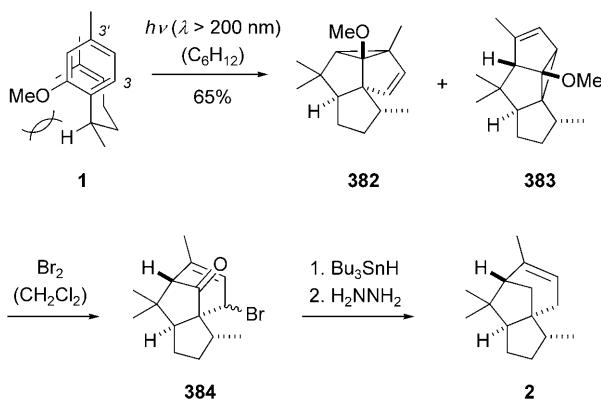
Die intermolekulare *meta*-Photocycloaddition ist in den seltensten Fällen eine Reaktion, die mit guten Ausbeuten verläuft. Dennoch ist sie für die Synthese attraktiv, weil auf sehr einfachem Weg und in großen Mengen Produkte hoher Komplexität erzeugt werden, die als Basis für weitere Umsetzungen fungieren können. So ergaben beispielsweise Indan (**380**) und Vinylacetat bei Bestrahlung mit einer 450-W-Lampe durch einen Vycor-Filter das Produkt **381**, das in 21% Ausbeute isoliert wurde (Schema 94). Im konkreten Fall



Schema 94. *meta*-Photocycloaddition von Indan (**380**) und Vinylacetat als Ausgangspunkt von Wenders Synthese des (\pm)-Modhephen (**121**, Schema 34).

wurden aus 82 g des Edukts **380** 4.2 g des Produkts **381** gewonnen. Leicht zu erkennen ist im Produkt bereits das [3.3.3]-Propellan-Skelett des Sesquiterpens (\pm)-Modhephen (**121**, Schema 34), das nach Bindungsspaltung im Sinne von *a* (Schema 93) einfach gewonnen werden konnte.^[457] Eine weitere Anwendung der intermolekularen *meta*-Photocycloaddition findet sich in der Synthese von (\pm)-Isoiridomyrmezin.^[458]

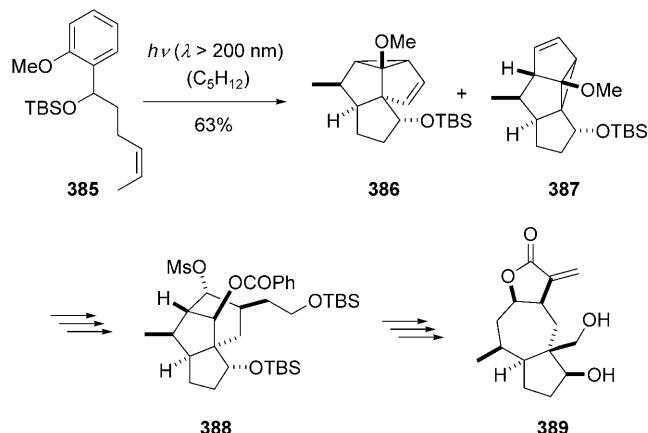
Im Falle der intramolekularen *meta*-Photocycloaddition werden fast immer donorsubstituierte Aromaten eingesetzt, die in *ortho*-Position eine Alkenylkette tragen. Bevorzugt sind Ketten, die über Fünfringbildung reagieren, sodass über einen sesselartigen Übergangszustand das Produkt gebildet wird. Eine Kontrolle der Relativkonfiguration ist möglich, insbesondere dann, wenn das Alkenyl-Kohlenstoffatom, das an den Aromaten gebunden ist, ein stereogenes Zentrum ist. Die 1,3-Allylspannung favorisiert, wie in Schema 95 gezeigt, eine eindeutige Vorzugskonformation für den Ringschluss.^[459] Die faciale Diastereoselektivität und Regioselektivität sind damit eindeutig geklärt. Lediglich die Frage, ob sich das Cyclopropan an der vormaligen Position C-3 oder C-3' des



Schema 95. Totalsynthese von (\pm)-Cedren (**2**) nach Wender et al.

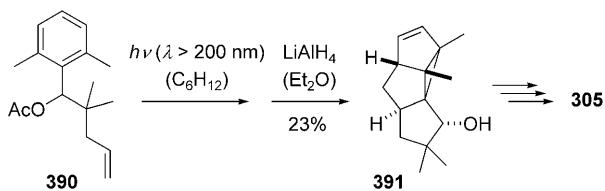
Aromaten bildet, ist in aller Regel nicht eindeutig zu beantworten. Es resultieren Produktgemische, im vorliegenden Fall ein 50:50-Gemisch der Produkte **382** und **383**. Verbindungen des Typs **382** sind nach Spaltung im Sinne von *a* (Schema 93) Vorstufen für angulare Triquinane, Verbindungen des Typs **383** ergeben lineare Triquinane (siehe unten). Im vorliegenden Fall wurde jedoch die Bindung *b* durch Einwirkung von Brom gespalten, was in konvergenter Weise aus dem Produktgemisch **382/383** das Bromid **384** in Form der C-10-Epimere lieferte. Nach reduktiver Entfernung des Broms entstand in einer Ausbeute von 59% ein Keton, das durch Wolff-Kishner-Reduktion in das Produkt (\pm)-Cedren (**2**) überführt wurde. Auf die faszinierende Gerüstveränderung, die das Edukt **1** im Laufe der vier Reaktionsstufen durchliefert, wurde bereits in der Einleitung kurz eingegangen.^[7]

Eine Variante in der Folgechemie der *meta*-Photocycloaddition besteht darin, beide Bindungen im Sinne der Spaltung *b* (Schema 93) zu kappen, wodurch ein Siebenring gebildet wird. In der Synthese des (\pm)-Rudmollins (**389**) wurden ausgehend vom Alkenyl-substituierten Anisol **385** die Produkte **386** und **387** in einem Verhältnis von 70:30 erhalten.^[460] Durch Hg-katalysierte Hydrolyse wurde in ähnlicher Weise wie oben konvergent die Bindung im Sinne des Typs *b* gekappt und nach einigen Umwandlungen das Benzoat-geschützte β -Hydroxymesylat **388** erhalten. Dessen Fragmentierung ergab das Hydroazulen-Grundgerüst der Pseudo-guaianolide (Schema 96).



Schema 96. Totalsynthese von (\pm)-Rudmolin (**389**) durch *meta*-Photocycloaddition des Anisols **385**.

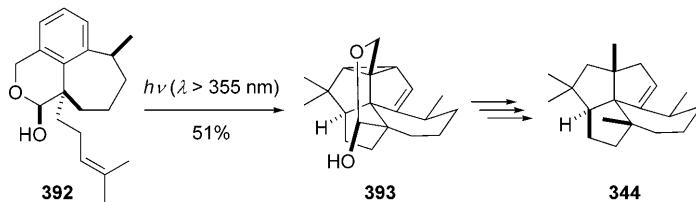
Obwohl die genannte Ringöffnung des Typs *b* (Schema 93) aufgrund ihrer Konvergenz sehr ansprechend ist, findet man die Bindungsspaltung des Typs *a* sehr viel häufiger. Dazu müssen die Regioisomere der *meta*-Photocycloaddition getrennt werden. Lineare Triquinane entstehen entsprechend aus Produkten wie **391** (Schema 97), dessen Bildung in diastereoselektiver Weise photochemisch aus dem Substrat **390** mit nachfolgender Entschützung gelang. Die Spaltung des Typs *a* erfolgte hier säurekatalysiert und lieferte nach weiteren Transformationen (\pm)-Hirsuten (**305**, Abbildung 9).^[461] Andere lineare Triquinane wurden nach einer vergleichbaren Strategie durch *meta*-Photocycloaddition



Schema 97. *meta*-Photocycloaddition von Substrat 390 als Auftakt einer Totalsynthese von (\pm)-Hirsuten (305, Abbildung 9).

hergestellt. Dazu gehören (\pm)-Coriolin (113, Abbildung 4)^[462] und (\pm)-Ceratopicanol.^[463]

Das andere Regioisomer der *meta*-Photocycloaddition liefert, wie oben bereits angedeutet, angulare Triquinane. Die in Schema 98 skizzierte Synthese des isoprenoiden Fenestrans (\pm)-Laurenens (344) durch Wender et al.^[464] ist ein seltenes Beispiel dafür, dass das angulare Produkt bereits eindeutig durch die *meta*-Photocycloaddition vorgegeben wird. Das tricyclische Edukt 392 lieferte bei Bestrahlung durch eine BiCl_3 -Filterlösung nur das gewünschte Regioisomer 393. Vermutlich ist die sehr viel größere sterische Hinderung des anderen Regioisomers dafür verantwortlich, dass es nicht gebildet wird.



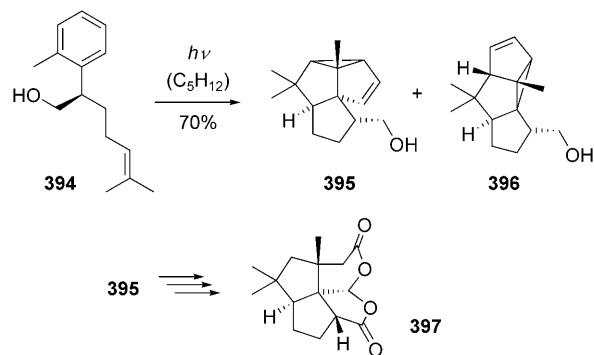
Schema 98. Totalsynthese von (\pm)-Laurenens (344) durch *meta*-Photocycloaddition der Vorstufe 392.

