



**Studien zur Synthese von
Furanen und Butenoliden**

von der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades und Titels
eines Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
angenommene Dissertation

von

Barhiem Schickmous

geboren am 28.01.1980 in Amude (Syrien)

April 2015

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Professor Dr. Jens Christoffers von September 2012 bis März 2015 am Institute für Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg angefertigt.

Gutachter: Professor Dr. Jens Christoffers

Zweitgutachter: Professor Dr. Jürgen Martens

Tag der Disputation: 20. April 2015

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jens Christoffers für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit, die sehr interessante Themenstellung, das überaus angenehme Arbeitsklima, sowie die ausnahmslos hilfsbereite Betreuung.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Jürgen Martens bedanken.

Allen derzeitigen Mitgliedern des Arbeitskreises, Florian Behler, Matthias Bender, Leon Buschbeck, Francesco Fabbretti, Lena Freimuth, Irina Geibel, Elisabeth Jaskulska, Birger Ruddigkeit, Marina Soselia, Melanie Wallisch und Dr. Martina Würdemann danke ich für die hilfreiche Zusammenarbeit und die angenehmen Stunden außerhalb des Laboralltags.

Den früheren Mitarbeitern des Arbeitskreises, Dr. Marvin Schulz, Dr. Nina Wache, Verena Böttner und Enno Aeissen danke ich herzlich.

Ein ganz besonderer Dank geht dabei an Dr. Miriam Penning für die vielen Stunden, die wir gemeinsam im Labor verbracht haben.

Mein Dank gilt außerdem der gesamten analytischen Abteilung der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg für die vielen Spektren und Kristallstrukturen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und Freunden u. a. Yousef Shikhmus, Ahmad Mansour, Dr. Tao Sun, Dr. Nicola Alzakhem und Ibrahim Kerro, die mir während meiner Arbeit stets zur Seite gestanden haben.

Meiner Familie

Und Terry

Inhaltsverzeichnis

I.	Short Summery	1
II.	Kurzzusammenfassung	5
1.	Einleitung	9
1.1	Furanstrukturen in der Natur	9
1.2	Synthese von Furanderivaten	10
1.3	Butenolidstrukturen in der Natur	15
1.4	Synthesemethoden für Butenolide	16
1.4.1	Synthese von Butenolidderivaten ausgehend von β,γ -ungesättigten Carbonsäuren	16
1.4.2	Synthese von Butenoliden ausgehend von Phenoxyalkindiolen	17
1.4.3	Synthese von Butenolidderivaten über Ringschluss-Metathese	19
1.5	Methoden zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen	20
1.5.1	Oxidation mit Persäuren (Rubottom-Oxidation)	21
1.5.2	Oxidation mit Dimethyldioxiran (DMD)	23
1.5.3	Oxidation mit molekularem Sauerstoff	23
1.5.4	Oxidation mit Oxon	29
1.6	Cer in der organischen Synthese	30
1.6.1	Oxidative C-C-Verknüpfung	30
1.6.2	Luche-Reduktion	32

1.6.3	Cerchlorid in der Schutzgruppenchemie	34
1.6.4	Synthese von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen	34
1.6.5	Organocer-Reagenzien	35
2.	Zielsetzung	37
2.1	Synthese von Furanen ausgehend von 1,4-Diketonen	37
2.2	Synthese von Butenoliden	38
3.	Durchführung	41
3.1	Eduktsynthese	41
3.1.1	Synthese der β -Dicarbonylverbindungen	41
3.1.2	α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen	45
3.2	Furansynthesen	52
3.2.1	Versuche zur Synthese der 1,4-Diketonen	52
3.2.2	Synthese der Furane 131a–c ausgehend von α -Hydroxy- β -oxoestern und Acetylaceton	55
3.2.3	Versuche zur Synthese der Furane 131d–h ausgehend von heterocyclischen Verbindungen 64e–h	58
3.2.4	Versuche zur Synthese von Furanderivaten 131i–k ausgehend vom Dibenzoylmethan als β -Diketon	62
3.2.5	Einsatz der β -Oxoester 128c–d als 1,3-Dicarbonylvrbindung	64
3.3	Versuche zur Synthese der anellierten sowie spirocyclischen Butenolide	68
3.3.1	Reaktionsoptimierung	68
3.3.2	Einsatz von DMAP als Katalysator für die Knoevenagel-Kondensation	74

4.	Zusammenfassung	79
4.1	α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen	79
4.2	Synthese der vierfach substituierten Furane	79
4.3	Butenolidsynthese	82
5.	Experimenteller Teil	85
5.1	Analytik	85
5.2	Chromatographie und Lösungsmittel	86
5.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AV)	87
5.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit Luft (AV-I)	87
5.3.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit Sauerstoff (AV-II)	87
5.3.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindung mit Oxon (AV-III)	87
5.3.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur LDA-Synthese (AV-IV)	88
5.3.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung der Lactame (AV-V)	88
5.3.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Butenolidderivaten (AV-VI)	88
5.4	Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten	89
5.4.1	Synthese der β -Oxoester und ihre Ausgangsmaterialien	89
	3,3'-Oxydi(propansäurenitril) (150)	89
	3,3'-Oxydipropansäure (152)	89
	3,3'-Oxydipropansäurediethylester (151)	90
	4-Oxopyrrolidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-methylester (142)	90
	1-Benzyl-4-oxopyrrolidin-3-carbonsäuremethylester (146)	91

2-Oxocycloheptanon-1-carbonsäuremethylester (137a)	91
4-Oxotetrahydropyran-3-carbonsäureethylester (153)	92
4-Oxopiperidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-methylester (148)	93
4-Oxotetrahydrothiopyran-3-carbonsäuremethylester (139)	93
5.4.2 Synthese der Benzyl-geschützten Lactame	94
1-Benzyl-2-pyrrolidon (158a)	94
1-Benzyl-2-piperidon (158b)	95
1-Benzylazepan-2-on (158c)	95
5.4.3 Synthese der α -Acetyllactame, -lactone und -cycloalkanone	96
3-Acetyl-1-benzyl-2-pyrrolidon (159a)	96
3-Acetyl-1-benzyl-2-piperidon (159b)	96
3-Acetyl-1-benzylazepan-2-on (159c)	97
2-Acetyl-5-pentanolid (156b)	98
2-Acetylcycloheptanon (154c)	98
5.4.4 Synthese der α -Hydroxyverbindungen	99
1-Hydroxy-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (64a)	99
1-Hydroxy-2-oxocyclohexan-1-carbonsäureethylester (64b)	99
1-Hydroxy-2-oxocyclopentan-1-carbonsäuremethylester (64c)	100
1-Hydroxy-2-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (64d)	100
1-Hydroxy-2-oxocycloheptan-1-carbonsäuremethylester (64e)	101
3-Hydroxy-4-oxopiperidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-methylester (64f)	101
1-Acetyl-3-hydroxy-4-oxopiperidin-3-carbonsäuremethylester (64g)	102

3-Hydroxy-4-oxotetrahydrothiopyran-3-carbonsäuremethylester (64h)	103
3-Hydroxy-4-oxotetrahydropyran-3-carbonsäureethylester (64i)	103
2-Acetyl-2-hydroxycyclopentanon (64j)	104
2-Acetyl-2-hydroxycyclohexanon (64k)	105
2-Acetyl-2-hydroxycycloheptanon (64l)	105
2-Acetyl-2-hydroxy-4-butanolid (64m)	106
2-Acetyl-2-hydroxy-5-pentanolid (64n)	106
2-Acetyl-2-hydroxy-6-hexanolid (64o)	107
3-Acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-2-pyrrolidon (64p)	107
3-Acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-2-piperidon (64q)	108
3-Acetyl-1-benzyl-3-hydroxyazepan-2-on (64r)	108
5.4.5 Synthese der tetrasubstituierten Furane	109
3-Acetyl-3a-hydroxy-2-methyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]-furan-6a-carbonsäureethylester (161a)	109
3-Acetyl-2-methyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]furan (131a)	110
3-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>b</i>]furan (131b)	111
3-Acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4 <i>H</i> -cyclohepta[<i>b</i>]furan (131c)	112
3-Benzoyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]furan (131h)	113
3-Benzoyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>b</i>]furan (131i)	114
3-Benzoyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4 <i>H</i> -cyclohepta[<i>b</i>]furan (131j)	115

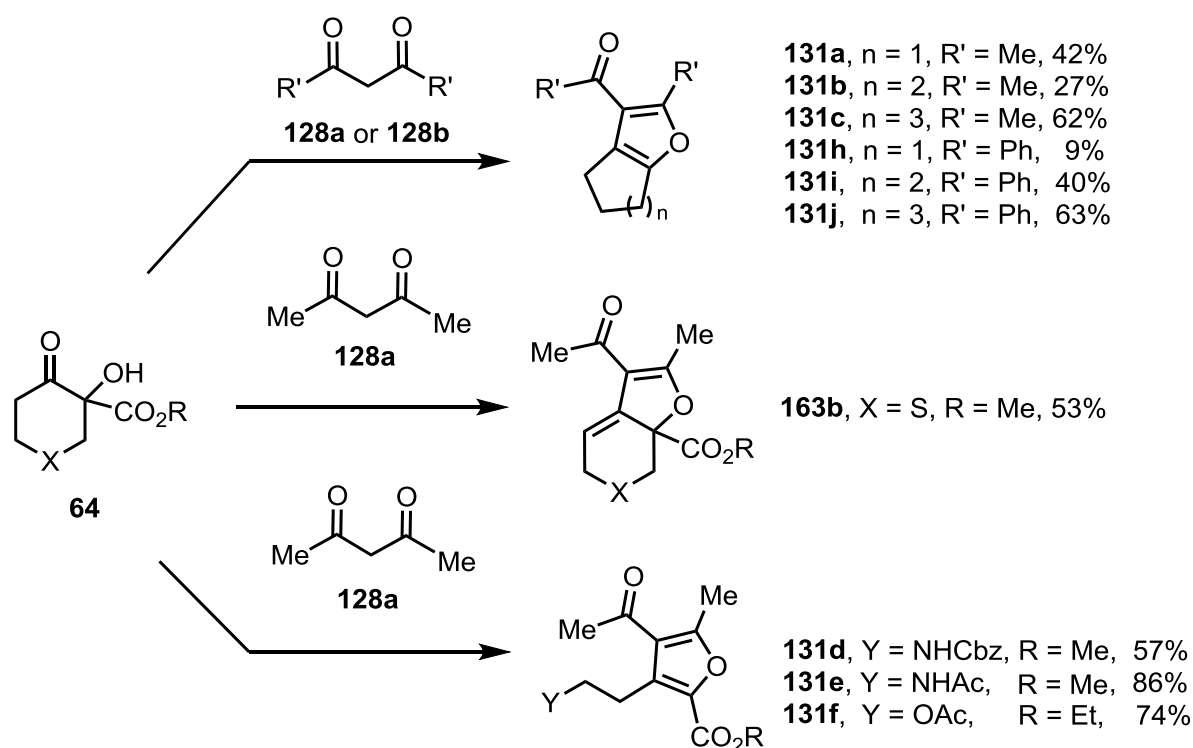
3-Acetyl-2-methyl-7,7a-dihydro-5 <i>H</i> -thiopyrano[3,4- <i>b</i>]furan-7a-carbonsäuremethylester (163b)	116
4-Acetyl-3-[2-(benzyloxycarbonylamino)ethyl]-5-methylfuran-2-carbonsäuremethylester (131d)	117
3-(2-Acetamidoethyl)-4-acetyl-5-methylfuran-2-carbonsäuremethylester (131e)	118
(2-Acetoxyethyl)-4-acetyl-3-5-methylfuran-2-carbonsäureethylester (131f)	119
Synthese der Verbindungen 131l , 163c und 133a	119
2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4 <i>H</i> -cyclohepta[<i>b</i>]furan-3-carbonsäureisopropylester (131l)	120
2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-8a <i>H</i> -cyclohepta[<i>b</i>]furan-3,8-dicarbonsäure-3-isopropylester-8a-methylester (163c)	120
3-Acetyl-2-oxo-4,5,6,7,8,8a-hexahydrocyclohepta[<i>b</i>]furan-8-carbonsäuremethylester (133a)	121
5.4.6 Synthese der anellierten und spirocyclischen Butenolide	122
2-Oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-3,7a-dicarbonsäure-7a-ethylester-3-methylester (133c)	122
2-Oxo-2,4,5,6,7,8-hexahydro-8a <i>H</i> -cyclohepta[<i>b</i>]furan-3,8a-dicarbonsäuredimethylester (134d)	123
6-Acetyl-2-oxo-4,5,6,7-tetrahydrofuro[2,3- <i>c</i>]pyridin-3,7a-dicarbonsäuredimethylester (133e)	124
2-Oxo-4,5-dihydro-2 <i>H</i> -thiopyrano[3,4- <i>b</i>]furan-3,7-dicarbonsäuredimethylester (133f)	125
2-Oxo-4,5-dihydro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i>]pyran-3,7a-dicarbonsäure-7a-ethylester-2-methylester (133g)	126
7a-Acetyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-3-carbonsäuremethylester (133i)	127

4-Methyl-2,6-dioxo-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134c)	128
4-Methyl-2,6-dioxo-1,7-dioxaspiro[4.4]non-3-en-3-carbonsäuremethylester (134d)	129
4-Methyl-2,6-dioxo-1,7-dioxaspiro[4.5]dec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134e)	129
4-Methyl-2,6-dioxo-1,7-dioxaspiro[4.6]undec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134f)	130
7-Benzyl-4-methyl-2,6-dioxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-3-en-3-carbonsäuremethylester (134g)	131
7-Benzyl-4-methyl-2,6-dioxo-1-oxa-7-azaspiro[4.5]dec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134h)	132
7-Benzyl-4-methyl-2,6-dioxo-1-oxa-7-azaspiro[4.6]undec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134i)	133
6. Daten zu den Kristallstrukturanalysen	135
6.1 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 161a	135
6.2 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 131e	136
6.3 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 133f	137
6.4 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 133i	140
6.5 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 134c	141
6.6 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 134f	142
6.7 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 143i	145
7. Abkürzungsverzeichnis	149
8. Literaturverzeichnis	151

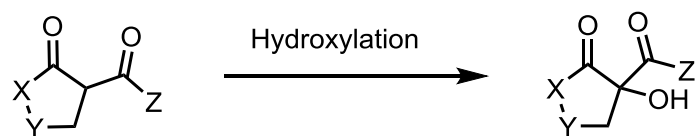
9.	Liste der dargestellten Verbindungen	157
10.	Veröffentlichungen	159

Short Summary

Main topic of the first part of this thesis was to develop a cerium-catalyzed synthesis of tetrasubstituted furan-derivatives **131**. This goal could be achieved through the condensation of a α -hydroxy- β -oxo ester **64** with a β -diketone **128** using Ce(III)-chloride as catalyst. Different ring's sizes of alicyclic α -hydroxy- β -oxo esters **64c–e** were treated with acetylacetone (**128a**) to furnish the title compounds in three steps as a domino reaction. First, the reaction produced dihydrofuran esters using the Lewis-acid Ce(III)-chloride as catalyst. The formed ester could secondly be saponified with KOH to the corresponding carboxylic acids which finally and in the third step were decarboxylated and the water eliminated using hydrochloric acid and high temperatures. In contrast, the conversion of α -hydroxy- β -oxo esters with dibenzoylmethane (**128b**) ran in one step to expected furans **131h–j** as a domino reaction i. e. neither saponification nor acidification were necessary. Furthermore, a treatment of heterocyclic α -hydroxy- β -oxo esters **64f–i** with acetyl acetone (**128a**) gave furan derivatives **131d–f** under ring-opening of the substrate (Scheme I).



Scheme I: Synthesis of tetrasubstituted furan derivatives using $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$.



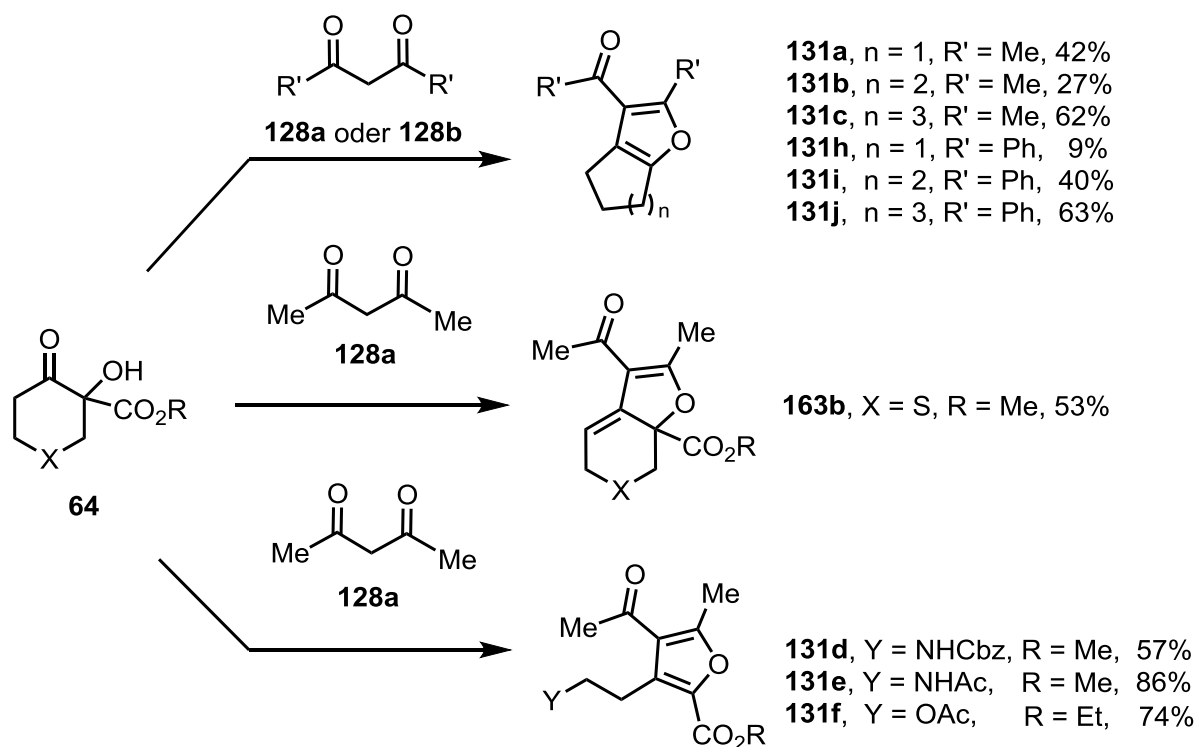
X = CH₂, **64f**, Y = CH₂NCbz, Z = OMe, 33%
64g, Y = CH₂NAc, Z = OMe, 62%
64h, Y = CH₂S, Z = OMe, 31%
64i, Y = CH₂O, Z = OEt, 50%

Y = CH₂, **64n**, X = OCH₂, Z = Me, 53%
64o, X = (CH₂)₃, Z = Me, 83%
64r, X = N(Bn)(CH₂)₂, Z = Me, 81%

Scheme III: α -Hydroxylation of β -dicarbonyl compounds.

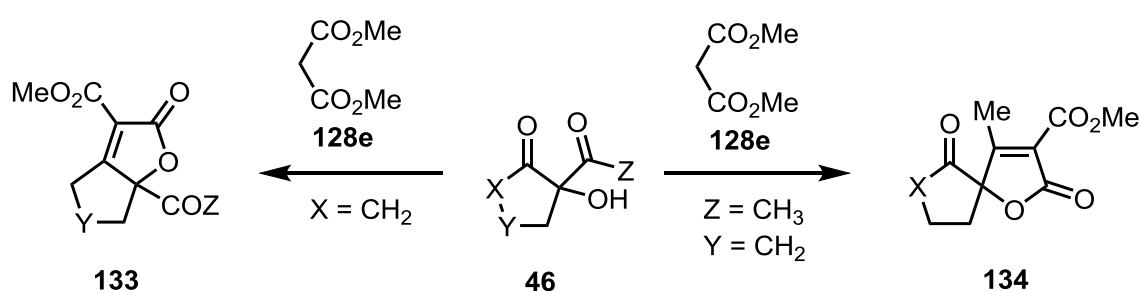
Kurzzusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde eine Cer-katalysierte Synthese der tetrasubstituierten Furanderivate **131** entwickelt. Diese erfolgte über eine Kondensation von α -Hydroxy- β -oxoestern **64** mit den β -Diketonen **128** in Anwesenheit von Cer(III)-chlorid als Katalysator. Verschiedene Ringgrößen der alicyclischen α -Hydroxy- β -oxoester **64c–e** wurden mit Acetylaceton (**128a**) zu den gewünschten Produkten **131a–c** über drei Schritte in einer Dominoreaktion umgesetzt. Im ersten Schritt erfolgte mit Hilfe der Lewis-Säure $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ die Reaktion zum Dihydrofurancarbonsäureester. Dieser wurde im zweiten Schritt mit KOH zur entsprechenden Säure verseift und anschließend im dritten Schritt mit Salzsäure bei hoher Temperatur decarboxyliert und das Wasser eliminiert. Im Gegensatz dazu erfolgte der Umsatz von α -Hydroxy- β -oxoestern **64c–e** mit Dibenzoylmethan (**128b**) zu den entsprechenden Furanen **131h–j** in einem Schritt. Weder Verseifung noch Decarboxylierung waren in diesem Fall nötig. Weiterhin wurde bei den Umsetzungen von heterocyclischen α -Hydroxy- β -oxoestern mit Acetylaceton (**128a**) zwar das Furan gebildet, aber eine Ringöffnung des Eduktes war ebenfalls zu beobachten **131d–f** (Schema I).



Schema I: Die Synthese der tetrasubstituierten Furanderivate über Cer-Katalyse.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde eine Studie zur Synthese der Butenolidderivate **133** und **134** durchgeführt. Hier wurden die optimalen Bedingungen für die Knoevenagel-Kondensation gesucht. Diese Synthese wurde durch eine cyclische Kondensation zwischen α -Hydroxy- β -dicarbonylverbindungen **64** mit Dimethylmalonat (**128e**) in Anwesenheit von DMAP als Katalysator erreicht. Neben alicyclischen und heterocyclischen α -Hydroxy- β -oxoestern wurden auch α -Hydroxy- β -acetyllactone und -lactame **64m-r** eingesetzt. Die Strukturen der Butenolide wurden je nach Konstitution des Edukts als Anellierte- **133** oder Spiroprodukte **134** gebildet (Schema II).

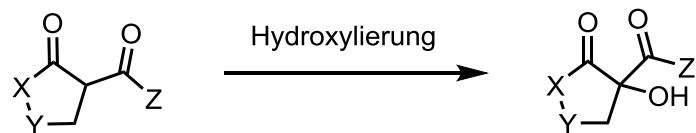


133c, Y = $(\text{CH}_2)_2$, Z = OEt, 89%
133d, Y = $(\text{CH}_2)_3$, Z = OMe, 67%
133e, Y = CH_2NAc , Z = OMe, 33%
133f, Y = CH_2S , Z = OMe, 61%
133g, Y = CH_2O , Z = OEt, 74%
133h, Y = $(\text{CH}_2)_2$, Z = Me, 63%

134c, X = $(\text{CH}_2)_3$, 59%
134d, X = O, 62%
134e, X = OCH_2 , 32%
134f, X = $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 55%
134g, X = N(Bn), 89%
134h, X = N(Bn) $(\text{CH}_2)_2$, 77%
134i, X = N(Bn) $(\text{CH}_2)_2$, 80%

Schema II: Synthese der anellierte- sowie Spirobutenolidderivate aus α -Hydroxy- β -dicarbonylverbindungen **64** und Dimethylmalonat (**128e**).

Die α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen wurde ebenfalls in dieser Arbeit durchgeführt, da daraus resultierende Produkte als Ausgangsmaterialien für die Synthese von Furanen **131** und Butenoliden **133** und **134** eingesetzt wurden. Neben den bekannten α -Hydroxyderivaten wurden auch neue Produkte hergestellt, wobei verschiedene Hydroxylierungsmethoden, u.a. die von *Christoffers et al.* entwickelte Cer-katalysierte Methode angewandt wurden (Schema III).



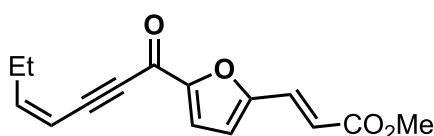
X = CH ₂ , 64f , Y = CH ₂ NCbz, Z = OMe, 33%
64g , Y = CH ₂ NAc, Z = OMe, 62%
64h , Y = CH ₂ S, Z = OMe, 31%
64i , Y = CH ₂ O, Z = OEt, 50%
Y = CH ₂ , 64n , X = OCH ₂ , Z = Me, 53%
64o , X = (CH ₂) ₃ , Z = Me, 83%
64r , X = N(Bn)(CH ₂) ₂ , Z = Me, 81%

Schema III: Synthese der α -Hydroxy- β -dicarbonylverbindungen **64**.

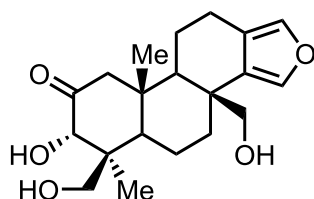
1. Einleitung

1.1 Furanstrukturen in der Natur

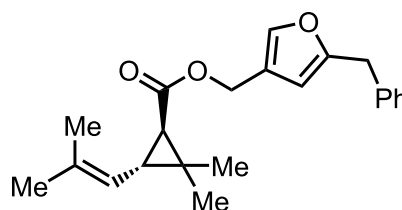
In den letzten 100 Jahren wurden zahlreiche Naturstoffe aus verschiedenen Quellen (Pflanzen, Pilzen, Tieren usw.) isoliert und ihre Strukturen mit modernen analytischen Methoden aufgeklärt. Manche davon weisen eine hohe biologische Aktivität auf und werden in der Industrie synthetisiert und als Wirkstoffe (Arzneimittel) eingesetzt. Naturstoffe enthalten häufig cyclische Einheiten, u. a. heterocyclische (N, O, S) Strukturen. Furan als eine O-haltige cyclische Verbindung kommt sowohl bei mehreren Naturstoffen als auch bei synthetischen Wirkstoffen vor (Abb. 1).^[1]



1, Wyerone



2, Spongiatriol



3, Bioresmethrin

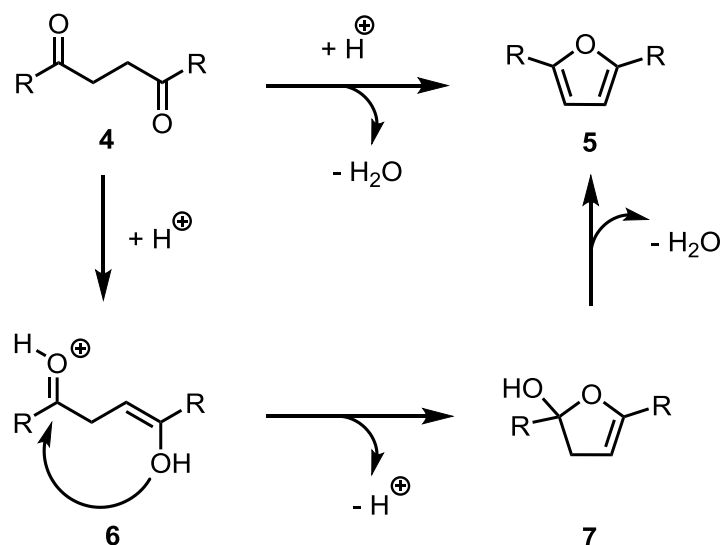
Abbildung 1: Beispiele für Wirkstoffe, die einen Furanring enthalten.

Wyerone **1** konnte aus der Ackerbohne (*Vicia Fabe*) 1968 isoliert und vollständig charakterisiert werden und hat eine *antimykotische* Wirkung (Antipilzmittel).^[2] Spongiatriol **2**, ein polycyclisches Molekül mit einem Furanring, wurde 1970 aus Meeresschwämmen isoliert und hat eine starke hemmende Wirkung auf Transkriptionsfaktor (NFκB) in Zellen. Diese Wirkung spielt eine wichtige Rolle bei

der Behandlung von Pankreastumoren.^[3] Von *M. Elliott et al.* wurde 1960 das synthetische Furanderivat Bioresmethrin **3** entwickelt, welches als Wirkstoff zum Pflanzenschutz verwendet wird.^[4]

1.2 Synthese von Furanderivaten

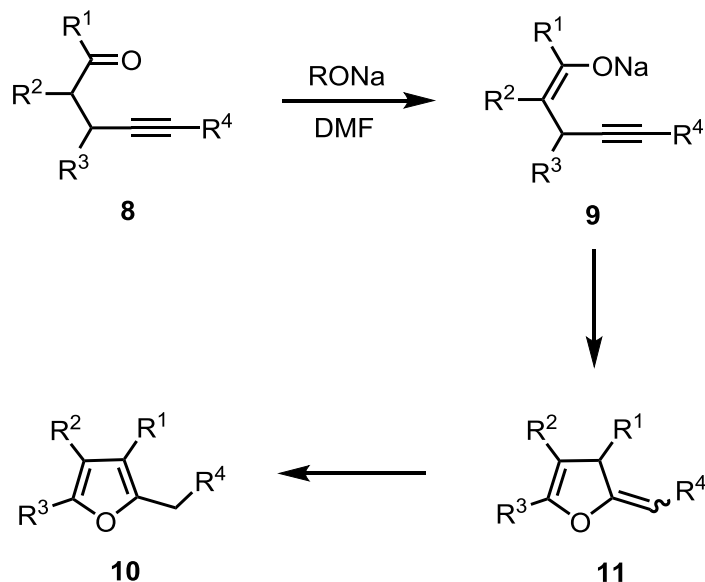
Die Synthese von Furanderivaten wurde in zahlreichen Literaturstellen beschrieben und im Folgenden werden einige davon vorgestellt. Die Cyclisierung einer 1,4-Dicarbonylverbindung **4** unter sauren Bedingungen zu Furanderivat **5** gilt eine sehr bekannte Methode zur Furan-Synthese (nach Paal-Knorr). Das Diketon **4** wird unter sauren Bedingungen aktiviert, so dass ein Enol sowie eine protonierte Carbonylgruppe vorliegen (Schema 1). Dieses begünstigt eine intramolekulare Cyclisierung, was zum Ringderivat **7** führt. Anschließend wird es durch Wasser-Eliminierung aromatisiert und das Furan **5** als Produkt gebildet.^[5]



Schema 1: Paal-Knorr-Reaktion zur Synthese von Furan **5**.

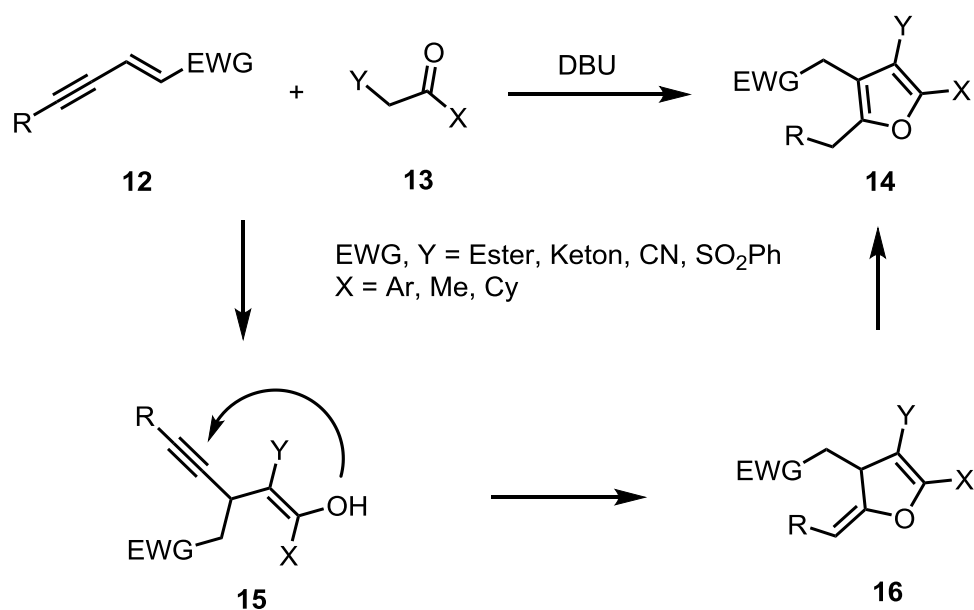
Eine Herstellung des substituierten Furanderivates **10** konnte über eine intramolekulare Cyclisierung von Alkinylenolat **9** erfolgen. Alkinylketon **8** wird in DMF von einer Base (RONa) in α -Position der Carbonyl-Gruppe deprotoniert und das hergestellte Enolat **9** greift dann intramolekular *exo* an der Dreifachbindung an,

welches zu einem O-cyclischen Intermediat **11** führt. Das wird dann vermutlich durch Aromatizität in Furan **10** isomerisiert (Schema 2).^[6]



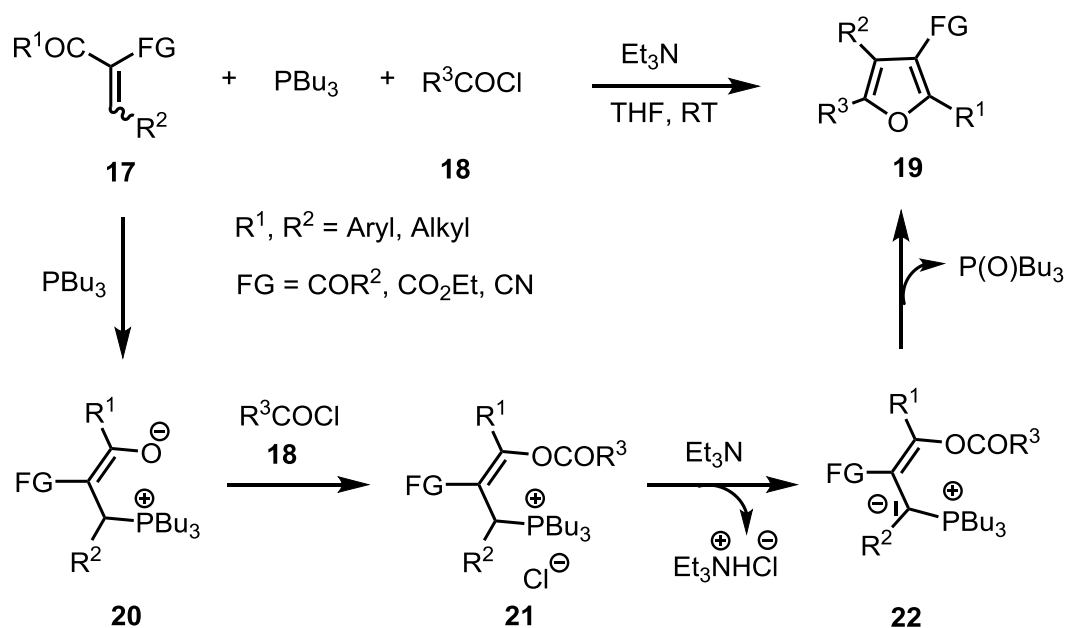
Schema 2: Synthese von Furanderivaten **10** ausgehend von Alkynylketonen **8**.

Die Synthese zu den tetrasubstituierten Furanen **14** erfolgte von *Reddy* durch die Reaktion von α -CH-aciden Carbonylverbindungen **13** mit Enin-Michael-Akzeptoren **12** in Anwesenheit von DBU als Base. Die Reaktion verläuft über zwei Schritte. Im ersten Schritt addiert die deprotonierte Carbonylverbindung an den Michael-Akzeptor **12**, und das hergestellte Enol **15** reagiert im zweitem Schritt in einer intramolekularen *exo*-Cyclisierung zur Verbindung **16**, die zum Furan **14** isomerisiert. Diese Reaktion verläuft als Tandemreaktion (Schema 3).^[7]



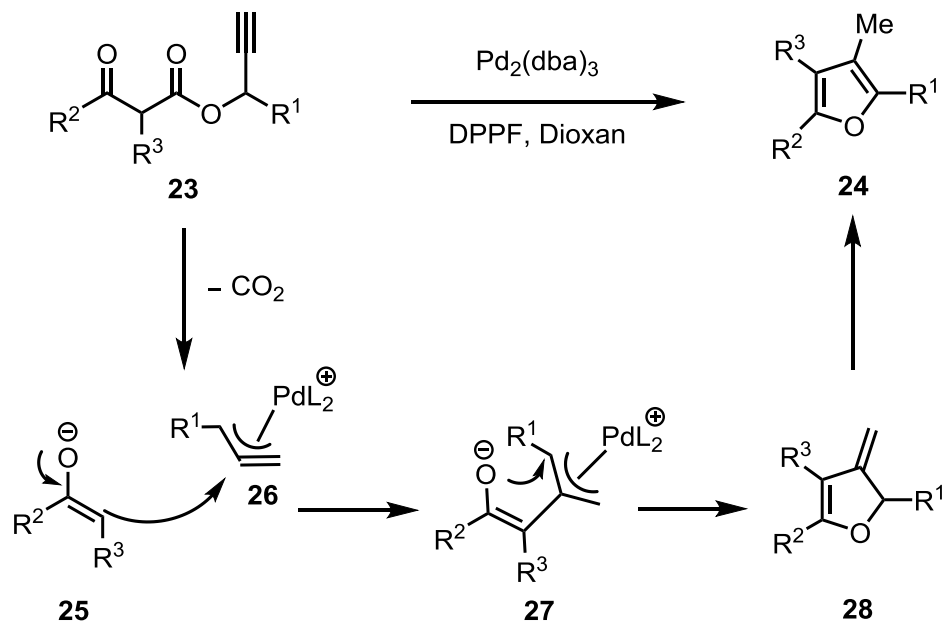
Schema 3: Tandemreaktion zum tetrasubstituierten Furan **14**.