Eine neuere Arbeit von Mulzer und Gaich beschäftigt sich mit Naturstoffen, die ein Dioxafenestran-Skelett aufweisen, nämlich mit dem insektiziden Sesquiterpen ($-$)-Penifulvin A (397)^[465] und verwandten Penifulvinen. Deren Diox-[5.5.5.6]fenestran-Gerüst ließ sich durch Oxidation der Doppelbindung aus der angularen Triquinanvorstufe 395 (Spaltung *a* nach Schema 93) erhalten. Die *meta*-Photocycloaddition von Substrat 394 lieferte allerdings beide Produkte 395 und 396 in einem Verhältnis von 55:45 (Schema 99). Mit dieser Strategie wurden auch ($-$)-Penifulvin B und ($-$)-Penifulvin C totalsynthetisch hergestellt.^[466]

Zu den durch eine *meta*-Photocycloaddition hergestellten angularen Triquinanen zählen (\pm)-Isocomen (191, Schema 52),^[467] (\pm)-Silphinen,^[468] (\pm)-Silphiperfol-6-en,^[469] (\pm)-7 β -H-Silphiperfol-5-en,^[469] (\pm)-Retigeransäure,^[470] (\pm)-Subergorginsäure^[471] und (\pm)-Crinipellin B.^[472]

10. Ausblick

Angesichts der hoch komplexen Zielmoleküle und der teils sehr geradlinigen Synthesesequenzen, die in den vorangegangenen Abschnitten präsentiert wurden, stellt sich die Frage, wo die Zukunft der Photochemie in der Naturstoff-



Schema 99. Anwendung der *meta*-Photocycloaddition in der Totalsynthese von ($-$)-Penifulvin A (397).

synthese liegt und wo noch Verbesserungen möglich sind. Eine subjektive Antwort dieser Frage tangiert in aller Kürze drei Schwerpunkte: Zum einen ist die enantioselektive Reaktionsführung in der Photochemie bislang nahezu nicht genutzt worden.^[473] Es gibt nur wenige Reaktionen, in denen durch ein externes Reagens stöchiometrisch oder katalytisch^[474] eine signifikante asymmetrische Induktion erzielt

wird. Vergleicht man den Stand der Entwicklung mit der herkömmlichen Chemie, dann ist man photochemisch bestenfalls in den 1970er Jahren – vor der Etablierung hoch enantioselektiver, katalytischer Verfahren. Hier gibt es ein enormes Entwicklungspotential. Zweitens ist die Substratpalette der photochemisch zugänglichen Naturstoffprodukte eingeschränkt. Sehr viele Zielmoleküle sind isoprenoide oder aromatische Naturstoffe. Eine Erweiterung der Produktpalette erfordert unter anderem die Optimierung der Bestrahlungsbedingungen unter Verwendung neuerartiger Lichtquellen, eine Modifikation der Bestrahlungsbedingungen unter Kenntnis der photophysikalischen Prozesse, die Nutzung geeigneter Sensibilisatoren und nicht zuletzt den Mut, eine bislang nicht genutzte photochemische Reaktion als Schlüsselschritt einer Synthese zu planen.^[475] Drittens werden – gerade auch in Zusammenhang mit dem zweiten Punkt – in Zukunft neue photochemische Reaktionen oder photochemische Reaktionen gepaart mit neuen (enantioselektiven) Folgereaktionen gebraucht, und sie müssen entwickelt werden. Die enantioselektive Modifikation achiraler, photochemisch erzeugter Grundgerüste ist noch nicht intensiv bearbeitet worden.^[476] Sie verdient jedoch große Beachtung, denn die photochemisch zugänglichen Molekülgerüste sind mitunter einzigartig oder nur schwer auf anderem Weg herstellbar. Wenn die Photoreaktionen, die zu diesen Gerüsten führen, dazu noch katalytisch sind und wenn sie mit sichtbarem Licht ablaufen,^[477] umso besser. Sollte es gelingen, die genannten Punkte erfolgreich zu adressieren, und finden sich genug Forscher, die sich diesen Themen annehmen, dann ist die Zukunft der Photochemie in der Naturstoffsynthese strahlend.^[478]

Unsere eigene Forschung auf diesem Gebiet wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie, die Alexander von Humboldt-Stiftung sowie durch die Firmen BASF, Sanofi-Aventis, Bayer und Novartis finanziert.

ziell unterstützt. T.B. dankt für die Unterstützung durch den Astra Zeneca Research Award in Organic Chemistry, den Novartis Young European Investigator Award sowie den Degussa Prize for Chirality in Chemistry. Der größte Dank gebührt den Mitarbeitern, die sich über die Jahre mit phantastischem Engagement in unserem Arbeitskreis der Anwendung von photochemischen Methoden in der Naturstoffsynthese gewidmet haben. Im einzelnen waren und sind das: Jürgen Schröder, Harm Brummerhop, Frank Höfer, Anja Aechtner (geb. Spiegel), Sebastian Brandes, Michael Kemmler, Philipp Selig, Martin Fleck, Jörg P. Hehn und Diego Gamba-Sánchez. J.P.H. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium. Die Autoren danken Dr. Kerrie A. B. Austin herzlich für ihre Hilfe bei der Abfassung der englischen Version dieses Manuskripts.

Eingegangen am 11. Mai 2010

- [1] Bestandsaufnahmen zum Stand der organischen Synthese:
a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] a) R. B. Woodward in *Perspectives in Organic Chemistry* (Hrsg.: A. Todd), Interscience, New York, **1956**, S. 155–184; b) N. Anand, J. S. Bindra, S. Ranganathan, *Art in Organic Synthesis*, Holden-Day, San Francisco, **1970**.
- [3] a) J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784–5800; b) B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; c) P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505–7511; d) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49; e) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854–2867.
- [4] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [5] Aktuelle Übersichten zum Stand der organischen Photochemie: a) C.-L. Ciana, C. G. Bochet, *Chimia* **2007**, *61*, 650–654; b) N. Hoffmann, J.-C. Gramain, H. Bouas-Laurent, *Actual. Chim.* **2008**, *317*, 6–13; c) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.
- [6] Als Unterscheidung zwischen racemisch oder enantioselektiv hergestellten Naturstoffen wird, wo möglich, die Drehrichtung der spezifischen Rotation verwendet, also (\pm)- für racemische, (+)- oder (-)- für enantiomerenreine Produkte. Überdies findet die Konvention Verwendung, wonach die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) dargestellt wird: H. Maehr, *J. Chem. Educ.* **1985**, *62*, 114–120.
- [7] P. A. Wender, J. J. Howbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 688–690.
- [8] E. Coyle, M. Oelgemöller, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 1313–1322.
- [9] Übersichten: a) A. Gilbert in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 33/1–33/11; b) A. Gilbert in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: W. Horspool, P.-S. Song), CRC, Boca Raton, **1995**, S. 291–300; c) F. B. Mallory, C. W. Mallory, *Org. React.* **1984**, *30*, 1–456; d) W. G. Dauben, E. L. McInnis, D. M. Michno in *Rearrangements in Ground and Excited States* (Hrsg.: P. de Mayo), Academic Press, New York, **1980**, S. 91–123.
- [10] Übersicht: G. Mann, H. M. Muchall in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Vol. E 17f, 4th ed., **1997**, S. 667–684.
- [11] Übersicht: A. G. Schultz, L. Motyka, *Org. Photochem.* **1983**, *6*, 1–119.
- [12] J.-C. Gramain, H. P. Husson, Y. Troin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5517–5520.
- [13] a) M. Dufour, J.-C. Gramain, H.-P. Husson, M.-E. Sinibaldi, Y. Troin, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3429–3432; b) M. Dufour, J.-C. Gramain, H.-P. Husson, M.-E. Sinibaldi, Y. Troin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5483–5490; c) M. Dufour, J.-C. Gramain, H. P. Husson, M. E. Sinibaldi, Y. Troin, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 189–200.
- [14] H. Kinoshita, T. Ohnuma, T. Oishi, Y. Ban, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 927–930.
- [15] A. G. Schultz, Y. K. Yee, M. H. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8065–8067.
- [16] a) P. Sharma, N. Griffiths, J. E. Moses, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4025–4027; b) P. Sharma, J. E. Moses, *Synlett* **2010**, 525–528.
- [17] S. J. Eade, M. W. Walter, C. Byrne, B. Odell, R. Rodriguez, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, J. E. Moses, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4830–4839.
- [18] R. G. S. Berlinck, R. Britton, E. Piers, L. Lim, M. Roberge, R. Moreira da Rocha, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9850–9856.
- [19] M. Gallant, J. T. Link, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 343–349.
- [20] a) A. Fürstner, M. M. Domostoj, B. Scheiper, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11620–11621; b) A. Fürstner, M. M. Domostoj, B. Scheiper, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8087–8094.
- [21] a) J. B. Hendrickson, J. G. De Vries, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1148–1150; b) J. B. Hendrickson, J. G. De Vries, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1688–1695.
- [22] M. Ishikura, A. Hino, T. Yaginuma, I. Agata, N. Katagiri, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 193–207.
- [23] a) B. Sarstedt, E. Winterfeldt, *Heterocycles* **1983**, *20*, 469–476; b) G. Xie, J. William Lown, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5555–5558.
- [24] J. L. Wood, B. M. Stoltz, S. N. Goodman, K. Onwueme, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9652–9661.
- [25] E. M. Beccalli, F. Clerici, A. Marchesini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11675–11682.
- [26] E. C. Miranda, C. H. Brieskorn, S. Blechert, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3245–3248.
- [27] Y. Kobayashi, T. Fujimoto, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6501–6502.
- [28] S. B. Singh, G. R. Pettit, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4105–4114.
- [29] D. Kaliakoudas, C. H. Eugster, P. Rüedi, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 48–62.
- [30] S. M. Kupchan, H. C. Wormser, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3792–3800.
- [31] R. B. Herbert, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 121.
- [32] R. M. Letcher, K.-M. Wong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 2449–2450.
- [33] F. M. Moghaddam, M. M. Farimani, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 540–542.
- [34] T. R. Kelly, C. T. Jagoe, Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4522–4524.
- [35] G. Mehta, S. R. Shah, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11729–11742.
- [36] G. R. Lenz, *Synthesis* **1978**, 489–518.
- [37] M. P. Cava, P. Stern, K. Wakisaka, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2245–2249.
- [38] S. M. Kupchan, J. L. Moniot, R. M. Kanjaria, J. B. O'Brien, *Org. Chem.* **1971**, *36*, 2413–2418.
- [39] a) M. P. Cava, S. C. Havlicek, A. Lindert, R. J. Spangler, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 2937–2966; b) M. P. Cava, M. J. Mitc-