Eine weitere Methode zur Herstellung von tetrasubstituierten Furanen wurde von *Lin et al.* entwickelt. Diese Synthese erfolgt über eine Wittig-Reaktion. Dabei führt die Reaktion von Michael-Akzeptor **17** mit Tributylphosphan, Carbonsäurechlorid **18** und Triethylamin als Base in THF bei Raumtemperatur zum Furanderivat **19**. Wie das Schema 5 zeigt, addiert Tributylphosphan zunächst an den Michael-Akzeptor, welches zum Enolat **20** führt. Nun kann dieses Alkoholat das Carbonsäurechlorid **18** nucleophil angreifen. Die hergestellte Zwischenstufe **21** wurde mittels Et₃N zum Phosphorylid **22** deprotoniert, welches via Wittig-Reaktion (intramolekulare Variante) zum Endprodukt **19** und Tributylphosphanoxid reagiert (Schema 4).^[8]



Schema 4: Synthese des tetrasubstituierten Furans **19** über Wittig-Reaktion.

Shishido et al. publizierten 2012 eine neue Route zur Synthese des Furans **24** ausgehend von β -Oxocarbonsäurepropargylester **23** mit Pd als Katalysator. Diese Methode ist eine modifizierte Reaktion der Pd-decarboxylierenden Allylierung eines β -Oxoesters. Der Propargylester **23** wird beim Umsatz mit einem Pd-Katalysator zum π -Propargylpalladium Komplex **26** und dem Enolat **25** zersetzt und CO_2 freigesetzt. Das Enolat **25** greift nucleophil den Pd-Komplex **26** an und das Intermediat **27** wird hergestellt, welches zum Furanderivat **28** cyclisiert und anschließend zum tetrasubstituierten Furan **24** isomerisiert (Schema 5).^[9]



Schema 5: Synthese von 3-Methylfuranderivat **24** über Pd-katalysierte Cyclisierung von β -Oxocarbonsäurepropargylester **23**.

1.3 Butenolidstrukturen in der Natur

Butenolid, auch als *5H-Furan-2-on* bekannt, ist ein α,β -ungesättigtes γ -Lacton, dessen Struktur sich in verschiedenen Naturstoffen wiederfindet (Abb. 2). Das Alkaloid Cerpegin **29** wurde 1990 aus Leuchterblumen (*Ceropegia juncea*) isoliert. In Indien wurden diese Blumen als Heilmittel verwendet, da Sie eine entzündungshemmende, schmerzstillende und geschwürhemmende Aktivität aufweisen.^[10] Karrikin-1 **30**, ein anelliertes Butenolidderivat, wurde neben anderen Butenolidderivaten im Rauch von brennenden Pflanzen entdeckt. Diese Verbindung **30** spielt eine wichtige Rolle bei der Keimung von verschiedenen Pflanzenarten in Australien, Nordamerika und Südafrika.^[11] Strigol **31** und Carlacton **32** sind auch Beispiele für Butenolidderivate in der Natur, die wichtige Funktionen als Zellsignale und bei der Genregulation sowie bei der Steuerung des Wachstums von Pflanzen übernehmen.^[12]

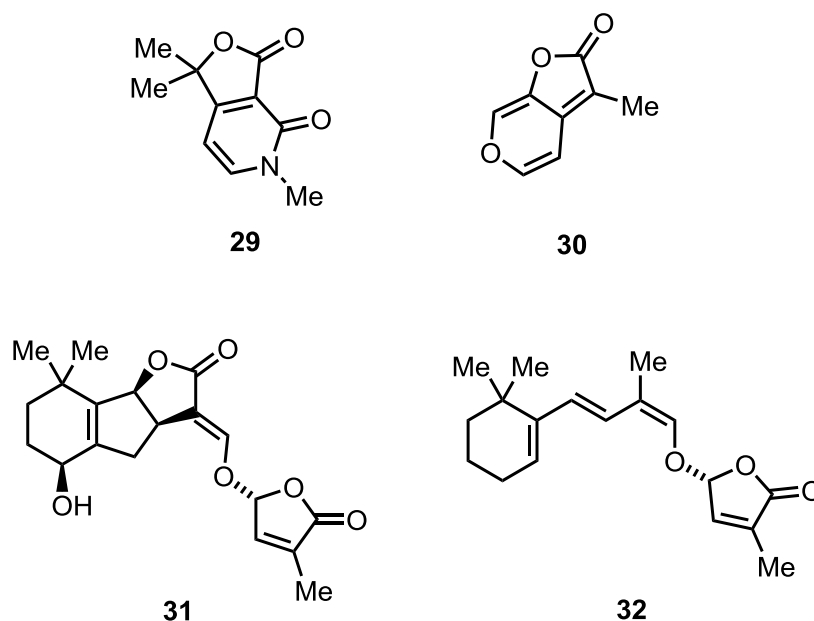
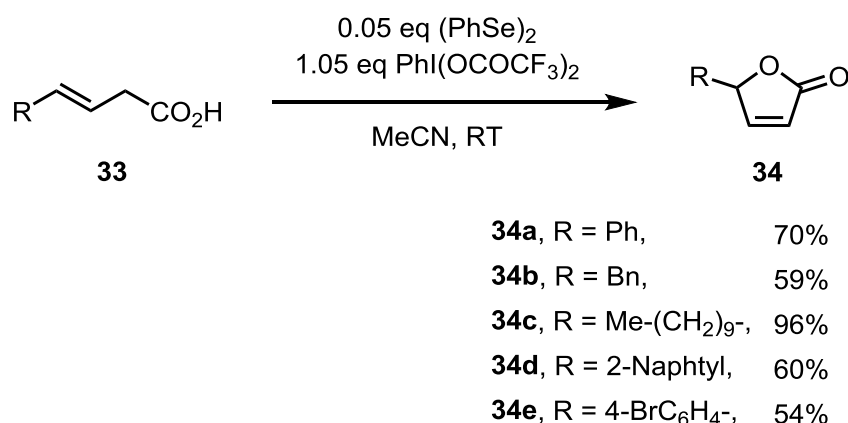


Abbildung 2: Beispiele für Butenolidderivate in Naturstoffen.

1.4 Synthesemethoden für Butenolide

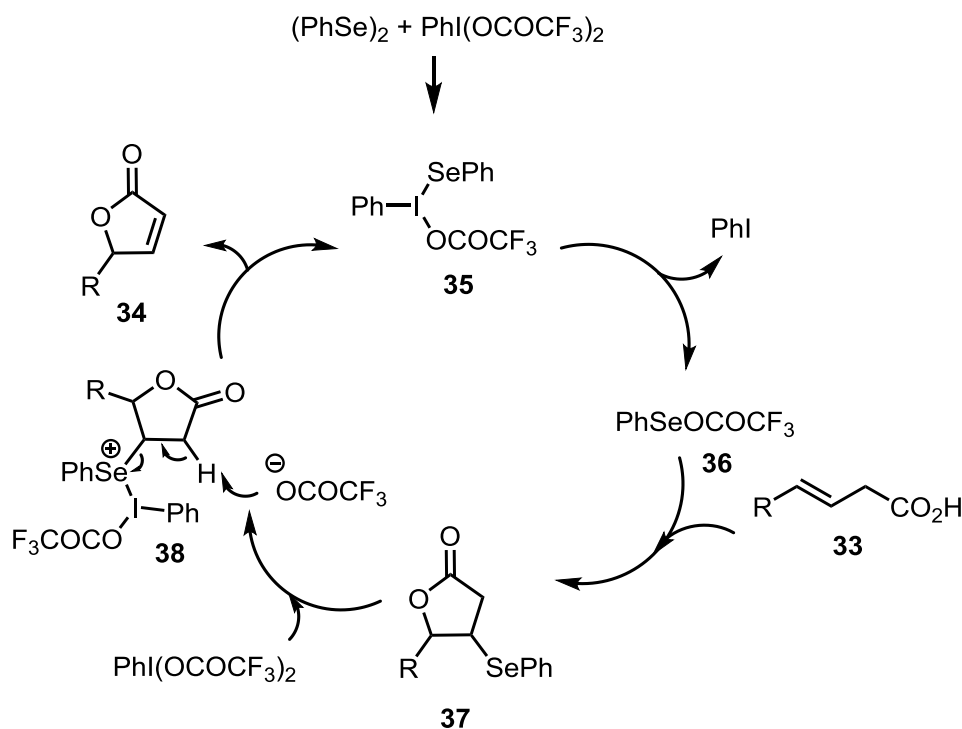
1.4.1 Synthese von Butenolidderivaten ausgehend von β,γ -ungesättigten Carbonsäuren

Ein katalytisches Verfahren zur Synthese von 5-substituierten Butenoliden wurde von *Wirth et al.* entdeckt. Ausgehend von einer (*E*)-konfigurierten β,γ -ungesättigten Carbonsäure **33** wurden in Anwesenheit von Diphenyldiselenid als Katalysator und [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol als Oxidationsmittel zahlreiche Butenolidderivate **34** hergestellt. In Schema 6 sind die Reaktionsbedingungen sowie einige Beispiele gezeigt. Auf diese Weise konnten die Butenolide **34** in moderaten (54% für **34e**) bis ausgezeichneten Ausbeuten (96% für **34c**) erhalten werden.^[13]



Schema 6: Synthese von Butenolidderivaten ausgehend von β,γ -Alkenyl-carbonsäuren.

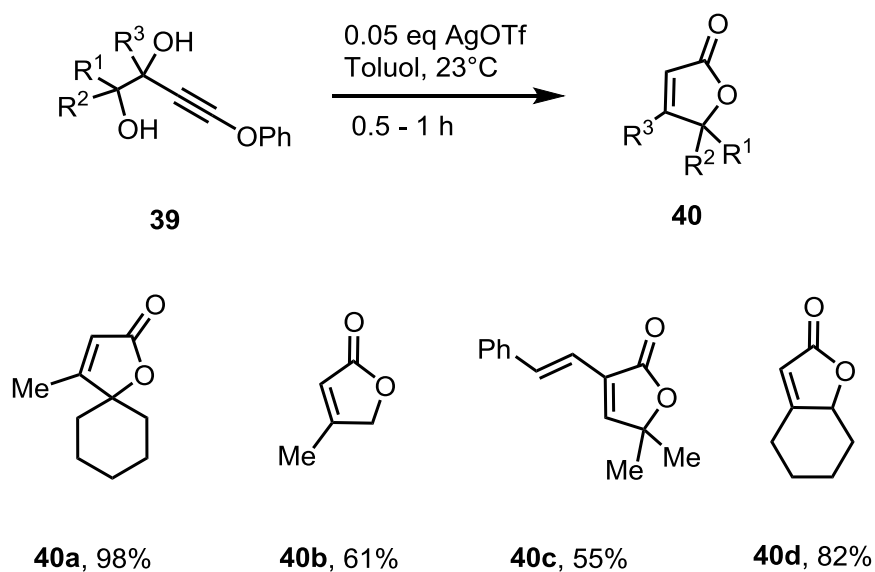
Der Mechanismus dieser Reaktion wurde mittels ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR-Spektroskopie untersucht. Das [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol oxidiert den Katalysator Diphenyldiselenid zum Seleniodidkomplex **35**, welches durch Eliminierung von Iodbenzol zum aktiven Selen-Elektrophil **36** führt. Dieses addiert an die Doppelbindung der β,γ -ungesättigten Carbonsäure **33**, welche eine intramolekulare Cyclisierung zum Lacton **37** durch einen Angriff der Carbonsäure in γ -Position eingeht. Wiederum oxidiert das [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol die Selen-Spezies zum Komplex **38**, welcher zum Produkt **34** und Seleniodidkomplex **35** zerfällt (Schema 7).^[13]



Schema 7: Postulierter Mechanismus der Lactonisierung von Allylcarbonsäuren mit Diphenyldiselenid.

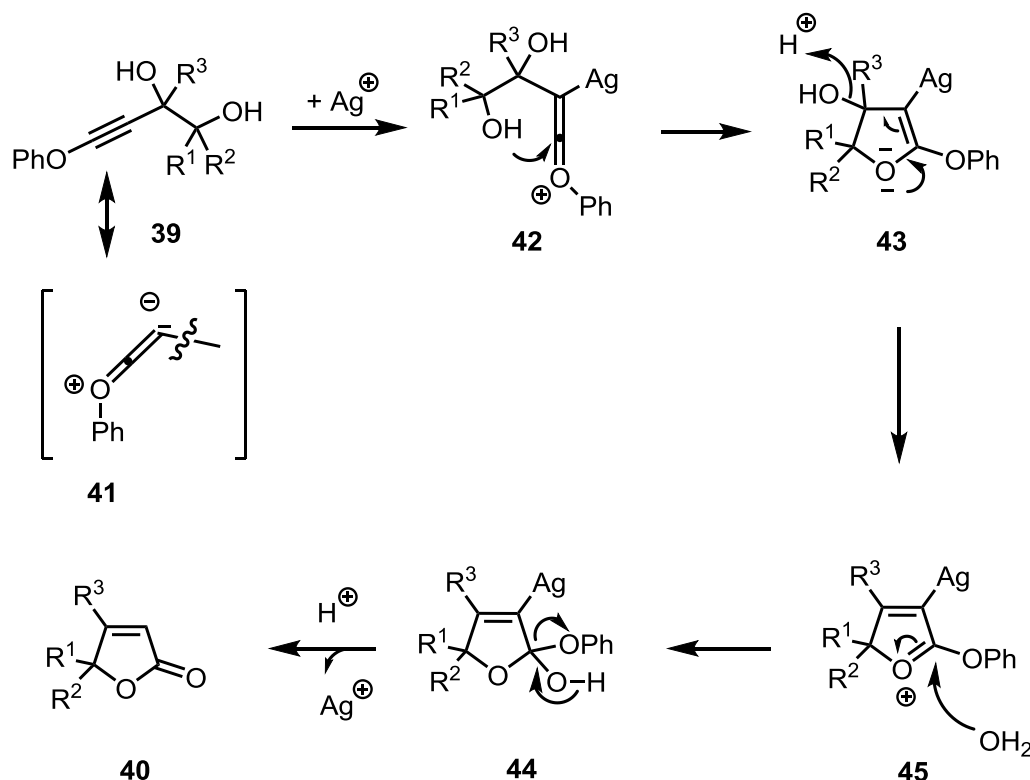
1.4.2 Synthese von Butenoliden ausgehend von Phenoxyalkindiolen

Mehrfach substituierte Butenolide konnten durch die Ag-katalysierte Cyclisierung von Phenoxyalkindiol **39** hergestellt werden. Die Reaktion erzeugte unter milden Bedingungen, in kurzer Reaktionszeit und mit katalytischen Menge AgOTf aliphatische, Spiro- und anellierte Lactone **40** mit Ausbeuten bis zu 98%. In Schema 8 sind die Reaktionsgleichung und Beispiele der synthetisierten Butenolide **40a-d** gezeigt.^[14]



Schema 8: Synthese von Butenoliden **40** ausgehend von Phenoxyalkindiol **39**.

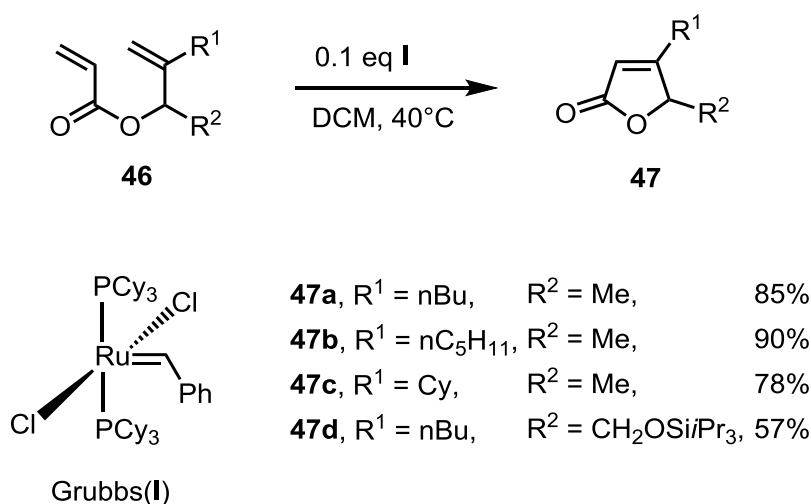
Als Mechanismus dieser Reaktion wurde angenommen, dass das Propargyldiol **39** zur Allenform **41** isomierisiert und an Ag(I) addiert wird. Das Allenderivat **41** ist als Elektrophil durch Ag[⊕] so aktiviert, dass die terminale Hydroxygruppe intramolekular das zentrale C-Atom des Allens **42** angreift. Wasser wird aus der Verbindung **43** eliminiert und anschließend an das resultierende Oxoniumion **45** addiert. Das instabile Halbacetale **44** wird unter Abspaltung von Phenol und Silber zum Butenolid **40** umgewandelt (Schema 9).^[14]



Schema 9: Postulierter Mechanismus zur Silber-katalysierten Synthese von Butenoliden **40**.

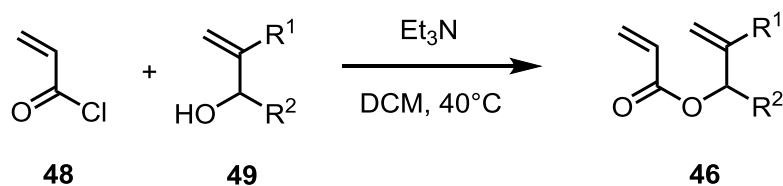
1.4.3 Synthese von Butenolidderivaten über Ringschluss-Metathese.

Die Ringschluss-Metathese (RCM) ist in der organischen Synthese eine bekannte Methode zur Darstellung von cyclischen Verbindungen.^[15] *Bassetti et al.* veröffentlichten 2005 eine einfache Methode zur Butenolid-Synthese. Der Allylacrylsäureester **46** wurde in Anwesenheit vom Grubbs-Katalysator in DCM und bei niedriger Temperatur zum Butenoliddesivat **47** cyclisiert. Im Schema 10 sind die Beispiele dargestellt, die alkylierte Produkte in bis zu 90% Ausbeute lieferten. Weiterhin erfolgte mit dieser Methode auch die Synthese vom Triisopropylsilylether **47d**, einer Vorstufe für das wichtige 5-Hydroxymethylbutenolid in der Synthese von Naturstoffen,^[16] mit moderater Ausbeute (57%).^[17]



Schema 10: Ringschluss-Metathese zur Synthese von Butenoliden **47**.

Die Herstellung der Ausgangstoffe **46** für die RCM erfolgte über eine Veresterung von Allylalkoholen **49** mit Acrylsäurechlorid **48** und Triethylamin als Base (Schema 11).



Schema 11: Synthese von Allylacrylsäureestern **46**.

1.5 Methoden zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen

Verschiedene Methoden zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen wurden schon entwickelt, da diese Struktureinheit (α -Hydroxy- β -dicarbonylderivat) sich in vielen Natur- und Wirkstoffen befindet. Abbildung 3 zeigt isolierte Naturstoffe: *Hamigeran A* **50**, *Kjellmanianon* **51** und *Doxycyclin* **52**, die diese Struktureinheit enthalten.^[18]

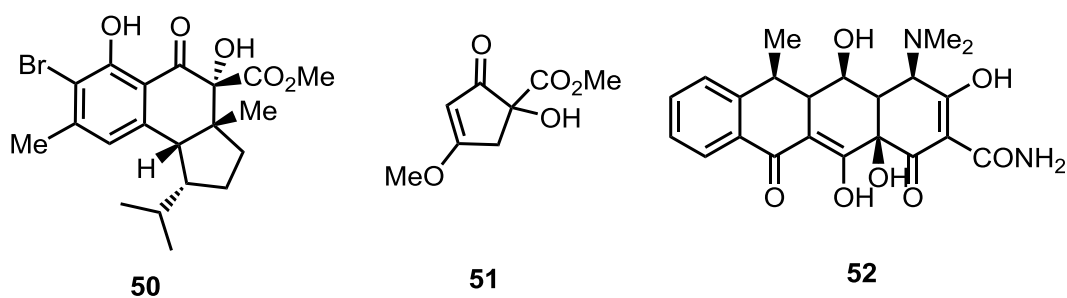


Abbildung 3: Natur- und Wirkstoffe mit α -Hydroxy- β -dicarbonylstruktureinheiten.

Darüber hinaus spielt diese Struktureinheit auch eine wichtige Rolle als Schlüsselintermediat in der Synthese anderer Strukturen. Beispielweise erfolgt die Synthese der Alkaloide 11-*Demethoxyvindolin* **53** und *Vindolin* **54** über ein α -Hydroxy- β -dicarbonylintermediat (Abb. 4).^[19] Zunächst werden einige Verfahren zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen vorgestellt.

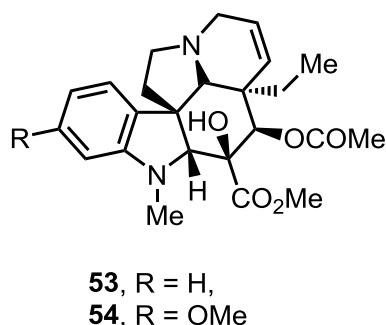


Abbildung 4: Strukturen der Alkaloide 11-*Demethoxyvindolin* **53** und *Vindolin* **54**.

1.5.1 Oxidation mit Persäuren (Rubottom-Oxidation)

Die α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit Persäure zu den entsprechenden α -Hydroxyverbindungen ist schon seit 1958 bekannt. Auf diese Weise konnte α -Hydroxyketon **56** in einer Ausbeute von 32% durch die Reaktion von β -Diketon **55** mit Monoperphthalsäure isoliert werden.^[18,20] Ein Screening dieser Methode mit anderen β -Dicarbonylverbindungen führte nicht zu α -hydroxylierten Produkten, sondern zu einer Mischung aus vielen Verbindungen. Im Fall eines Sechsring- β -Oxoesterderivates war die Oxidation mit *m*CPBA erfolgreich und so konnten die folgenden α -Hydroxyderivate **57** (98%),^[21] **58** (70%)^[22] und **59** (75%)^[23] gewonnen werden (Abb. 5).

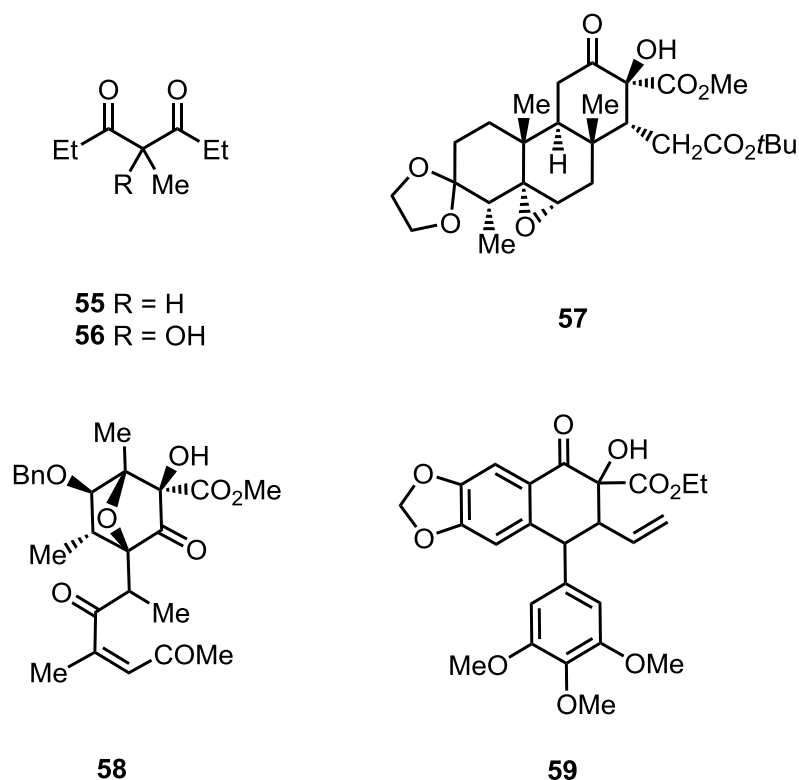
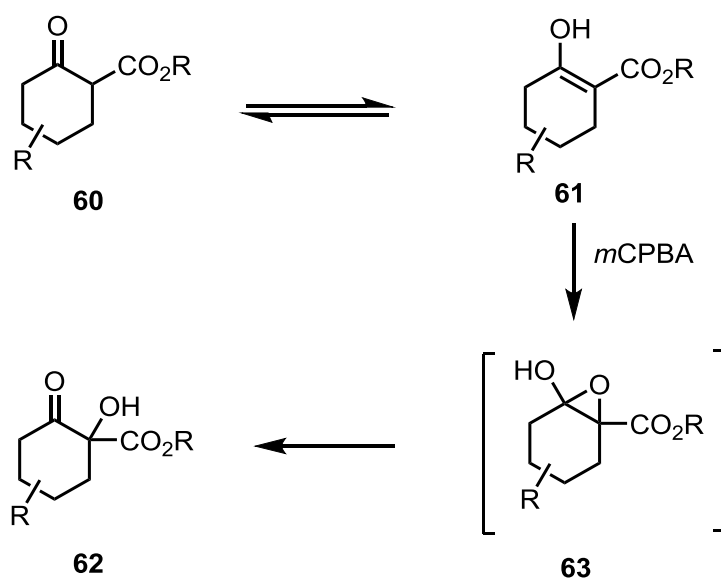


Abbildung 5: Über Persäure-Oxidation hergestellte α -Hydroxy- β -Dicarbonylverbindungen.

Für den Mechanismus der α -Hydroxylierung mit Persäure wurde angenommen, dass die β -Dicarbonylverbindung **60** zur Enolform **61** tautomerisiert und dann mit Persäure zum Epoxid **63** als Zwischenstufe reagiert, welches sich anschließend zum α -Hydroxyprodukt **62** umlagert (Schema 12).^[18]



Schema 12: Vorgeschlagener Mechanismus der α -Hydroxylierung mit Persäure.

1.5.2 Oxidation mit Dimethyldioxiran (DMD)

Dimethyldioxiran (DMD) steht wegen seiner hohen Aktivität bzw. Instabilität kommerziell nicht zur Verfügung. Allerdings kann es aus Aceton und Wasserstoffperoxid hergestellt und anschließend direkt umgesetzt werden (in situ). Für die α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen mit DMD war die Reaktion hinsichtlich auf die Ausbeute von DMD sehr gut. Abbildung 6 zeigt Beispiele für die α -Hydroxylierung mit DMD, welche sehr gute Ausbeuten (ca. 100%) lieferte, allerdings waren die Reaktionszeiten für diese Umwandlung sehr lang (3 d).^[18]

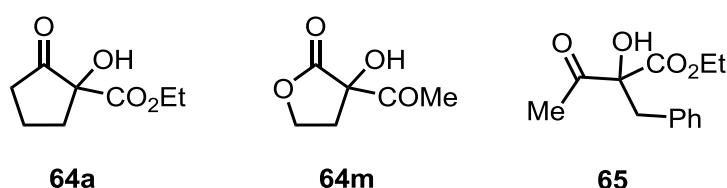


Abbildung 6: Beispiele für mit DMD α -hydroxylierte β -Dicarbonylderivate.

1.5.3 Oxidation mit molekularem Sauerstoff

Chlorophylle sind Chelat-Komplexe, kommen in Pflanzen vor und verursachen ihre grüne Farbe. Chlorophylle sind im Stande in Ethanollösung mittels Luft (Sauerstoff) ohne Zugabe von Additiven zu oxidieren. Als Allomerisation wird diese Art von Oxidationsverfahren bezeichnet und zwei Derivate von Chlorophyllen **66c** und **66d** wurden als Oxidationsprodukte identifiziert (Abb. 7).^[18]

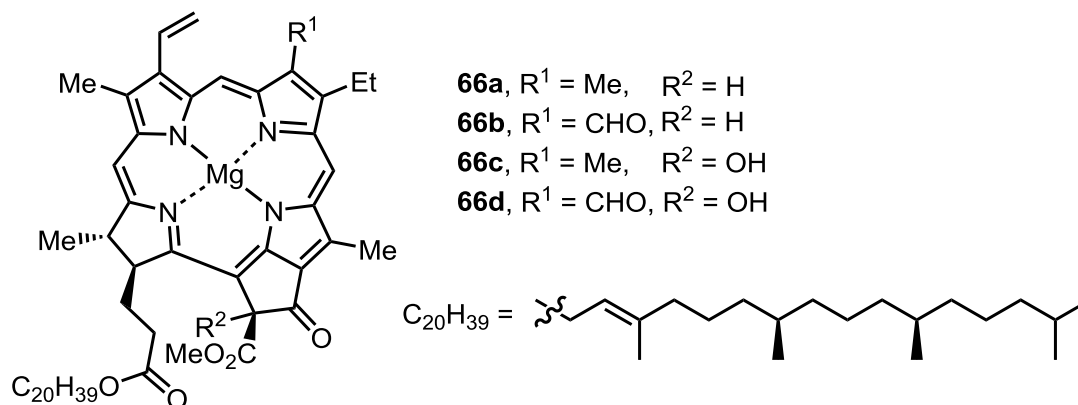
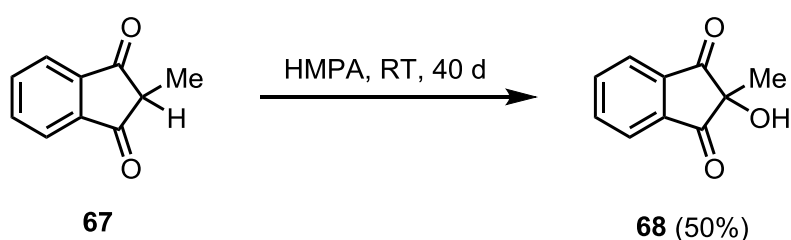


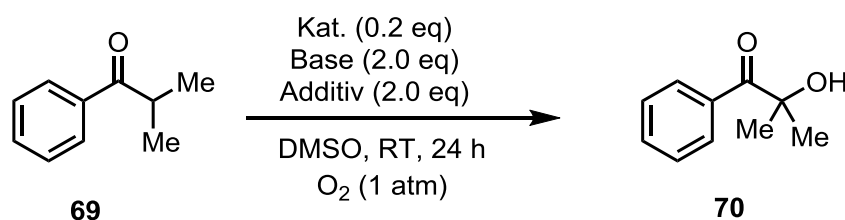
Abbildung 7: Strukturen der Chlorophyllderivate **66a–66d**.

Bei dieser Oxidation ist zu beobachten, dass eine Sauerstoff α -Hydroxylierung von β -Oxoester **66a** und **66b** durchgeführt wurde. Über ein ähnliches Phänomen wurde auch 1992 von *Benati* berichtet. Eine Lösung von **67** in HMPA wurde nach 40 Tagen zum α -Hydroxyprodukt **68** mit einer Ausbeute von 50% umgewandelt (Schema 13).^[24]



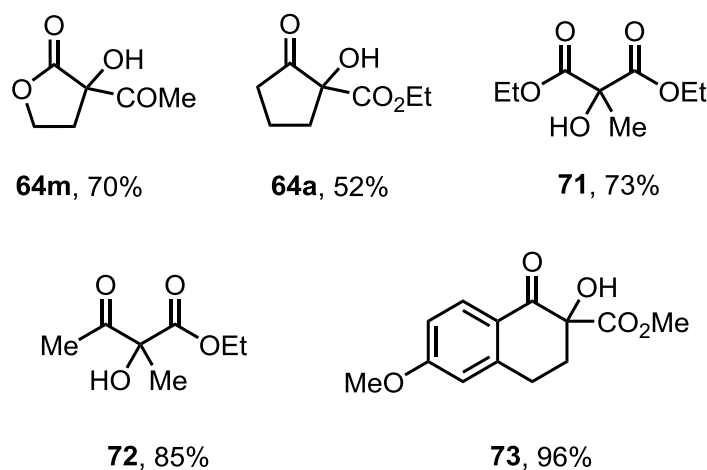
Schema 13: Luft- bzw. Sauerstoff- α -hydroxylierung von β -Oxoester ohne Additive.

Jiao at el. versuchten 2014 eine kupferkatalysierte α -Hydroxylierung für Carbonylverbindungen zu untersuchen. Tabelle 1 zeigt, dass Kupfer(II)-bromid in katalytischer Menge (0.2 eq) mit Cäsiumcarbonat (2.0 eq) als Base und Sauerstoff (1 atm) das Keton **69** zum α -Hydroxyketon **70** mit einer Ausbeute von 5% oxidieren kann (Eintrag 1). Die Ausbeute von Verbindung **70** stieg auf 87% bei Zugabe von kommerziell verfügbarem $\text{P}(\text{OEt})_3$ (2.0 eq) als Additiv (Eintrag 2). Schließlich konnte unerwartet diese Reaktion mit 87% Ausbeute ohne Kupfersalz auch ausgeführt werden, wobei Cs_2CO_3 in katalytischer Menge (0.2 eq) eingesetzt wurde (Eintrag 3). Es wurden für diese Umwandlung verschiedene Basen (K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CsOAc) sowie das Nitrat CsNO_3 als Alternative zu Cs_2CO_3 eingesetzt, aber dabei konnte kein Produkt erhalten werden (Eintrag 4–7).^[25]

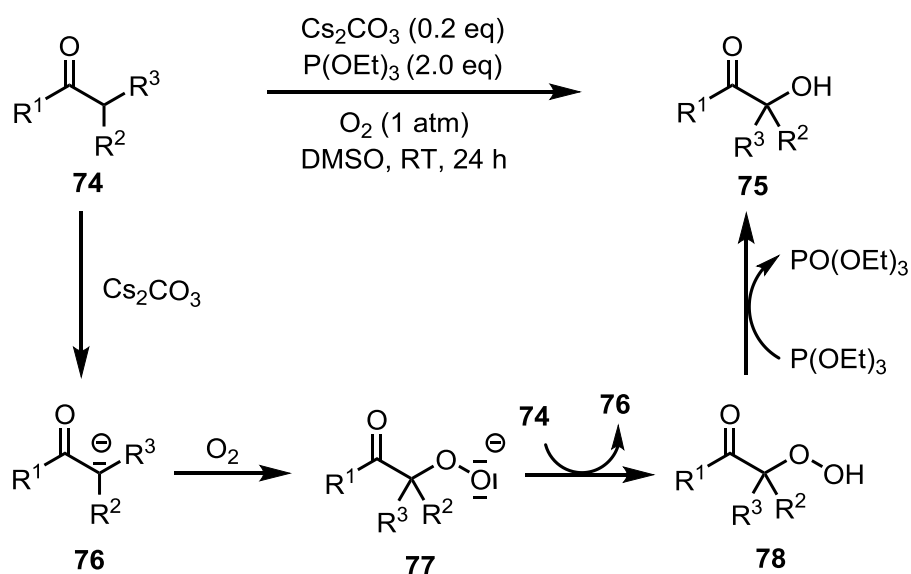
Tabelle 1: Ergebnisse der α -Hydroxylierung von Keton **69**.

Eintrag	Katalysator	Base	Additiv	Ausbeute %
1	CuBr ₂	Cs ₂ CO ₃	–	5
2	CuBr ₂	Cs ₂ CO ₃	P(OEt) ₃	87
3	Cs ₂ CO ₃	–	P(OEt) ₃	87
4	K ₂ CO ₃	–	P(OEt) ₃	0
5	Na ₂ CO ₃	–	P(OEt) ₃	0
6	CsOAc	–	P(OEt) ₃	0
7	CsNO ₃	–	P(OEt) ₃	0

Versuche zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit diesem Oxidationsverfahren waren erfolgreich und es gelang die Umwandlung von alicyclischen-, heterocyclischen- sowie offenkettigen β -Dicarbonylverbindungen zu den entsprechenden α -Hydroxyverbindungen mit moderaten (52% für **64a**) bis sehr guten Ausbeuten (96% für **73**) (Abb. 8).^[25]

**Abbildung 8:** Beispiele für Cs₂CO₃-katalysierte α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen.

Für den Mechanismus der Cs_2CO_3 -katalysierten α -Hydroxylierung wurde angenommen, dass Cs_2CO_3 am Anfang das Carbonylderivat **74** in α -Position deprotoniert und das resultierende Carbanion **76** reagiert mit Sauerstoff zum Peroxid **77**. Dann greift das Peroxid **77** als Base das Edukt **74** an, was zu Carbanion **76** und dem Peroxid **78** führt, das anschließend über $\text{P}(\text{OEt})_3$ zum Produkt **75** reduziert wird (Schema 14).^[25]



Schema 14: Mechanismvorschlag für die Cs_2CO_3 -katalysierte α -Hydroxylierung.

Christoffers berichtete 2002 über eine andere Variante zur Sauerstoff- α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen. Cer(III)-chlorid Heptahydrat wurde als Katalysator in dieser neuen Methode verwendet. Hiermit konnten eine Reihe von verschiedenen β -Dicarbonylverbindungen zu den korrespondierenden α -Hydroxyverbindungen oxidiert werden (Abb. 9).^[26] Diese katalysierte Oxidation gilt als ein ökonomisches, ökologisches und unaufwendiges Verfahren, da der Verbrauch von Isopropanol als Lösungsmittel (0.35 l mol^{-1}) sehr niedrig ist und auch der Katalysator nur in 0.025 bis 0.05 eq. eingesetzt wird. Darüber hinaus läuft die Reaktion bei Raumtemperatur und benötigt keine Erwärmung.

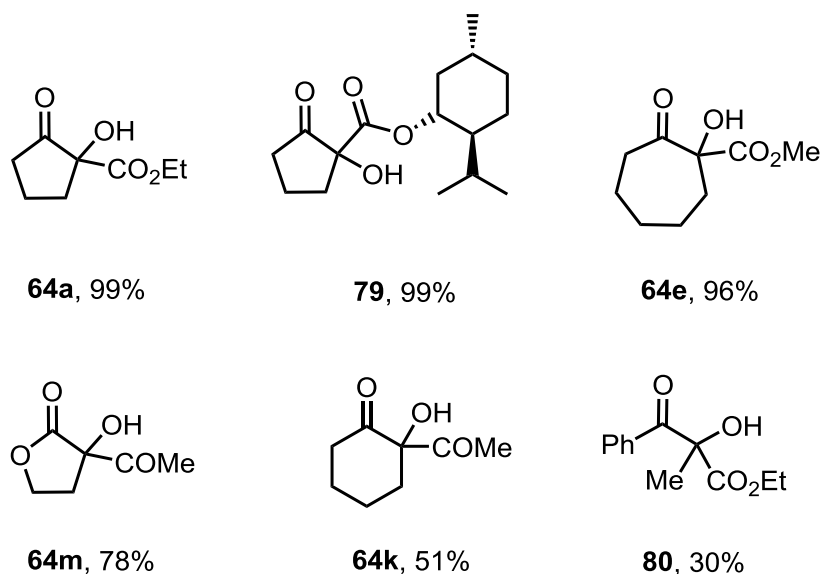
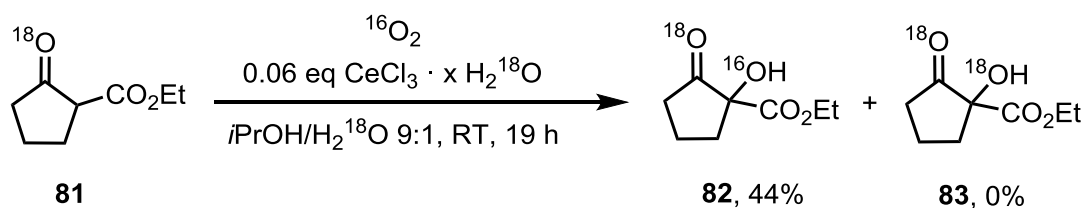


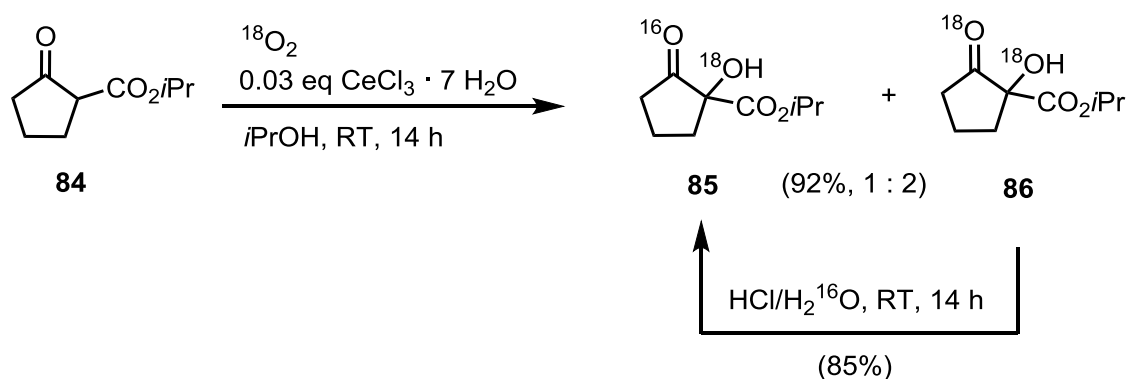
Abbildung 9: Beispiele für die über Cer-Katalyse erhaltenen α -hydroxylierten Verbindungen.

Zur Mechanismusaufklärung dieser Reaktion wurde eine Studie von *Christoffers* und *Rössle* durchgeführt, um die Quelle des Sauerstoffes zu bestimmen. Anhand der Reaktionsbedingungen könnte der Sauerstoff entweder aus der Luft oder aus dem Wasser aufgenommen werden. Die Oxidation von β -Ketoester **81** wurde mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2^{18}\text{O}$ in einer Lösung von *i*PrOH / H_2^{18}O (9 : 1) unter Luft durchgeführt und die Reaktion wurde mit GC-MS verfolgt (Schema 15). Die Herstellung von **82** als ein Monoisotopomer ($m/z = 174$) konnte beobachtet werden, wobei kein Diisotopomer **83** ($m/z = 176$) identifiziert wurde. Nach 19 h war der Umsatz vollständig und das α -Hydroxyprodukt **82** konnte nach Säulenchromatographie als Monoisotopomer mit 44% Ausbeute isoliert werden. Das bedeutet, dass der Sauerstoff in α -Hydroxygruppe von **82** nicht aus dem Wassermolekül stammt sondern wahrscheinlich aus der Luft. Um dies zu beweisen wurde ein weiterer Versuch durchgeführt.^[27]



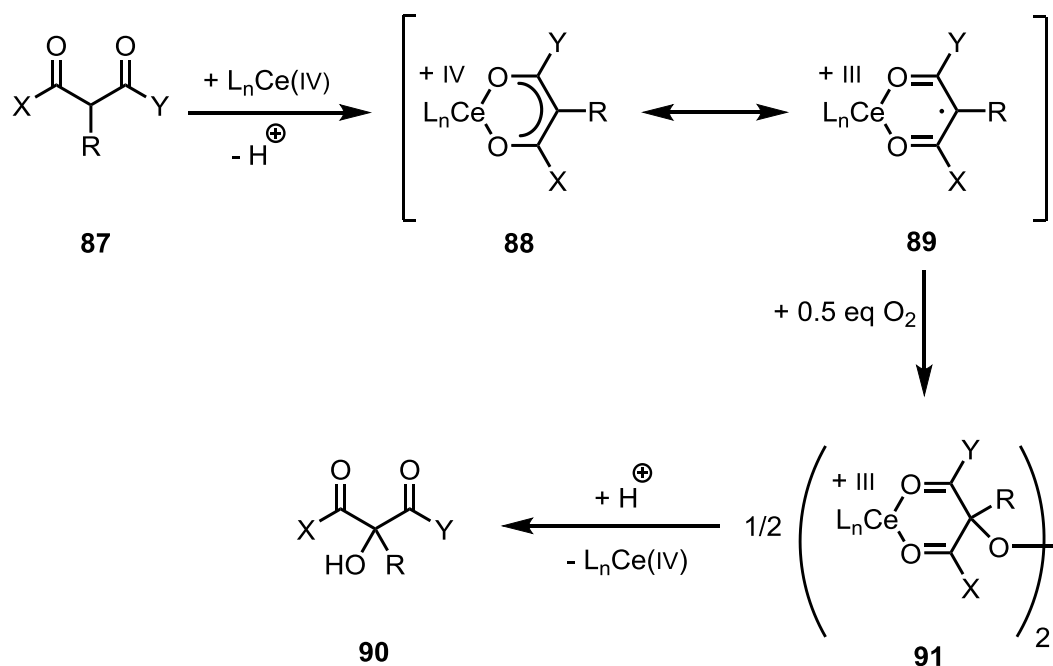
Schema 15: Studie zur Mechanismusaufklärung der Oxidation über Cer-Katalyse.

Als β -Ketoester wurde hier Isopropylester **84** statt Ethylester **81** als Ausgangsstoff eingesetzt, um die durch Umesterung entstehenden Nebenprodukte zu vermeiden. Die Reaktion wurde in *i*PrOH mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ als Katalysator unter $^{18}\text{O}_2$ -Atmosphäre durchgeführt (Schema 19). Nach 14 h konnten die beiden Isotopomere **85** und **86** mit 92% Ausbeute in Verhältnis von (1 : 2, GC-MS) isoliert werden. Für die Herstellung des Diisotopomers **86** ist ein ^{18}O - ^{16}O -Austausch durch Hydratisierung zu vermuten, da unter den Reaktionsbedingungen $^{18}\text{O}_2$ zum Hydrat (H_2^{18}O) reduziert werden kann. Eine Umwandlung von Diisotop **86** zum Monoisotop **85** war durch Versetzung des resultierenden Gemischs in HCl - H_2O bei Raumtemperatur nach 14 h erfolgreich (Schema 16).



Schema 16: α -Hydroxylierung von Isopropylester **84** unter $^{18}\text{O}_2$ -Atmosphäre.

Dank der Ergebnisse beider Studien (Schema 15 und 16) wurde ermittelt, dass die Quelle des Sauerstoffes von OH-Gruppe bei der Cer-katalysierten Oxidation Luft und nicht Wasser ist. Für den Mechanismus ist anzunehmen, dass Ce(III) unter den Reaktionsbedingungen zu Ce(IV) oxidiert wird und dann β -Dicarbonylverbindung **87** daran unter Deprotonierung koordiniert. Der hergestellte Komplex **88** wird durch einen Ligand–Metall-Elektronentransfer zur Radikalspezies **89**, welche mit Sauerstoff zu einem Peroxyderivat **91** reagiert und sich anschließend zum Ce(IV) und zur α -Hydroxyverbindung **90** zersetzt (Schema 17).^[27]



Schema 17: Mechanismusvorschlag zur Cer-katalysierten α -Hydroxylierung mit Luft.

1.5.4 Oxidation mit Oxon

Oxon ($2 \text{ KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) gilt als nichttoxisches, preiswertes und stabiles Salz und findet als Oxidationsmittel in der organischen Synthese zahlreiche Anwendungen. Als Beispiele dafür zählen die Epoxidierung von Alkenen, oxidative C–C Verknüpfungen und Oxidationen von Bor-, Stickstoff- und Schwefelhaltigen Verbindungen.^[28] *Zhang* berichtete 2010 über eine einfache α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit stöchiometrischen Mengen von Oxon ohne Additiv in Wasser und 1,4-Dioxan. Mehrere cyclische β -Diketone sowie β -Ketoester wurden über diese Methode in bis zu sehr guten Ausbeuten (99% für **93**) synthetisiert (Abb. 10). Im Gegensatz dazu war die Umsetzung der acyclischen β -Dicarbonylverbindungen zu den α -Hydroxyderivaten **95** und **96** nicht erfolgreich. Diese beruht auf der Ketoform des Eduktes, da deren Enolform unter den Reaktionsbedingungen kaum vorhanden ist.^[29]

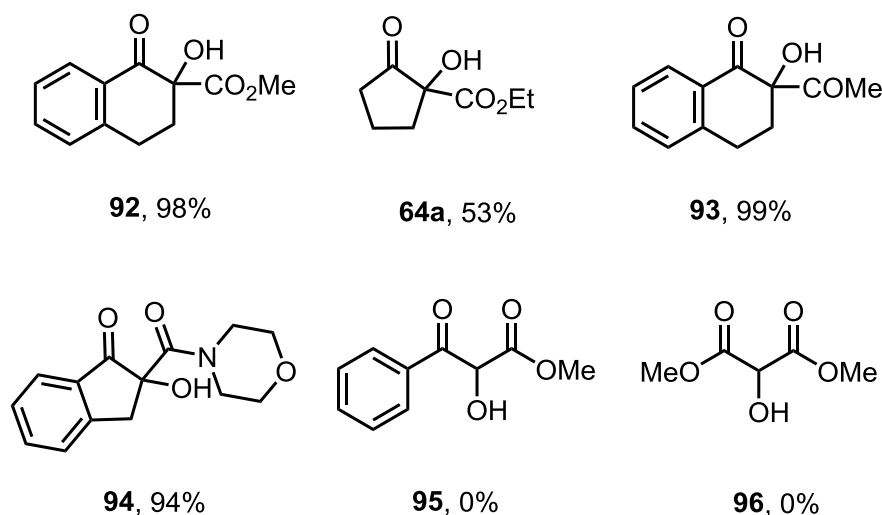


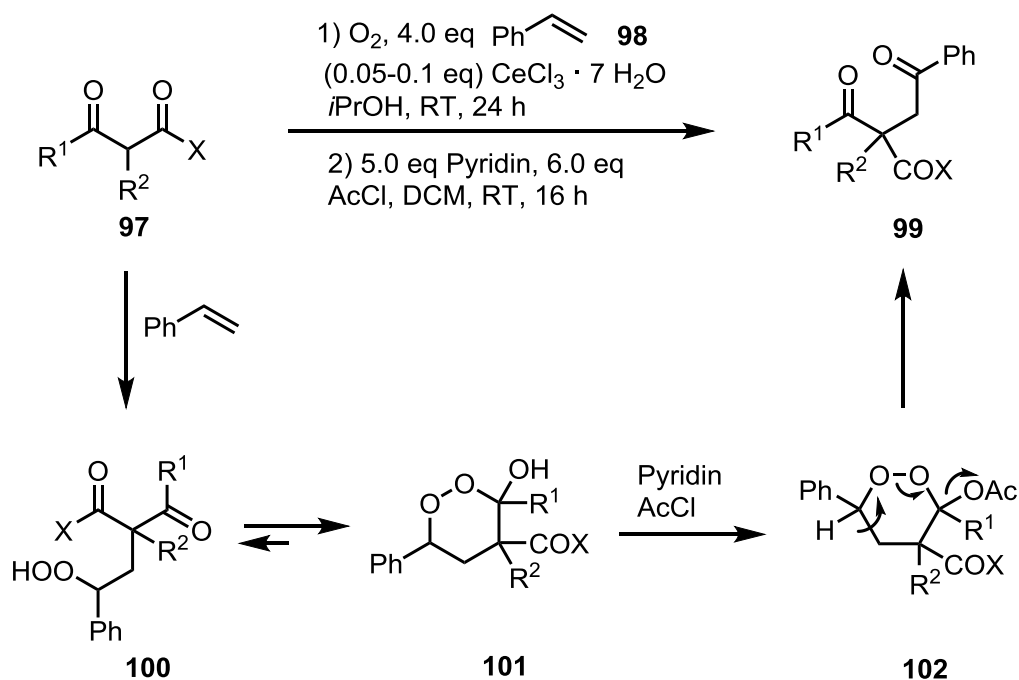
Abbildung 10: α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen mit Oxon. Reaktionsbedingungen: β -Dicarbonylverbindung (1.0 eq), Oxon (1.1 eq) in Dioxan / H₂O (1 / 3, v/v), 60°C.

1.6 Cer in der organischen Synthese

1.6.1 Oxidative C-C-Verknüpfungen

Die Synthese von 1,4-Dicarbonylverbindungen spielt eine wichtige Rolle in der organischen Synthese, da diese als Ausgangsstoffe für die Herstellung von heterocyclischen Verbindungen wie Furan-, Thiophen- oder Pyrrol-derivaten gelten.^[30, 31] Im Jahr 2004 veröffentlichten *Christoffers et al.* eine neue Methode zur Synthese von 1,4-Dicarbonylverbindungen **99** (Schema 22). Dank der Studien zur Aufklärung des Mechanismus der Cer-katalysierten α -Hydroxylierung (vgl. Schema 20) wurde eine weitere Anwendung für diese Reaktion gefunden. Aufgrund der Annahme, dass diese Reaktion mit Cer über ein Radikal-Intermediat (**89**) verläuft, lässt sich vermuten, dass dieses Radikal (aktive Spezies) auch an eine Doppelbindung wie z.B. an Styrol addieren kann. Tatsächlich konnten *Christoffers et al.* durch die Umsetzung von β -Dicarbonylverbindungen **97** mit Styrol **98** unter denselben Reaktionsbedingungen (vgl. Schema 15) und einer anschließenden Umsetzung des Zwischenprodukts **101** mit Pyridin/AcCl 1,4-Dicarbonylverbindung **99** erhalten. Die Reaktion verläuft in zwei Stufen und wird als Eintopf-Verfahren durchgeführt. Das Cer-Ion koordiniert dabei an die β -Dicarbonylverbindung **97** (vgl. Schema 17), sodass das Radikal-Intermediat gebildet wird. Dieses addiert an die

Doppelbindung des Styrols **98** und wandelt sich zum Hydroperoxid **100** um, das schließlich zum Halbacetal (1,2-Dioxanring) **101** als Endprodukt der ersten Stufe cyclisiert. In der zweiten Stufe wird der Dioxanring **101**, anlehnd an eine Kornblum-DeLaMare Fragmentierung,^[32] mit Pyridin/AcCl versetzt und das Endprodukt **99** gebildet (Schema 18).



Schema 18: Cer-katalysierte Synthese von 1,4-Dicarbonylverbindungen **99**.

Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten die alicyclischen, heterocyclischen und offenkettigen 1,4-Diketone **103–107** mit guten Ausbeuten von 68% bis 87% hergestellt werden (Abb. 11).^[31]

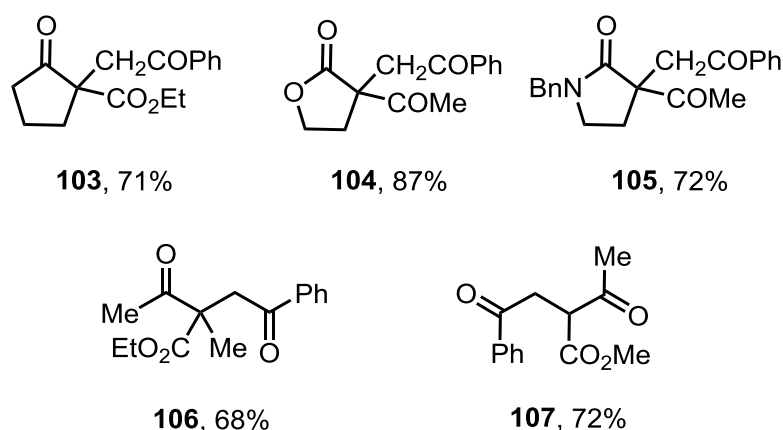
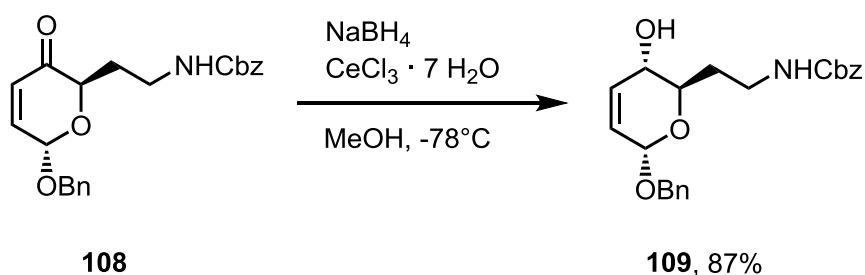


Abbildung 11: Beispiele für die Synthese der 1,4-Dicarbonylverbindungen unter Cer-Katalyse.

1.6.2 Luche-Reduktion

Eine selektive Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen zu Allylalkoholen war lange Zeit eine Herausforderung, da die gängigen Reduktionsmittel (NaBH_4 , LAH) bevorzugt die Doppelbindung reduzieren. Im Jahr 1978 löste *Luche* dieses Problem, indem er eine methanolische Lösung von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ zu NaBH_4 gegeben hatte. Diese Kombination der *Lewis*-Säure Cer(III)-salz mit dem Reduktionsmittel NaBH_4 stellt eine effektive, selektive und günstige Reduktionsmethode dar. Zum Beispiel wurde durch diese Methode ermöglicht, den Allylalkohol **109** während der Totalsynthese von 8a-epi-Swainsonon herzustellen (Schema 19).^[33]



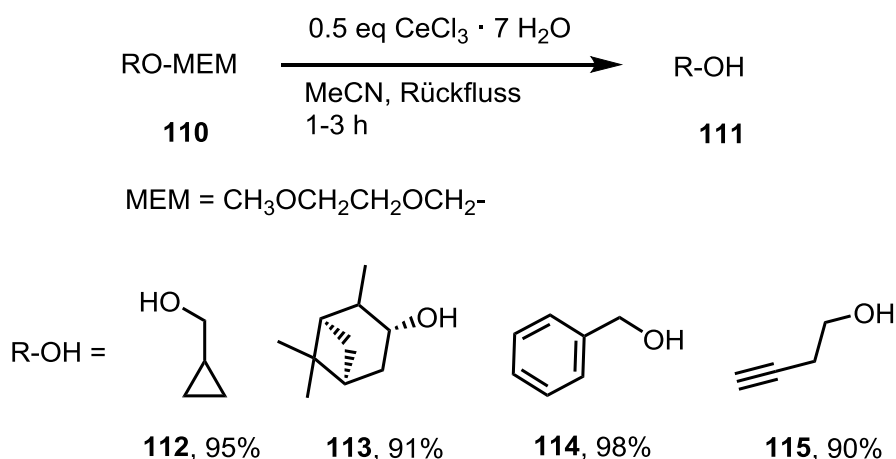
Schema 19: Selektive Reduktion des Ketons **108** zum Allylalkohol **109**.

Zudem ist es mit diesem Reduktionsverfahren möglich, eine selektive Reduktion von Ketonen in Gegenwart von Aldehyden zu den korrespondierenden Alkoholen durchzuführen. Diese Selektivität beruht auf der hohen Lewis-Basizität des Ketons im

Vergleich zum Aldehyd, welche zum stabilen Cer-Keton-Addukt führt. Das Addukt wird dann als aktives Elektrophil bevorzugt vom Nucleophil angegriffen.^[27b]

1.6.3 Cerchlorid in der Schutzgruppenchemie

Der MEM-Ether wird wesentlich in der organischen Synthese als Schutzgruppe für Alkohole verwendet, da die MEM-Gruppe eine hohe Stabilität unter verschiedenen Bedingungen (Reduktion, Oxidation, Organometall-Reagenzien) aufweist. Obwohl die Abspaltung dieser Gruppe mit verschiedenen Methoden durchgeführt wurde, waren diese entweder teuer, toxisch oder nicht selektiv. *Sabitha et al.* entwickelten eine selektive, katalysierte und einfache Methode zur Abspaltung der MEM-Gruppe. Bei dieser Methode wurde ein MEM-Etherderivat **110** durch die Reaktion mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (0.5 eq) in Acetonitril zu dem entsprechenden Alkohol **111** mit sehr guten Ausbeuten (90–98%) umgesetzt (Schema 20).^[34]

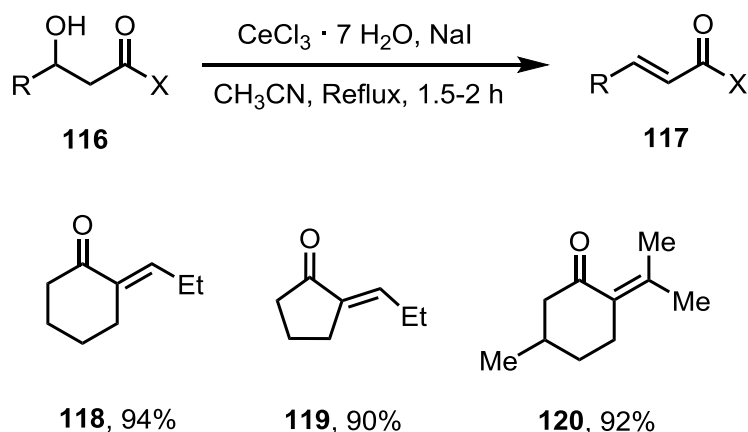


Schema 20: Abspaltung der MEM-Gruppe mithilfe eines Cer-Katalysators.

Desweiteren ist diese Methode zur Abspaltung der MEM-Gruppe in Gegenwart anderer OH-Schutzgruppen wie beispielweise Bn, TBDPS, Ac, Me, PMB, THP, MOM, BOM selektiv.^[25] Eine Erweiterung dieser Methode zur Abspaltung anderer Schutzgruppen (Dioxolane, Oxathiolane, Dithiolane und PMB-Ether) zu den entsprechenden Ketonen bzw. Alkoholen gelang durch Verwendung von mehr Cersalz (1.5 eq) und in der Anwesenheit des Additives NaI (1.0 eq).^[35]

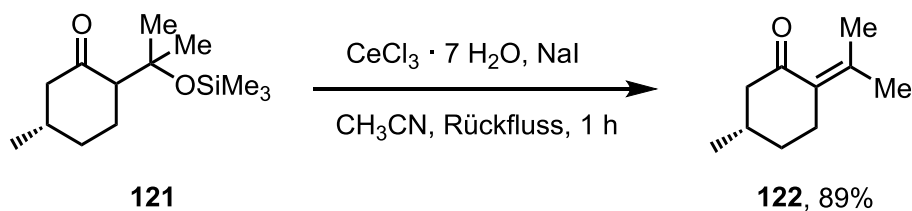
1.6.4 Synthese von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

Die Eliminierung von Wasser aus β -Hydroxyketonen bzw. β -Hydroxyestern gilt als eine wichtige Methode zur Herstellung von synthetisch bedeutsamen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen. Für diese Eliminierung entwickelten *Bartoli et al.* 2000 eine Methode, die preiswert, nicht toxisch und stereoselektiv ist. Die β -Hydroxycarbonylverbindungen werden durch den Umsatz mit einem Überschuss von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und NaI in Acetonitril zu den korrespondierten α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **117** umgesetzt. Die Reaktion verläuft stereoselektiv und es wurde nur das (*E*)-konfigurierte Alken hergestellt. In Schema 21 sind Beispiele für die Synthese von (*E*)- α -Alkylidencycloalkanonen (**118–120**) dargestellt. Dabei konnten durch Cer-Katalyse Cycloalkanone mit sehr guten Ausbeuten von 90% bis 94% und Diastereoselektivität von 100% erhalten werden.^[36]



Schema 21: Wasser-Eliminierung aus β -Hydroxycarbonylverbindungen **116** mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$.

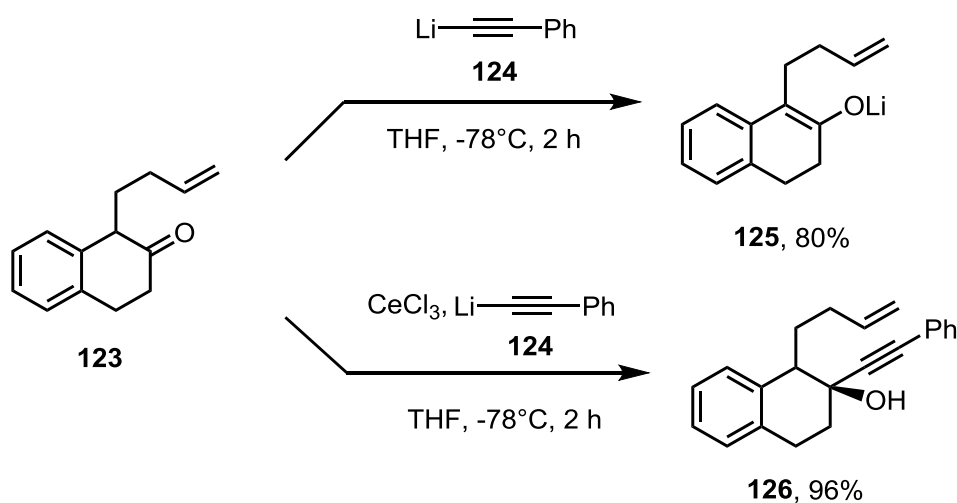
Mit dieser Methode wurde in zwei Schritten in einer Dominoreaktion (*S*)-(-)-Pulegon **122** aus Silylether **121** synthetisiert. Wie in Kap. 1.6.3 beschrieben, können diese Reaktionsbedingungen (Schema 22) zur Abspaltung von einer Trimethylsilylgruppe führen und das β -Hydroxyketon hergestellt werden, welches dann durch eine Wasser-Eliminierung zum Monoterpen **122** mit 89% Ausbeute führte.^[36] Ein Mechanismus für die Wassereliminierung aus β -Hydroxyketonderivaten und die Herstellung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen ist bisher unbekannt.



Schema 22: Synthese von Monoterpen (S)-(-)-Pulegon durch $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ /NaI.

1.6.5 Organocer-Reagenzien

Unter den C-C-Knüpfungen stellt die nucleophile 1,2-Addition eine sehr wichtige Methode dar. Li- sowie Mg-Organyle gelten seit langer Zeit als attraktive Reagenzien für diese Verknüpfung, wobei die hohe Aktivität dieser Organometallverbindungen zu niedrigen Selektivitäten bzw. Nebenreaktionen führt.^[19b] *Chung et al.* berichteten über dieses Problem bei der Herstellung von Propargylalkohol **126** durch einer Alkylierung von Tetralon **123** mit Li-Acetylid **124**. Wie in Schema 23 zu sehen ist, führte die Alkylierung von Tetralon **123** mit Li-Acetylid **124** hauptsächlich zum Enol **125** (80%) und das gewünschte Produkt **126** konnte nur in einer Ausbeute von 14% isoliert werden. Allerdings konnte der Propargylalkohol **126** durch Cer-Acetylid, welches in situ durch eine Transmetallierung aus Li-Acetylid generiert wurde, mit einer Ausbeute von 96% isoliert werden. Diese drastische Änderung beruht darauf, dass Cer eine hohe Oxophilie und der Organyl-Rest eine niedrige Basizität (im Vergleich zu Grignard- oder Li-Reagenzien) besitzt (Schema 23).^[37]

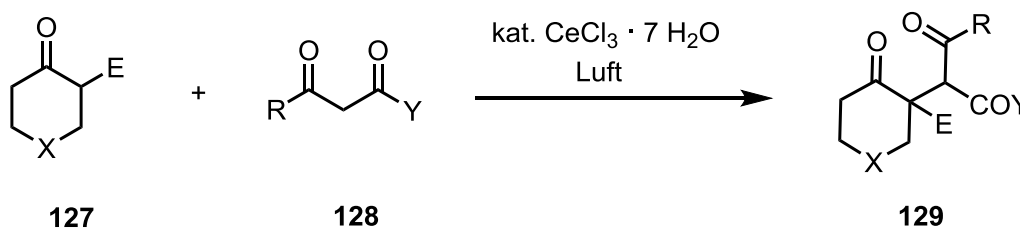


Schema 23: Alkylierung von Tetralon **123** mittels Cer-organischem Reagenz.

2. Zielsetzung

2.1 Synthese von Furanen ausgehend von 1,4-Diketonen

Ziel dieser Doktorarbeit ist die Untersuchung der oxidativen C-C-Knüpfungsreaktion von β -Dicarbonylverbindungen **127** mittels Cer-Katalyse. Hierbei soll untersucht werden, ob 1,4-Diketone **129** ausgehend von 1,3-Dicarbonylverbindungen **128** hergestellt werden können. Als Vorarbeit wurde die Synthese der 1,4-Dicarbonylverbindungen **99** mittels Cer-Katalyse bereits durchgeführt (vgl. Kapitel 1.6.1), wobei diese Reaktion als eine Radikal-Addition an Alkenen verläuft. In Schema 24 ist zu sehen welche Ausgangsstoffe untersucht werden sollen. Cyclische β -Oxoester **127** und β -Diketone bzw. β -Oxoester **128** sollen unter Cer-Katalyse in Radikale überführt werden, welche dann aneinander addieren sollen.



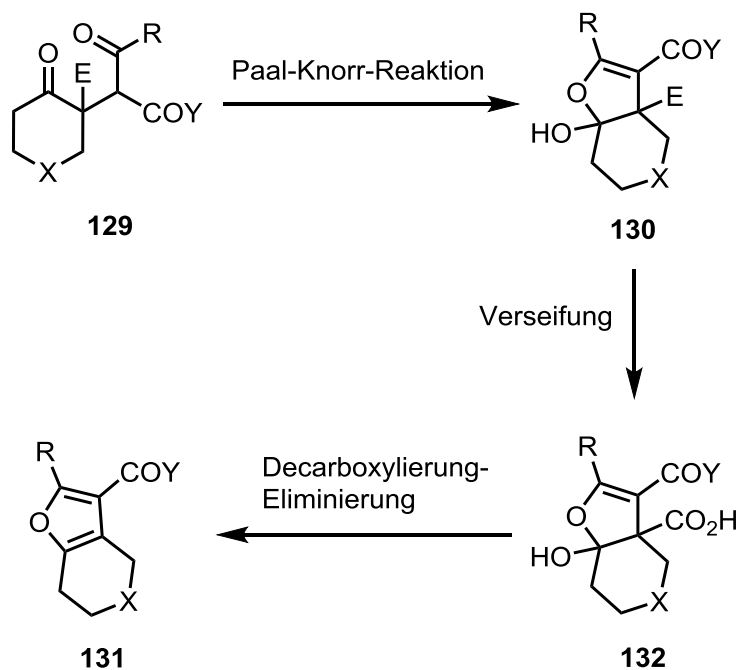
E = CO₂(Me, Et); X = -, CH₂, CH₂-CH₂, O, S, NPG;

Y = R = Me, Ph; R = Alkyl, Y = OR

Schema 24: Geplante Synthese der 1,4-Diketone **129**.

Als cyclische β -Oxoester **127** werden alicyclische sowie heterocyclische Derivate umgesetzt. Für β -Dicarbonylverbindungen **128** werden symmetrische sowie unsymmetrische Derivate eingesetzt. Das elektronenarme Acetylaceton **128a** und das elektronenreiche Dibenzoylmethan **128b** werden als symmetrische Derivate verwendet, wobei Methylacetoacetat **128c** und Isopropylacetat **128d** als unsymmetrische Derivate eingesetzt werden sollen. Beim Entstehen des Produkts **129** wird erwartet, dass Folgereaktionen nach Paal-Knorr (vgl. Schema 1, Seite 10) stattfinden und das anellierte Furanderivat **131** erhalten wird. Dieser Ringschluss wurde bei 1,4-Diketonen unter Cer-Katalyse schon von *Rössle* im Arbeitskreis *Christoffers* beobachtet.^[27b] Das so hergestellte bicyclische Produkt **130** soll nach einer Verseifung zur β -Hydroxycarbonsäure **132** überführt werden. Anschließend

sollte diese durch eine Decarboxylierungs-Eliminierungs-Sequenz, die in der Literatur bekannt ist,^[38] zum anellierten Furan **131** führen (Schema 25). Desweiteren sollen durch die Verwendung unterschiedlicher alicyclischer und heterocyclischer β -Oxoester **127** mit unterschiedlichen β -Dicarbonylverbindungen (Diketone und Ketoester) zahlreiche anellierte Furanderivate synthetisiert werden.

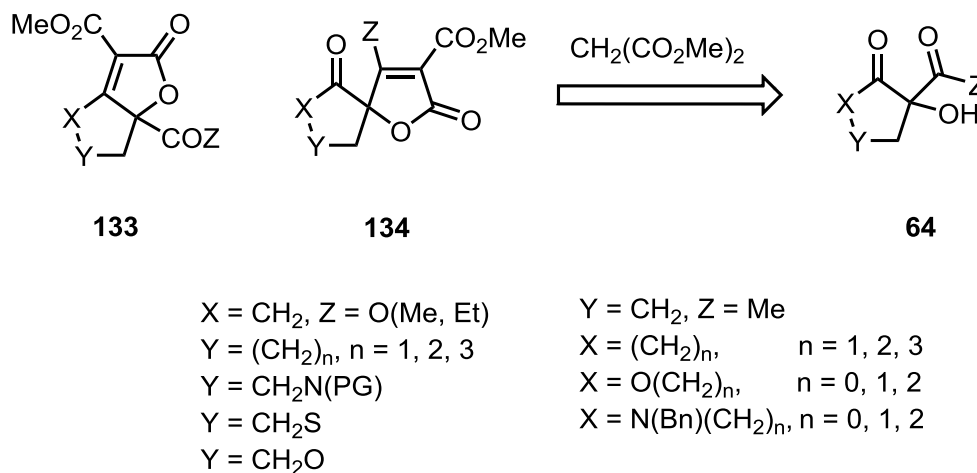


E = CO₂(Me, Et); X = -, CH₂, CH₂-CH₂, O, S, NPG;
Y = R = Me, Ph; R = Alkyl, Y = OR

Schema 25: Cyclisierung der Verbindung **129** zum Furan **131** nach Paal-Knorr-Reaktion.

2.2 Synthese von Butenoliden

Ein zweites Ziel dieser Arbeit soll die Synthese von Butenolidderivaten **133** und **134** ausgehend von α -Hydroxy- β -dicarbonylverbindungen **64** und Dimethylmalonat (**128e**) sein. Es sollen optimale Bedingungen für diese Synthese entwickelt werden (Schema 26).



Schema 26: Geplante Synthese der anellierten **133** und Spirobutenolide **134**.

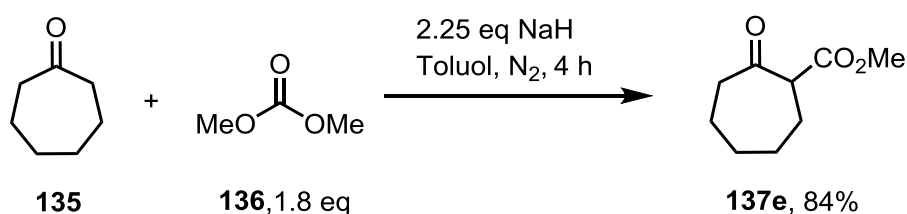
Die Synthese soll über zwei Schritte, durch eine Knoevenagel-Kondensation gefolgt von einer Lactonisierung bzw. Umesterung (vgl. Schema 58, Seite 67) erfolgen. Als Ausgangsstoffe sollen alicyclische und heterocyclische α -Hydroxy- β -dicarbonylverbindungen **64** u.a. α -Acetyllactame und α -Acetyllactone mit unterschiedlichen Ringgrößen verwendet werden, wobei die Form des Produktes (anelliertes oder Spirostruktur) vom Edukt abhängig ist.