- hell, S. C. Havlicek, A. Lindert, R. J. Spangler, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 175–179.
- [40] M. P. Cava, S. S. Libsch, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 577–578.
- [41] D.-M. Zhou, B.-Z. Yue, J.-Q. Cui, M.-S. Cai, L.-H. Zhang, *Heterocycles* **1997**, *45*, 367–383.
- [42] L. Cleaver, S. Nimgirawath, E. Ritchie, W. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2003–2021.
- [43] L. Castedo, R. J. Estévez, J. M. Saá, R. Suau, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1319–1323.
- [44] L. Castedo, J. M. Saá, R. Suau, J. C. Estévez, *An. Quim.* **1983**, *79*, 329–332.
- [45] L. Castedo, J. A. Granja, A. R. D. Lera, M. C. Villaverde, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1561–1566.
- [46] J. C. Estévez, M. C. Villaverde, R. J. Estévez, J. A. Seijas, L. Castedo, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 964–968.
- [47] M. C. Pampín, J. C. Estévez, L. Castedo, R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2307–2308.
- [48] M. C. Pampín, J. C. Estévez, R. J. Estévez, R. Suau, L. Castedo, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8057–8065.
- [49] H. Iida, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1913–1914.
- [50] O. Blanco, L. Castedo, M. Cid, J. A. Seijas, C. Villaverde, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1077–1080.
- [51] D. Becker, L. R. Hughes, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1674–1681.
- [52] E. Ghera, Y. Ben-David, D. Becker, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 463–466.
- [53] a) L. Castedo, J. S. Saá, R. Suau, G. Tojo, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5419–5420; b) I. Ben, L. Castedo, J. M. Saa, J. A. Seijas, R. Suau, G. Tojo, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2236–2240.
- [54] a) A. S. Kende, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3003–3006; b) A. S. Kende, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1857–1864.
- [55] E. McDonald, R. T. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4723–4726.
- [56] M. Onda, K. Yonezawa, K. Abe, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 31–36.
- [57] M. D. Markey, Y. Fu, T. R. Kelly, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3255–3257.
- [58] Y. Hayashi, T. Matsumoto, M. Nishizawa, M. Togami, T. Hyono, N. Nishikawa, M. Uemura, T. Sakan, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3428–3433.
- [59] Beispiele dieser Reaktion finden sich unter anderem in der Synthese von Vitamin D und seinen Derivaten. Allgemeine Übersicht: G.-D. Zhu, W. H. Okamura, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1877–1952, zit. Lit.; historischer Rückblick: G. Wolf, *J. Nutr.* **2004**, *134*, 1299–1302.
- [60] Anwendung der photochemischen Ringöffnung von 1,3-Cyclohexadienen: a) E. J. Corey, A. G. Hortmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 4033–4034 [(+)-Dihydrocostunolid]; b) Y. Fujimoto, T. Shimizu, T. Tatsuno, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2041–2044 [(+)-Dihydrocostunolid]; c) G. Quinkert, K. R. Schmieder, G. Dürner, K. Hache, A. Stegk, D. H. R. Barton, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3582–3614 [Dimethylcrocetin].
- [61] a) G. Quinkert, N. Heim, J. Glenneberg, U.-M. Billhardt, V. Autze, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 363–365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 362–364; b) G. Quinkert, N. Heim, J. Glenneberg, U. Döller, M. Eichhorn, U.-M. Billhardt, C. Schwarz, G. Zimmermann, J. W. Bats, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1719–1794.
- [62] Übersichten: a) T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1367–1383; b) I. Ninomiya, T. Kiguchi, T. Naito in *The Alkaloids*, Vol. 50 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1998**, S. 317–342; c) I. Ninomiya, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 541–564; d) I. Ninomiya, T. Naito, *Heterocycles* **1981**, *15*, 1433–1462.
- [63] a) I. Ninomiya, H. Takasugi, T. Naito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 732; b) I. Ninomiya, T. Naito, H. Takasugi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1865–1868.
- [64] I. Ninomiya, T. Naito, *Heterocycles* **1974**, *2*, 607–609.
- [65] T. Naito, O. Miyata, I. Ninomiya, S. C. Pakrashi, *Heterocycles* **1981**, *16*, 725–728.
- [66] a) M. Sainsbury, B. Webb, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2691–2693; b) M. Sainsbury, N. L. Uttley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 2416–2418.
- [67] T. Naito, E. Doi, O. Miyata, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1986**, *24*, 903–906.
- [68] T. Naito, E. Kuroda, O. Miyata, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2216–2218.
- [69] I. Ninomiya, T. Naito, H. Ishii, *Heterocycles* **1975**, *3*, 307–309.
- [70] S. V. Kessar, G. Singh, P. Balakrishnan, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2269–2270.
- [71] T. Kametani, T. Sugai, Y. Shoji, T. Honda, F. Satoh, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1151–1155.
- [72] I. Ninomiya, T. Naito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 137.
- [73] I. Ninomiya, T. Naito, H. Takasugi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1720–1724.
- [74] T. Kametani, T. Honda, T. Sugai, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1976**, *4*, 927–932.
- [75] I. Ninomiya, H. Takasugi, T. Naito, *Heterocycles* **1973**, *1*, 17–20.
- [76] I. Ninomiya, T. Naito, H. Takasugi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1791–1795.
- [77] I. Ninomiya, Y. Tada, O. Miyata, T. Naito, *Heterocycles* **1980**, *14*, 631–633.
- [78] S. C. Pakrashi, R. Mukhopadhyay, P. P. G. Dastidar, A. Battacharjya, E. Ali, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 291–294.
- [79] a) I. Ninomiya, O. Yamamoto, T. Naito, *Heterocycles* **1977**, *7*, 137–141; b) I. Ninomiya, O. Yamamoto, T. Naito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2171–2174.
- [80] H. Ishii, E. Ueda, K. Nakajima, T. Ishida, T. Ishikawa, K.-I. Harada, I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 864–873.
- [81] H. Iida, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 499.
- [82] a) I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1669–1670; b) I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2261–2264.
- [83] G. R. Lenz, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2846–2851.
- [84] a) I. Ninomiya, O. Yamamoto, T. Naito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 437; b) I. Ninomiya, O. Yamamoto, T. Naito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 212–216.
- [85] I. Kato, M. Higashimoto, O. Tamura, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7983–7989.
- [86] I. Ninomiya, Y. Tada, T. Kiguchi, O. Yamamoto, T. Naito, *Heterocycles* **1978**, *9*, 1527–1531.
- [87] M. Ibrahim-Ouali, M.-È. Sinibaldi, Y. Troin, D. Guillaume, J.-C. Gramain, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16083–16096.
- [88] T. Kametani, N. Takagi, M. Toyota, T. Honda, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2830–2834.
- [89] a) J. H. Rigby, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12655–12656; b) J. H. Rigby, U. S. M. Maharoof, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6624–6628.
- [90] a) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1231–1232; b) T. Naito, Y. Hirata, O. Miyata, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2219–2225.
- [91] L. Töke, K. Honty, C. Szántay, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3248–3259.
- [92] a) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1041–1044; b) T. Naito, Y. Hirata, O. Miyata, I. Ninomiya, M. Inoue, K. Kamiichi, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 901–906.
- [93] T. Naito, Y. Tada, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1141–1143.