3 Durchführung

3.1 Eduktsynthesen

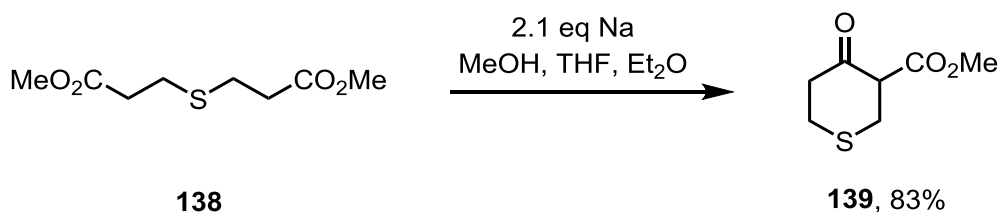
3.1.1 Synthese der β -Dicarbonylverbindungen

Alicyclische β -Oxoester **137a–137d** sind kommerziell verfügbar und günstig, mit Ausnahme des sehr teuren Cycloheptanon-2-carbonsäuremethylesters (**137e**). Aus diesem Grund wurde dieser Ester **137e** selbst synthetisiert. Ausgehend vom Cycloheptanon (**135**) und Dimethylcarbonat **136** konnte unter basischen Bedingungen das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 84% gewonnen werden (Schema 27).^[38]



Schema 27: Synthese des Esters **137e** ausgehend von Cycloheptanon (**135**).

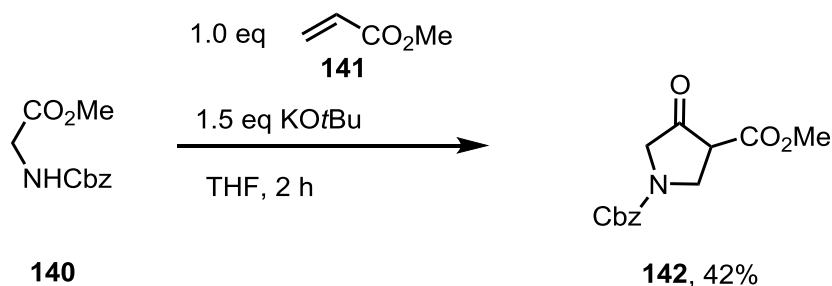
Die Synthese des Tetrahydrothiopyran- β -oxoesters **139** erfolgte über Dieckmann-Kondensation. Der kommerziell verfügbare Diester **138** wurde in einer Suspension von Natriummethanolat und einem Gemisch aus THF und Et₂O bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Produkt **139** konnte nach saurer Aufarbeitung und ohne weitere Reinigung mit einer Ausbeute von 83% gewonnen werden (Schema 28).^[39]



Schema 28: Synthese des Tetrahydrothiopyran- β -oxoesters **139** über eine Dieckmann-Kondensation.

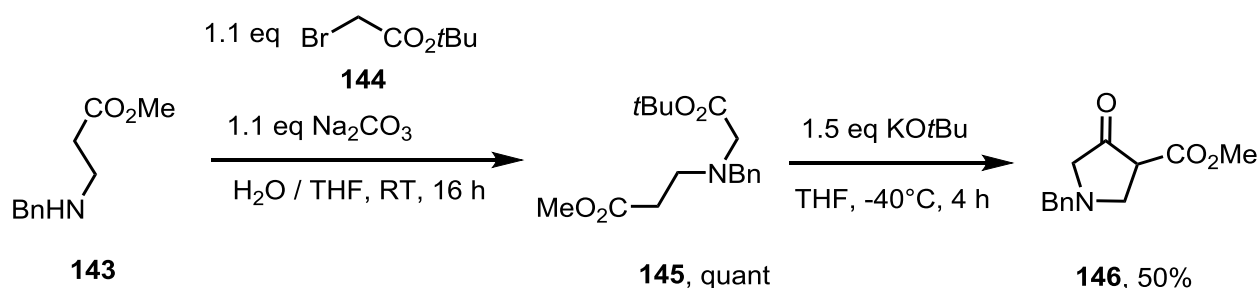
Ausgehend vom Glycinderivat^[40] **140** erfolgte die Synthese des Oxopyrrolidins **142** in einer zweistufigen Eintopfreaktion (Schema 29). Das Edukt **140** addiert erst nach

einer Aza-Michael-Addition an Methylacrylat **141** und die entstehende Zwischenstufe wurde dann nach einer Dieckmann-Kondensation gezielt zum Produkt **142** mit 42% Ausbeute überführt.^[41, 42]



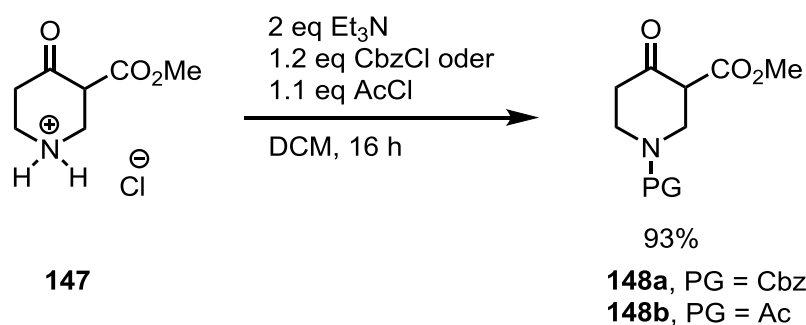
Schema 29: Synthese des β-Oxoesters **142** ausgehend vom Glycinderivat **140**.

Mit ähnlicher Methode wurde auch das Benzyl-geschützte Oxopyrrolidin **146** hergestellt, wobei die Reaktion in zwei einzelnen Schritten durchgeführt wurde. Wie im Schema 30 zu sehen ist, reagiert das β-Alaninderivat **143**^[42] mit Bromessigsäureester **144** unter basischen Bedingungen in einer S_N2-Reaktion mit quantitativer Ausbeute zum Aminodicarbonsäure-diester **145**. Der Diester **145** wurde anschließend mit KO^tBu bei niedrigerer Temperatur (−40°C) in das gewünschte Produkt **146** mit 50% Ausbeute überführt.^[43]



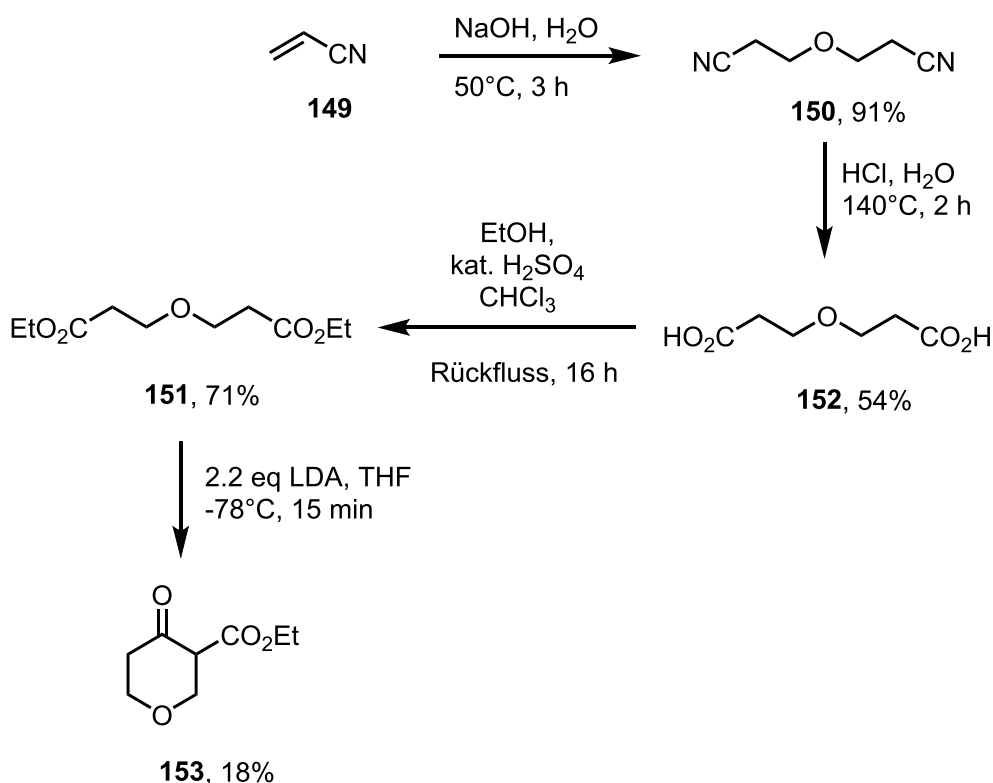
Schema 30: Synthese des β-Oxoesters **146** ausgehend vom β-Alaninderivat **143**.

Zur Synthese der Cbz- bzw. Acetyl-geschützten Piperidone **148a** und **148b** wurde das Hydrochlorid **147** durch Basenüberschuss mit Cbz- bzw. Acetylchlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt und die entsprechenden Produkte **148a**^[44] und **148b**^[45] wurden nach säulenchromatographischer Reinigung mit sehr guter Ausbeute von 93% erhalten (Schema 31).



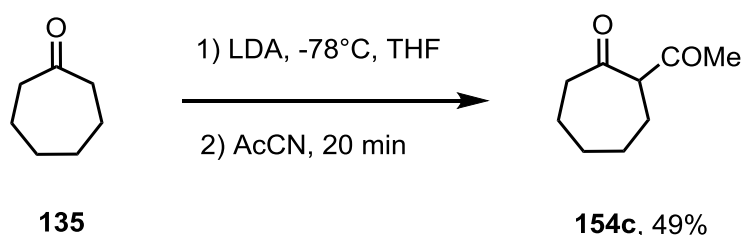
Schema 31: Schützung des Piperidonesters **147** mit Cbz- bzw. Ac-Gruppe.

Die Synthese des β -Oxoesters **153** ausgehend von Acrylnitril (**149**) wurde schon in der Literatur erfolgreich durchgeführt.^[42] Nach einer zweifachen Oxa-Michael-Addition an Acrylnitril (**149**) wurde das Dinitril **150** in einer Ausbeute von 91% erhalten,^[46] das dann unter Rückfluss in 16%iger Salzsäure zur Dicarbonsäure **152** mit moderaten Ausbeuten (54%) hydrolysiert wurde. Die Veresterung der Disäure **152** mit Ethanol erfolgte in Chloroform unter Verwendung des inversen Wasserabscheiders mit guter Ausbeute (71%). Anschließend wurde der Diester **151** mit LDA in THF umgesetzt und das erwünschte Produkt **153** nach Dieckmann-Kondensation mit niedrigen Ausbeuten (18%) isoliert (Schema 32).^[42]



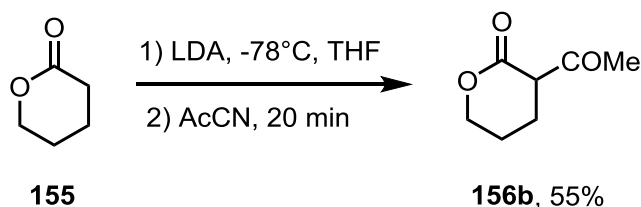
Schema 32: Synthese des Tetrahydropyran- β -oxoesters **153**.

α -Acetylcyclopentanon **154a** sowie -hexanon **154b** waren kommerziell erhältlich, das α -Acetylcycloheptanon **154c** jedoch nicht. Anlehnend an eine Literaturvorschrift von *Sestelo et al.*^[47] wurde das Acetylketon **154c** hergestellt. Nach einer Deprotonierung des Cycloheptanons (**135**) mit LDA in abs. THF wurde die Mischung mit AcCN versetzt und das Produkt **154c** nach Säulenchromatographie (SiO_2) in einer Ausbeute von 49% isoliert (Schema 33).



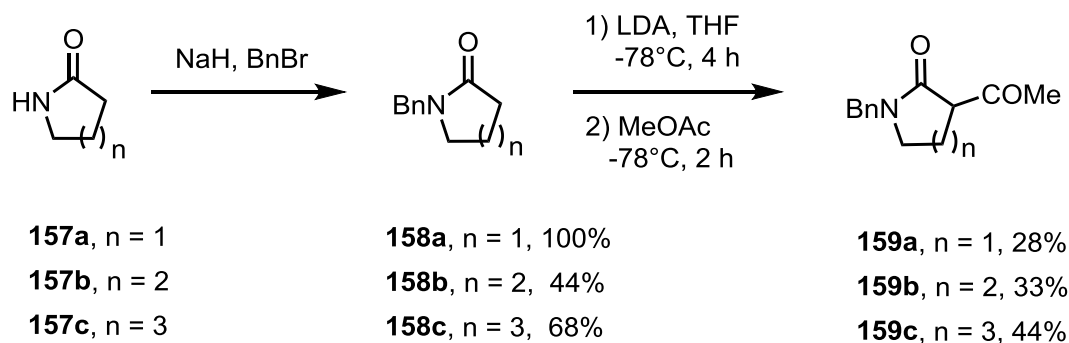
Schema 33: Acetylierung des Cycloheptanons (**135**) mit AcCN.

Das α -Acetyl- γ -lacton **156a** war kommerziell verfügbar, wobei das α -Acetyl- ϵ -lacton **156c** in unserem Arbeitskreis vorhanden war.^[48] Die α -Acetylierung des δ -Lacton **155** erfolgte nach derselben Vorschrift wie für die Synthese der Verbindung **154c**. Die Ausbeute des hergestellten Acetyllactons **156b** lag bei 55% (Schema 34).^[47]



Schema 34: Acetylierung des δ -Lactons **155** mit AcCN.

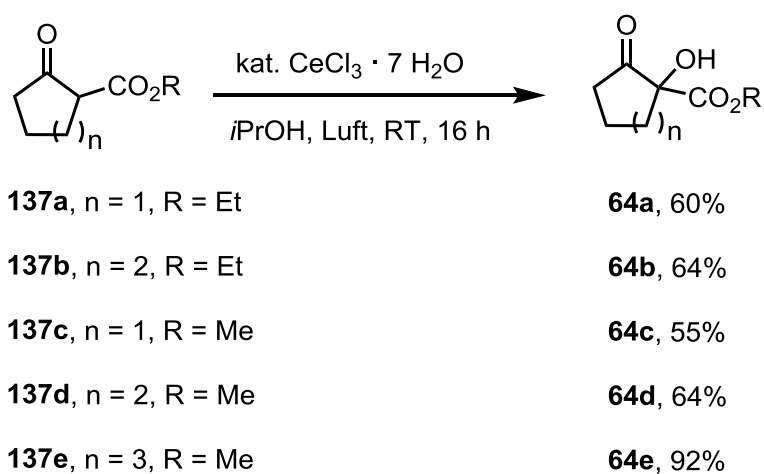
Die Synthese der Acetyllactame **159a–c** wurde nach einer Schützung der Aminfunktion der γ -, δ -, und ϵ -Lactame mit Benzylbromid durchgeführt. Die Schützung der Lactame **157a**,^[49] **157b**,^[50] und **157c**^[49] war literaturbekannt und wurde erfolgreich mit Ausbeuten bis zu 100% reproduziert (Schema 35). Die anschließende α -Acetylierung der Benzyl-geschützten Lactame **158a–c** wurde entsprechend der Vorschrift von *Christoffers et al.* durchgeführt.^[51] Die dargestellten Benzylactame wurden mit LDA bei -78°C deprotoniert und das resultierende Enolat mit AcOMe acetyliert. In Schema 35 sind die Reaktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Acetyllactame **159a–c** dargestellt.



Schema 35: Synthese der α -Acetylactame **159a–c**.

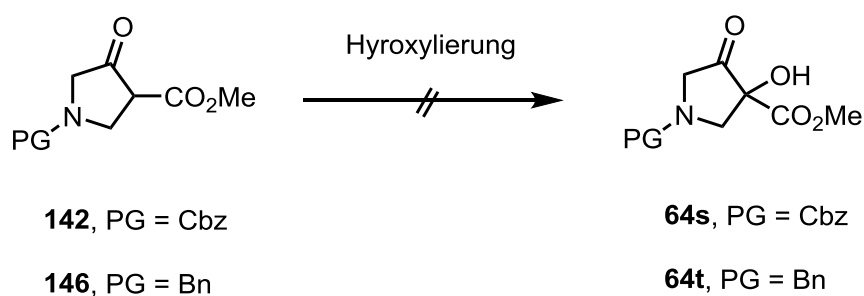
3.1.2 α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen

Zur α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen **137a–c** wurde vor allem versucht, die Reaktion unter der von *Christoffers* entwickelten Methode durchzuführen, da die Cer-katalysierte Oxidation ein preiswertes, ökologisches und unaufwendiges Verfahren darstellt (vgl. Kap. 1.5.3).^[26, 27] Zunächst wurden die alicyclischen β -Oxoester mit 0.05 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in *i*PrOH unter Luftatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (Schema 36). Für die Reinigung wurden die Rohprodukte über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Ausbeuten liegen zwischen moderaten (55% bei Fünfringester **64c**) und guten Ausbeute (92% beim Siebenringester **64e**). Dies zeigt einen Einfluss der Ringgröße auf die Stabilität der Edukte bzw. Produkte unter den Reaktionsbedingungen.



Schema 36: α -Hydroxylierung der alicyclischen β -Oxoester mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$.

Weitere Versuche zur Oxidation der β -Oxoester **142** und **146** zu den entsprechenden α -Hydroxyverbindungen **64s** und **64t** wurden durchgeführt. Die Oxidation der beiden Benzyl- und Cbz-geschützten Oxopyrrolidine **142** und **146** wurde mit verschiedenen Methoden (Cer-Kat., *mCPBA*,^[23] Cs_2CO_3 ^[25]) durchgeführt, um die entsprechenden α -Hydroxyderivate **64s** und **64t** zu synthetisieren (Schema 37).



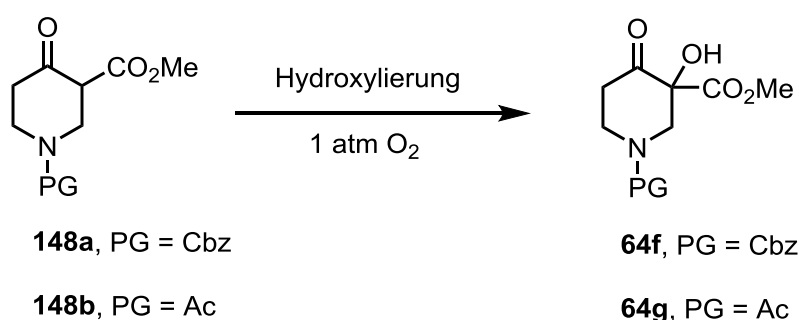
Schema 37: Versuche zur α -Hydroxylierung der β -Ketoester **142** und **146**.

Leider konnten in allen Fällen weder Benzyl- noch Cbz-geschützte α -Hydroxyderivate **64s** und **64t** erhalten werden, da vermutlich eine Zersetzung der Edukte bzw. der Produkte stattgefunden hat. Es wurde ein Gemisch von vielen Verbindungen erhalten, die sich säulenchromatographische nicht trennen ließen.

Im Gegensatz zu den Fünfringderivaten **142** und **146** konnten die Piperidonderivate **148a** und **148b** zur entsprechenden Hydroxyverbindungen **64f** und **64g** umgewandelt werden (Tabelle 2). Im Fall der Oxidation von Cbz-geschütztem Piperidon **148a** mit dem Cer-Katalysator konnte kein sauberes Produkt **64f** erhalten werden. Zwar konnte die Entstehung des Produktes **64f** mit dieser Methode beobachtet werden, jedoch war eine Isolierung aus dem Reaktionsgemisch nicht erfolgreich (Eintrag 1). Um das Produkt **64f** rein und in besserer Ausbeute zu erhalten, wurden weitere Versuche zur α -Hydroxylierung des Cbz-geschützten Piperidons **148a** mit Cäsiumcarbonat^[25] sowie mit *mCPBA*^[23] durchgeführt. Durch Einsatz von Cs_2CO_3 konnte das Produkt **64f** in einer Ausbeute von 33% erhalten werden (Eintrag 2). Weder eine Verlängerung der Reaktionszeit auf zwei Tage (Eintrag 3) noch der Einsatz von mehr Katalysator (Eintrag 4) konnten die Ausbeute verbessern, obwohl der Umsatz des Edukts gestiegen war. Die Verwendung von *mCBPA* (Eintrag 5) als andere Variante der Oxidation ergab das Produkt **64f** ebenfalls in einer Ausbeute von 33%. Das Acetyl-geschützte Piperidon **148b** konnte in moderater Ausbeute (62%)

durch den Einsatz des Cer-Katalysators gewonnen werden. Der Umsatz war in zwei Tagen vervollständigt und das Produkt **64g** konnte nach einer säulenchromatographischen Reinigung sauber erhalten werden (Eintrag 6). Aus den letzten Ergebnissen ist festzustellen, dass die Acetyl-Gruppe den Piperidonester unter den oben verwendeten Oxidationsbedingungen als Edukt **148b** oder Produkt **64g** besser stabilisiert als die Cbz-Gruppe.

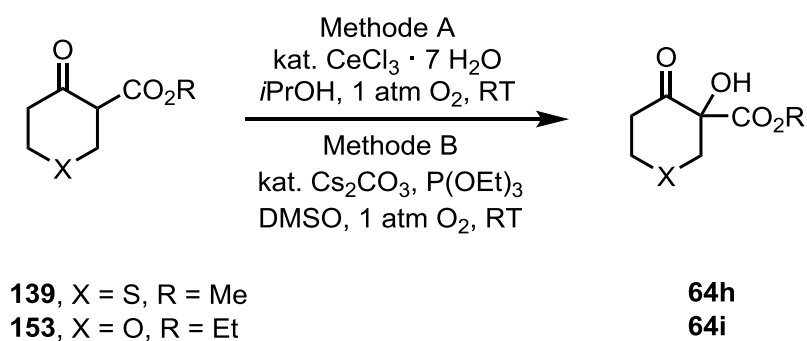
Tabelle 2: Versuche zur Hydroxylierung der Piperidonderivate **148a** und **148b**.



Eintrag	Katalysator	LM	t	Umsatz	Produkt
1	CeCl ₃ · 7 H ₂ O	<i>i</i> PrOH	1 d	100%	64f , Spur
2	0.1 eq Cs ₂ CO ₃	DMF	1 d	65%	64f , 33%
3	0.1 eq Cs ₂ CO ₃	DMF	2 d	65%	64f , 20%
4	0.5 eq Cs ₂ CO ₃	DMF	1 d	75%	64f , 16%
5	3.5 eq <i>m</i> CBPA	CHCl ₃	1 d	80%	64f , 33%
6	CeCl ₃ · 7 H ₂ O	<i>i</i> PrOH	2 d	100%	64g , 62%

Zunächst wurde mit derselben Methode versucht, die heterocyclischen β -Oxoester zu hydroxylieren. Hier wurde die Reaktion unter reiner Sauerstoffatmosphäre statt Luft als Sauerstoffquelle durchgeführt. Weiterhin wurde versucht, die α -Hydroxylierung des β -Oxoesters **139** mit Cs₂CO₃ unter Sauerstoffatmosphäre durchzuführen, um eine bessere Ausbeute zu erhalten.^[25] β -Oxoester **139** wurde mit dem Katalysator (0.2 eq Cs₂CO₃) und dem Additiv P(OEt)₃ unter Sauerstoffatmosphäre bei Raumtemperatur für 16 h umgesetzt. Das Produkt **64h** wurde aber nur in einer Ausbeute von 25% isoliert (Eintrag 1). Die α -Hydroxylierung des

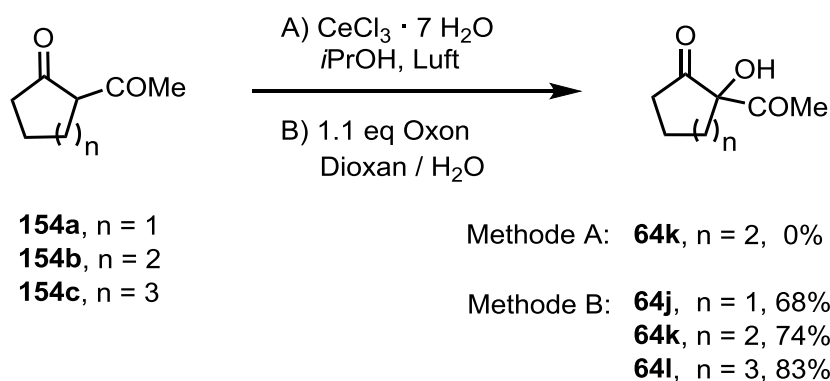
Tetrahydrothiopyran- β -oxoesters **153** mit CeCl_3 als Katalysator war nicht erfolgreich (Eintrag 2). Nach 2 d Rühren bei Raumtemperatur konnte das Edukt **139** mit 57% isoliert werden. Weitere Verbindungen (Nebenprodukte) wurden nicht isoliert, es kam also nur zur Versetzung des Eduktes **139**. Weitere Versuche unter Erhöhung der Temperatur bzw. der Reaktionszeit führten leider nicht zur Bildung des Produkts **64h**. Dann wurden die Versuche mit Cäsiumcarbonat als Katalysator zur α -Hydroxylierung des β -Oxoesters **139** nach der Vorschrift von *Jiao* getestet.^[25] Hier wurde zum Katalysator ein Additiv $\text{P}(\text{OEt})_3$ gegeben und die Reaktion unter Sauerstoff-Atmosphäre gerührt. Wie aus der Tabelle 3 zu entnehmen ist, wurde ein vollständiger Umsatz nach drei Tagen nicht erreicht und die Ausbeute lag immer noch in einem geringen Bereich (Einträge 3 und 4, Ausbeute: 28–30%). Der Umsatz konnte durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40°C nach 6 h vervollständig werden, aber die Ausbeute war noch immer im niedrigen Bereich (31%, Eintrag 5). Weitere Optimierungsversuche für diese Reaktion wurden nicht durchgeführt. Für die α -Hydroxylierung des Pyrandervats **153** wurde die Reaktion an Stöchiometrie sowie Reaktionszeit variiert. Aus Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass ein Einsatz von mehr Cer-Katalysator zu fast ähnlicher Ausbeute führt (Einträge 6 und 7). Bei einer Reaktionszeit von 8 h konnte das Produkt **64i** endlich mit einer moderateren Ausbeute von 50% gewonnen werden (Eintrag 8).

Tabelle 3: Versuche zur α -Hydroxylierung von **64h** und **64i**

Eintrag	Edukt	Methode	t	Produkt
1	139	B	16 h	64h , 25%
2	139	A	1–3 d	64h , 0% ^[a]
3	139	B	1 d	64h , 28% ^[b]
4	139	B	3 d	64h , 30% ^[c]
5	139	B	6 h	64h , 31% ^[c]
6	153	A	16 h	64i , 30%
7	153	A	16 h	64i , 27% ^[d]
8	153	A	8 h	64i , 50%

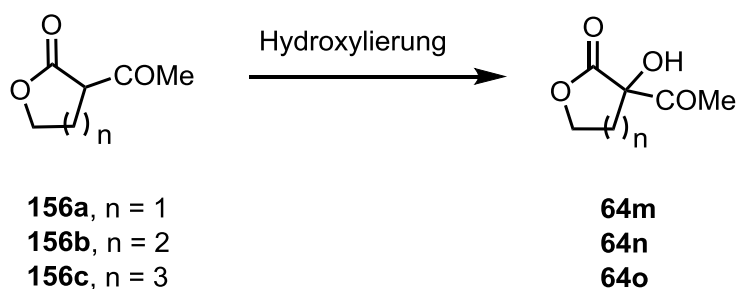
[a] Das Edukt wurde nach 2 d mit 57% reisoliert. [b] Umsatz liegt bei 85%. [c] Die Reaktion verläuft bei 40°C. [d] Einsatz von 0.1 eq Cer-Katalysator

Das kommerziell verfügbare 2-Acetylcyclohexanon (**154a**) wurde mit Cerchlorid umgesetzt, um das α -Hydroxyderivat **64k** zu erhalten. Nach drei Tagen Rühren wurde das Edukt mit 45% reisoliert und das Produkt **64k** konnte nicht erhalten werden (Schema 68). *Zhang et al.* veröffentlichten allerdings die Synthese des Produkts **64k** mittels Oxon.^[29] Für die Siebenring- **154c** und Fünfringketone **154a** wurden die entsprechenden α -Hydroxyderivate **64i** und **64j** mittels Oxon ($2 \text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) hergestellt (Schema 38). Die Ausbeuten der α -Hydroxyketone **64k** und **64j** waren gut (68% für das Fünfringderivat **64j** und 74% für das Sechsringderivat **64k**). Das Hydroxyketon **64i** wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 83% isoliert. Ein Vorteil dieser Methode war, dass die Produkte nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung isoliert werden können.



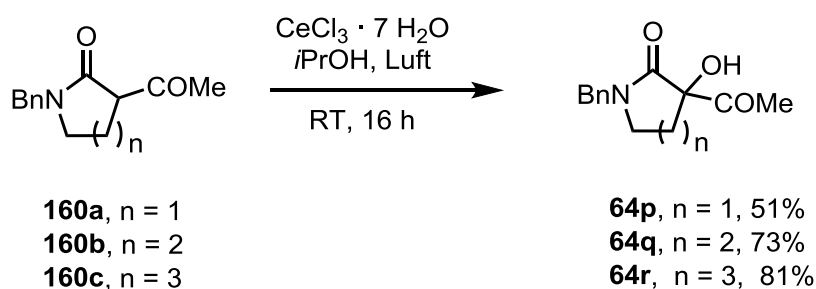
Schema 38: Versuche zur α -Hydroxylierung von 2-Acetylalkanonen **154a–c**.

Weitere Hydroxylierungs-Reaktionen durch Cer-Katalyse wurden mit den Acetylactonen **156a–c** durchgeführt (Tab. 4). Diese Hydroxylierung erfolgte mit den γ - und ϵ -Lactonen **156a** und **156c**, wobei das α -Hydroxy- δ -lacton **64n** nicht hergestellt werden konnte (Einträge 1–3). Die Ausbeute der beiden α -Hydroxyverbindungen **64m** und **64o** waren befriedigend, 61% für **64m** und 58% für **64o**. Um das δ -Lacton **156b** zu hydroxylieren, wurden andere Hydroxylierungsmethoden durchgeführt. Durch Umsatz von dem Acetylactam **156b** mit Cs_2CO_3 sowie mit Oxon konnte wieder kein Produkt hergestellt werden (Einträge 4 und 5). Allerdings konnte dieses Problem mittels einer Hypoiodid-Katalyse beseitigt werden. Das Acetylactam **156b** wurde mit katalytischer Menge Tetrabutylammoniumiodid, dem Oxon als Oxidationsmittel und Natriumcarbonat als Base in einem Gemisch von Acetonitril und Wasser umgesetzt. Das gewünschte Produkt **64n** konnte letztendlich nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 53% isoliert werden (Eintrag 6).

Tabelle 4: α -Hydroxylierung der Lactone **156a–c**.

Eintrag	Reagenz, Bedingungen	Produkt
1	0.05 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, Luft, <i>i</i> PrOH, RT, 16 h	64m , n = 1, 61%
2	0.05 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, Luft, <i>i</i> PrOH, RT, 1-2 d	64n , n = 2, 0%
3	0.05 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, Luft, <i>i</i> PrOH, RT, 16 h	64o , n = 3, 58%
4	0.2 eq Cs_2CO_3 , 2 eq $\text{P}(\text{OEt})_3$, 1 atm O_2 , DMSO, RT, 1 d	64n , n = 2, 0%
5	1.1 eq Oxon, Dioxan / H_2O , 60°C, 30 min	64n , n = 2, 0%
6	0.05 eq Bu_4NI , 1 eq Oxon, 3 eq Na_2CO_3 , RT, 20 min	64n , n = 2, 53%

Wie in der Literatur bereits veröffentlicht wurde, konnten Acetyl- γ - **160a** und δ -Lactame **160b** mit Cer-Katalyse zu den korrespondierenden α -Hydroxyacetyl-lactamen **64p** und **64q** erfolgreich überführt werden.^[26c] Auf diese Weise wurde auch das Acetyl- ϵ -lactam **160c** in einer sehr guten Ausbeute von 81% zum entsprechenden Hydroxylactam **64r** umgesetzt (Schema 39).

**Schema 39:** α -Hydroxylierung der Acetylactame durch Cer-Katalyse.

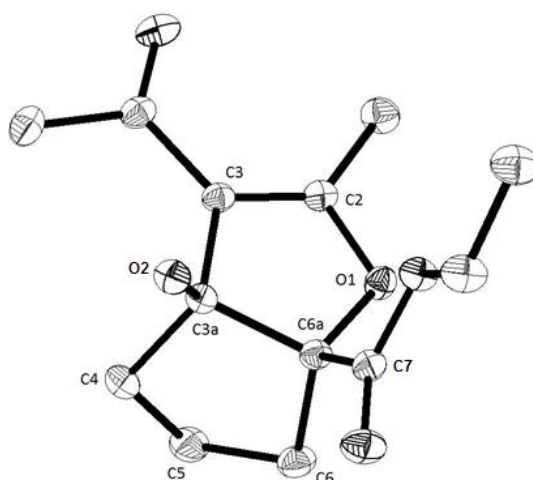
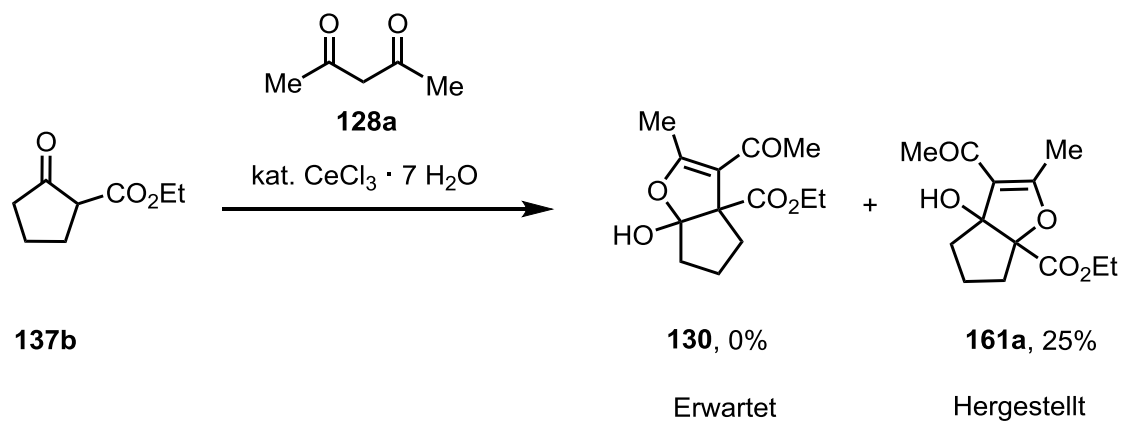
3.2 Furansynthesen

3.2.1 Versuche zur Synthese der 1,4-Diketone

Wie bereits in der Zielsetzung erläutert wurde, sollten die 1,4-Diketone **129** durch Reaktion der β -Oxoester **127** mit den β -Diketonen bzw. den β -Oxoestern **128** durch Cer-Katalyse hergestellt werden (vgl. Schema 25, Seite 38). Der Fünfring- β -oxoester **137b** wurde mit dem Diketon Acetylaceton **128a** und Cerchlorid unter Luftatmosphäre in Isopropanol umgesetzt. Diese Reaktion lieferte nicht die zu erwartende 1,4-Dicarbonylverbindung, sondern eine andere Verbindung, die mittels NMR, MS und IR-Analyse nicht strukturell aufgeklärt werden konnte (Schema 40).

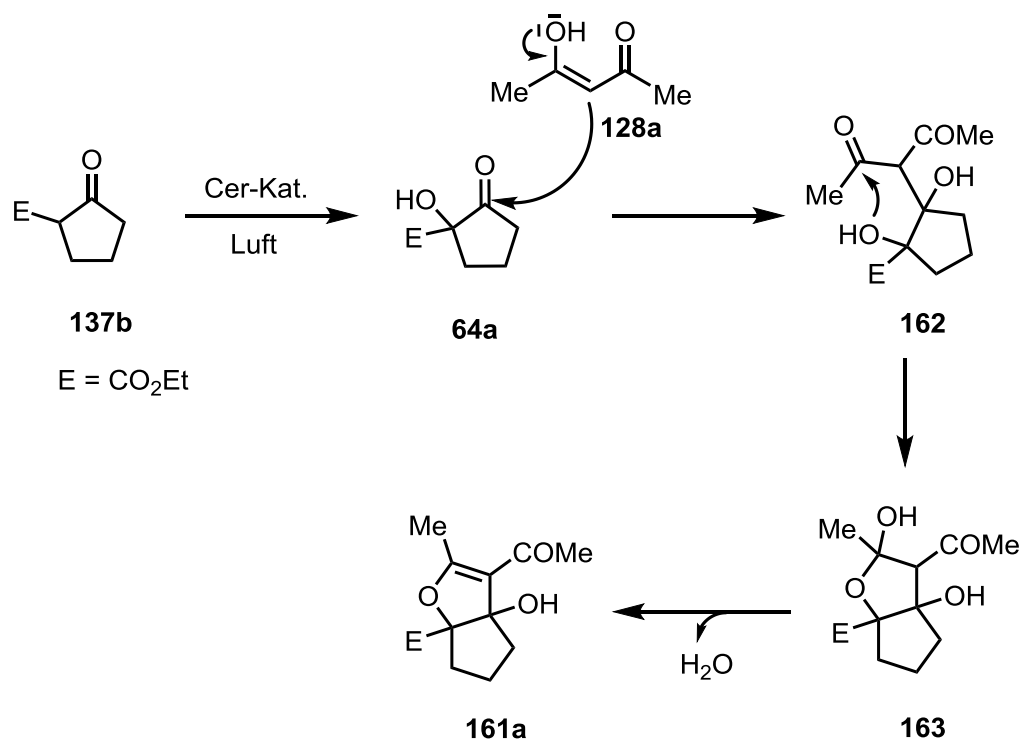
Zum Glück konnte jedoch ein Einkristall gezüchtet werden und die Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden. Das Schema 41 zeigt die ORTEP-Darstellung der neuen Verbindung **161a**, die als ein Isomer der erwartenden Verbindung **130** ist. Die beiden Ringe liegen in unterschiedlichen Ebenen, der Diederwinkel zwischen O-1, C-6a, C-3a und C-4 beträgt 121° . Die Substituenten an C-3a und an C-6a stehen *cis* zueinander, der Diederwinkel zwischen O-2, C-3a, C-6a und C-7 liegt bei 3° .

Die beiden Isomere, die erwartete Verbindung **130** sowie die gebildete Verbindung **161a**, sind im Schema 40 dargestellt. Die Ausbeute dieser Reaktion blieb unter verschiedenen Reaktionsbedingungen niedrig (25%).



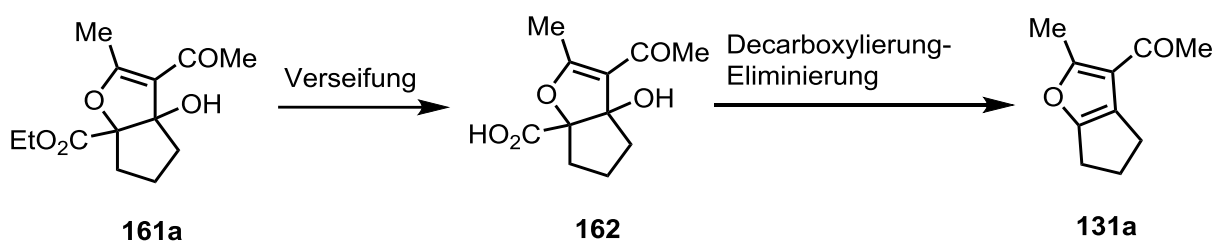
Schema 40: Umsetzung von β -Oxoester **137** mit Acetylaceton **128a** und Cer-Katalyse und die ORTEP-Darstellung der Verbindung **161a**.

Die Bildung des Isomers **161a** verläuft nicht über ein Radikal sondern vermutlich über eine Cyclisierung mittels Cerchlorid als Lewis-Säure. Zuerst wird der Ester **137b** zum Hydroxyester **64a** überführt, der von der Enolform des Acetylacetons **128a** angegriffen wird. Die hergestellte Zwischenstufe **162** konnte durch eine Addition von Hydroxygruppe an das Cer-aktivierte Keton zum Halbacetal **163** cyclisiert werden. Das instabile Halbacetal wird dann durch Wasser-Eliminierung in das Dihydrofuran **161a** überführt (Schema 41).



Schema 41: Mechanismusvorschlag für die Bildung des Dihydrofuran **161a**.

Desweiteren konnte das so gebildete Furanderivat **161a** durch Verseifung gefolgt von einer Decarboxylierung-Eliminierung^[52] (vgl. Schema 25, Seite 38) in das vierfach substituierte Furan **131a** umgewandelt werden (Schema 42).

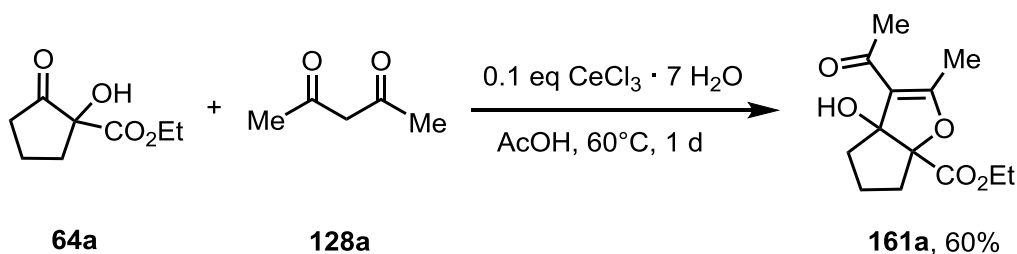


Schema 42: Neuer Syntheseweg zum Furanderivat **131a** ausgehend vom Isomer **161a**.

Da die Ausbeute dieser Reaktion niedrig war (Schema 40), wurde die Synthesepanung dahingehend geändert, dass die Synthese der Furanderivate **131** ausgehend von α -Hydroxy- β -oxoester **64** angestrebt wurde.

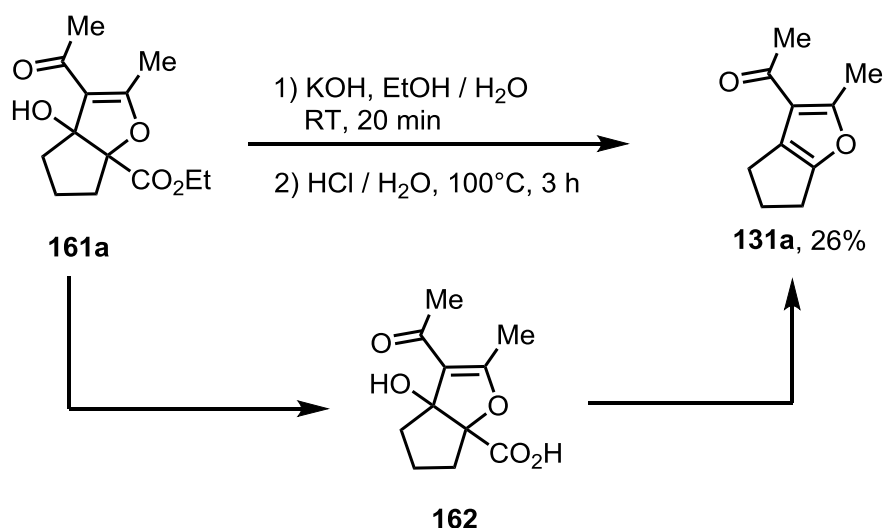
3.2.2 Synthese der Furane ausgehend von α -Hydroxy- β -oxoestern **64** und Acetylaceton (**128a**)

Zunächst wurden die Versuche zur Synthese der vierfach substituierten Furanderivate **131** ausgehend vom α -Hydroxy- β -oxoester **64** und dem β -Diketon **128** durchgeführt. Als Testreaktion für diese Synthese wurde der α -Hydroxyethylester **64a** mit Acetylaceton (**128a**) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ umgesetzt und die Synthese des Zwischenproduktes **161a** optimiert. Bei Versuchen mit verschiedenen Lösungsmitteln (MeOH, Dioxan, *i*PrOH, AcOH) ergab der Umsatz bei AcOH die beste Ausbeute (60%) (Schema 43).



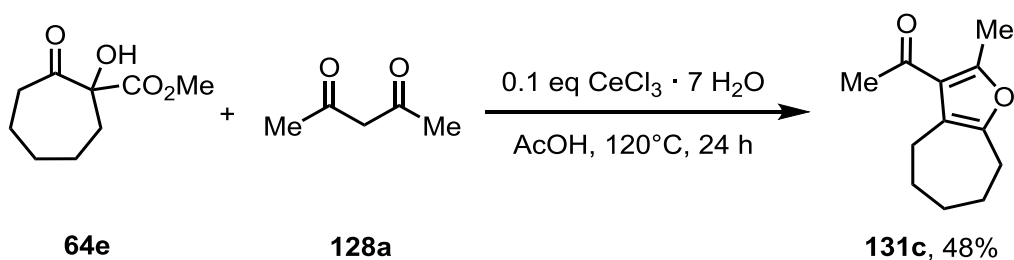
Schema 43: Umsetzung des α -Hydroxyesters **64a** mit Acetylaceton (**128a**) und Cer-Katalysator zum bicyclischen Zwischenprodukt **161a**.

Anschließend wurde das Zwischenprodukt **161a** über zwei Schritte (Verseifung, Decarboxylierung-Eliminierung) in einer Eintopf-Reaktion in die Zielverbindung **131a** überführt. Nach der Verseifung der Verbindung **161a** mit KOH in einem Gemisch von H_2O / EtOH bei Raumtemperatur wurde die resultierende β -Hydroxycarbonsäure **162** anlehnend an eine literaturbekannten Vorschrift^[52] im saurem Milieu (pH = 1) und bei hoher Reaktionstemperatur (100°C) zum erwünschten Furan **131a** decarboxyliert und gleichzeitig die Hydroxygruppe eliminiert (Schema 44). Die beste Ausbeute für diese Umsetzung lag bei 26%, was durch Verseifung bei Raumtemperatur für 20 min und anschließendem Ansäuern mit Salzsäure auf pH = 1 erreicht werden konnte.



Schema 44: Umsetzung der Dihydrofuranverbindung **161a** in einer Eintopf-Reaktion zum Furanderivat **131a**.

Für weitere Derivatisierungen wurden das Sechsring- α -hydroxyethylester **64b** sowie der Siebenring- α -hydroxymethylester **64e** mit Acetylaceton (**128a**) umgesetzt. Während der Optimierung der Reaktionsbedingungen zu den erwünschten Produkten wurde beobachtet, dass bei der Umsetzung des Siebenringderivates **64e** mit Acetylaceton (**128a**) das erwünschte Produkt **131c** in einem Schritt mit 48%iger Ausbeute erhalten konnte (Schema 45).^[54]

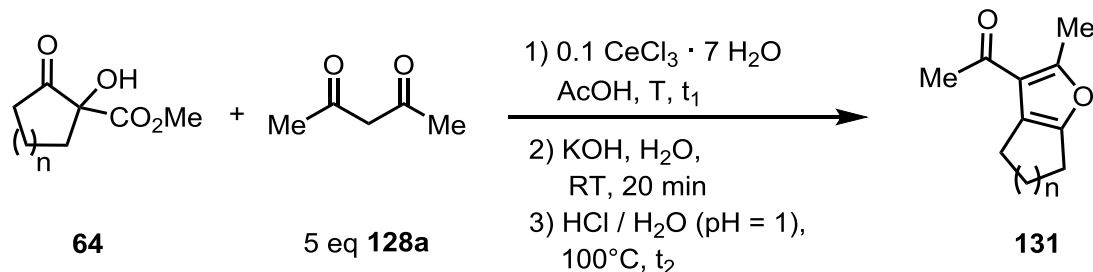


Schema 45: Synthese des Siebenring-Furanderivates mit Cer-Katalyse.

Sowohl die Verseifung als auch die Decarboxylierungs-Eliminierungsreaktion konnten durch den Cer-Katalysator bei diesen Reaktionsbedingungen in einem Schritt erfolgen. Weitere Versuche zur Erhöhung der Ausbeute des Produktes in einem Schritt waren nicht erfolgreich (Schema 47). Zunächst wurden die drei Reaktionsschritte (Schema 45 und 46) in einer Eintopfreaktion durchgeführt und ein Screening mit dem Fünfring-, Sechsring- und Siebenring- α -hydroxyester **64c–e** durchgeführt, wobei die Methylester **64c** und **64d** statt der Ethylester **64a** und **64b**

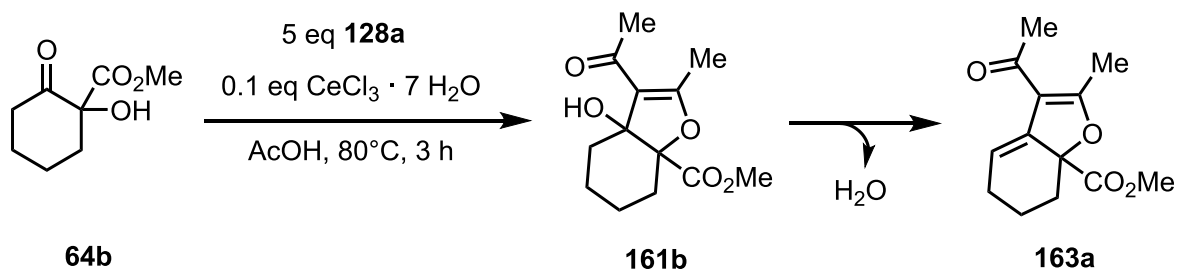
aller Verbindungen eingesetzt wurden, um die Verseifung zu vereinfachen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Darstellung der Furanderivate **131a–c** in einer Dominoreaktion.



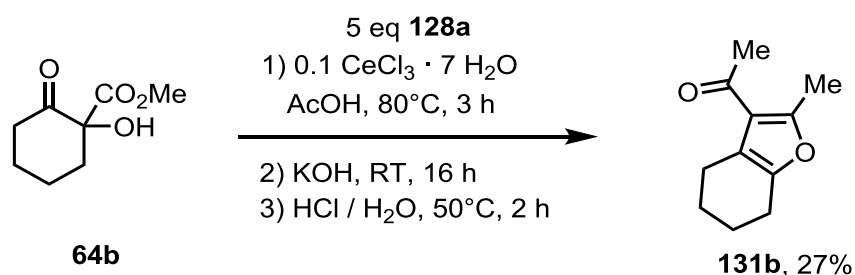
Eintrag	n	Edukt	T	t ₁	t ₂	Produkt
1	1	64c	80 °C	20 h	2 h	131a , 42%
2	2	64d	80°C	16 h	2 h	131b , 11%
3	3	64e	120°C	24 h	4 h	131c , 62%

Aus Tabelle 5 ist abzulesen, dass das Siebenring-Furanderivat **131c** mit der besten Ausbeute (Eintrag 3, 62%) hergestellt werden konnte. Die Ausbeute des Fünfringderivates **131a** lag bei 42% (Eintrag 1). Diese beiden Ausbeuten konnten für eine dreistufige Eintopfreaktion als gute Ergebnisse bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu war die Ausbeute des Sechsringderivates **131b** mit 11% sehr niedrig. Nach einer gaschromatographischen Analyse konnte diese niedrige Ausbeute darauf zurückgeführt werden, dass eine Wasser-Eliminierung des Zwischenproduktes **161b** und Bildung des Alkens **163a** als Nebenprodukt stattgefunden hatte (Schema 46).



Schema 46: Wasser-Eliminierung des Zwischenproduktes **161b**.

Um die Ausbeute der Reaktion zu Verbindung **131b** zu verbessern, wurde die Verseifung in MeOH bei Raumtemperatur und die folgende Reaktion bei niedrigen Temperaturen von 50°C durchgeführt. So konnte das Sechsring-Furanderivat **131b** mit einer gesteigerten Ausbeute von 27% isoliert werden (Schema 47).

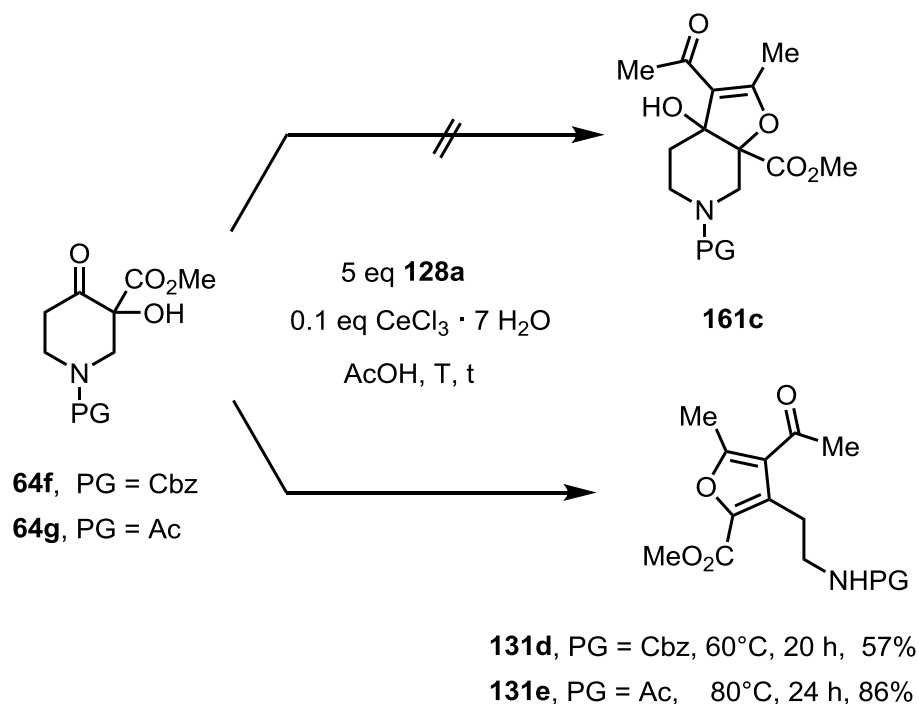


Schema 47: Darstellung des Furanderivates **131b** in einer Dominoreaktion.

3.2.3 Versuche zur Synthese der Furane **131d–g** ausgehend von heterocyclischen Verbindungen

Neben den alicyclischen α -Hydroxyderivaten **64a–64e** wurden auch heterocyclische α -Hydroxyderivate **64f–i** mit Acetylaceton (**128a**) umgesetzt, um die biheterocyclischen Furanderivate **131d–g** zu synthetisieren. Bei der Umsetzung des Piperidinderivates **64f** zum erwünschten Zwischenprodukt wurde eine andere Verbindung hergestellt, die leider auch mithilfe zweidimensionaler NMR-Spektroskopie nicht strukturell aufgeklärt werden konnte. Allerdings konnte bei dem Umsatz des Acetyl-geschützten Piperidins **64g** mit Acetylaceton (**128a**) auch nicht Zielprodukt isoliert werden, sondern eine Verbindung, von der ein Einkristall gezüchtet werden konnte.

Die Umsetzung des Cbz-geschützten Piperidinderivates **64f** zum Furan **131d** konnte in einem Schritt mit moderater Ausbeute von 57% durchgeführt werden. Die Ausbeute der Umsetzung des Acetyl-geschützten Piperidinderivates **64g** zum Furan **131e** war mit 86% sehr gut. Diese unterschiedlichen Ausbeuten könnten eine höhere Stabilität der Acetylgruppe im Vergleich zur Cbz-Gruppe unter den Reaktionsbedingungen im Schema 48 beweisen.



Schema 48: Reaktion der α -Hydroxypiperidonderivate **64f–g** mit Acetylaceton (**128a**) in Anwesenheit des Cer-Katalysators.

Anhand dieser Röntgenstrukturanalyse konnte die Struktur der Verbindung identifiziert werden und die gesamten NMR-Spektren (^1H -, ^{13}C -NMR sowie ^1H - ^1H Cosy, HMBC und HMQC) nachträglich richtig zugeordnet werden (Abbildung 12), sodass auch das entstehende Produkt des Cbz-Derivates **131d** identifiziert werden konnte (Schema 48). In Abbildung 12 ist zu sehen, dass der Furanring mit den vier Resten in einer Ebene liegt, da es sich um ein aromatisches System mit sp^2 -Hybridisierung handelt. Darüber hinaus ist das Sauerstoffatom der Acetylgruppe an C-4 in Richtung Aminogruppe gerichtet.

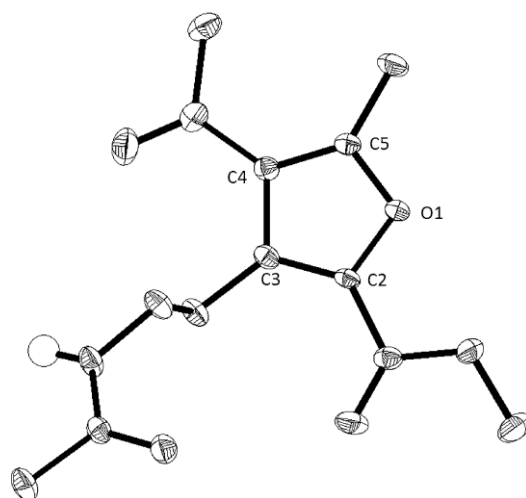
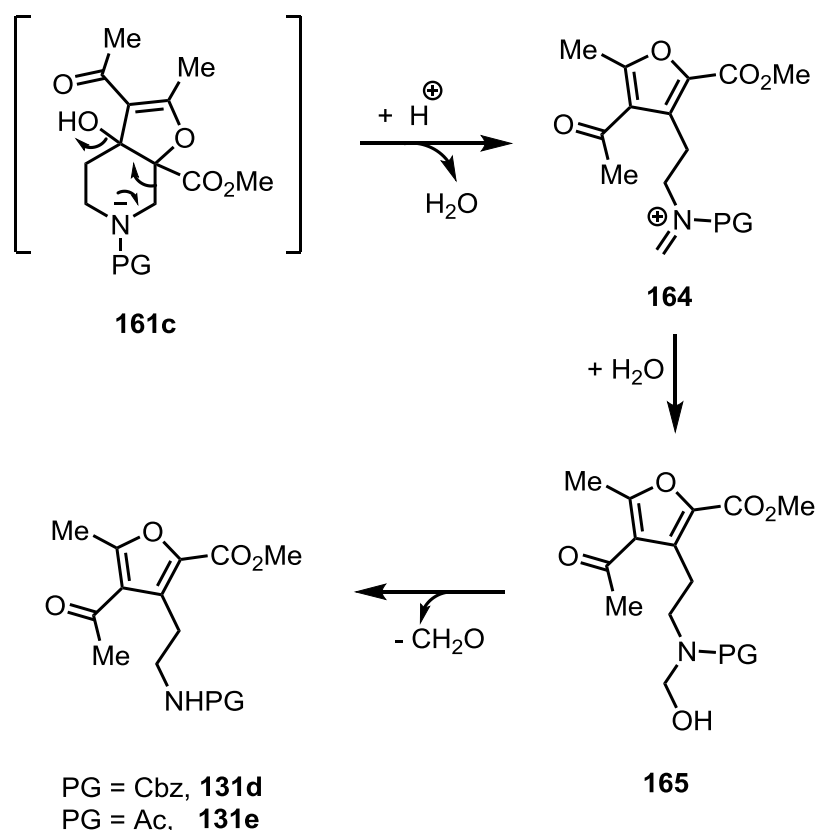


Abbildung 12: ORTEP-Darstellung der Verbindung **131e**.

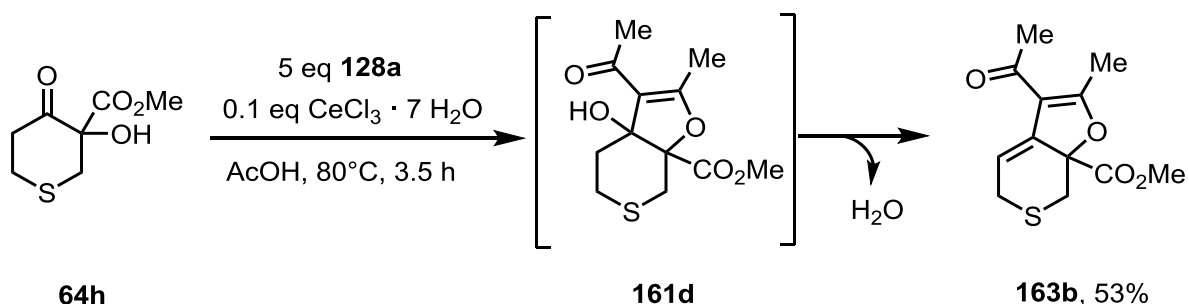
Für einen Mechanismusvorschlag zur Herstellung der Nebenprodukte **131d–e** wurde angenommen, dass die Ringöffnung und anschließende Abspaltung von C-7 anhand der Retro-Mannich-Reaktion^[53] unter Wasser-Eliminierung stattgefunden hat. Zuerst wurde das instabile Zwischenprodukt **161c** als Intermediat gebildet, welches nach Retro-Mannich-Reaktion und Wasser-Eliminierung zum Iminiumion **164** führte. Wasser addiert an dieses Iminiumion **165** und Formaldehyd wird abgespalten, um das Endprodukt **131d** bzw. **131e** zu erhalten (Schema 49).



Schema 49: Der postulierte Mechanismus zur Ringöffnung des Intermediats **161c**.

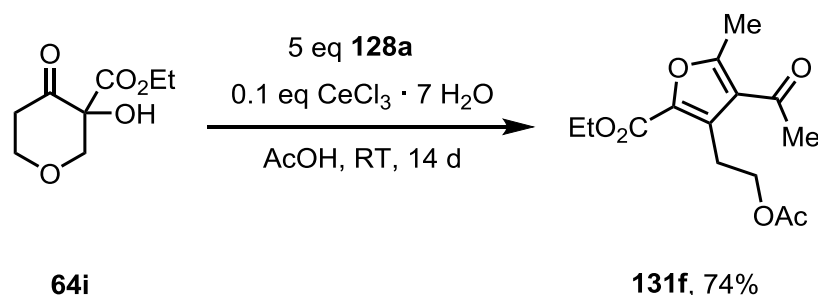
Für den Umsatz von Thiopyran- α -hydroxyester **64h** mit Acetylaceton (**128a**) in Anwesenheit des Cer-Katalysators wurde kein Zwischenprodukt **161d** identifiziert, stattdessen das Alken **163b** gebildet. Da das erwartete Zwischenprodukt **161d** nicht gebildet wurde, wurde auch die weitere Reaktion (Verseifung, Decarboxylierung) nicht durchgeführt. Versuche zur Herstellung des Zwischenprodukts **161d**, etwa durch andere Reaktionstemperaturen oder Lösungsmittel, war nicht erfolgreich. Das Zwischenprodukt **161d** wurde hier als Intermediat gebildet, das sofort durch Wasser-Eliminierung zum Alken **163b** umgewandelt wurde, dessen Ausbeute bei 53% lag (Schema 50). Als ein Element der dritten Gruppe im Periodensystem könnte

Schwefel eine positive Ladungsdichte, die durch das Push-Pull- π -System des acetylsubstituierten Enoethers an C2 und C3 verursacht werden könnte, in β -Stellung stabilisieren.^[54] Jedoch ist das Thiopyrano-[3,4-*b*]furan-Ringsystem nur einmal bisher in der Literatur erschienen.^[55]



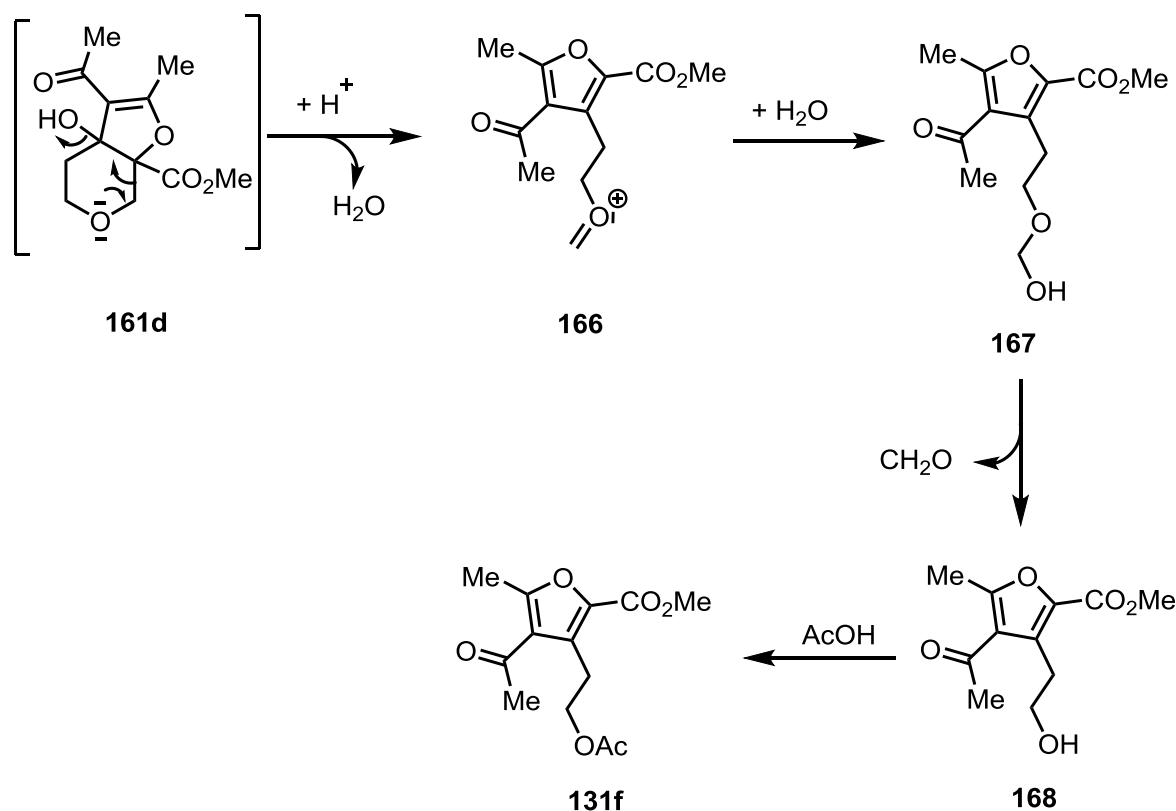
Schema 50: Synthese von Thiopyranfuranerivat **163b** .

Das Phänomen der Ringöffnung konnte auch bei dem Umsatz von α -Hydroxypyranonestern **64i** beobachtet werden. Die freie Hydroxygruppe der Verbindung **168** wurde mit AcOH in das Acetat **131f** überführt. Die beste Ausbeute lag für diese Reaktion nach Optimierungsversuchen bei 74% (Schema 53).



Schema 51: Reaktion des α -Hydroxypyrans **64i** mit Acetylaceton (**128a**) und Cer-Katalyse.

Der Mechanismusvorschlag dieser Reaktion ist mit dem im Schema 52 zu sehenden zu vergleichen. Das Zwischenprodukt **161d** könnte über Retro-Mannich-Reaktion^[53] zum Carboxoniumion **166** überführt werden, welches unter den Reaktionsbedingungen mit einem Wassermolekül zum Halbacetal **167** reagiert. Anschließend reagiert diese Verbindung unter sauren Bedingungen und Abspaltung des Formaldehyds zum Alkohol **168**, der dann mit dem Lösungsmittel AcOH zum Acetat **131f** reagiert (Schema 52).

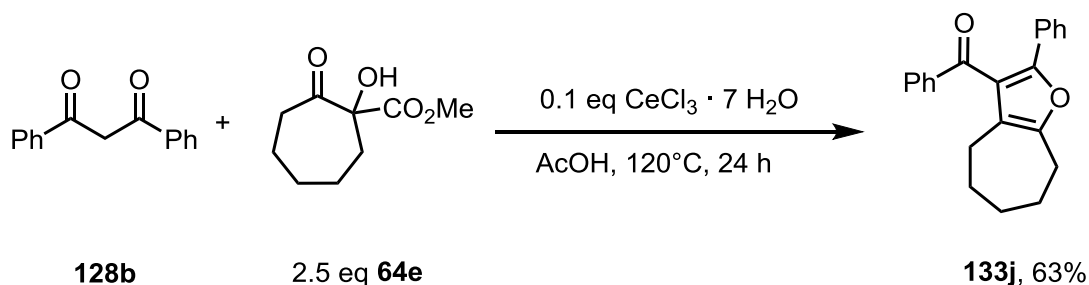


Schema 52: Der postulierte Mechanismus zur Herstellung des Furanacetates **131f**.

3.2.4 Versuche zur Synthese von Furanderivaten ausgehend vom Dibenzoylmethan (**128b**) als β -Diketon

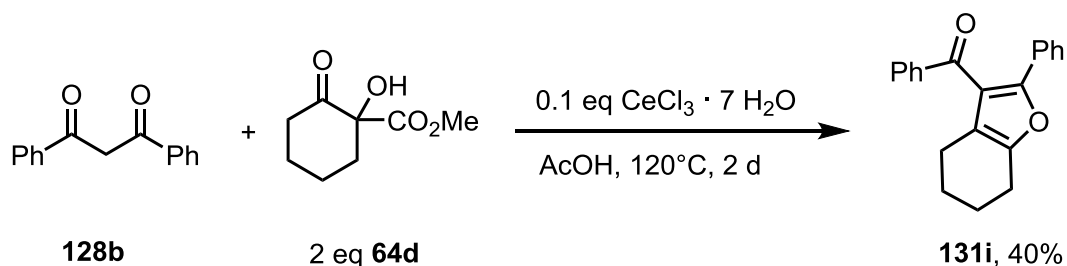
Neben Acetylaceton (**128a**) wurde auch Dibenzoylmethan (**128b**) als β -Diketon eingesetzt und mit alicyclischen α -Hydroxyderivaten **64c–e** umgesetzt. Zuerst wurde der Siebenring- α -hydroxyester **64e** mit β -Dibenzoylmethan (**128b**) umgesetzt, da der Siebenring bei dem Umsatz mit Acetylaceton (**128b**) die beste Ausbeute lieferte konnte (vgl. Tab. 5). Aus der GC-Kontrolle ist zu erkennen, dass der Umsatz der α -Hydroxyverbindung **64e** mit 5 eq Dibenzoylmethan (**128b**) zu einem Gemisch verschiedener Verbindungen führte. Darüber hinaus wurde ein kompletter Verbrauch von Verbindung **64e** beobachtet, wobei Dibenzoylmethan (**128b**) noch zum großen Teil vorhanden war. Dieses führte dann zu niedrigeren Einsatz des β -Diketons (**128b**). Bis zum Verhältnis von 1 / 1 (α -Hydroxyester **64e** / β -Diketonderivat (**128b**)) konnte noch kein vollständiger Verbrauch von β -Diketon **128b** (GC-Kontrolle) beobachtet werden. Diese Reaktion wurde dann unter der so genannten inversen Stöchiometrie durchgeführt. Das erwünschte Produkt **133j** konnte letztlich in einem

Schritt erhalten werden, nämlich durch den Umsatz mit Cer-Katalysator. So konnte das Furanderivat **133j** aus dem β -Diketon (**128b**) und 2.5 eq. des α -Hydroxyesters **64e** in Anwesenheit von 0.1 eq Cer-Katalysator mit einer Ausbeute von 63% hergestellt werden (Schema 53).



Schema 53: Synthese des Furanderivates **133j** ausgehend vom Dibenzoylmethan (**128b**).

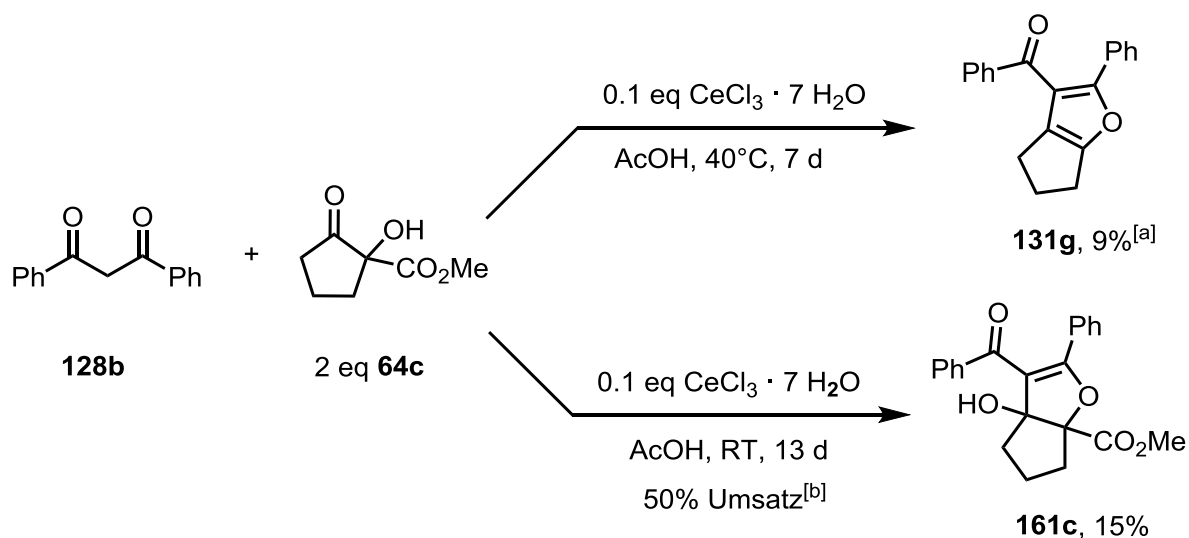
Um weitere Derivate ausgehend von Dibenzoylmethan (**128b**) zu synthetisieren, wurden die Sechsring- sowie der Fünfringhydroxyester mit Verbindung **128b** versetzt. Bei dem Sechsringderivat **64b** konnte auch sofort das Endprodukt **131i** bei einer Reaktion von 120°C gewonnen werden, wobei die Ausbeute auch nach zahlreichen Optimierungsversuchen nur bei 40% lag (Schema 54).



Schema 54: Synthese des Furanderivates **131i** ausgehend vom Dibenzoylmethan (**129b**).