- [94] a) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1611–1612; b) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3530–3533.
- [95] T. Naito, Y. Habuo, O. Miyata, I. Ninomiya, H. Ohishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 602–608.
- [96] T. Naito, N. Kojima, O. Miyata, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1986**, 24, 2117–2120.
- [97] T. Naito, O. Miyata, N. Kida, K. Namato, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2419–2423.
- [98] T. Kiguchi, Y. Yuumoto, I. Ninomiya, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1212–1215.
- [99] T. Kiguchi, C. Hashimoto, T. Naito, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1982**, 19, 2279–2282.
- [100] I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 941–948.
- [101] T. Naito, O. Miyata, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1987**, 26, 1739–1742.
- [102] I. Ninomiya, T. Naito, O. Miyata, T. Shinada, E. Winterfeldt, R. Freund, T. Ishida, *Heterocycles* **1990**, 30, 1031–1077.
- [103] a) T. Kiguchi, C. Hashimoto, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1984**, 22, 43–47; b) I. Ninomiya, T. Kiguchi, C. Hashimoto, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 23–30.
- [104] a) I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, *Heterocycles* **1984**, 22, 1035–1038; b) I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, D. H. R. Barton, X. Lusinchi, P. Milliet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 707–713.
- [105] I. Ninomiya, N. Habe, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3275–3285.
- [106] T. Hjelmgard, D. Gardette, D. Tanner, D. J. Aitken, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 671–678.
- [107] F. Bois, D. Gardette, J.-C. Gramain, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8769–8772.
- [108] T. Kometani, K. Ujiie, M. Ihara, K. Fukumoto, S.-T. Lu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1218–1221.
- [109] Übersichten: a) T. Damiano, D. Morton, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2735–2752; b) J. Zou, P. S. Mariano, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, 7, 393–404.
- [110] R. Ling, M. Yoshida, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4439–4449.
- [111] R. Ling, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6072–6076.
- [112] H. Lu, P. S. Mariano, Y.-f. Lam, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4755–4757.
- [113] L. Song, E. N. Duesler, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7284–7293.
- [114] Z. Zhao, L. Song, P. S. Mariano, *Tetrahedron* **2005**, 61, 8888–8894.
- [115] F. Glarner, B. Acar, I. Etter, T. Damiano, E. A. Acar, G. Bernardinelli, U. Burger, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4311–4316.
- [116] X. Feng, E. N. Duesler, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5618–5623.
- [117] Y. Kobayashi, H. Miyazaki, M. Shiozaki, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 813–822.
- [118] Z. Zhao, P. S. Mariano, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7266–7273.
- [119] M. Hanaoka, M. Iwasaki, C. Mukai, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 917–920.
- [120] M. Hanaoka, M. Inoue, S. Sakurai, Y. Shimada, S. Yasuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1110–1112.
- [121] W. A. Ayer, L. M. Browne, *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 1352–1360.
- [122] A. Greene, P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2215–2218.
- [123] Übersichten: a) P. Wessig in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 57/1–57/20; b) P. J. Wagner in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 58/1–58/70; c) P. Margaretha in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Vol. E 17e, 4th ed., **1997**, S. 71–75; d) P. J. Wagner, B.-S. Park, *Org. Photochem.* **1991**, 11, 227–366.
- [124] Die aus *Poronia punctata* (Linnaeus: Fries) isolierte Naturstoffklasse der Punctaporonine wurde ursprünglich als Punctatine bezeichnet. Um Verwechslungen zu vermeiden, wurde die Umbenennung vorgeschlagen: J. R. Anderson, C. E. Briant, R. L. Edwards, R. P. Mabelis, J. P. Poyer, H. Spencer, A. J. S. Whalley, A. A. Freer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 984.
- [125] a) L. A. Paquette, T. Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3841–3842; b) T. Sugimura, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3017–3024.
- [126] G. A. Kraus, L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3464–3466.
- [127] F. Ishibashi, M. Hayashita, M. Okazaki, Y. Shuto, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, 65, 29–34.
- [128] P. De Mayo, R. Suau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 2559–2561.
- [129] T. Kozluk, L. Cottier, G. Descotes, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1875–1880.
- [130] J. C. Gramain, R. Remuson, D. Vallee, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 710–712.
- [131] P. De Mayo, R. Suau, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6807–6809.
- [132] B. Makino, M. Kawai, K. Kito, H. Yamamura, Y. Butsugan, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12529–12538.
- [133] P. Wessig, J. Teubner, *Synlett* **2006**, 1543–1546.
- [134] P. Wessig, O. Muehling, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2219–2232.
- [135] P. Wessig, C. Glombitzka, G. Müller, J. Teubner, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7582–7591.
- [136] J. P. Dittami, F. Xu, H. Qi, M. W. Martin, J. Bordner, D. L. Decosta, J. Kiplinger, P. Reiche, R. Ware, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4197–4200.
- [137] J. P. Dittami, F. Xu, H. Qi, M. W. Martin, J. Bordner, D. L. Decosta, J. Kiplinger, P. Reiche, R. Ware, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4201–4204.
- [138] Übersichten: a) C. Bohne in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: W. Horspool, P.-S. Song), CRC, Boca Raton, **1995**, S. 417–448; b) D. S. Weiss, *Org. Photochem.* **1981**, 5, 347–471.
- [139] A. Natarajan, D. Ng, Z. Yang, M. A. Garcia-Garibay, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6605–6607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6485–6487.
- [140] D. Ng, Z. Yang, M. A. Garcia-Garibay, *Org. Lett.* **2004**, 6, 645–647.
- [141] Eine Zusammenfassung von Naturstoffsynthesen, in denen die Photoeliminierung von CO₂ oder N₂ angewendet wurde, findet sich in einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel: S. Shiraki, M. A. Garcia-Garibay in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 25–66; weitere Übersicht über die Photoextrusion kleiner Moleküle: R. S. Givens, *Org. Photochem.* **1981**, 5, 227–346.
- [142] C.-H. Lin, Y.-L. Su, H.-M. Tai, *Heterocycles* **2006**, 68, 771–777.
- [143] E. Van der Eycken, J. Van der Eycken, M. Vandewalle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1719–1720.
- [144] P. Callant, P. Storme, E. Van der Eycken, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5797–5800.
- [145] H.-M. Tai, M.-H. Huang, C.-C. Yang, *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, 50, 441–444.
- [146] N. Itagaki, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2007**, 1175–1176.
- [147] a) H. G. Davies, S. M. Roberts, B. J. Wakefield, J. A. Winders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1166–1168; b) G. Dormán, S. M. Roberts, B. J. Wakefield, J. A. Winders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1543–1544.
- [148] I. C. Cotterill, R. Jaouhari, G. Dormán, S. M. Roberts, F. Scheinmann, B. J. Wakefield, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2505–2512.
- [149] S. S. Rahman, B. J. Wakefield, S. M. Roberts, M. D. Dowle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 303–304.

- [150] S. Butt, H. G. Davies, M. J. Dawson, G. C. Lawrence, S. Jeff Leaver, M. Roberts, M. K. Turner, B. J. Wakefield, W. F. Wall, A. Winders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 903–907.
- [151] G. A. Molander, D. J. St. Jean, J. Haas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1642–1643.
- [152] a) R. F. Newton, D. P. Reynolds, N. M. Crossland, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 683–684; b) C. C. Howard, R. F. Newton, D. P. Reynolds, A. H. Wadsworth, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 852–857.
- [153] M. C. Pirrung, C. V. DeAmicis, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 159–162.
- [154] Übersicht: V. Singh in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 79/1–79/34.
- [155] a) T. Uyehara, T. Furuta, Y. Kabasawa, J. Yamada, T. Kato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 539–540; b) T. Uyehara, T. Furuta, Y. Kabasawa, J. Yamada, T. Kato, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3669–3673.
- [156] a) T. Uyehara, Y. Kabasawa, T. Kato, T. Furuta, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2343–2346; b) T. Uyehara, Y. Kabasawa, T. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2521–2528.
- [157] T. Uyehara, T. Furuta, M. Akamatsu, T. Kato, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5411–5413.
- [158] L. F. Hsu, C. P. Chang, M. C. Li, N. C. Chang, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4756–4757.
- [159] Übersichten: a) V. J. Rao, A. G. Griesbeck in *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 189–210; b) V. Singh in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 78/1–78/34; c) M. Demuth, *Org. Photochem.* **1991**, 11, 37–109; d) D. I. Schuster in *Rearrangements in Ground and Excited States* (Hrsg.: P. de Mayo), Academic Press, New York, **1980**, S. 232–279.
- [160] a) K. E. Stevens, P. Yates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 990–991; b) P. Yates, K. E. Stevens, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4401–4410.
- [161] a) G. Stork, F. H. Clarke, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1072–1073; b) G. Stork, F. H. Clarke, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3114–3125.
- [162] Übersichten: a) M. Demuth, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 1233–1238; b) M. Demuth in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4 (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1986**, S. 89–124; c) M. Demuth, W. Hinsken, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 974–976; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 973–975; d) M. Demuth, K. Schaffner, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 809–825; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 820–836.
- [163] M. Demuth, S. Chandrasekhar, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1092–1095.
- [164] P. Ritterskamp, M. Demuth, K. Schaffner, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1155–1158.
- [165] Synthese des strukturell verwandten (\pm) -Forsythid-Aglucondimethylesters: C.-C. Liao, C.-P. Wei, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2255–2256.
- [166] a) M. Demuth, P. Ritterskamp, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 2023–2027; b) M. Demuth, P. Ritterskamp, E. Weigt, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4149–4154.
- [167] a) V. Singh, S. Q. Alam, *Chem. Commun.* **1999**, 2519–2520; b) V. Singh, B. Samanta, V. V. Kane, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7785–7795; c) V. Singh, S. Prathap, M. Porinchu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4011–4017; d) V. Singh, P. Vedantham, P. K. Sahu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 519–522; e) V. Singh, P. Vedantham, P. K. Sahu, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8161–8169; f) V. Singh, D. K. Tosh, S. M. Mobin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1729–1732; g) V. Singh, S. Pal, D. K. Tosh, S. M. Mobin, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2446–2454; h) V. Singh, B. Samanta, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 383–386.
- [168] D.-S. Hsu, Y.-Y. Chou, Y.-S. Tung, C.-C. Liao, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3121–3131.
- [169] a) T. A. Reekie, K. A. B. Austin, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 94–106; b) M. G. Banwell, A. J. Edwards, G. J. Harfoot, K. A. Jolliffe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2439–2441; c) M. G. Banwell, A. J. Edwards, G. J. Harfoot, K. A. Jolliffe, *Tetrahedron* **2004**, 60, 535–547; d) K. A. B. Austin, M. G. Banwell, G. J. Harfoot, A. C. Willis, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7381–7384; e) M. G. Banwell, K. A. B. Austin, A. C. Willis, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6388–6403.
- [170] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496–497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615–1621.
- [171] M. Demuth, W. Hinsken, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 569–576.
- [172] a) G. Mehta, D. Subrahmanyam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 768–769; b) G. Mehta, D. Subrahmanyam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 395–401.
- [173] T. Uyehara, T. Murayama, K. Sakai, K. Onda, M. Ueno, T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 231–242.
- [174] a) R. S. Grewal, P. C. Hayes, J. F. Sawyer, P. Yates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1290–1292; b) P. Yates, R. S. Grewal, P. C. Hayes, J. F. Sawyer, *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 2805–2815.
- [175] Lit. [168].
- [176] C.-F. Yen, C.-C. Liao, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4264–4267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4090–4093.
- [177] S. A. Monti, S. D. Larsen, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2282–2284.
- [178] Übersichten: a) D. Armesto, M. J. Ortiz, A. R. Agarrabeitia in *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 161–187; b) H. E. Zimmerman, D. Armesto, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3065–3112; c) H. E. Zimmerman, *Org. Photochem.* **1991**, 11, 1–36; d) D. Döpp, H. E. Zimmerman in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Vol. 5a, 4th ed., **1975**, S. 413–432.
- [179] S. A. Look, W. Fenical, D. Van Engen, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5026–5027.
- [180] a) C. Ireland, P. J. Scheuer, *Science* **1979**, 205, 922–923; b) D. R. Zuidema, A. K. Miller, D. Trauner, P. B. Jones, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4959–4962.
- [181] a) P. Baeckström, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 476–477; b) P. Baeckström, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3331–3335; c) M. J. Bullivant, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 256–258.
- [182] D. Armesto, M. G. Gallego, W. M. Horspool, A. R. Agarrabeitia, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9223–9240.
- [183] Übersicht: M. A. Miranda, F. Galindo in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 42/1–42/11.
- [184] M. Zissler, J. Piel, S. Lochbrunner, E. Riedle, A. Spiegel, T. Bach, *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 11634–11639, zit. Lit.
- [185] K. Okada, R. Suzuki, T. Yokota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 257–260.
- [186] a) T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6148–6152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6032–6036; b) T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 507–519.
- [187] D. Taub, C. H. Kuo, H. L. Slates, N. L. Wendler, *Tetrahedron* **1963**, 19, 1–17.
- [188] A. S. Kende, J. L. Belletire, E. L. Hume, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 2935–2938.
- [189] a) T. Kato, N. Katagiri, J. Nakano, H. Kawamura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 645–646; b) N. Katagiri, J. Nakano, T. Kato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2710–2716.
- [190] F. Farina, R. Martinez-Utrilla, M. C. Paredes, *Tetrahedron* **1982**, 38, 1531–1537.

- [191] M. A. Miranda, J. Primo, R. Tormos, *Heterocycles* **1991**, *32*, 1159–1666.
- [192] R. Suau, M. Valpuesta, G. Torres, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1315–1318.
- [193] J. Gràcia, J. Bonjoch, N. Casamitjana, M. Amat, J. Bosch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 614–615.
- [194] J. Bonjoch, J. Catena, N. Valls, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7106–7115.
- [195] Übersicht: M. Oelgemöller, J. Mattay in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 88/1–88/45.
- [196] K. Maruyama, Y. Naruta, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 847–850.
- [197] H. Trommsdorff, *Ann. Chem. Pharm.* **1834**, *11*, 190–207.
- [198] Übersicht: G. Blay in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 80/1–80/21.
- [199] a) S. Cannizzaro, G. Fabris, *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 2260–2265; b) D. H. R. Barton, P. de Mayo, M. Shafiq, *J. Chem. Soc.* **1957**, 929–935; c) D. H. R. Barton, J. E. D. Levisalles, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3472–3482.
- [200] H. E. Zimmerman, D. I. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4527–4540.
- [201] a) E. H. White, J. N. Marx, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5511–5513; b) J. N. Marx, E. H. White, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2117–2120.
- [202] M. T. Edgar, A. E. Greene, P. Crabbe, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 159–160.
- [203] A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5337–5343.
- [204] A. E. Greene, M. T. Edgar, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1468–1470.
- [205] P. Delair, N. Kann, A. E. Greene, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1651–1652.
- [206] G. Blay, V. Bargues, L. Cardona, B. García, J. R. Pedro, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9719–9725.
- [207] G. Blay, L. Cardona, B. García, L. Lahoz, J. R. Pedro, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7700–7705.
- [208] E. F. Makiyi, R. F. M. Frade, T. Lebl, E. G. Jaffray, S. E. Cobb, A. L. Harvey, A. M. Z. Slawin, R. T. Hay, N. J. Westwood, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5711–5715.
- [209] G. Blay, V. Bargues, L. Cardona, A. M. Collado, B. García, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2138–2144.
- [210] G. Blay, V. Bargues, L. Cardona, B. García, J. R. Pedro, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6703–6707.
- [211] a) J. A. Marshall, P. C. Johnson, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 192–196; b) D. Caine, C.-Y. Chu, S. L. Graham, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3790–3797.
- [212] D. Caine, P. F. Ingwalson, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3751–3752.
- [213] D. Caine, H. Deutsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8030–8031.
- [214] a) D. Caine, F. N. Tuller, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6311–6312; b) D. Caine, F. N. Tuller, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3663–3670.
- [215] D. Caine, A. S. Frobese, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3107–3110.
- [216] K. Yakushijin, H. Furukawa, A. T. McPhail, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 23–30.
- [217] X. Lei, M. Dai, Z. Hua, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6383–6385.
- [218] a) J. J. Hurst, G. H. Whitham, *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 160; b) J. J. Hurst, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2864–2869.
- [219] Y. Uchio, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2893–2899.
- [220] A. E. Greene, J.-C. Muller, G. Ourisson, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4147–4149.
- [221] a) H. R. Sonawane, B. S. Nanjundiah, M. U. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2245–2246; b) H. R. Sonawane, V. G. Naik, N. S. Bellur, V. G. Shah, P. C. Purohit, M. U. Kumar, D. G. Kulltarni, J. R. Ahuja, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8259–8276.
- [222] a) T. Uyehara, K. Ogata, J.-i. Yamada, T. Kato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 17–18; b) T. Uyehara, J.-i. Yamada, K. Ogata, T. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 211–216.
- [223] G. Majetich, J. Yu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 89–91.
- [224] H. G. Theuns, G. F. La Vos, M. C. ten Noever de Brauw, C. A. Salemink, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4161–4162.
- [225] Übersichten: a) J. L. Segura, N. Martin, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3199–3246; b) J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2873–2889.
- [226] Übersicht: P. G. Sammes, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 405–422.
- [227] a) K. C. Nicolaou, D. Gray, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 783–785; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 761–763; b) K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 607–612.
- [228] a) G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 1060–1062; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1027–1029; b) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, H. Baier, F. Adam, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 1062–1063; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1029–1030; c) G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, H. Stark, H. Baier, G. Dürner, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2335–2371; d) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank, G. Dürner, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1999–2040; e) G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 651–669; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 637–655.
- [229] a) G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5072–5094; b) W. S. Johnson, D. K. Banerjee, W. P. Schneider, C. D. Gutsche, W. E. Shelberg, L. J. Chinn, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2832–2849.
- [230] a) K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3791–3795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3679–3683; b) K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, J. Tae, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 613–627.
- [231] D. H. R. Barton, P. D. Magnus, T. Haase, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2215–2225.
- [232] D. H. R. Barton, D. L. J. Clive, P. D. Magnus, G. Smith, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2193–2203.
- [233] G. A. Kraus, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2922–2925.
- [234] a) S. Prabhakar, A. M. Lobo, I. M. C. Oliveira, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 419–420; b) S. Prabhakar, A. M. Lobo, M. R. Tavares, I. M. C. Oliveira, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1273–1277.
- [235] Übersichten: a) O. Piva in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 70/1–70/18; b) J.-P. Pete in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: W. Horspool, P.-S. Song), CRC, Boca Raton, **1995**, S. 593–617.
- [236] O. Piva, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7879–7883.
- [237] O. Piva, J.-P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5157–5160.
- [238] D. A. Lombardo, A. C. Weedon, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5555–5558.
- [239] S. Faure, J. D. Connolly, C. O. Fakunle, O. Piva, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9647–9653.
- [240] H. Salim, O. Piva, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2257–2260.
- [241] a) E. Paternò, G. Chieffi, *Gazz. Chim. Ital.* **1909**, *39*, 341–361; b) G. Büchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327–4331.
- [242] Übersichten: a) M. Abe in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 217–239; b) A. G. Griesbeck in *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 89–139; c) A. G. Griesbeck, S. Bondock in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 59/1–59/19; d) A. G. Griesbeck, S. Bondock in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 60/1–60/21; e) T. Bach, *Synlett* **2000**, 1699–1707; f) A. G. Griesbeck, M. Fiege in *Mo-*