Des Weiteren wurde auch der Fünfringester **64c** mit dem Dibenzoylmethan (**128b**) und dem Cer-Katalysator versetzt, wobei diese Reaktion auch bei hohen Temperaturen (80°C bis 120°C) nicht zum Produkt führte. Allerdings konnte das Produkt **131g** bei einer niedrigen Temperatur von 40°C in einer maximalen Ausbeuten von 9% isoliert werden. Um diese Ausbeute zu verbessern wurde versucht, erst das Zwischenprodukt **161c** herzustellen und dieses dann durch

Verseifung und anschließender Decarboxylierung-Eliminierung der Verbindung **161c** zum Zielprodukt zu überführen (vgl. Schema 46). Dieser Syntheseweg lohnte sich jedoch nicht, weil das Zwischenprodukt **161c** nur bei Raumtemperatur gebildet werden konnte und die Reaktionszeit sehr lang war (15% Ausbeute, 50% Umsatz, 13 d). Aus diesem Grund wurde dann die Synthese des Furanrings **131g** mit schlechten Ausbeuten hingenommen (Schema 55).

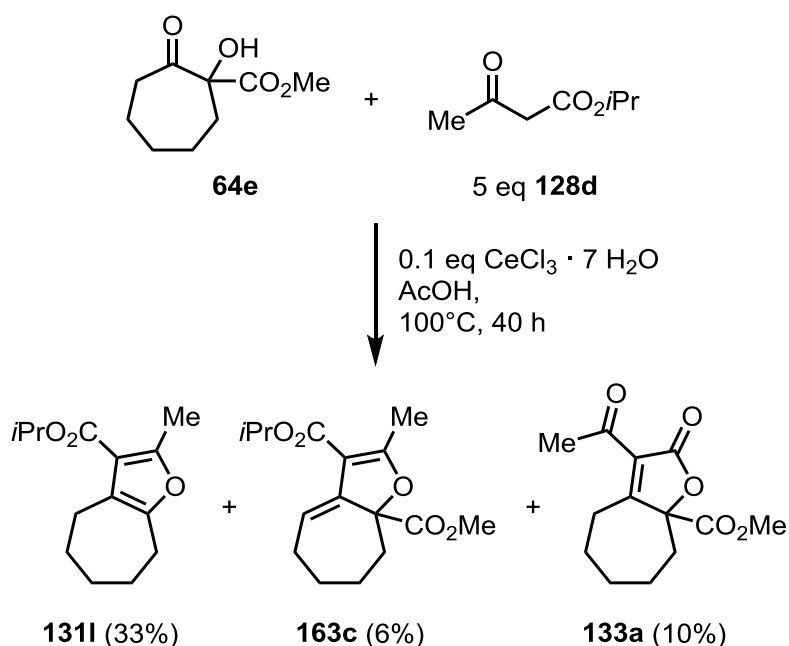


Schema 55: Umsatz von Dibenzoylmethan (**128b**) mit dem α -Hydroxyester **64c** in Anwesenheit von Cer-Katalyse [a] Die Verbindung **131g** war nicht sauber; [b] Umsatz bezieht sich auf das Dibenzoylmethan (**128b**).

Wie die Ergebnisse in diesem Abschnitt zeigen, konnten die Verbindungen **131h–j** in einem Schritt hergestellt werden. Deshalb konnte auf die folgenden zwei Schritte, nämlich die Verseifung und anschließende Decarboxylierung-Eliminierung verzichtet werden. Diese direkte Umwandlung zu den Endprodukten konnte auf dem Mesomerie-Effekt d.h. auf der möglichen Delokalisierung der π -Elektronen beruhen, die durch den Phenyl- bzw. Benzoylrest ermöglicht wurde.

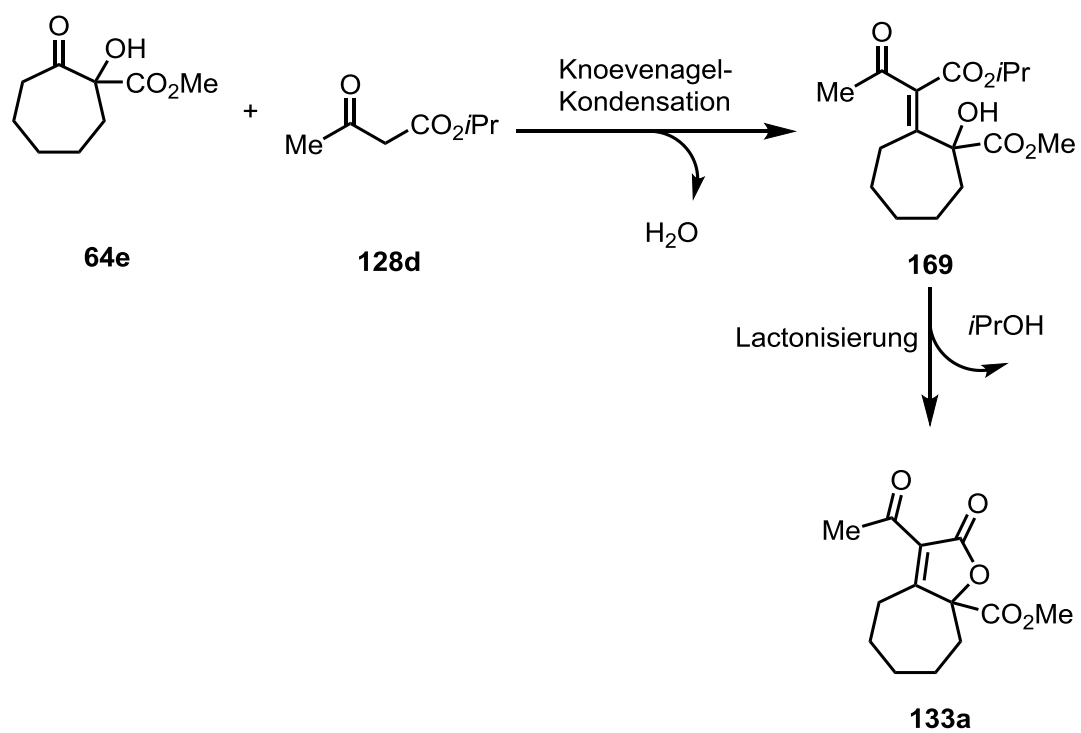
3.2.5 Einsatz der β -Oxoester **128c–d** als 1,3-Dicarbonylverbindung

In vorherigen Versuchen wurden die beiden Verbindungen **128a** und **128b** als β -Dicarbonylverbindungen in der Synthese von Furanderivaten **131a–j** verwendet. Um weiterhin die Grenze dieser Synthese zu erkennen, wurden β -Oxoester statt β -Diketonen mit α -Hydroxy- β -oxoester in Anwesenheit des Cer-Katalysators versetzt.



Schema 57: Herstellung der Verbindungen **131I**, **133a** und **163c** ausgehend von Isopropyl acetoacetat (**128d**) und Siebenringester **64e**.

Die Bildung des Furanderivates **131I** sowie des Alkens **163c** wurde in diesem Kapitel schon erklärt (vgl. Schema 41 und 50). Für die Herstellung des Butenolidderivates **133a** kann angenommen werden, dass die Reaktion über zwei Schritte verläuft. Zuerst führte die Kondensation einer Knoevenagel-Reaktion zwischen der aktiven Methylengruppe des Esters **128d** und das Sauerstoff des Ketons **64e** unter Abspaltung eines Wassermoleküles zum (*Z*)-konfigurierten Alken **169**, welches anschließend durch eine intramolekulare Lactonisierung bzw. Umesterung und unter Abspaltung von *i*PrOH zur Verbindung **133a** führt (Schema 58).

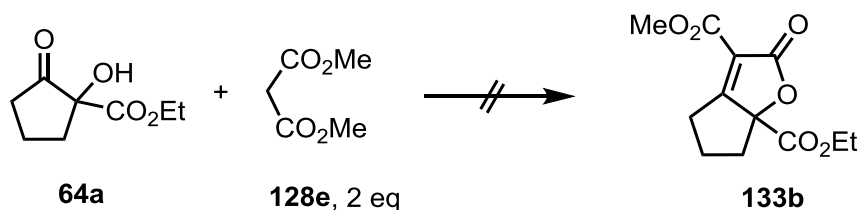


Schema 58: Mechanismusvorschlag zur Synthese von Butenolid **133a**.

3.3 Versuche zur Synthese der anellierten sowie spirocyclischen Butenolide

3.3.1 Reaktionsoptimierung

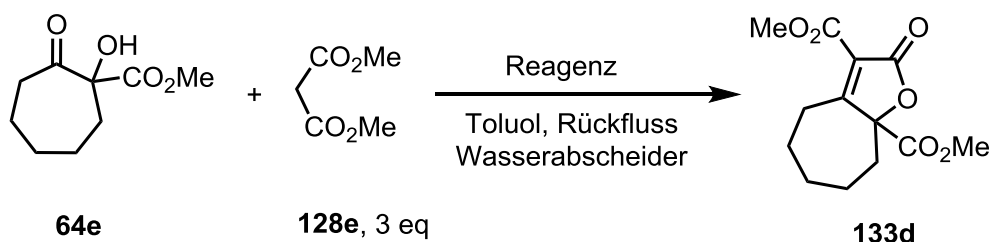
Die geplante Synthese der Butenolide **133** und **134** wurde ausgehend von cyclischen α -Hydroxy- β -dicarbonylverbindungen **64** und Dimethylmalonat (**128e**) entwickelt. Aus den Ergebnissen des Kapitels (3.2.5) kann Cerchlorid als ein Reagenz für die benötigte Knoevenagel-Kondensation verwendet werden (vgl. Schema 57). Unter den entwickelten Reaktionsbedingungen wurde der Ester **64a** mit Dimethylmalonat (**128e**) umgesetzt (Tab. 6). Durch Einsatz von 0.1–0.5 eq des Cer-Katalysators konnte leider kein Produkt **133b** isoliert werden (Eintrag 1). Der Cer-Katalysator wurde dann in einer modifizierten Garcia-Gonzalez-Reaktion eingesetzt. Dabei wird Cerchlorid zusammen mit NaI (vgl. Kap. 1.6.) auf Kieselgel mittels MeCN aufgetragen und die Reaktion lösungsmittelfrei durchgeführt.^[56] Da die Garcia-Gonzalez-Reaktion über eine Knoevenagel-Kondensation verläuft, wurden diese Bedingungen auch auf die zu entwickelnden Kondensations-Reaktion angewendet (Eintrag 2). Als nächstes wurde die Lewis-Säure Zinkchlorid verwendet, welche in der Literatur für diese Kondensationsreaktion als ein effizienter Katalysator unter lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen angewandt wurde.^[57] Dies führte wiederum nicht zum Produkt **133b** (Eintrag 3). In Anschluss wurden Versuche auf die klassischen Methoden der Knoevenagel-Kondensation, nämlich mit Ammoniumsalzen und mit organischen Basen ausgeweitet. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse zu sehen. Sowohl der Einsatz von β -Alanin (Eintrag 4),^[58] EDDA (Eintrag 5),^[59] Piperidin (Eintrag 6)^[60] als auch Ammoniumacetat (Eintrag 7)^[58] führte nicht zur Bildung des Produktes. Dieser Misserfolg ist möglicherweise auf die Ringspannung der anellierten Fünfringe zurückzuführen.

Tabelle 6: Versuche zur Synthese des Butenolidderivats **133b**.

Eintrag	Reagenz	LM	T	t
1	0.1–0.5 eq CeCl ₃ · 7 H ₂ O	AcOH	80°C	1 d
2	0.3 eq (CeCl ₃ · 7 H ₂ O / NaI) auf SiO ₂	-	50–100°C	1–4 d
3	0.1 eq ZnCl ₂	-	100°C	1 d
4 ^[a]	0.1 eq β-Alanin, 0.2 eq AcOH	Toluol	Rückfluss	1 d
5	0.03–0.1 eq EDDA	MeOH	50°C	3 d
6	0.1 eq Piperidin	Pyridin	Rückfluss	3 d
7 ^[a]	0.1 eq NH ₄ OAc, 3.8 eq AcOH	Benzol	Rückfluss	1 d

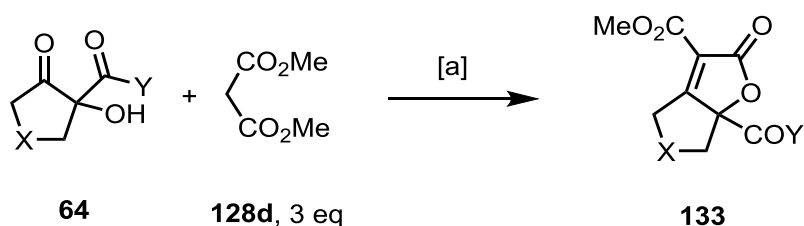
[a] Die Reaktion läuft unter Verwendung eines Wasser-Abscheiders.

Als nächstes wurde das Siebenringderivat **64e** in der Kondensationsreaktion zu dem Butenolid **133d** eingesetzt. Dieses zeigte schon bei der Synthese der Furane (vgl. Tab. 12, Seite 80) hohe Reaktivität. Zunächst wurde die Reaktion mit Ammoniumacetat als Knoevenagel-Katalysator durchgeführt.^[58] Dies führte zur Produktbildung in 10% Ausbeute (Tab. 7, Eintrag 1). Eine Zugabe von 0.1 eq DMAP als Umesterungs- bzw. Lactonisierungskatalysator^[62] zum Reaktionsgemisch führte zur Steigerung der Ausbeute auf 18% (Eintrag 2). Mit weniger DMAP-Äquivalenten aber längerer Reaktionszeit von 5 d konnte das Produkt **133d** in einer Ausbeute von 35% isoliert werden (Eintrag 3). Unter Verwendung anderer Knoevenagel-Bedingungen (β-Alanin / AcOH) und der Zugabe von DMAP konnte die Ausbeute nach verschiedenen Reaktionsoptimierungen deutlich erhöht werden (61%, Eintrag 4).

Tabelle 7: Versuche zur Synthese vom Butenolid **133d**.

Eintrag	Reagenz	t	Ausbeute
1	0.1 eq NH ₄ OAc, 3.8 eq AcOH	3 d	10%
2	0.1 eq NH ₄ OAc, 3.8 eq AcOH, 0.1 eq DMAP	3 d	18%
3	0.1 eq NH ₄ OAc, 3.8 eq AcOH, 0.05 eq DMAP	5 d	35%
4	0.1 eq β-Alanin, 0.2 eq AcOH, 0.05 eq DMAP	3 d	61%

Die Synthese der weiteren anellierten Butenolidderivate wurde unter den optimierten Reaktionsbedingungen des Siebenringderivates (Tab. 7, Eintrag 4) unterworfen. Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse dieser Reaktion und Ihre Ausbeuten. Der jeweilige Umsatz wurde mittels GC kontrolliert. Bei der Umsetzung der beiden alicyclischen Fünfringderivate **64a** und **64j** wurden die entsprechenden Butenolide nicht gebildet (Einträge 1 und 6). Das Sechsringderivat **64b** lieferte die beste Ausbeute mit 83% (Eintrag 2). Für die Umsetzung der heterocyclischen Pyran-, **64i** Thiopyran- **64h** und Piperidonester **64g** konnten die entsprechenden Butenolide gewonnen werden (Einträge 3–5). Das Pyranlacton **133e** sowie Thiopyranlacton **133f** wurden mit zufriedenstellenden Ausbeuten (65% für **133e** und 55% für **133f**) erhalten, wobei das Piperidinobutenolid **133g** nur mit einer Ausbeute von 38% isoliert werden konnte. Im Falle des alicyclischen β-Diketons **64k** war die Reaktion regioselektiv und nur das anellierte Produkt **133i** wurde mit einer Ausbeute von 39% gebildet, wobei die Bildung des Spirolactons **134b** nicht beobachtet wurde (Eintrag 7).

Tabelle 8: Synthese der anellierten Butenolide.

Eintrag	Edukt	X	Y	T	Produkt
1	64a	CH ₂	OEt	1–3 d	133b , 0%
2	64b	(CH ₂) ₂	OEt	40 h	133c , 83%
3	64i	CH ₂ O	OEt	24 h	133e , 65%
4	64h	CH ₂ S	OMe	40 h	133f , 55%
5	64g	CH ₂ NAc	OMe	18 h	133g , 38%
6	64j	CH ₂	Me	1–3 d	133h , 0%
7	64k	(CH ₂) ₂	Me	24 h	133i , 39%

[a] Die Reaktionsbedingungen: 0.1 eq β -Alanin, 0.2 eq AcOH, 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss.

Von dem Piperidinobutenolid **133g** wurden Einkristalle erhalten und eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt (Abb. 13). Die beiden Ringe sind über die Kohlenstoffatome C-3a und C-7a anelliert. Das Atom C-7a ist in tetraedrischer Umgebung, der Winkel zwischen O-1, C7-a und C-3a beträgt 105° und der zwischen O-1, C7-a und C-7 111°.

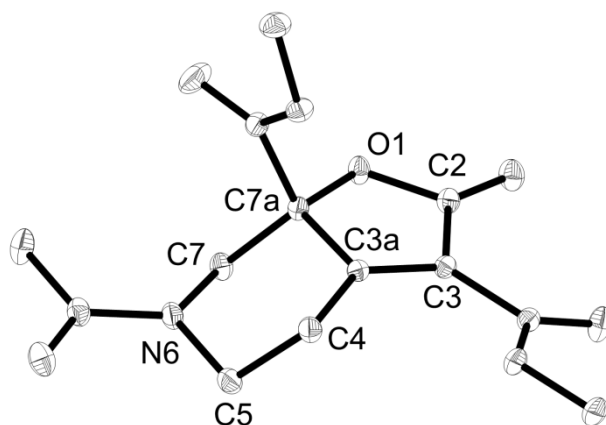


Abbildung 13: ORTEP-Darstellung der Verbindung **133i**.

Im Gegensatz zum Sechsringacetylketon **64k** wurde das Siebenringderivat **64l** unter denselben Reaktionsbedingungen ausschließlich in das Spirobutenolid **134c** mit einer Ausbeute von 37% überführt. Die Ringgröße der beiden Verbindungen **64k** und **64l** konnte die Regioselektivität dieser Reaktion steuern (Abb. 14). Die Strukturen der hergestellten Verbindungen **133i** und **134c** wurden mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Das HMBC-NMR Spektrum für das Butenolid zeigt starke Kopplungen (2J und 3J) der Methylprotonen (H-2', $\delta = 2.22$ ppm, s, 3 H) mit dem Carbonylkohlenstoff C-1' ($\delta = 201.86$ ppm) und dem quaternären Kohlenstoffatom C-7a ($\delta = 89.77$ ppm). Im HMBC-NMR Spektrum des Spirobutenolides **134c** hingegen koppeln die Protonen der Methylgruppe C-12 ($\delta = 2.49$ ppm, s, 3 H) mit den folgenden quaternären Kohlenstoffatomen: C-4 ($\delta = 176.28$ ppm, 2J), C-3 ($\delta = 118.73$ ppm, 3J) und C-5 ($\delta = 95.01$ ppm, 3J). Darüber hinaus ist keine Kopplung der Protonen mit dem Kohlenstoff der Carbonylgruppe C-6 ($\delta = 204.5$ ppm) zu sehen. Allerdings können die Protonen des Rings, die beide Protonen am C-7 ($\delta = 2.91, 2.52$ ppm) sowie die Protonen der Multiplettsignale ($\delta = 1.79\text{--}1.91$ ppm, 5 H), mit dem Carbonylkohlenstoff C-6 koppeln. Letztendlich konnten von den beiden Butenoliden **133i** und **134c** Einkristalle gezüchtet werden und ihre Strukturen mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abb. 15). Die beide Ringe der Verbindung **133i** liegen deutlich in unterschiedlichen Ebene (der Diederwinkel zwischen O-1, C-7a, C-3a und C-4 ist 170°). Das Kohlenstoff C-7a ist wie erwartet tetraedrisch gebunden (der Winkel zwischen C-3a, C-7a und C-1' ist gleich 111° , C-7, C-7a und C-1' ist gleich 113°). Für das Spirobutenolid **134c** verknüpfen sich die beide Ringe über ein tetraedrisches Kohlenstoffatom C-5 (der Winkel zwischen C-11, C-5 und C-6 liegt bei 115° sowie der Winkel zwischen C-6, C-5 und O-1 liegt bei 108°).

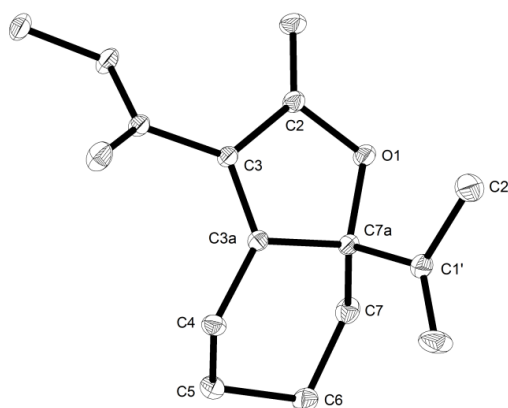
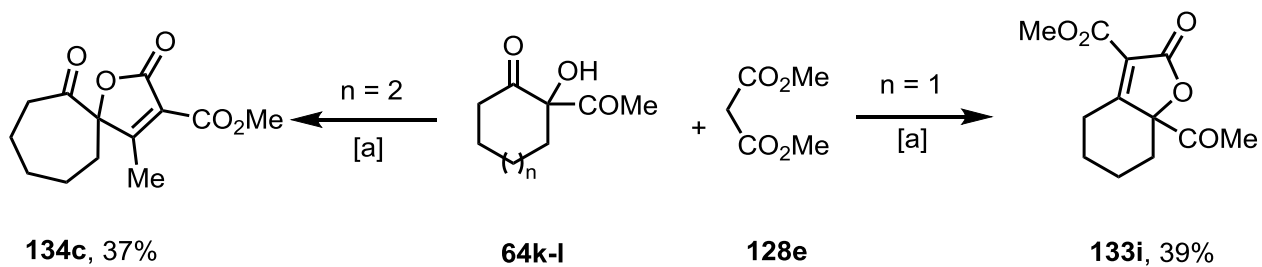
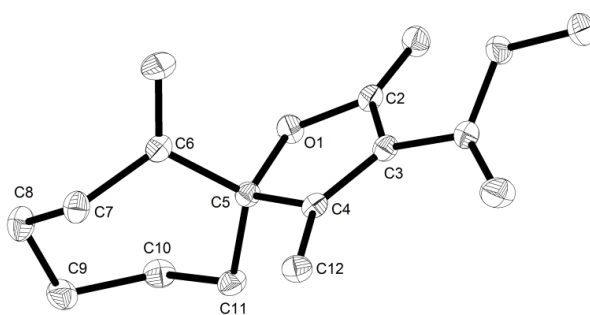
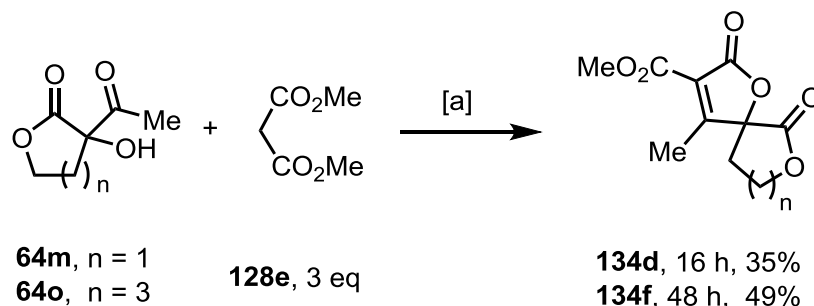
**133i****134c**

Abbildung 14: Synthese des anellierten **133i** und des Spirobutenolids **134c** sowie ihre ORTEP-Darstellungen. [a] Reaktionsbedingungen: 0.1 eq β -Alanin, 0.2 eq AcOH, 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss.

Die Spirobutenolide **134d** und **134f** konnten ausgehend von dem γ - und dem ϵ -Lacton **64m** und **64o** unter Anwesenheit von β -Alanin, AcOH und DMAP mit moderaten Ausbeuten von 35% bis 49% gewonnen werden (Schema 59).



Schema 59: Synthese der Spirobilactone **134d** und **134f**. [a] Die Reaktionsbedingungen: 0.1 eq β -Alanin, 0.2 eq AcOH, 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss.

Vom ϵ -Lactonbutenolid **134f** lag ein Einkristall vor und es wurde eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt (Abb. 15). Die Ebene der beiden Lactone sind über das tetraedrische Kohlenstoffatom C-5 verknüpft, der Winkel zwischen O-1, C-5 und C-11 liegt bei 111° und der zwischen C-4, C-5 und C-11 ist gleich 110° .

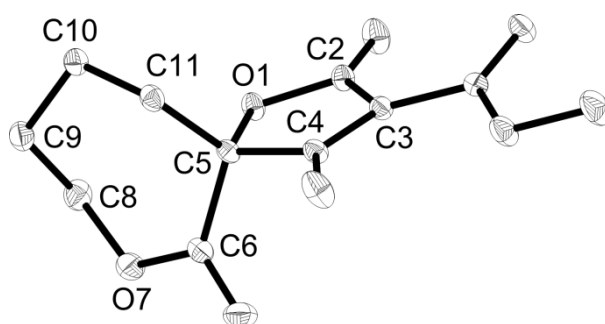
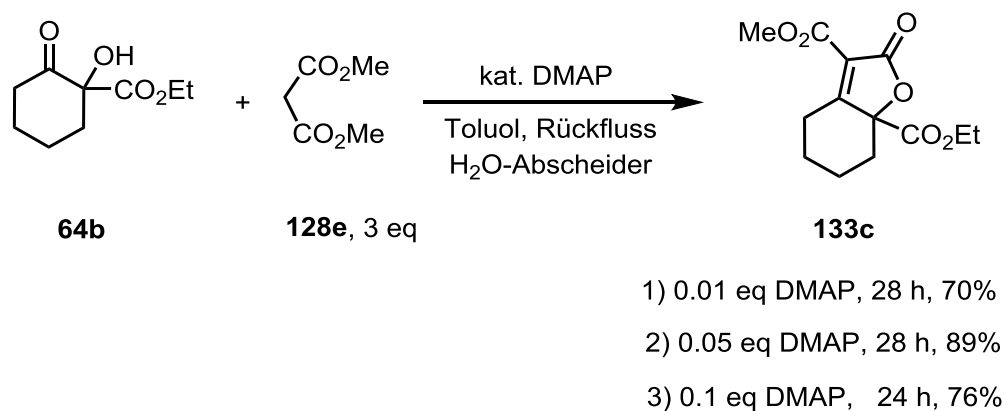


Abbildung 15: ORTEP-Darstellung des Butenolids **134f**.

3.3.2 Einsatz von DMAP als Katalysator für die Knoevenagel-Kondensation

Da die Ausbeuten der mittels β -Alanin, AcOH und DMAP hergestellten Butenolide niedrig waren, wurde ein anderer Weg für die Knoevenagel-Kondensation gesucht. In den bereits durchgeführten Experimenten wurde DMAP als Katalysator für die

Umesterung^[59] bzw. Lactonisierung eingesetzt. Die vorgeschaltete Knoevenagel-Reaktion wird durch Basen wie z.B. Piperidin, Triethylamin sowie über Ammoniumsalze wie EDDA oder Ammoniumacetat katalysiert.^[61] Darüber hinaus wurde eine Knoevenagel-Reaktion mit unterstöchiometrischen Menge der Base DBU von *Tawada et al.* veröffentlicht.^[63] Aus diesen Gründen wurde vermutet, dass DMAP sowohl die Kondensation als auch die Lactonisierung katalysiert. Desweiteren wurden Versuche zur Synthese von Butenoliden mit DMAP als Katalysator durchgeführt und als Testreaktion wurde die Umsetzung zum Butenolid **133c** untersucht, welches die beste Ausbeute (Tab. 9, Eintrag 2) lieferte. Diese Testreaktion wurde durch die Umsetzung des Esters **64b** mit Dimethylmalonat (**128e**) und katalytischen Mengen des Katalysators DMAP durchgeführt (Schema 60). Tatsächlich lieferte die neue Reaktionsvorschrift das Butenolid **133c** in besserer Ausbeute. Durch Einsatz von 0.05 eq DMAP wurde die höchste Ausbeute mit 89% erzielt. Doch auch bei geringerem Einsatz von DMAP (0.01 eq) konnte das Produkt **133c** in einer Ausbeute von 70% erhalten werden. Dies weist darauf hin, dass DMAP ein sehr aktiver Katalysator für diese Umsetzung ist.

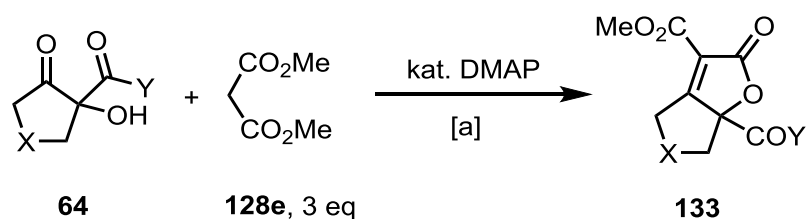


Schema 60: Synthese vom Butenolid **133c** durch DMAP-Katalysator.

Die entwickelte Reaktionsvorschrift wurde dann für die Synthese der anderen anellierten Butenolide angewendet. Auf diese Weise konnten nahezu alle Butenolide in höheren Ausbeuten hergestellt werden (Tab. 9). Lediglich war die Umsetzung der beiden Fünfringderivate **64a** und **64j** nicht erfolgreich (Einträge 1 und 7). Die Ausbeuten konnten, bis auf die des Piperidinderivates **133e**, gesteigert werden. So konnten das Sibenringbutenolid **133d** und das Sechsringbutenolid **133c** mit Ausbeuten von 67% und 83% gewonnen werden (Einträge 2 und 3). Darüber hinaus

konnten die Pyran- und Thiopyranbutenolide **133f** und **133g** mit guten Ausbeuten von 74% und 61% erhalten werden, wobei die Ausbeute des Piperidinbutenolides **133e** bei 33% lag (Einträge 4–6). Erneut war die Umsetzung des Acetylhexanonderivates **64k** regioselektiv und das Butenolidderivat **133i** wurde als einziges Isomer in einer Ausbeute von 63% erhalten, wobei die Reaktion auf Grund der Zersetzung des Eduktes unter inversen Bedingungen, d.h. mit Dimethylmalonat als Überschusskomponente, durchgeführt wurde (Eintrag 8).

Tabelle 9: Synthese der anellierten Butenolide durch DMAP-Katalysator.



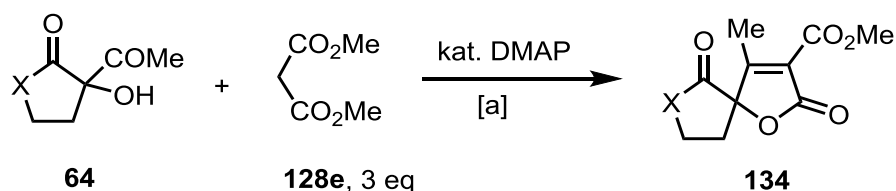
Eintrag	Edukt	X	Y	t	Ausbeute
1	64a	CH ₂	OEt	1–3 d	133b , 0%
2	64b	(CH ₂) ₂	OEt	28 h	133c , 89%
3 ^[b]	64e	(CH ₂) ₃	OMe	48 h	133d , 67%
4	64g	CH ₂ NAc	OMe	19 h	133e , 33%
5	64h	CH ₂ S	OMe	40 h	133f , 61%
6	64i	CH ₂ O	OEt	22 h	133g , 74%
7	64j	CH ₂	Me	1–3 d	133h , 0%
8 ^[c]	64k	(CH ₂) ₂	Me	40 h	133i , 63%

[a] Reaktionsbedingungen: 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss. [b] 0.1 eq DMAP wurde eingesetzt. [c] Die Reaktion wurde unter inverser Stöchiometrie durchgeführt: 3 eq α -Hydroxyverbindung **64k**, 1 eq **128e**, 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss.

Die Spirobutenolide **134c–i** konnten durch die neu entwickelte Reaktionsvorschrift mit besserer Ausbeute synthetisiert werden (Tab. 10). Das Siebenringdiketon lieferte ausschließlich das Spiroderivat **134c** in einer Ausbeute von 59% (Eintrag 1). Die Bildung der anellierten Verbindung **133j** wurde nicht beobachtet. Auch die drei Acetylactone **64m–o** wurden in die entsprechenden Spiroilactonen **134d–f** überführt, wobei die Ausbeute für die Fünfring- und Siebenringderivate

zufriedenstellend war (62% für **134e**, 55% für **134f**, Einträge 2 und 4). Bei der Herstellung des δ -Lactonbutenolids **134e** wurde die Umsetzung unter inverser Stöchiometrie durchgeführt, was eine Ausbeute von 32% (Eintrag 3) ergab. Die Umwandlung der Acetyllactame **64p–r** zu den Spirolactambutenoliden **134g–i** war mit guten Ausbeuten durchführbar (Einträge 5–7). So wurde das γ -Lactambutenolid **134g** und das δ -Lactambutenolid **134h** mit guten Ausbeuten von 89% für **134g** und 77% für **134h** erhalten. Die Umsetzung des ϵ -Lactams **64r** war nach 4 d bei Verwendung von 0.1 eq DMAP vollständig und ergab eine Ausbeute von 80% (Eintrag 7).

Tabelle 10: Synthese der Spirobutenolide durch DMAP als Katalysator.



Eintrag	Edukt	X	t	Produkt
1	64l	(CH ₂) ₃	48 h	134c , 59%
2	64m	O	16 h	134d , 62%
3 ^[b]	64n	OCH ₂	48 h	134e , 32%
4	64o	O(CH ₂) ₂	3 d	134f , 55%
5	64p	N(Bn)	18 h	134g , 89%
6	64q	N(Bn)CH ₂	3 d	134h , 77%
7 ^[c]	64r	N(Bn)(CH ₂) ₂	4 d	134i , 80%

[a] Reaktionsbedingungen: 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss. [b] Die Reaktion wurde unter inverser Stöchiometrie durchgeführt: 3 eq α -Hydroxyverbindung **64n**, 1 eq CH₂(CO₂Me)₂ **128e**, 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss. [c] 0.1 eq DMAP wurde eingesetzt.

Vom Lactambutenolid **134h** konnte ein Einkristall gezüchtet und eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden (Abb 16). Der Lactamring verknüpft sich mit dem Lacton über das Kohlenstoffatom C-5. Der Winkel zwischen C-4, C-5 und C6 beträgt 108° und der zwischen O1, C-5 und C-6 ist gleich 108° .

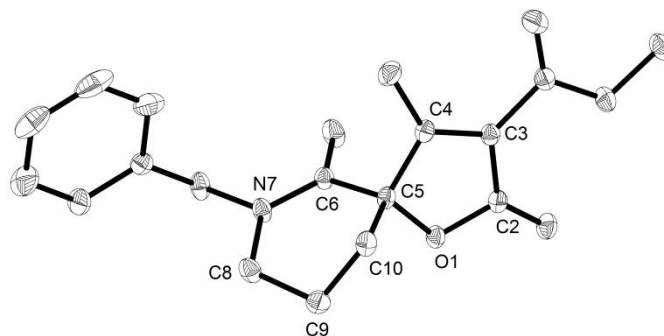


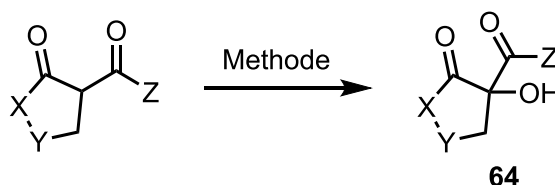
Abbildung 16: ORTEP-Darstellung des Spiro-Lactam-Butenolids **134h**.

4. Zusammenfassung

4.1 α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen

Für die beiden Teile dieser Arbeit waren die α -Hydroxy- β -dicarbonylverbindungen **64** notwendige Edukte. Viele davon wurden schon vorher synthetisiert, vor allem in der Arbeitsgruppe Christoffers mittels Cer-Katalyse. Außerdem wurden neue α -Hydroxyderivate über unterschiedliche Methoden hergestellt (Tab. 11). Die Ausbeuten der dargestellten α -Hydroxyverbindungen **64f–i**, **64k–l** und **64r** lagen zwischen moderat (31% für **64h**) bis gut (83% für **64l**).