- lecular and Supramolecular Photochemistry, Vol. 6* (Hrsg.: V. Ramamurthy, K. S. Schanze), Marcel Dekker, New York, **2000**, S. 33–100; g) T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683–703; h) J. Mattay, R. Conrads, R. Hoffmann in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) Vol. E 21c*, 4th ed., **1995**, S. 3133–3178; i) J. A. Porco, S. L. Schreiber in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 151–192; j) M. Demuth, G. Mikhail, *Synthesis* **1989**, 145–162; k) H. A. J. Carless in *Synthetic Organic Photochemistry* (Hrsg.: W. M. Horspool), Plenum, New York, **1984**, S. 425–487; l) G. Jones II, *Org. Photochem.* **1981**, 5, 1–123; m) D. R. Arnold, *Adv. Photochem.* **1968**, 6, 301–426.
- [243] T. Bach, J. Schröder, *Liebigs Ann.* **1997**, 2265–2267.
- [244] R. Hambalek, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5445–5448.
- [245] a) S. L. Schreiber, *Science* **1985**, 227, 857–863; b) siehe auch: R. A. Aungst, Jr., R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9455–9456.
- [246] S. L. Schreiber, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7200–7202.
- [247] S. L. Schreiber, K. Satake, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4186–4188.
- [248] A. G. Griesbeck, H. Mauder, S. Stadtmüller, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 70–75.
- [249] A. Nehring, H.-D. Scharf, J. Runsink, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 882–883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 877–878.
- [250] a) H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 477–515; b) H. Koch, J. Runsink, H.-D. Scharf, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3217–3220.
- [251] T. R. Hoye, W. S. Richardson, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 688–693.
- [252] T. Bach, J. Schröder, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3707–3710.
- [253] a) T. Bach, *Liebigs Ann.* **1997**, 1627–1634; b) T. Bach, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1855–1858; c) D. R. Morton, R. A. Morge, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2093–2101.
- [254] a) T. Bach, H. Brummerhop, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3577–3579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3400–3402; b) T. Bach, H. Brummerhop, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3838–3848.
- [255] G. Jones II, M. A. Acquadro, M. A. Carmody, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 206–207.
- [256] V. H. Rawal, C. Dufour, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2613–2614.
- [257] a) V. H. Rawal, C. Dufour, A. Eschbach, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1797–1798; b) V. H. Rawal, A. Eschbach, C. Dufour, S. Iwasa, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 675–678.
- [258] V. H. Rawal, A. Fabré, S. Iwasa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6851–6854.
- [259] C. A. Dvorak, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **1997**, 2381–2382.
- [260] T. J. Reddy, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2711–2712.
- [261] R. J. Boxall, L. Ferris, R. S. Grainger, *Synlett* **2004**, 2379–2381.
- [262] Übersichten: a) J. P. Hehn, C. Müller, T. Bach in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 171–215; b) J. Iriondo-Alberdi, M. F. Greaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801–4815; c) S. A. Fleming in *Molecular and Supramolecular Photochemistry, Vol. 12* (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 141–160; d) P. Margaretha in *Molecular and Supramolecular Photochemistry, Vol. 12* (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 211–237; e) J. P. Pete in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 71/1–71/14; f) W. M. Horspool, *Photochemistry* **2001**, 32, 74–116; g) Lit. [240g]; h) S. A. Fleming, C. L. Bradford, J. J. Gao in *Molecular and Supramolecular Photochemistry, Vol. 1* (Hrsg.: V. Ramamurthy, K. S. Schanze), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 187–244; i) J.-P. Pete, *Adv. Photochem.* **1996**, 21, 135–216; j) J. Mattay, R. Conrads, R. Hoffmann in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Vol. E 21c, 4th ed., **1995**, S. 3085–3132; k) M. T. Crimmins, T. L. Reinhold, *Org. React.* **1993**, 44, 297–588; l) M. T. Crimmins in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 123–150; m) Lit. [240j]; n) D. Becker, N. Haddad, *Org. Photochem.* **1989**, 10, 1–162; o) M. T. Crimmins, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1453–1473; p) S. V. Baldwin, *Org. Photochem.* **1981**, 5, 123–225; q) P. G. Bauslaugh, *Synthesis* **1970**, 287–300.
- [263] a) D. I. Schuster in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 72/1–72/24; b) D. I. Schuster, G. Lem, N. A. Kaprinidis, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 3–22.
- [264] Übersichten: a) S. Ghosh in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 18/1–18/24; b) P. Margaretha in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Vol. E 17e, 4th ed., **1997**, S. 159–162; c) R. G. Salomon, *Tetrahedron* **1983**, 39, 485–575.
- [265] E. Marotta, P. Righi, G. Rosini, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 206–219.
- [266] a) J. H. Tumlinson, D. D. Hardee, R. C. Gueldner, A. C. Thompson, P. A. Hedin, J. P. Minyard, *Science* **1969**, 166, 1010–1012; b) J. H. Tumlinson, R. C. Gueldner, D. D. Hardee, A. C. Thompson, P. A. Hedin, J. P. Minyard, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2616–2621.
- [267] R. L. Cargill, B. W. Wright, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 120–122.
- [268] R. Zurflüh, L. Dunham, V. Spain, J. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 425–427.
- [269] a) D. P. G. Hamon, K. L. Tuck, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7569–7572; b) D. P. G. Hamon, K. L. Tuck, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7839–7846.
- [270] a) R. C. Gueldner, A. C. Thompson, P. A. Hedin, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1854–1856; b) H. Kosugi, S. Sekiguchi, R.-i. Sekita, H. Uda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 520–528.
- [271] F. X. Webster, R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5226–5231.
- [272] N. Hoffmann, H.-D. Scharf, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1273–1277.
- [273] a) R. Alibés, J. L. Bourdelande, J. Font, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7455–7458; b) R. Alibés, J. L. Bourdelande, J. Font, T. Parella, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1279–1292.
- [274] a) P. de March, M. Figueroedo, J. Font, J. Raya, *Org. Lett.* **2000**, 2, 163–165; b) P. de March, M. Figueroedo, J. Font, J. Raya, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2437–2447.
- [275] A. I. Meyers, S. A. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 306–307.
- [276] G. Rosini, E. Marotta, M. Petrini, R. Ballini, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4633–4638.
- [277] a) G. Rosini, M. Geier, E. Marotta, M. Petrini, R. Ballini, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6027–6032; b) K. Langer, J. Mattay, A. Heidbreder, M. Möller, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 257–260.
- [278] J. Panda, S. Ghosh, S. Ghosh, *ARKIVOC* **2001**, VIII, 146–153.
- [279] K. Langer, J. Mattay, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7256–7266.
- [280] a) G. Rosini, P. Carloni, M. C. Iapalucci, E. Marotta, A. Raimondi, P. Righi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 751–758; b) G. Rosini, E. Marotta, A. Raimondi, P. Righi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 123–138.
- [281] a) R. Alibés, P. de March, M. Figueroedo, J. Font, M. Racamonde, T. Parella, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1449–1452; b) M. Racamonde, R. Alibés, M. Figueroedo, J. Font, P. de March, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5944–5952.
- [282] K. Mori, M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1329–1332.
- [283] J. D. White, M. A. Avery, J. P. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5486–5489.
- [284] E. J. Corey, R. N. Mita, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 485–492.

- [285] V. B. Birman, X.-T. Jiang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2369–2371.
- [286] a) P. S. Baran, A. L. Zografas, D. P. O’Malley, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726–3727; b) P. S. Baran, K. Li, D. P. O’Malley, C. Mitsos, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 255–258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 249–252; c) D. P. O’Malley, K. Li, M. Maue, A. L. Zografas, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4762–4775.
- [287] L. A. Paquette, H.-S. Lin, M. J. Coghlan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5017–5020.
- [288] H. Takeshita, H. Iwabuchi, I. Kouno, *Chem. Lett.* **1979**, 649–652.
- [289] a) B. Basler, S. Brandes, A. Spiegel, T. Bach, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 1–42; b) E. Piers, A. Orellana, *Synthesis* **2001**, 2138–2142; c) S. Fietz-Razavian, S. Schulz, I. Dix, P. G. Jones, *Chem. Commun.* **2001**, 2154–2155; d) G. Mehta, K. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4877–4880.
- [290] a) L. Moens, M. M. Baizer, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4497–4498; b) G. M. Strunz, R. Bethell, M. T. Dumas, N. Boyonosk, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 742–753; c) G. Mehta, K. Sreenivas, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 703–706; d) N. El-Hachach, R. Gerke, M. Noltemeyer, L. Fitjer, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1040–1047.
- [291] L. A. Paquette, H. S. Lin, B. P. Gunn, M. J. Coghlan, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5818–5826.
- [292] N. El-Hachach, M. Fischbach, R. Gerke, L. Fitjer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6119–6128.
- [293] R. W. Guthrie, Z. Valenta, K. Wiesner, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4645–4654.
- [294] K. Wiesner, L. Poon, I. Jirkovský, M. Fishman, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 433–444.
- [295] a) D. E. Ward, Y. Gai, Q. Qiao, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2125–2127; b) D. E. Ward, Y. Gai, Q. Qiao, J. Shen, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 254–267.
- [296] D. E. Ward, J. Shen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2843–2846.
- [297] S. K. Sabui, R. V. Venkateswaran, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 983–985.
- [298] T. Morimoto, T. Horiguchi, K. Yamada, K. Tsutsumi, H. Kurkosawa, K. Kakiuchi, *Synthesis* **2004**, 753–756.
- [299] G. Mehta, K. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2855–2857.
- [300] a) G. Mehta, K. Sreenivas, *Chem. Commun.* **2001**, 1892–1893; b) G. Mehta, K. Sreenivas, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3319–3321.
- [301] T. Bach, A. Spiegel, *Synlett* **2002**, 1305–1307.
- [302] J. E. McMurry, W. Choy, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2477–2480.
- [303] C. R. Johnson, N. A. Meanwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7667–7669.
- [304] a) M. Fleck, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6284–6286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6189–6191; b) M. Fleck, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6015–6032.
- [305] I. K. Mangion, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3696–3697.
- [306] A. Srikrishna, S. S. V. Ramasastry, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7373–7376.
- [307] T. Fujimori, R. Kasuga, H. Kaneko, S. Sakamura, M. Noguchi, A. Furusaki, N. Hashiba, T. Matsumoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 563–564.
- [308] J. Leimner, H. Marschall, N. Meier, P. Weyerstahl, *Chem. Lett.* **1984**, 1769–1772.
- [309] L. B. Nielsen, D. Wege, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 868–876.
- [310] W. G. Dauben, G. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4252–4258.
- [311] a) K. C. Nicolaou, D. Sarlah, D. M. Shaw, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4792–4795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4708–4711; b) K. C. Nicolaou, T. R. Wu, D. Sarlah, D. M. Shaw, E. Rowcliffe, D. R. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11114–11121; c) C. Du, L. Li, Y. Li, Z. Xie, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7993–7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7853–7856.
- [312] J. D. White, D. N. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6171–6177.
- [313] a) K. Tomioka, M. Tanaka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3401–3404; b) K. Tomioka, M. Tanaka, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1201–1207.
- [314] a) M. Tanaka, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3035–3038; b) M. Tanaka, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12829–12842.
- [315] a) M. Tanaka, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6109–6112; b) M. Tanaka, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12843–12852; c) W. G. Dauben, B. A. Kowalczyk, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 635–638.
- [316] a) R. G. Salomon, N. D. Sachinvala, S. R. Raychaudhuri, D. B. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2211–2213; b) R. G. Salomon, B. Basu, S. Roy, R. B. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4621–4624; c) R. G. Salomon, N. D. Sachinvala, S. Roy, B. Basu, S. R. Raychaudhuri, D. B. Miller, R. B. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3085–3095; d) R. G. Salomon, B. Basu, S. Roy, N. D. Sachinvala, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3096–3106.
- [317] a) V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664–15665; b) V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118–3119.
- [318] E. J. Corey, D. E. Cane, L. Libit, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7016–7021.
- [319] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1917–1925.
- [320] a) M. C. Pirrung, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4577–4578; b) P. Hughes, M. Martin, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4579–4580; c) P. Hughes, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4793–4796.
- [321] S. Hatakeyama, M. Kawamura, S. Takano, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4081–4082.
- [322] G. Guella, F. Pietra, F. Dini, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1747–1754.
- [323] Übersichten: a) J. D. Winkler, C. M. Bowen, F. Liotta, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2003–2020; b) W. Oppolzer, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 135–141; c) P. de Mayo, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41–47.
- [324] H. Takeshita, A. Mori, S. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3152–3155.
- [325] S. W. Baldwin, M. T. Crimmins, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1132–1134.
- [326] T. Hatsui, J.-J. Wang, S.-y. Ikeda, H. Takeshita, *Synlett* **1995**, 35–37.
- [327] T. Hatsui, M. Taga, A. Mori, H. Takeshita, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 113–114.
- [328] J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 532–540.
- [329] a) G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2165–2167; b) G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, Jr., L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 540–545.
- [330] a) L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 763–765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 757–758; b) L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 946–947.
- [331] M. Demuth, A. Palomer, H.-D. Sluma, A. K. Dey, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1093–1095; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1117–1119.
- [332] S. W. Baldwin, G. F. Martin, Jr., D. S. Nunn, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5720–5723.
- [333] H. Takeshita, Y.-S. Cui, N. Kato, A. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2694–2699.
- [334] S. W. Baldwin, J. E. Fredericks, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1235–1238.
- [335] S. W. Baldwin, N. G. Landmesser, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4443–4446.

- [336] Y. Inouye, M. Shirai, T. Michino, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 324–326.
- [337] a) G. L. Lange, P. de Mayo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, *704*; b) B. D. Challand, H. Hikino, G. Kornis, G. Lange, P. de Mayo, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 794–806.
- [338] M. Cavazza, A. Guerrero, F. Pietra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, *2005*–2008.
- [339] B. D. Challand, G. Kornis, G. L. Lange, P. De Mayo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, *704*–705.
- [340] T. Hansson, B. Wickberg, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5370–5376.
- [341] G. L. Lange, A. Merica, M. Chimanikire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6371–6374.
- [342] G. L. Lange, C. Gottardo, A. Merica, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6738–6744.
- [343] G. L. Lange, C. Gottardo, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2183–2187.
- [344] R. L. Cargill, T. E. Jackson, N. P. Peet, D. M. Pond, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 106–113.
- [345] D. K. Manh Duc, M. Fetizon, S. Lazare, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1207–1212.
- [346] J. D. White, *Synthesis* **1998**, *619*–626.
- [347] a) K. J. Moriarty, C.-C. Shen, L. A. Paquette, *Synlett* **1990**, *263*–264; b) L. A. Paquette, K. J. Moriarty, C.-C. Shen, *Isr. J. Chem.* **1991**, *31*, 195–198.
- [348] A. Nath, A. Ghosh, R. V. Venkateswaran, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1467–1472.
- [349] Y. Kitano, J. Fukuda, K. Chiba, M. Tada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, *829*–835.
- [350] K. Kakiuchi, M. Ue, H. Tsukahara, T. Shimizu, T. Miyao, Y. Tobe, Y. Odaira, M. Yasuda, K. Shima, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3707–3712.
- [351] M. Ue, Y. Ohnishi, K. Kobiro, K. Kakiuchi, Y. Tobe, Y. Odaira, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 149–150.
- [352] M. Yamashita, T. Inaba, T. Shimizu, I. Kawasaki, S. Ohta, *Synlett* **2004**, 1897–1900.
- [353] M. Yamashita, N. D. Yadav, T. Sawaki, I. Takao, I. Kawasaki, Y. Sugimoto, A. Miyatake, K. Murai, A. Takahara, A. Kurume, S. Ohta, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5697–5703.
- [354] K. Yamakawa, R. Sakaguchi, T. Nakamura, K. Watanabe, *Chem. Lett.* **1976**, 991–992.
- [355] T. Naito, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 366–369.
- [356] G. L. Lange, L. Furlan, M. C. MacKinnon, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5489–5492.
- [357] a) H.-J. Liu, M. Llinas-Brunet, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 528–530; b) siehe auch: P. Magnus, L. M. Principe, M. J. Slater, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1483–1486.
- [358] H. Nagaoka, M. Shimano, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 971–974.
- [359] H. Koyama, H. Okawara, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2685–2688.
- [360] C. Iwata, Y. Takemoto, M. Doi, T. Imanishi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1623–1628.
- [361] S. L. Schreiber, C. Santini, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4038–4039.
- [362] a) A. B. Smith III, R. E. Richmond, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4814–4816; b) A. B. Smith III, R. E. Richmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 575–585.
- [363] H. J. Liu, M. G. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4847–4850.
- [364] H. J. Liu, W. H. Chan, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1081–1091.
- [365] a) P. Selig, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5160–5162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5082–5084; b) P. Selig, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3509–3525.
- [366] a) T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2391–2393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302–2304; b) T. Bach, H. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525–11526; c) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, E. Herdtweck, *Synthesis* **2001**, 1395–1405.
- [367] T. Sano, J. Toda, T. Ohshima, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 873–878.
- [368] Y. Tsuda, T. Ohshima, S. Hosoi, S. Kaneuchi, F. Kiuchi, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 500–508.
- [369] A. B. Smith III, P. J. Jerris, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 194–195.
- [370] K. Takeda, Y. Shimono, E. Yoshii, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 563–568.
- [371] A. B. Smith III, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4094–4095.
- [372] A. Abad, C. Agulló, M. Arnó, M. L. Marín, R. J. Zaragozá, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2987–2991.
- [373] A. Abad, M. Arnó, A. C. Cunat, M. L. Marín, R. J. Zaragozá, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6861–6869.
- [374] R. M. Scarborough, Jr., A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7085–7087.
- [375] D. Boschelli, A. B. Smith III, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3733–3736.
- [376] G. Mehta, S. R. Singh, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 967–969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 953–956.
- [377] M. Inoue, T. Sato, M. Hirama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4961–4966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4843–4848.
- [378] H. Nagaoka, H. Miyaoka, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1573–1576.
- [379] R. A. Whitney, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1158–1160.
- [380] a) A. B. Smith III, G. A. Sulikowski, K. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8039–8041; b) A. B. Smith III, G. A. Sulikowski, M. M. Sulikowski, K. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2567–2576.
- [381] H.-J. Liu, S. P. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3699–3702.
- [382] H. Suginome, Y. Nakayama, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7771–7782.
- [383] K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6116–6118.
- [384] K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Kinoshita, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4365–4369.
- [385] Y. Tobe, T. Yamashita, K. Kakiuchi, Y. Odaira, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 898–899.
- [386] Y. Tobe, S. Yamashita, T. Yamashita, K. Kakiuchi, Y. Odaira, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1259–1260.
- [387] L. Van Hijfte, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2229–2232.
- [388] L. Van Hijfte, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4371–4382.
- [389] T. A. Anglea, A. R. Pinder, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5537–5543.
- [390] D. Termont, P. De Clercq, D. D. Keukeleire, M. Vandewalle, *Synthesis* **1977**, 46–48.
- [391] P. De Clercq, M. Vandewalle, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3447–3450.
- [392] P. Kok, P. De Clercq, M. Vandewalle, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 615–619.
- [393] P. Kok, P. J. De Clercq, M. E. Vandewalle, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4553–4557.
- [394] M. Demuynck, P. De Clercq, M. Vandewalle, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4863–4866.
- [395] A. A. Devreese, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4767–4770.
- [396] A. A. Devreese, M. Demuynck, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3049–3054.
- [397] M. Demuynck, A. A. Devreese, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2501–2504.
- [398] G. L. Lange, A. Merica, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3639–3642.
- [399] P. A. Wender, J. C. Lechleiter, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6340–6341.
- [400] P. A. Wender, J. C. Hubbs, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 365–367.
- [401] P. A. Wender, L. J. Letendre, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 367–368.
- [402] J. R. Williams, J. F. Callahan, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479–4483.