Tabelle 11: α -Hydroxylierung der β -Dicarbonylverbindungen



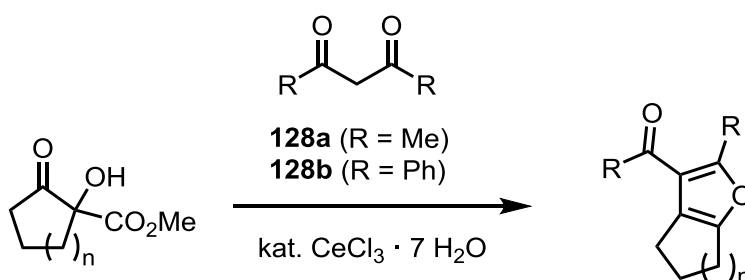
Eintrag	X	Y	Z	Methode	Produkt
1	CH ₂	CH ₂ NCbz	OMe	Cs ₂ CO ₃ , 1 atm O ₂	64f , 33%
2	CH ₂	CH ₂ NAc	OMe	CeCl ₃ · 7 H ₂ O, 1 atm O ₂	64g , 62%
3	CH ₂	CH ₂ S	OMe	Cs ₂ CO ₃ , 1 atm O ₂	64h , 31%
4	CH ₂	CH ₂ O	OEt	CeCl ₃ · 7 H ₂ O, Luft	64i , 50%
5	OCH ₂	CH ₂	Me	Bu ₄ Ni, Oxon	64k , 53%
6	(CH ₂) ₃	CH ₂	Me	Oxon	64l , 83%
7	N(Bn)(CH ₂) ₂	CH ₂	Me	CeCl ₃ · 7 H ₂ O, Luft	64r , 81%

4.2 Synthese der vierfach substituierten Furane

Die Synthese der vierfach substituierten Furane **131** war das Ziel des ersten Teils dieser Arbeit. Ausgehend von den α -Hydroxy- β -oxoestern **64** und β -Diketonen konnten elf Furanderivate **131a–k** mittels Cer-Katalyse hergestellt werden. Bei Umsatz von Acetylaceton (**128a**) als β -Diketon mit den alicyclischen Hydroxyestern **64c–e** wurden die Produkte **131a–c** über drei Schritte in Eintopf-Sequenzen synthetisiert: eine Cer-katalysierte Cyclisierung im ersten Schritt, gefolgt von einem zweiten Schritt, indem der Ester verseift wurde. Anschließend wurde eine

Eliminierungs-Decarboxylierung in saurem Milieu durchgeführt. Die Ausbeuten lagen zwischen 27% und 62%, was für eine Reaktion über drei Schritte als moderates bis gutes Ergebnis angesehen werden kann (Tab. 12, Einträge 1–3). Weiterhin wurden die Furanderivate **131h–j** durch Einsatz von Dibenzoylmethan (**128b**) als β -Diketon über einen Schritt, nämlich über Cer-Katalyse, hergestellt. Die Ausbeuten für die Sieben- und Sechsringerderivate **131i** und **131j** lagen im guten Bereich (40% für **131i** und 63% für **131j**), wobei das Fünfringderivat **131h** mit maximal 9% isoliert wurde (Einträge 4–6).

Tabelle 12: Synthese der alicyclischen Furane über Cer-Katalyse.

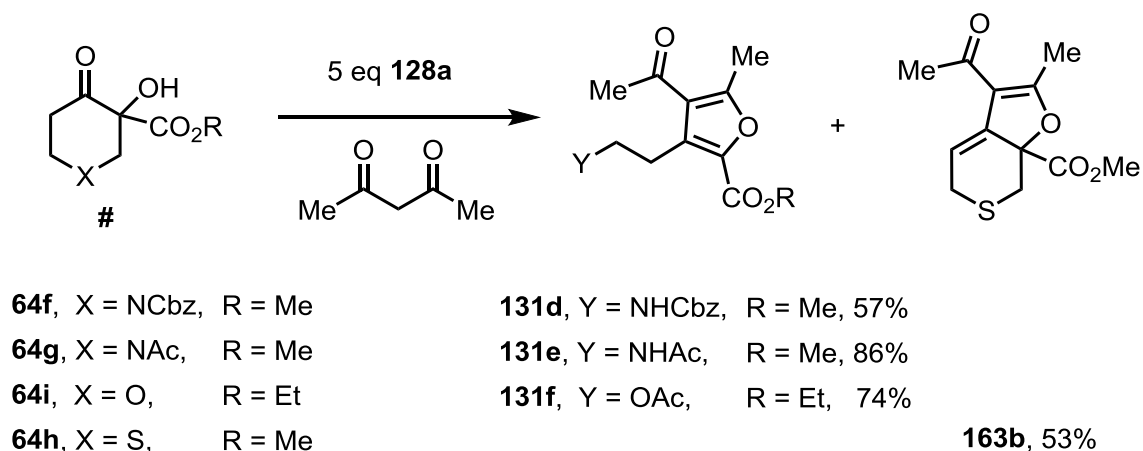


Eintrag	α -Hydroxyester	β -Diketon	Methode	Produkt
1	64c , n = 1	128a , R = Me (5 eq)	A	131a , 42%
2	64d , n = 2	128a , R = Me (5 eq)	A	131b , 27%
3	64e , n = 3	128a , R = Me (5 eq)	A	131c , 62%
4	64c , n = 1	128b , R = Ph (0.67 eq)	B	131h , 9%
5	64d , n = 2	128b , R = Ph (0.50 eq)	B	131i , 40%
6	64e , n = 3	128b , R = Ph (0.40 eq)	B	131j , 63%

Reaktionsbedingungen: (A) 1. 0.1 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, AcOH; 2. KOH, H_2O oder MeOH; 3. HCl– H_2O . (B) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, AcOH.

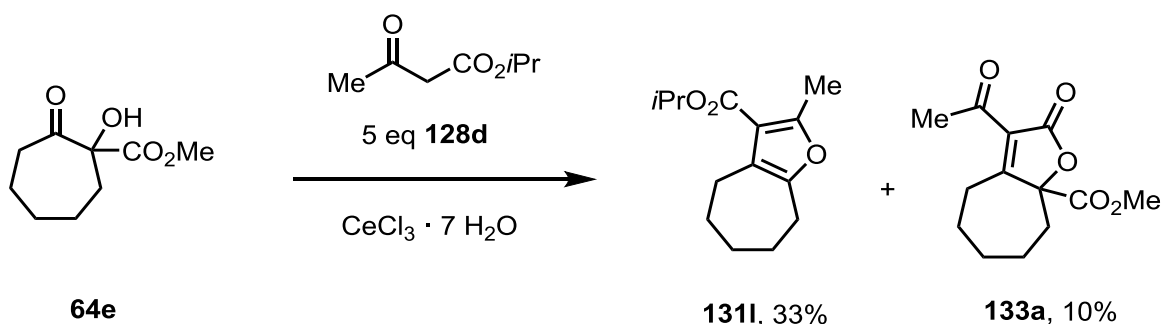
Durch die Umsetzung von heterocyclischen Hydroxyderivaten mit Acetylaceton **128a** wurden die erwarteten biheterocyclischen Furane nicht gebildet (Schema 78). Im Fall des Einsatzes von Hydroxythiopyran **64h** wurde das Alken **163b** in einer Ausbeute von 53% erhalten. Die Hydroxypiperidone **64f** und **64g** sowie das Hydroxypyran **64i** lieferten die Furanringe **131d–f**, wobei der Ring des Eduktes geöffnet wurde. Die

Ausbeuten liegen hier zwischen moderat 57% für **131d** und gut 86% für **131f** (Schema 61)



Schema 61: Umsetzung von heterocyclischen Hydroxyderivaten mit Acetylaceton **128a** über Cer-Katalyse. Reaktionsbedingungen: 0.1 eq. $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, AcOH.

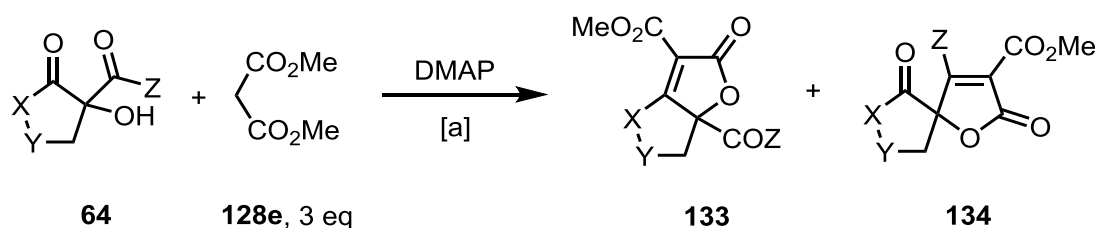
Bei der Reaktion von Isopropylacetylacetat **128d** als β -Dicarbonylverbindung mit dem α -Hydroxyester **64e** durch Cer-Katalyse wurde neben dem erwarteten anellierten Furan **131** das Butenolid **133a** als Nebenprodukt in einer Ausbeute von 10% isoliert (Schema 62). Die Bildung des Nebenprodukts **133a** war eine wichtige Motivation für den zweiten Teil dieser Arbeit.



Schema 62: Umsetzung des α -Hydroxyesters **64e** mit Isopropylacetylacetat **128d** durch Cer-Katalyse.

4.3 Butenolidsynthesen

Versuche zur Synthese der Butenolide **133** und **134** ausgehend von α -Hydroxy- β -dicarbonylverbindungen **64** und Dimethylmalonat (**128e**) wurden im zweiten Teil dieser Arbeit durchgeführt. Durch Untersuchung der Bedingungen (die Knoevenagel-Kondensation) wurde am Anfang festgestellt, dass die Zugabe von 0.05 eq DMAP zum Gemisch von β -Alanin / AcOH die optimale Reaktionsbedingung für die Reaktion war. Jedoch konnte DMAP ohne Zugabe eines anderen Additivs die Reaktion u.a. mit besseren Ausbeuten katalysieren. Die Butenolide wurden in zwei Formen, nämlich als anellierte und Spiroform gebildet, was vom Edukt abhängig war. Die Reaktionen lieferten in den meisten Fällen gute Ausbeuten außer bei zwei Edukten, die nicht zum Produkt umgewandelt werden konnte (Tab. 13, Einträge 1 und 7). Als ein interessantes Ergebnis war die Umsetzung der beiden Acetylcycloalkanone **64k** und **64l**, da hier die Möglichkeit beide Isomere, das anellierte und das Spiroprodukt, zu bilden gegeben war. Allerdings führte die Reaktion mit dem Sechsringderivat nur zu dem anellierten Produkt **133i**. Im Gegensatz dazu wurde bei dem Siebenringderivat nur das Spiroprodukt **134c** gebildet (vgl. Einträge 9 und 10). Dies zeigte den Einfluss der Ringgröße auf die Regioselektivität dieser Reaktion.

Tabelle 13: Synthese von Anellierten- **133** und Spirobutenoliden **134**.

Eintrag	Edukt	X	Y	Z	anelliertes Produkt	Spirocyclus
1	64a	CH ₂	CH ₂	OEt	133b , 0%	–
2	64b	CH ₂	(CH ₂) ₂	OEt	133c , 89%	–
3 ^[b]	64e	CH ₂	(CH ₂) ₃	OMe	133d , 67%	–
6	64g	CH ₂	CH ₂ NAc	OMe	133e , 33%	–
5	64h	CH ₂	CH ₂ S	OMe	133f , 61%	–
4	64i	CH ₂	CH ₂ O	OEt	133g , 74%	–
7	64j	CH ₂	CH ₂	Me	133h , 0%	134a , 0%
8 ^[c]	64k	CH ₂	(CH ₂) ₂	Me	133i , 63%	134b , 0%
9	64l	CH ₂	(CH ₂) ₃	Me	133j , 0%	134c , 59%
10	64m	O	CH ₂	Me	–	134d , 62%
11	64n	OCH ₂	CH ₂	Me	–	134e , 32%
12	64o	O(CH ₂) ₂	CH ₂	Me	–	134f , 55%
13	64p	N(Bn)	CH ₂	Me	–	134g , 89%
14	64q	N(Bn)CH ₂	CH ₂	Me	–	134h , 77%
15 ^[b]	64r	N(Bn)(CH ₂) ₂	CH ₂	Me	–	134i , 80%

[a] Reaktionsbedingungen: 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss. [b] 0.1 eq DMAP wurde eingesetzt. [c] Die Reaktion wurde unter inverser Stöchiometrie durchgeführt: 3 eq α -Hydroxyverbindung **64k**, 1 eq CH₂(CO₂Me)₂, 0.05 eq DMAP, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss.

5. Experimenteller Teil

5.1 Analytik

NMR-Spektroskopie: ^1H -NMR-Spektren wurden mit den Geräten *Avance 300* (300 MHz) und *Avance 500* (500 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Chemische Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und auf das Signal der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels referenziert. Die Kopplungskonstanten J sind als Frequenzen in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multipllett). Breite Signale sind durch den Zusatz br (breit) gekennzeichnet. ^1H -entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem *Avance 500* (125 MHz) der Firma *Bruker* gemessen. Anhand von DEPT135-Spektren wurden die entsprechenden Signale den Kohlenstoffatomen folgendermaßen zugeordnet: CH_3 (primär), CH_2 (sekundär), CH (tertiär) und C (quartär).

IR-Spektroskopie: Infrarot-Spektren wurden mit einem IR-Spektrometer *Tensor 27* der Firma *Bruker* mit *MKII Golden Gate Single Reflection Diamond ATR-System* gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die auftretenden Intensitäten sind durch folgende Abkürzungen charakterisiert: vs (very strong, sehr stark), s (stark), m (mittel), w (weak, schwach). Breite Signale werden durch den Zusatz br (breit) gekennzeichnet.

Massenspektrometrie: Niederaufgelöste (MS) und hochaufgelöste (HR-MS) Massenspektren wurden an einem *Finnigan MAT 95* (EI und CI) oder einem *Q-TOF Premier* (ESI, ausschließlich im positiven Modus) der Firma *Waters* gemessen. Die Ionisierungsenergie bei der Elektronenstoßionisation (EI) betrug 70 eV. GC-MS-Spektren wurden an einem *Focus GC* mit dem nachgeschalteten Massendetektor DSQ der Firma *Thermo Fisher* gemessen. Die Angabe der Peakintensitäten erfolgte in Prozent des jeweiligen Basispeaks.

Kristallstrukturanalysen: Die Messungen wurden auf einem Stoe IPDS I bei 153 K bzw. 296 K mit $\text{Mo-K}\alpha$ -Strahlung (Graphit-Monochromator, $\lambda = 71.07 \text{ pm}$) durchgeführt. Die Strukturen wurden durch direkte Methoden gelöst und über die *full-matrix least squares* Methode mit SHELXL verfeinert.

Schmelzpunkte: Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mittels eines *Gallenkamp Melting Point Apparatus*. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Gaschromatographie: Gaschromatographische Messungen erfolgten am *Focus GC* der Firma *Thermo*. Als Trägergas wurde Wasserstoff (konstanter Fluss 1.5 ml min^{-1}), als stationäre Phase wurde *CSSIL 19CB* (30 m, 0.25 mm) der Firma *Varian* genutzt.

5.2 Chromatographie und Lösungsmittel

Dünnschichtchromatographie: Dünnschichtchromatogramme wurden an DC-Fertigfolien der Firma *Merck* mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel Typ 60, F_{254}) entwickelt. Das jeweils verwendete Laufmittel sowie die R_f -Werte der Verbindungen sind in den Versuchsvorschriften angegeben.

Säulenchromatographie: Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firma *Merck* (Typ 60, Korndurchmesser 0.035–0.070 mm) durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittelgemische sind in den Versuchsvorschriften angegeben.

Lösungsmittel: Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standervorschriften gereinigt und getrocknet. Folgende Lösungsmittel wurden ohne weitere Vorbehandlung eingesetzt: Aceton, CHCl_3 , DMSO, EtOH, MeOH, *i*PrOH, MTBE, Toluol, Et_2O , und THF. Andererseits wurden DCM, Hexan und EE durch Destillation gereinigt und dann verwendet. Absolute Lösungsmittel wie THF, Et_2O , MeOH und Toluol wurden entweder nach literaturbekannten Vorschriften getrocknet und destilliert oder aus kommerziellen Quellen bezogen.

5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften AV

5.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit Luft (AV-I)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Christoffers et al.*^[26] β -Dicarbonylverbindung (1 eq) wurde zur Suspension von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ (0.05 eq) in *i*PrOH (0.35 l mol^{-1}) gegeben und die Mischung bei 23°C gerührt. Nach einem vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über SiO_2 filtriert bzw. chromatographiert.

5.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit Sauerstoff (AV-II)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Christoffers et al.*^[26] Ein Gemisch von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (0.05 eq) und β -Dicarbonylverbindung (1 eq) in *i*PrOH (0.35 l mol⁻¹) wurde drei Mal entgast (einfrieren, evakuieren, auftauen) und anschließend unter O_2 -Atmosphäre (Ballon) bei 23°C gerührt. Nach einem vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über SiO_2 filtriert bzw. chromatographiert.

5.3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur α -Hydroxylierung von β -Dicarbonylverbindung mit Oxon (AV-III)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Zhang et al.*^[29] Oxon (2 $\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) (1.1 eq) wurde zu einer Lösung von β -Dicarbonylverbindung (1 eq) in H_2O (7.5 l mol⁻¹) und 1,4-Dioxan (2.5 l mol⁻¹) gegeben und die Mischung weiter bei 60°C gerührt. Nach einem vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Mischung auf RT gekühlt und mit DCM (50 l mol⁻¹) verdünnt. Die Mischung wurde dann mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 l mol⁻¹) und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 l mol⁻¹) gewaschen und die wässrigen Phasen wurden mit DCM (2 x 20 l mol⁻¹) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (20 l mol⁻¹) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Eine weitere Reinigung des Rohprodukts war nicht immer nötig.

5.3.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur LDA-Synthese (AV-IV)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Sestelo et al.*^[47] *n*BuLi (2.5 mol l⁻¹ Lösung in Hexan, 1 eq) wurde unter Luft- und Wasserausschluss (Stickstoffatmosphäre) zur Lösung aus abs. *i*Pr₂NH (1 eq) in abs. THF (0.5 l mol⁻¹) bei -78°C gegeben. Anschließend wurde die Mischung für 20 min bei 23°C gerührt und so konnte eine LDA-Lösung (1.1 mol l⁻¹) hergestellt werden.

5.3.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung vom Lactame (AV-V)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Christoffers et al.*^[51] Die nach **AV-IV** hergestellte LDA-Lösung (1.1 mol l⁻¹, 1.0 eq) wurde zur Lösung von Lactam (1 eq) in abs. THF (0.6 l mol⁻¹) mittels einer Spritzenpumpe bei -78°C für 4 h getropft und dann erfolgte die Zugabe von abs. MeOAc (1 eq) tropfenweise mittels einer Spritzenpumpe für 2 h bei -78°C. Diese Mischung wurde dann weiter bei 23°C für 16 h gerührt. Salzsäure (2 mol l⁻¹, 8 ml) wurde bei 0°C dazugegeben und die Mischung mit DCM (2 x 3 l mol⁻¹) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (SiO₂) chromatographiert.

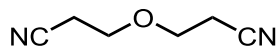
5.3.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Butenolidderivaten (AV-VI)

Ein Gemisch aus α -Hydroxyketon **64** (1 eq), Dimethylmalonat **128e** (3 eq) und DMAP (0.05–0.1 eq) in Toluol (3 l mol⁻¹) wurde am Wasserabscheider unter Rückfluss gerührt. Nach einem vollständigen Umsatz (GC-Kontrolle) wurde das Gemisch auf RT abgekühlt, MTBE (3 l mol⁻¹) dazu gegeben und anschließend mit Salzsäure (1 mol/l, $V_{\text{rel}} = 1$ l/mol) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂) gereinigt.

5.4 Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten

5.4.1 Synthese der β -Oxoester

3,3'-Oxydi(propansäurenitril) (**150**)^[42]

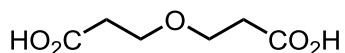


$C_6H_8N_2O$, 124.14 g mol⁻¹

Eine Mischung aus Acrylnitril **149** (30 g, 0.56 mol) und Natronlauge (6 ml, 10%) wurde bei 50°C für 3 h gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Salzsäure (1 mol l⁻¹, 15 ml) bis pH 5 angesäuert und mit CHCl₃ (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Dinitril **150** (31.7 g, 255 mmol, 91%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.64 (t, J = 6.3 Hz, 4 H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 4 H) ppm.

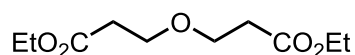
3,3'-Oxydipropionsäure (**152**)^[42]



$C_6H_{10}O_5$, 162.14 g mol⁻¹

Eine Lösung von Dinitril **150** (4.50 g, 36.5 mmol) in konz. Salzsäure (58 ml) wurde bei 140°C unter Rückfluss für 2 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde in THF (80 ml) aufgenommen, die Suspension filtriert und der Rückstand mit THF (2 x 30 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand in EE (70 ml) aufgenommen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Filtration wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Das Produkt **152** (3.20 g, 19.8 mmol, 54%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, DCM / MeOH = 10 / 1, R_f = 0.30) als farbloses Öl erhalten.

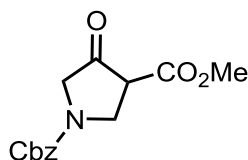
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.59 (t, J = 5.6 Hz, 4 H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 4 H), 10.60 (s, br, 2 H) ppm.

3,3'-Oxydipropansäurediethylester (151)^[42]

C₁₀H₁₈O₅, 218.25 g mol⁻¹

Eine Lösung der Disäure **152** (20.2 g, 125 mmol), EtOH (28.7 g, 623 mmol) und konz. H₂SO₄ (2.44 g, 24.9 mmol) in CHCl₃ (560 ml) wurde am inversen Wasserabscheider unter Rückfluss für 16 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung mit H₂O (350 ml) und ges. NaCl-Lösung (350 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Diester **151** (19.2 g, 88.1 mmol, 71%) konnte nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.52) als farblose Flüssigkeit gewonnen werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H), 2.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H), 3.73 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 4 H) ppm.

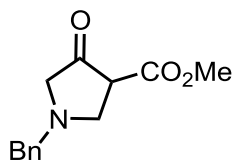
4-Oxopyrrolidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-methylester (142)^[42]

C₁₄H₁₅NO₅, 277.28 g mol⁻¹

Methylacrylat **141** (4.05 ml, 44.8 mmol) und KO^tBu (5.53 g, 49.3 mmol) wurden bei 0°C zu einer Lösung von Carbamat **140** (10.0 g, 44.8 mmol) in abs. THF (250 ml) unter Stickstoff-Atmosphäre gegeben und die Mischung weiter für 3 d bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM (250 ml) aufgenommen. Mit Salzsäure (1 mol l⁻¹, 65 ml) wurde pH = 1 eingestellt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 1 : 3) wurde das Produkt **142** (7.30 g, 26.3 mmol, 59%) als farbloses Harz erhalten. Das Produkt liegt in einer Mischung aus Keto- und Enolform im Verhältnis 2 / 1 vor.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Ketoform: δ = 3.60–3.65 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.93–3.95 (m, 1 H), 4.10–4.15 (m, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 7.31–7.35 (m, 5 H); Enolform: δ = 3.78–3.80 (m, 3 H), 4.25–4.31 (m, 3 H), 5.17 (s, 3 H), 7.31–7.39 (m, 5 H), 10.04 (s, 1 H) ppm.

1-Benzyl-4-oxopyrrolidin-3-carbonsäuremethylester (**146**)^[43]

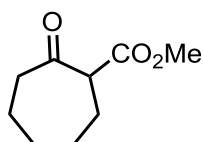


C₁₃H₁₅NO₃, 233.27 g mol⁻¹

Zu einer Suspension von KO^tBu (8.214 g, 73.20 mmol) in abs. THF (68 ml) wurde Amindiester **145** (15.0 g, 48.8 mmol) bei -40°C unter Stickstoff-Atmosphäre getropft und die Mischung bei dieser Temperatur für 3 h und anschließend für 1 h bei RT gerührt. Ges. wässrige NaHCO₃-Lösung (50 ml) wurde zur Mischung gegeben und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit ges. wässrige NH₄Cl-Lösung (40 ml) gewaschen und die wässrige Phase mit MTBE (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **146** (5.72 g, 24.5 mmol, 50%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.32) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.91 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 3.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.27 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 3.32–3.38 (m, 1 H), 3.46–3.51 (m, 1 H), 3.73 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 3.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 7.28–7.37 (m, 5 H) ppm.

2-Oxocycloheptanon-1-carbonsäuremethylester (**137a**)^[38]



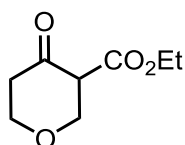
C₉H₁₄O₃, 170.09 g mol⁻¹

Eine Lösung von Cycloheptanon (**135**) (2.00 g, 17.8 mmol) in abs. Toluol (6 ml) wurde unter Luft- und Wasserausschluss (Stickstoffatmosphäre) zu einer Suspension

von Dimethylcarbonat (2.70 ml, 32.1 mmol) und NaH (60% in Mineralöl, 1.60 g, 40.1 mmol) in abs. Toluol (34 ml) unter Rückfluss getropft und dann die resultierende Mischung weiter für 30 min zum Rückfluss erhitzt. Bei 0°C wurden AcOH (2.5 ml) und H₂O (10 ml) dazu gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 x 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **137a** (2.55 g, 15.0 mmol, 84%) wurde über Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 10 / 1, R_f = 0.22) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): Enolform δ = 1.40–2.14 (m, 7 H), 2.57–2.63 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 12.66 (s, 1 H) ppm; Ketoform δ = 1.40–2.14 (m, 8 H), 2.37–2.46 (m, 2 H), 3.55 (dd, J = 10.3 Hz, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H) ppm.

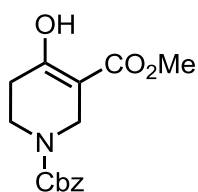
4-Oxotetrahydropyran-3-carbonsäureethylester (**153**)^[42]



C₈H₁₂O₄, 172.18 g mol⁻¹

Die nach **AV-IV** hergestellte LDA-Lösung (1.10 mol⁻¹, 30.2 mmol) wurde bei -78°C zu einer Lösung von Diester **151** (3.0 g, 13.7 mmol) in abs. THF (39 ml) getropft und die Mischung weitere 15 min gerührt. Bei 23°C wurden H₂O (40 ml), Salzsäure (1 mol l⁻¹, 100 ml) und Hexan (40 ml) dazu gegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3 x 70 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **153** (410 mg, 2.38 mmol, 17%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 5 / 1, R_f = 0.36) als farblose Flüssigkeit erhalten. Das Produkt liegt in einer Mischung aus Keto- und Enolform im Verhältnis von 1 / 3 vor.

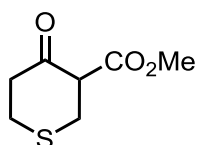
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Ketoform: δ = 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.50–2.59 (m, 1 H), 2.63–2.73 (m, 1 H), 3.44–3.48 (m, 1 H), 3.97–4.02 (m, 2 H), 4.10 (dd, J = 11.5 Hz, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.18–4.26 (m, 3 H) ppm; Enolform: δ = 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.36–2.40 (m, 2 H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.18–4.26 (m, 4 H), 11.85 (s, 1 H) ppm.

4-Oxopiperidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-methylester (148)^[41]

$C_{15}H_{17}NO_5$, 291.30 g mol⁻¹

Et₃N (2.81 g, 12.2 mmol) wurde unter Luft- und Wasserausschluss (Stickstoffatmosphäre) zu einer Lösung von Hydrochlorid **147** (2.15 g, 11.1 mmol) in abs. DCM (22 ml) bei 0°C gegeben. CbzCl (2.08 g, 12.2 mmol) wurde langsam zur Mischung bei 0°C (ca. 30 min) getropft und diese anschließend bei 23°C für 16 h gerührt. Salzsäure (1 mol l⁻¹, 27 ml) wurde bei 0°C zum Reaktionsgemisch gegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung (60 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **148** (2.98 g, 10.3 mmol, 93%) wurde als farbloses Öl nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 3 / 1, R_f = 0.24) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.33–2.45 (m, 2 H), 3.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.14 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 7.32–7.37 (m, 5 H), 11.98 (s, 1 H) ppm.

4-Oxotetrahydrothiopyran-3-carbonsäuremethylester (139)^[39]

$C_7H_{10}O_3S$, 174.21 g mol⁻¹

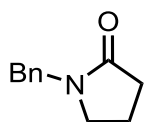
Unter Luft- und Wasserausschluss (Stickstoffatmosphäre) wurde abs. MeOH (4.8 ml) zu einer Suspension von Na (2.29 g, 99.4 mmol) in abs. THF (10 ml) und abs. Et₂O (10 ml) bei 0°C getropft und die Mischung anschließend weitere 1.5 h bei 23°C gerührt. Danach wurde eine Lösung des Diesters **138** (10.0 g, 48.5 mmol) in abs. THF (19 ml) wurde bei 0°C zur Reaktionsmischung getropft und diese weitere 24 h bei 23°C gerührt. Eine Lösung von H₂O (20 ml) und AcOH (10 ml) wurde bei 0°C zur Mischung gegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit

MTBE (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung (150 ml), H₂O (150 ml) und ges. NaCl-Lösung (150 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **139** (6.98 g, 40.1 mmol, 83%) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Produkt liegt in einer Mischung aus Keto- und Enolform im Verhältnis von 1 / 1.5 vor.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Enolform: δ = 2.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.72–2.76 (m, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 12.47 (s, 1 H) ppm; Ketoform: δ = 2.72–2.76 (m, 1 H), 2.80–2.84 (m, 1 H), 2.90–2.95 (m, 2 H), 3.01 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2 H), 3.23–3.29 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H) ppm.

5.4.2 Synthese der Benzyl-geschützten Lactame

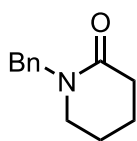
1-Benzyl-2-pyrrolidon (**158a**)^[49]



C₁₁H₁₃NO, 175.23 g mol⁻¹

Unter Luft- und Wasserausschluss (Stickstoffatmosphäre) wurde eine Lösung von Lactam **157a** (2.24 g, 26.3 mmol) in abs. THF (25 ml) zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 1.16 g, 28.9 mmol) in abs. THF (25 ml) bei 0°C getropft und die Mischung dann weiter bei 0°C für 30 min gerührt. Dann wurde BnBr (3.1 ml, 26 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend erwärmt und weitere 3 d bei 23°C gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in DCM (80 ml) aufgenommen, mit H₂O (3 x 40 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt **158a** (4.68 g, 26.3 mmol, 100%) wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten und bedurfte keiner weiteren Reinigung.

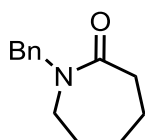
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.93–2.03 (m, 2 H), 2.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 7.21–7.34 (m, 5 H) ppm.

1-Benzyl-2-piperidon (158b)^[50]

C₁₂H₁₅NO, 189.26 g mol⁻¹

Unter Luft- und Wasserausschluss (Stickstoffatmosphäre) wurde eine Lösung von Lactam **157b** (5.0 g, 50.4 mmol) zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 2.17 g, 90.8 mmol) in abs. DMF (50 ml) gegeben und die Mischung weitere 15 min bei 23°C gerührt. BnBr (6.59 ml, 55.5 mmol) wurde bei 0°C zugetropft und die Mischung weitere 4 h bei 23°C gerührt. Dazu wurde H₂O (20 ml) gegeben und die Mischung mit MTBE (4 x 50 ml) extrahiert. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (80 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt **158b** (6.45 g, 34.1 mmol, 68%) konnte nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 1 / 1, R_f = 0.18) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.72–1.85 (m, 4 H), 2.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.18 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 7.22–7.33 (m, 5 H) ppm.

1-Benzylazepan-2-on (158c)^[49]

C₁₃H₁₇NO, 203.29 g mol⁻¹

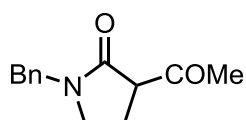
Unter Luft- und Wasserausschluss (Stickstoffatmosphäre) wurde eine Lösung von Lactam **157c** (5.00 g, 44.2 mmol) in abs. THF (66 ml) zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 1.98 g, 49.9 mmol) in abs. THF (15 ml) bei 0°C getropft und die Mischung dann weitere 2 h bei 23°C gerührt. BnBr (5.77 ml, 48.6 mmol) wurde bei 0°C zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend weitere 2 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde aus (EE / Hexan = 1 / 3, 25 ml) umkristallisiert und das Produkt **158c** (3.93 g, 19.3 mmol, 44%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 64°C (Lit. 62°C)^[49]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.40–1.51 (m, 2 H), 1.62–1.71 (m, 4 H), 2.56–2.59 (m, 2 H), 3.24–3.47 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 7.20–7.31 (m, 5 H) ppm.

5.4.3 Synthese der α-Acetyllactame, -lactone und -cycloalkanone

3-Acetyl-1-benzyl-2-pyrrolidon (159a)^[64]

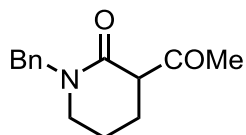


C₁₃H₁₅NO₂, 217.27 g mol⁻¹

Gemäß **AV-V** wurde eine Lösung von Lactam **158a** (2.78 g, 15.8 mmol) in abs. THF (10 ml) mit LDA-Lösung (1.10 mol l⁻¹, 15.8 mmol) umgesetzt. Dann wurde MeOAc (2.53 ml, 31.7 mmol) dazu getropft. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 1 / 2, R_f = 0.29) wurde das Produkt **159a** (0.98 g, 4.5 mmol, 28%) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.95–2.07 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.48–2.57 (m, 1 H), 3.20 (ddd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.30 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.39 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 7.19–7.22 (m, 2 H), 7.26–7.35 (m, 3 H) ppm.

3-Acetyl-1-benzyl-2-piperidon (159b)^[64]

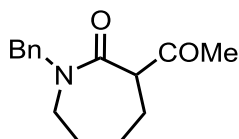


C₁₄H₁₇NO₂, 189.26 g mol⁻¹

Gemäß **AV-V** wurde eine Lösung von Lactam **158b** (3.00 g, 15.8 mmol) in abs. THF (10 ml) mit LDA-Lösung (1.10 mol l⁻¹, 15.8 mmol) umgesetzt und anschließend MeOAc (2.53 ml, 31.7 mmol) dazu gegeben. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 1 / 2, R_f = 0.41) wurde das Produkt **159b** (1.12 g, 4.84 mmol, 30%) als gelbe Flüssigkeit erhalten. Das Produkt liegt in einer Mischung aus Keto- und Enolform im Verhältnis 1 / 2 vor.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), Ketoform: $\delta = 1.76\text{--}1.81$ (m, 2 H), 1.83–1.91 (m, 1H), 2.10–2.20 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 3.20–3.24 (m, 2 H), 3.55–3.59 (m, 1 H), 4.55 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 4.65 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 7.24–7.35 (m, 5 H); Enolform: $\delta = 1.76\text{--}1.81$ (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 2.36–2.42 (m, 2 H), 3.20–3.24 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 7.24–7.35 (m, 5 H), 14.93 (s, 1 H) ppm.

3-Acetyl-1-benzylazepan-2-on (159c)



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 245.32 g mol $^{-1}$

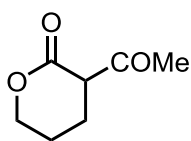
Gemäß **AV-V** wurde eine Lösung von Lactam **158c** (3.22 g, 15.8 mmol) in abs. THF (10 ml) mit LDA-Lösung (1.10 mol l $^{-1}$, 15.8 mmol) umgesetzt. Dann wurde MeOAc (2.53 ml, 31.7 mmol) dazu getropft. Nach einer Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 2, $R_f = 0.41$) wurde das Produkt **159c** (1.69 g, 6.91 mmol, 44%) als gelbes Harz erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23\text{--}1.31$ (m, 1 H), 1.45–1.52 (m, 1 H), 1.63–1.74 (m, 2 H), 1.93–1.97 (m, 1 H), 2.08–2.11 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 3.25 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 3.39 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 3.64 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 7.26–7.29 (m, 3 H), 7.32–7.35 (m, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.95$ (CH_2), 27.44 (CH_2), 28.04 (CH_2), 29.26 (CH_3), 48.34 (CH_2), 51.03 (CH_2), 58.44 (CH), 127.53 (CH), 128.26 (2 CH), 128.64 (2 CH), 137.32 (C), 172.91 (C), 204.87 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2929$ (w), 1719 (s), 1631 (vs), 1481 (m), 1426 (s), 1356 (m), 1261 (w), 1230 (w), 1140 (w), 979 (w), 735 (m), 701 (s), 596 (m) cm^{-1} .

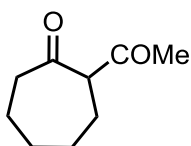
HR-MS (ESI): ber. 268.1308 (für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2^+$),
gef. 268.1312 [M + Na $^+$].

2-Acetyl-5-pentanolid (156b)^[47]

C₇H₁₀O₃, 142.15 g mol⁻¹

Die nach **AV-IV** hergestellte LDA-Lösung (1.1 mol l⁻¹, 12 mmol) wurde langsam zu einer Lösung des Lactons **155** (1.0 g, 10 mmol) in abs. THF (35 ml) bei -78°C getropft und die Mischung weiter bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. AcCN (0.85 ml, 12 mmol) wurde dazugetropft und die Mischung weitere 20 min bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und mit H₂O (0.2 ml) versetzt. Dann wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt **156b** (2.02 g, 13.1 mmol, 49%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 10 / 1, R_f = 0.38) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.86–1.94 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 2.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.28 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 13.69 (s, 1 H) ppm.

2-Acetylcycloheptanon (154c)^[47]

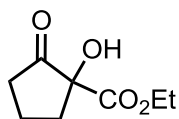
C₉H₁₄O₂, 154.21 g mol⁻¹

Die nach **AV-IV** hergestellte LDA-Lösung (1.1 mol l⁻¹, 32 mmol) wurde langsam zu einer Lösung des Cycloheptanons (**135**) (3.00 g, 26.7 mmol) in abs. THF (93 ml) bei -78°C getropft und die Mischung weiter bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. AcCN (1.7 ml, 25 mmol) wurde dazu getropft und die Mischung weitere 20 min bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt, mit H₂O (0.5 ml) versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt **154c** (2.02 g, 13.1 mmol, 49%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 2 / 1, R_f = 0.20) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.53–1.75 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.34–2.38 (m, 2 H), 2.51–2.55 (m, 2 H), 16.32 (s, 1 H) ppm.