- [403] P. A. Wender, S. L. Eck, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1871–1874.
- [404] J. R. Williams, J. F. Callahan, C. Lin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3162–3163.
- [405] F. Audenaert, D. De Keukeleire, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5593–5604.
- [406] a) J. R. Williams, J. F. Callahan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 404–405; b) J. R. Williams, J. F. Callahan, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4475–4478.
- [407] J. R. Williams, C. Lin, D. F. Chodosh, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5815–5822.
- [408] a) R. Srinivasan, K. H. Carlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4932–4936; b) R. S. H. Liu, G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4936–4944; c) D. J. Maradyn, A. C. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5359–5360.
- [409] a) W. Oppolzer, T. Godel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2583–2584; b) W. Oppolzer, T. Godel, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1154–1167.
- [410] H. Seto, Y. Fujimoto, T. Tatsuno, H. Yoshioka, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1217–1224.
- [411] W. Oppolzer, R. D. Wylie, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 1198–1203.
- [412] a) G. Pattenden, G. M. Robertson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 399–402; b) M. J. Begley, G. Pattenden, G. M. Robertson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1085–1094.
- [413] J. D. Winkler, M. B. Rouse, M. F. Greaney, S. J. Harrison, Y. T. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9726–9728.
- [414] J. D. Winkler, E. M. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7425–7426.
- [415] J. D. Winkler, P. M. Hershberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4852–4856.
- [416] B. A. Pearlman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6404–6408.
- [417] a) A. J. Barker, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2599–2600; b) A. J. Barker, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1901–1904.
- [418] J. D. Winkler, J. M. Axt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6425–6426.
- [419] J. D. Winkler, C. L. Muller, R. D. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4831–4832.
- [420] J. D. Winkler, R. D. Scott, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8971–8975.
- [421] J. D. White, Y. Li, D. C. Ihle, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3569–3577.
- [422] N. Haddad, H. Salman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6087–6090.
- [423] A. M. Birch, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1913–1917.
- [424] a) G. Pattenden, S. J. Teague, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3021–3024; b) G. Pattenden, S. J. Teague, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5637–5652.
- [425] a) M. C. Pirrung, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7130–7131; b) M. C. Pirrung, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 82–87.
- [426] a) M. T. Crimmins, J. A. DeLoach, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2076–2077; b) M. T. Crimmins, J. A. DeLoach, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 800–806.
- [427] M. T. Crimmins, L. D. Gould, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6199–6200.
- [428] M. T. Crimmins, S. W. Mascarella, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3435–3438.
- [429] M. T. Crimmins, S. W. Mascarella, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5063–5066.
- [430] W. Oppolzer, F. Zutterman, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 522–533.
- [431] D. L. Comins, Y.-m. Zhang, X. Zheng, *Chem. Commun.* **1998**, 2509–2510.
- [432] M. Ichikawa, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2327–2329.
- [433] a) M. T. Crimmins, D. K. Jung, J. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5445–5447; b) M. T. Crimmins, D. K. Jung, J. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3146–3155.
- [434] a) M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10249–10250; b) M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8453–8463.
- [435] a) E. R. Koft, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5568–5570; b) E. R. Koft, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2115–2121.
- [436] M. C. Pirrung, S. A. Thomson, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 227–230.
- [437] a) M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerlie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8703–8706; b) M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerlie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1747–1756.
- [438] J. D. White, M. P. Dillon, R. J. Butlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9673–9674.
- [439] G. Mehta, A. V. Reddy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 756–757.
- [440] G. Mehta, A. N. Murthy, D. S. Reddy, A. V. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3443–3452.
- [441] G. Mehta, D. S. Reddy, A. N. Murty, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 824–825.
- [442] G. Mehta, J. D. Umare, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1991–1993.
- [443] W. D. Shipe, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7025–7035.
- [444] D. Patra, S. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2635–2641.
- [445] S. Samajdar, D. Patra, S. Ghosh, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1789–1800.
- [446] S. Samajdar, A. Ghatak, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4401–4402.
- [447] a) K. S. Feldman, J. H. Come, A. J. Freyer, B. J. Kosmider, C. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1327–1328; b) K. S. Feldman, J. H. Come, B. J. Kosmider, P. M. Smith, D. P. Rotella, M. J. Wu, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 592–601.
- [448] B. Gerard, G. Jones, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13620–13621.
- [449] B. Gerard, S. Sangji, D. J. O'Leary, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7754–7755.
- [450] a) B. Gerard, R. Cencic, J. Pelletier, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7977–7980; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7831–7834; b) T. E. Adams, M. El Sous, B. C. Hawkins, S. Hirner, G. Holloway, M. L. Khoo, D. J. Owen, G. P. Savage, P. J. Scammells, M. A. Rizzacasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1607–1616.
- [451] a) P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2767–2768; b) P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10742–10753.
- [452] M. D. Lainchbury, M. I. Medley, P. M. Taylor, P. Hirst, W. Dohle, K. I. Booker-Milburn, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6497–6505.
- [453] B. D. A. Hook, W. Dohle, P. R. Hirst, M. Pickworth, M. B. Berry, K. I. Booker-Milburn, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7558–7564.
- [454] a) K. S. Feldman, M. J. Wu, D. P. Rotella, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6457–6458; b) K. S. Feldman, M. J. Wu, D. P. Rotella, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8490–8496.
- [455] Übersichten: a) U. Streit, C. Bochet, *Chimia* **2008**, 62, 962–966; b) J. Mattay, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 674–677; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 663–665; c) D. Chappell, A. T. Russell, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4409–4430; d) N. Hoffmann in *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 529–552; e) A. Gilbert in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F.

- Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 41/1–41/11; f) N. Hoffmann, *Synthesis* **2004**, 481–495; g) J. Cornelisse, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 615–669; h) D. De Keukeleire, S.-L. He, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 359–380; i) J. Mattay, *J. Photochem.* **1987**, 37, 167–183.
- [456] a) P. A. Wender, T. M. Dore in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: W. Horspool, P.-S. Song), CRC, Boca Raton, **1995**, S. 280–290; b) P. A. Wender, L. Siggel, J. M. Nuss in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 645–673; c) P. A. Wender, R. Ternansky, M. deLong, S. Singh, A. Olivero, K. Rice, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1597–1602; d) P. A. Wender, L. Siggel, J. M. Nuss, *Org. Photochem.* **1989**, 10, 357–473; e) P. A. Wender in *Selectivity – a Goal for Synthetic Efficiency* (Hrsg.: W. Bartmann, B. M. Trost), Verlag Chemie, Weinheim, **1984**, S. 335–348.
- [457] P. A. Wender, G. B. Dreyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5805–5807.
- [458] P. A. Wender, G. B. Dreyer, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4543–4546.
- [459] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841–1860.
- [460] P. A. Wender, K. Fisher, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1857–1860.
- [461] P. A. Wender, J. J. Howbert, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3983–3986.
- [462] P. A. Wender, J. J. Howbert, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5325–5328.
- [463] C. Baralotto, M. Chanon, M. Julliard, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3576–3577.
- [464] P. A. Wender, T. W. Von Geldern, B. H. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4858–4860.
- [465] T. Gaich, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 452–453.
- [466] T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2010**, 12, 272–275.
- [467] P. A. Wender, G. B. Dreyer, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4445–4450.
- [468] P. A. Wender, R. J. Ternansky, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2625–2628.
- [469] P. A. Wender, S. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5987–5990.
- [470] P. A. Wender, S. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2517–2520.
- [471] P. A. Wender, M. A. deLong, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5429–5432.
- [472] P. A. Wender, T. M. Dore, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8589–8592.
- [473] Übersichten: a) C. Müller, T. Bach, *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 557–564; b) P. Wessig, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2224–2227; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2168–2171; c) T. Bach, B. Grosch in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC, Boca Raton, **2004**, S. 61/1–61/14; d) B. Grosch, T. Bach in *Molecular and Supramolecular Photochemistry, Vol. II* (Hrsg.: Y. Inoue, V. Ramamurthy), Marcel Dekker, New York, **2004**, S. 315–340.
- [474] a) A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, 436, 1139–1140; b) C. Müller, A. Bauer, T. Bach, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6767–6769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6640–6642.
- [475] Keine andere Totalsynthese veranschaulicht diesen Satz vermutlich besser als die legendäre Synthese des Vitamins B₁₂ durch Eschenmoser et al. In einer neuartigen, photochemischen Cycloisomerisierung gelang der Aufbau des Corringerrüsts ausgehend von einem seco-corrinoiden Cadmiumkomplex: a) Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löllinger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 301–306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 343–348; b) A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, 196, 1410–1420.
- [476] Beispiele: a) I. Braun, F. Rudroff, M. D. Mihovilovic, T. Bach, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5667–5670; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5541–5543; b) S. R. Schulz, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4040–4044; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3966–3970; c) F. Frébault, M. Luparia, M. T. Oliveira, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2010**, 5807–5811; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5672–5676.
- [477] Beispiel: M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12886–12887.
- [478] Nach Abschluss der Arbeiten zu diesem Aufsatz sind weitere Naturstoffsynthesen erschienen, die wir mit thematischem Verweis auf den jeweiligen Abschnitt chronologisch auflisten: a) (+)-Deoxypseudopterolid: Z. Yang, Y. Li, G. Pattenden, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6546–6549 (Abschnitt 5); b) (+)-Connatinsin B: D. J.-Y. D. Bon, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7807–7814 (Abschnitt 5); c) (±)-Biyouyanagin B: K. C. Nicolaou, S. Sanchini, T. R. Wu, D. Sarlah, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7678–7682 (Abschnitt 8).