5.4.4 Synthese der α -Hydroxyverbindungen

1-Hydroxy-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (**64a**)^[65]

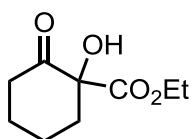


$C_8H_{12}O_4$, 172.18 g mol⁻¹

Gemäß **AV-I** wurde ein Gemisch von β -Oxoester **137a** (454 mg, 2.90 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (54 mg, 0.15 mmol) in *i*PrOH (1 ml) bei 23°C für 16 h gerührt. Das Produkt (319 mg, 1.85 mmol, 64%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.35) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.07–2.15 (m, 3 H), 2.43–2.52 (m, 3 H), 3.63 (s, 1 H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) ppm.

1-Hydroxy-2-oxocyclohexan-1-carbonsäureethylester (**64b**)^[65]

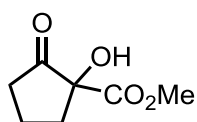


$C_9H_{14}O_4$, 186.21 g mol⁻¹

Gemäß **AV-I** wurde ein Gemisch von β -Oxoester **137b** (5.00 g, 29.4 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (547 mg, 1.47 mmol) in *i*PrOH (10 ml) bei 23°C für 16 h gerührt. Das Produkt **64b** (3.50 g, 18.8 mmol, 64%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.44) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.56–1.83 (m, 4 H), 1.93–2.06 (m, 1 H), 2.43–2.64 (m, 3 H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.33 (s, 1 H) ppm.

1-Hydroxy-2-oxocyclopentan-1-carbonsäuremethylester (64c)^[65]

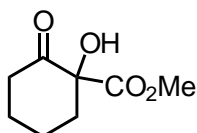


$C_7H_{10}O_4$, 158.15 g mol⁻¹

Gemäß **AV-I** wurde ein Gemisch von β -Oxoester **137c** (5.0 g, 35 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (0.65 g, 1.8 mmol) in *i*PrOH (11 ml) bei 23°C für 16 h gerührt. Das Produkt **64c** (3.10 g, 19.4 mmol, 55%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.46) farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.05–2.16 (m, 3 H), 2.41–2.52 (m, 3 H), 3.60 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H) ppm.

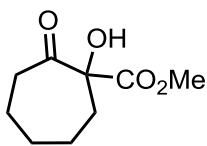
1-Hydroxy-2-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (64d)^[65]



$C_8H_{12}O_4$, 172.18 g mol⁻¹

Gemäß **AV-II** wurde ein Gemisch aus β -Oxoester **137d** (10 g, 64 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (1.2 g, 3.2 mmol) in *i*PrOH (22 ml) unter O_2 -Atmosphäre (Ballon) bei 23°C für 16 h gerührt. Das Produkt **64d** (6.6 g, 38 mmol, 60%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.36) als farblose Flüssigkeit erhalten.

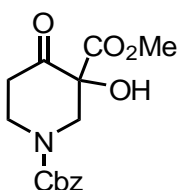
¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.64–1.75 (m, 2 H), 1.79–1.90 (m, 2 H), 2.01–2.08 (m, 1 H), 2.54–2.70 (m, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.34 (s, 1 H) ppm.

1-Hydroxy-2-oxocycloheptan-1-carbonsäuremethylester (64e)^[65]

$C_9H_{14}O_4$, 186.21 g mol⁻¹

Gemäß **AV-I** wurde ein Gemisch von β -Oxoester **137d** (5.0 g, 28 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (521 mg, 1.40 mmol) in *i*PrOH (10 ml) bei 23°C für 16 h gerührt. Das Produkt **64e** (4.81 g, 25.8 mmol, 92%) wurde nach Filtration durch Kieselgel (SiO_2) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24–1.55 (m, 3 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.92–2.01 (m, 1H), 2.04–2.16 (m, 1 H), 2.20–2.35 (m, 1 H), 2.52–2.61 (m, 1 H), 2.91–3.10 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.32 (s, 1 H) ppm.

3-Hydroxy-4-oxopiperidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester-3-methylester (64f)

$C_{15}H_{17}NO_6$, 307.30 g mol⁻¹

Ein Gemisch von β -Oxoester **148a** (2.0 g, 6.8 mmol) und Cs_2CO_3 (0.22 g, 0.68 mmol) in DMF (17 ml) wurde entgast (einfrieren, evakuieren, auftauen) und anschließend unter O_2 -Atmosphäre (Ballon) bei 23°C für 24 h gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit H_2O (150 ml) verdünnt und mit Salzsäure (3 mol l⁻¹, 6 ml) bis pH = 2 angesäuert. Nach Extraktion mit EE (3 x 90 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (SiO_2 , MTBE, R_f = 0.38) gereinigt und das erwünschte Produkt **64f** (0.72 g, 2.32 mmol, 33%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.62–2.71 (m, 1 H), 2.97 (ddd, J = 6.9 Hz, J = 11.5 Hz, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.21–3.41 (m, 1 H), 3.55–3.69 (s, 3

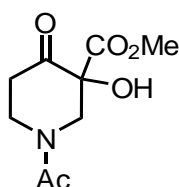
H), 4.29–4.54 (m, 1 H), 4.76 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 5.11–5.21 (m, 2 H), 7.33–7.38 (m, 5 H) ppm; das Signal der OH-Gruppe wurde nicht beobachtet.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 38.54$ (CH_2), 43.96 (CH_2), 52.23 (CH_2), 53.13 (CH_3), 67.90 (CH_2), 78.97 (C), 128.07 (CH), 128.26 (2 CH), 128.55 (2 CH), 136.08 (C), 154.98 (C), 169.09 (C), 203.66 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3394$ (w), 2955 (w), 1697 (vs), 1433 (m), 1344 (w), 1262 (m), 1217 (m), 1131 (s), 978 (w), 737 (m), 699 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 330.0948 (für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_6^+$),
gef. 330.0956 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

1-Acetyl-3-hydroxy-4-oxopiperidin-3-carbonsäuremethylester (64g)



$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5$, 215.20 g mol^{-1}

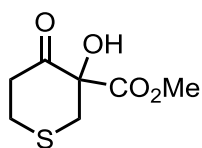
Gemäß **AV-II** wurde ein Gemisch von β -Oxoester **148b** (0.25 g, 1.2 mmol) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (23 mg, 60 μmol) in *i*PrOH (0.5 ml) entgast (einfrieren, evakuieren, auftauen) und anschließend unter O_2 -Atmosphäre (Ballon) bei 23°C für 2 d gerührt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , DCM / MeOH 10 / 1, $R_f = 0.41$) wurde das Produkt **64f** (62%, 167 mg, 0.78 mmol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.26$ (s, 3 H), 2.68–2.71 (m, 2 H), 3.07–3.12 (m, 1 H), 3.25 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.52 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 4.70–7.75 (m, 1 H) ppm; das Signal der OH-Gruppe wird nicht beobachtet.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.07$ (CH_3), 38.32 (CH_2), 41.58 (CH_2), 53.41 (CH_3), 53.65 (CH_2), 78.92 (C), 168.73 (C), 173.31 (C), 203.38 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3357$ (w), 2958 (w), 2361 (w), 1725 (vs), 1603 (s), 1439 (m), 1373 (w), 1205 (s), 1103 (w), 634 (vs) cm^{-1} .

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 215.0788 (für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5^+$)
gef. 215.0794 [M^+].

3-Hydroxy-4-oxotetrahydrothiopyran-3-carbonsäuremethylester (64h)

$C_7H_{10}O_4S$, 190.22 g mol⁻¹

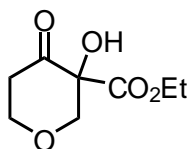
Ein Gemisch von β -Oxoester **139** (500 mg, 2.87 mmol), $P(OEt)_3$ (0.98 ml, 5.7 mmol) und Cs_2CO_3 (190 mg, 0.570 mmol) in DMSO (11 ml) wurde entgast (einfrieren, evakuieren, auftauen) und anschließend unter O_2 -Atmosphäre (Ballon) bei 40°C für 6 h gerührt. Bei RT wurde EE (50 ml) dazugegeben und die Mischung mit ges. NaCl-Lösung (3 x 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.40) gereinigt und das erwünschte Produkt **64h** (172 mg, 0.900 mmol, 31%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.73 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 2.84–2.91 (m, 2 H), 3.02 (dt, J = 14.1 Hz, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.11 (ddd, J = 18.4 Hz, J = 11.9 Hz, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J = 2.6 Hz, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.74 (s, 1 H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.28 (CH_2), 38.85 (CH_2), 42.18 (CH_2), 53.06 (CH_3), 80.75 (C), 168.98 (C), 205.11 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3435 (w), 2955 (w), 1731 (vs), 1437 (m), 1278 (w), 1249 (m), 1201 (w), 1071 (w), 974 (w), 825 (w), 795 (w) cm^{-1} .

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 190.0294 (für $C_7H_{10}O_4S^+$),
gef. 190.0295 [M^+].

3-Hydroxy-4-oxotetrahydropyran-3-carbonsäureethylester (64i)

$C_8H_{12}O_5$, 188.18 g mol⁻¹

Gemäß **AV-II** wurde ein Gemisch von β -Oxoester **153** (0.93 g, 5.4 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (0.10 g, 0.27 mmol) in *i*PrOH (1.9 ml) entgast (einfrieren, evakuieren,

auftauen) und anschließend unter O₂-Atmosphäre (Ballon) bei 23°C für 8 h gerührt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.28) wurde das Produkt **64i** (0.51 g, 2.7 mmol, 50%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.67 (dt, *J* = 14.4 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.01 (ddd, *J* = 18.8 Hz, *J* = 11.4 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 3.71 (td, *J* = 11.3 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.26–4.29 (m, 2 H), 4.56 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H) ppm.

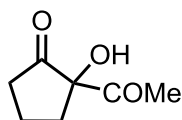
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.94 (CH₃), 40.40 (CH₂), 62.50 (CH₂), 68.64 (CH₂), 74.50 (CH₂), 79.53 (C), 168.65 (C), 203.34 (C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3443 (w), 2982 (w), 2924 (w), 2862 (w), 1721 (vs), 1370 (w), 1247 (m), 1207 (s), 1109 (s), 1033 (w), 1011 (w), 971 (m), 901 (w), 950 (w), 730 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 188 (0.15) [M⁺], 158 (9), 130 (8), 116 (100), 88 (30), 73 (84).

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 188.0679 (für C₈H₁₂O₅⁺),
gef. 188.0675 [M⁺].

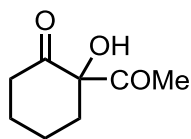
2-Acetyl-2-hydroxycyclopentanon (**64j**)^[65]



C₇H₁₀O₃, 142.15 g mol⁻¹

Gemäß **AV-III** wurde ein Gemisch von Acetylketon **154a** (1.00 g, 7.93 mmol) und Oxon (2 KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄) (5.36 g, 8.72 mmol) in H₂O (60 ml) und Dioxan (20 ml) für 30 min gerührt. Das Produkt **64j** (765 mg, 5.38 mmol, 68%) wurde ohne weitere Reinigung als farblose Flüssigkeit erhalten.

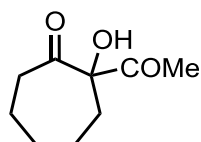
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.94–2.03 (m, 1 H), 2.07–2.16 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.40–2.49 (m, 3 H), 3.89 (s, 1 H) ppm.

2-Acetyl-2-hydroxycyclohexanon (64k)^[25]

$C_8H_{12}O_3$, 156.18 g mol⁻¹

Gemäß **AV-III** wurde Acetylketon **154b** (300 mg, 2.14 mmol) und Oxon (2 KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄) (1.45 g, 2.36 mmol) in H₂O (16 ml) und Dioxan (5 ml) für 40 min gerührt. Das Produkt **64k** (289 mg, 1.85 mmol, 86%) wurde ohne weitere Reinigung als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.58–1.73 (m, 2 H), 1.76–1.93 (m, 2 H), 2.02–2.13 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.39–2.47 (m, 1 H), 2.61–2.77 (m, 2 H), 4.61 (s, 1 H) ppm.

2-Acetyl-2-hydroxycycloheptanon (64l)^[65]

$C_9H_{14}O_3$, 170.21 g mol⁻¹

Gemäß **AV-III** wurde Acetylketon **154c** (1.20 mg, 7.78 mmol) und Oxon (2 KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄) (5.26 g, 8.56 mmol) in H₂O (59 ml) und Dioxan (19 ml) für 30 min gerührt. Das Produkt **64l** (1.10 g, 6.46 mmol, 83%) wurde ohne weitere Reinigung als farblose Flüssigkeit erhalten.

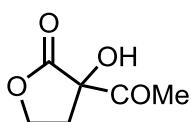
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.15–1.25 (m, 1 H), 1.39 (qt, *J* = 12.8 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 1.43–1.49 (m, 1 H), 1.77–1.83 (m, 1 H), 1.85–1.89 (m, 1 H), 1.97 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 1.97–2.01 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.25 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 2.46–2.50 (m, 1 H), 2.91–2.97 (m, 1 H), 4.63 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.46 (CH₂), 25.74 (CH₃), 27.49 (CH₂), 30.16 (CH₂), 34.36 (CH₂), 39.23 (CH₂), 90.33 (C), 208.84 (C), 210.62 (C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3454 (w), 1698 (vs), 1455 (w), 1355 (m), 1170 (s), 1036 (m), 954 (w) 593 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 193.0835 (für C₉H₁₄NaO₃⁺),
gef. 193.0838 [M + Na⁺].

2-Acetyl-2-hydroxy-4-butanolid (64m)^[65]

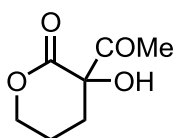


$C_6H_8O_4$, 144.13 g mol⁻¹

Gemäß **AV-I** wurde Acetyllacton **156a** (3.00 g, 23.4 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (436 mg, 1.17 mmol) in *i*PrOH (8 ml) für 16 h gerührt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / EE = 1 / 1, $R_f = 0.32$) wurde das Produkt **64m** (2.06 g, 14.3 mmol, 61%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.35$ (s, 3 H), 2.39 (dt, $J = 13.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.69 (ddd, $J = 13.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 4.34 (s, br, 1 H), 4.40–4.56 (m, 2 H) ppm.

2-Acetyl-2-hydroxy-5-pentanolid (64n)



$C_7H_{10}O_4$, 158.15 g mol⁻¹

Oxon ($2 KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) (3.25 mg, 5.28 mmol) wurde zu einem Gemisch von Acetyllacton **165b** (750 mg, 5.28 mmol), Na_2CO_3 (1.53 g, 11.1 mmol) und Bu_4NI (96 mg, 0.26 mmol) in MeCN (118 ml) und H_2O (40 ml) gegeben und die Mischung wurde für 20 min bei 23°C gerührt. Die Mischung wurde mit DCM (180 ml) verdünnt, mit ges. $Na_2S_2O_3$ -Lösung (100 ml) gewaschen und die wässrige Phase mit DCM (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (120 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / EE = 1 / 1, $R_f = 0.31$) wurde das Produkt **64n** (440 mg, 2.78 mmol, 53%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

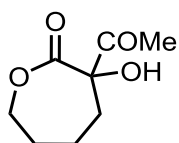
¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.92$ –2.11 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.34–2.40 (m, 1 H), 4.41–4.51 (m, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.04 (CH_2), 24.28 (CH_3), 29.66 (CH_2), 70.14 (CH_2), 79.23 (C), 170.86 (C), 205.71 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3454 (w), 1724 (vs), 1445 (w), 1370 (w), 1239 (m), 1180 (w), 1063 (s), 878 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 181.0471 (für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NaO}_4^+$),
gef. 181.0471 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

2-Acetyl-2-hydroxy-6-hexanolid (**64o**)^[65]

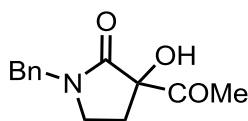


$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$, 172.18 g/mol

Gemäß **AV-I** wurde ein Gemisch von Acetylacton **156c** (500 g, 3.20 mmol) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (59 mg, 0.16 mmol) in *i*PrOH (1.1 ml) für 20 h gerührt. Das Produkt **64o** (321 mg, 1.86 mmol, 58%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 2 / 1, R_f = 0.16) als farblose Flüssigkeit erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.72–1.93 (m, 3 H), 1.94–2.12 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 4.24–4.30 (m, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.80 (ddd, J = 12.2 Hz, J = 9.2 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H) ppm.

3-Acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-2-pyrrolidon (**64p**)^[65]



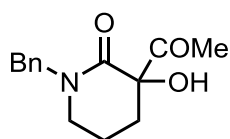
$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 233.27 g mol⁻¹

Gemäß **AV-I** wurde ein Gemisch von Acetylactam **159a** (980 mg, 4.51 mmol) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (82 mg, 0.22 mmol) in *i*PrOH (1.6 ml) für 16 h gerührt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / EE = 1 / 1, R_f = 0.34) konnte das α -Hydroxylactam **64p** (535 mg, 2.29 mmol, 51%) als farblose Kristalle erhalten werden.

Smp.: 79°C (Lit. 82°C)^[65]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (dt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.43–2.51 (m, 1 H), 3.36 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 4.19 (s, br, 1 H), 4.45 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 4.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 7.21–7.26 (m, 2 H), 7.30–7.39 (m, 3 H) ppm.

3-Acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-2-piperidon (64q)^[65]



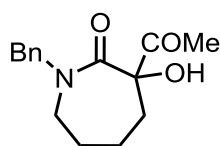
C₁₄H₁₇NO₃, 247.29 g mol⁻¹

Gemäß **AV-I** wurde ein Gemisch von Acetyllactam **159b** (1.12 g, 4.84 mmol) und CeCl₃ · 7 H₂O (82 mg, 0.24 mmol) in *i*PrOH (1.7 ml) für 16 h gerührt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 1 / 1, R_f = 0.37) wurde α-Hydroxylactam **64q** (894 mg, 3.56 mmol, 73%) als farbloses Kristall erhalten.

Smp.: 105°C (Lit. 102°C)^[65]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.83–1.94 (m, 3 H), 2.14–2.15 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.21–3.34 (m, 2 H), 4.49 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.53 (s, 1 H), 4.75 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 7.29–7.37 (m, 5 H) ppm.

3-Acetyl-1-benzyl-3-hydroxyazepan-2-on (64r)



C₁₅H₁₉NO₃, 261.32 g mol⁻¹

Gemäß **AV-I** wurde Acetyllactam **159c** (1.32 g, 5.38 mmol) und CeCl₃ · 7 H₂O (101 mg, 0.271 mmol) in *i*PrOH (1.9 ml) für 16 h gerührt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 1 / 1, R_f = 0.24) konnte α-Hydroxylactam **64r** (1.14 g, 4.38 mmol, 81%) als gelbes Harz erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40–1.47 (m, 1 H), 1.51–1.56 (m, 1 H), 1.64–1.71 (m, 2 H), 1.74–1.81 (m, 1 H), 2.18–2.24 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 3.30–3.35 (m, 2 H),

4.53 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 4.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 7.23–7.24 (m, 3 H), 7.29–7.32 (m, 2 H) ppm.

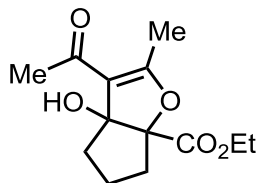
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.43$ (CH_2), 24.99 (CH_3), 27.26 (CH_2), 33.04 (CH_2), 47.43 (CH_2), 52.97 (CH_2), 82.53 (C), 127.59 (CH), 127.87 (2 CH), 128.68 (2 CH), 136.64 (C), 172.87 (C), 206.14 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3327$ (w), 1713 (s), 1627 (vs), 1497 (m), 1430 (m), 1354 (s), 1247 (m), 1213 (m), 1115 (m), 958 (w), 733 (m), 699 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 284.1257 (für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NaNO}_3^+$),
gef. 284.1255 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

5.4.5 Synthese der tetrasubstituierten Furane

3-Acetyl-3a-hydroxy-2-methyl-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-6a-carbonsäureethylester (161a)



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 254.20 g mol^{-1}

Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64a** (516 mg, 3.00 mmol), 2,4-Pentandion (**128a**) (1.50 g, 15.0 mmol) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (112 mg, 0.310 mmol) in AcOH (3 ml) wurde bei 60°C für 24 h gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 1, $R_f = 0.25$) gereinigt. Das Produkt **161a** (459 mg, 1.80 mmol, 60%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 62°C.

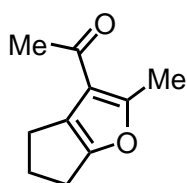
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.45–1.55 (m, 1 H), 1.84–1.90 (m, 1 H), 1.95–2.10 (m, 2 H), 2.28–2.29 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.58 (ddd, $J = 6.8$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 13.9$ Hz, 1 H), 3.41 (s, br. 1 H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.17 (CH_3), 15.81 (CH_3), 23.61 (CH_2), 29.40 (CH_3), 36.36 (CH_2), 40.78 (CH_2), 61.90 (CH_2), 93.95 (C), 97.80 (C), 116.67 (C), 169.03 (C), 170.56 (C), 195.12 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3412 (m), 2987 (w), 2935 (w), 1735 (vs), 1658 (s), 1569 (vs), 1421 (w), 1373 (m), 1308 (m), 1274 (vs), 1197 (m), 1085 (m), 948 (s) cm^{-1} .

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 254.1149 (für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5^+$)
gef. 254.1153 [M^+].

3-Acetyl-2-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]furan (131a)



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 164.20 g mol^{-1}

Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64c** (500 mg, 3.15 mmol), 2,4-Pentandion (**128a**) (1.58 g, 15.8 mmol) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (115 mg, 0.310 mmol) in AcOH (4 ml) wurde bei 80°C für 20 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in EtOH (5 ml) und H_2O (2.5 ml) gelöst. Dazu wurde KOH (358 mg, 5.50 mmol) gegeben und die Mischung weiter bei 23°C für 20 min gerührt. Durch Zugabe von Salzsäure (3 mol l^{-1} , 2.3 ml) wurde der pH-Wert der Mischung auf 2 eingestellt und diese weiter bei 100°C für 2 h gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand in H_2O (5 ml) aufgenommen und anschließend mit MTBE (4 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.73) wurde das Produkt **131a** (217 mg, 1.32 mmol, 42%) als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 42°C.

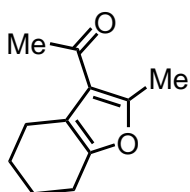
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.33 (s, 3 H), 2.44–2.49 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.66–2.69 (m, 2 H), 2.70–2.73 (m, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.08 (CH_3), 24.63 (CH_2), 25.01 (CH_2), 27.45 (CH_2), 30.01 (CH_3), 120.21 (C), 125.03 (C), 156.83 (C), 162.10 (C), 194.73 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2951 (w), 2862 (w), 1676 (vs), 1546 (s), 1423 (m), 1357 (w), 1314 (w), 1313 (w), 1262 (w), 1085 (w), 950 (m), 732 (w), 632 (m) cm^{-1} .

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 164.0832 (für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2^+$),
gef. 164.0835 [M^+].

3-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]furan (131b)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 178.23 g mol^{-1}

Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64d** (500 mg, 2.90 mmol), 2,4-Pentandion (**128a**) (1.45 g, 14.5 mmol) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (108 mg, 0.290 mmol) in AcOH (3.7 ml) wurde bei 80°C für 3 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in MeOH (5 ml) gelöst, KOH (731 mg, 13.0 mmol) dazugegeben und die Mischung weiter bei RT für 16 h gerührt. Durch Zugabe von Salzsäure (3 mol l^{-1} , 3.8 ml) wurde das pH-Wert der Mischung auf 2 eingestellt und diese weiter bei 50°C für 2 h gerührt. Nach Filtration und Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.60) gereinigt. Das erwünschte Produkt **131b** (27%, 139 mg, 0.78 mmol) wurde als farbloses Öl erhalten.

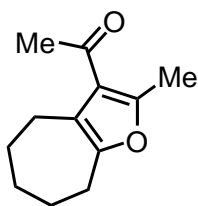
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.72–1.77 (m, 2 H), 1.78–1.83 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.52–2.55 (m, 2 H), 2.61–2.64 (m, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.87 (CH_3), 22.51 (CH_2), 22.86 (CH_2), 23.05 (CH_2), 23.08 (CH_2), 30.61 (CH_3), 116.43 (C), 121.90 (C), 149.28 (C), 156.80 (C), 194.94 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2937 (m), 2862 (w), 1799 (w), 1755 (w), 1714 (m), 1668 (vs), 1555 (w), 1439 (w), 1360 (w), 1261 (w), 945 (vs), 918 (s), 602 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (81) [M^+], 163 (100), 150 (43), 135 (55).

HR-MS (ESI): ber. 179.1067 (für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2^+$),
gef. 179.1068 [$\text{M} + \text{H}^+$].

3-Acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]furan (131c)

$C_{12}H_{16}O_2$, 192.25 g mol⁻¹

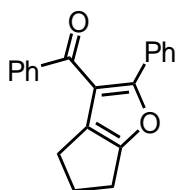
Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64e** (500 mg, 2.68 mmol), 2,4-Pentandion (**128a**) (1.34 g, 13.4 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (101 mg, 0.270 mmol) in AcOH (3.4 ml) wurde bei 120°C für 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in EtOH (5 ml) und H₂O (2.5 ml) gelöst. Dazu wurde KOH (304 mg, 4.76 mmol) gegeben und die Mischung weiter bei 23°C für 20 min gerührt. Durch Zugabe von Salzsäure (3 mol l⁻¹, 2.3 ml) wurde das pH-Wert der Mischung auf 2 eingestellt und diese weitere 4 h bei 100°C gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand in H₂O (5 ml) aufgenommen und anschließend mit MTBE (4 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.76) wurde das Produkt **131c** (217 mg, 1.65 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.63–1.78 (m, 6 H), 2.40 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.67–2.76 (m, 4 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.14 (CH₃), 24.23 (CH₂), 26.05 (CH₂), 28.11 (CH₂), 28.13 (CH₂), 30.34 (CH₂), 31.11 (CH₃), 120.70 (C), 123.45 (C), 152.08 (C), 154.57 (C), 195.60 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2932 (m), 2861 (w), 1710 (m), 1662 (s), 1567 (w), 1417 (m), 1359 (m), 1239 (w), 1069 (w), 955 (m), 629 (s), 542 (s) cm⁻¹.

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 192.1145 (für C₁₂H₁₆O₂⁺),
gef. 192.1138 [M⁺].

3-Benzoyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[*b*]furan (131h)

$C_{20}H_{16}O_2$, 288.34 g mol⁻¹

Ein Gemisch von Dibenzoylmethan (**128b**) (150 mg, 0.670 mmol), α -Hydroxyester **64c** (158 mg, 1.00 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (37 mg, 0.100 mmol) in AcOH (0.7 ml) wurde bei 40°C für 7 d gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 50 / 1, $R_f = 0.16$) gereinigt. Das erwünschte Produkt **131h** (18 mg, 0.06 mmol, 9%) wurde als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.43–2.51 (m, 4 H), 2.74–2.86 (m, 2 H), 7.16–7.26 (m, 3 H), 7.36–7.41 (m, 2H), 7.45–7.53 (m, 1 H), 7.61–7.64 (m, 2 H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H) ppm.

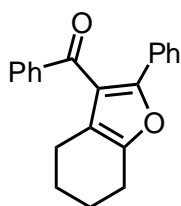
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.05 (CH₂), 24.83 (CH₂), 27.61 (CH₂), 119.95 (C), 126.94 (2 CH), 128.24 (2 CH), 128.25 (2 CH), 128.31 (C), 128.33 (CH), 129.59 (2 CH), 130.74 (C), 132.72 (CH), 138.13 (C), 158.88 (C), 159.01 (C), 192.49 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2957 (w), 2862 (w), 1654 (s), 1597 (w), 1483 (m), 1448 (w), 1261 (m), 1229 (w), 903 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (10) [M^+], 141 (4), 115 (5), 105 (100), 77 (69).

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 288.1145 (für $C_{20}H_{16}O_2^+$),
gef. 288.1141 [M^+].

3-Benzoyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]furan (131i)



$C_{21}H_{18}O_2$, 302.37 g mol⁻¹

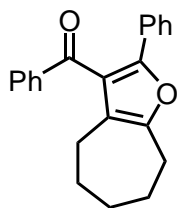
Ein Gemisch von Dibenzoylmethan (**128b**) (0.2 g, 0.9 mmol), α -Hydroxyester **64d** (307 mg, 1.78 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (66 mg, 0.18 mmol) wurde in AcOH (0.9 ml) bei 120°C für 2 d gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 50 / 1, $R_f = 0.16$) gereinigt. Das erwünschte Produkt **131i** (108 mg, 0.36 mmol, 40%) wurde als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.70$ – 1.75 (m, 2 H), 1.86 – 1.93 (m, 2 H), 2.37 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.70 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 7.16 – 7.22 (m, 3 H), 7.31 – 7.34 (m, 2 H), 7.43 – 7.48 (m, 3 H), 7.80 – 7.84 (m, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.58$ (CH_2), 22.65 (CH_2), 22.75 (CH_2), 23.10 (CH_2), 119.41 (C), 120.98 (C), 126.88 (2 CH), 127.98 (CH), 128.16 (2 CH), 128.25 (2 CH), 129.73 (2 CH), 130.28 (C), 132.86 (CH), 137.89 (C), 150.95 (C), 152.75 (C), 193.48 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3061$ (w), 2938 (m), 2854 (w), 2357 (w), 1626 (vs), 1596 (m), 1578 (w), 1552 (w), 1489 (m), 1448 (s), 1343 (w), 1448 (m), 1343 (w), 1231 (s), 1024 (w), 895 (s), 767 (m), 731 (s) cm^{-1} .

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 302.1301 (für $C_{21}H_{18}O_2^+$),
gef. 302.1295 [M^+].

3-Benzoyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]furan (131j)

$C_{22}H_{20}O_2$, 316.39 g mol⁻¹

Ein Gemisch von Dibenzoylmethan (**128b**) (200 mg, 0.89 mmol) α -Hydroxyester **64e** (413 mg, 2.22 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (82 mg, 0.22 mmol) wurde in AcOH (0.9 ml) bei 120°C für 24 h gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 50 / 1, $R_f = 0.18$) gereinigt. Das erwünschte Produkt **131j** (177 mg, 0.56 mmol, 63%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 72°C.

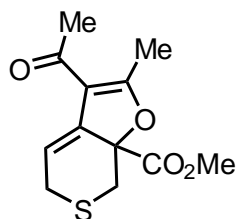
¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.60\text{--}1.71$ (m, 2 H), 1.71–1.85 (m, 4 H), 2.35–2.39 (m, 2 H), 2.88–2.90 (m, 2 H), 7.12–7.14 (m, 1 H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 24.32$ (CH_2), 26.21 (CH_2), 28.20 (CH_2), 28.78 (CH_2), 30.71 (CH_2), 122.47 (C), 122.75 (C), 126.29 (2 CH), 127.69 (CH), 128.23 (2 CH), 128.46 (2 CH), 129.83 (2 CH), 130.14 (C), 133.18 (CH), 137.89 (C), 149.84 (C), 153.80 (C), 194.06 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3059$ (w), 2926 (m), 2852 (w), 1719 (w), 1655 (vs), 1596 (w), 1490 (w), 1447 (m), 1241 (w), 1174 (w), 899 (s), 768 (m), 730 (m), 689 (vs) cm^{-1} .

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 316.1458 (für $C_{22}H_{20}O_2^+$),
gef. 316.1466 [M^+].

3-Acetyl-2-methyl-7,7a-dihydro-5H-thiopyrano[3,4-b]furan-7a-carbonsäure-methylester (163b)



$C_{12}H_{14}O_4S$, 254.30 g mol⁻¹

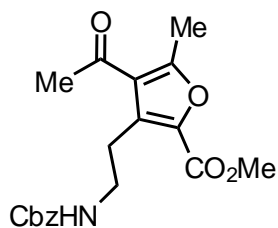
Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64h** (100 mg, 0.51 mmol), 2,4-Pentandion (**128a**) (263 mg, 2.63 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (19 mg, 0.052 mmol) in AcOH (0.5 ml) wurde bei 85°C für 3.5 h gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / Aceton = 4 / 1, $R_f = 0.21$) gereinigt. Das erwünschte Produkt **163b** (70 mg, 0.27 mmol, 53%) wurde als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.34$ (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.72 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 3.22 (dd, $J = 16.7$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.40–3.45 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.32 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.92$ (CH_3), 24.46 (CH_2), 29.96 (CH_2), 30.66 (CH_3), 53.02 (CH_3), 87.13 (C), 113.77 (CH), 116.07 (C), 138.24 (C), 167.58 (C), 170.69 (C), 193.28 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2952$ (w), 2359 (m), 1740 (vs), 1666 (m), 1595 (s), 1435 (m), 1394 (m), 1281 (w), 1199 (m), 949 (s) cm^{-1} .

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 254.0607 (für $C_{12}H_{14}O_4S^+$),
gef. 254.0603 [M^+].

4-Acetyl-3-[2-(benzyloxycarbonylamino)ethyl]-5-methylfuran-2-carbonsäuremethylester (131d)

$C_{19}H_{21}NO_6$, $359.37 \text{ g mol}^{-1}$

Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64f** (125 mg, 0.410 mmol), 2,4-Pentandion (**128a**) (204 mg, 2.04 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (15 mg, 0.04 mmol) in AcOH (0.5 ml) wurde bei $60^\circ C$ für 20 h gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 10, $R_f = 0.14$) gereinigt. Das erwünschte Produkt **131d** (84 mg, 0.23 mmol, 57%) wurde als farbloses Öl erhalten.

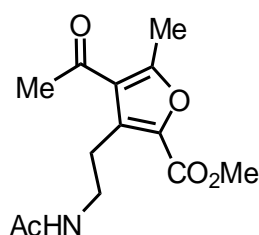
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.47$ (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 3.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.45 (q, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 5.03 (s, 2 H), 5.30 (s, br, 1 H), 7.29–7.38 (m, 5 H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.87$ (CH_3), 24.36 (CH_2), 31.02 (CH_3), 41.32 (CH_2), 51.96 (CH_3), 66.30 (CH_2), 124.19 (C), 127.91 (CH), 127.95 (2 CH), 128.39 (2 CH), 132.89 (C), 136.76 (C), 139.49 (C), 156.42 (C), 159.44 (C), 160.46 (C), 194.34 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3363$ (w), 2920 (w), 2851 (w), 1706 (vs), 1525 (w), 1412 (w), 1331 (w), 1243 (m), 1160 (w), 903 (m), 733 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 382.1267 (für $C_{19}H_{21}NNaO_6^+$),
gef. 382.1267 [$M + Na^+$].

3-(2-Acetamidoethyl)-4-acetyl-5-methylfuran-2-carbonsäuremethylester (131e)



$C_{13}H_{17}NO_5$, 267.28 g mol⁻¹

Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64g** (250 mg, 1.16 mmol), 2,4-Pentandion (**128e**) (581 mg, 5.81 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (43 mg, 0.11 mmol) in AcOH (1.2 ml) wurde bei 80°C für 1 d gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt über Säulenchromatographie (SiO_2 , $CH_2Cl_2 / MeOH = 10 / 1$, $R_f = 0.35$) gereinigt. Das erwünschte Produkt **131e** (267 mg, 1.0 mmol, 86%) wurde als farbloses Harz erhalten.

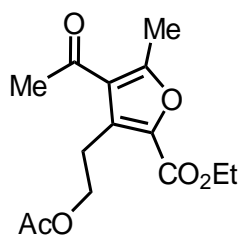
¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.87$ (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.49 (q, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 6.45 (br. s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.90$ (CH_3), 23.15 (CH_3), 23.60 (CH_2), 31.07 (CH_3), 40.41 (CH_2), 52.09 (CH_3), 124.33 (C), 133.25 (C), 139.44 (C), 159.59 (C), 160.51 (C), 170.26 (C), 194.78 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3300$ (w), 2952 (w), 2361 (w), 1715 (s), 1667 (vs), 1601 (w), 1538 (m), 1436 (s), 1412 (m), 1360 (w), 1329 (w), 1245 (m), 1067 (m), 647 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 267 (3) [M^+], 235 (15), 208 (87), 203 (78), 181 (100).

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 267.1101 (für $C_{13}H_{17}NO_5^+$),
gef. 267.1101 [M^+].

(2-Acetoxyethyl)-4-acetyl-3-5-methylfuran-2-carbonsäureethylester (131f)

$C_{14}H_{18}NO_6$, 282.29 g mol⁻¹

Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64i** (162 mg, 0.860 mmol), 2,4-Pentandion (**128a**) (430 mg, 4.30 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (32 mg, 0.086 mmol) in AcOH (0.9 ml) wurde bei 23°C für 14 d gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / MTBE = 1 / 2, $R_f = 0.37$) gereinigt. Das erwünschte Produkt **131f** (180 mg, 0.640 mmol, 74%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.36$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 4.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.24$ (CH_3), 15.68 (CH_3), 20.83 (CH_3), 24.08 (CH_2), 30.96 (CH_3), 60.99 (CH_2), 63.52 (CH_2), 124.19 (C), 131.01 (C), 139.84 (C), 158.88 (C), 160.25 (C), 170.72 (C), 193.93 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2981$ (w), 1737 (vs), 1711 (vs), 1671 (m), 1602 (w), 1413 (m), 1367 (w), 1235 (vs), 1155 (vs), 1099 (w), 1066 (m), 1037 (s), 960 (w), 773 (w) cm⁻¹.

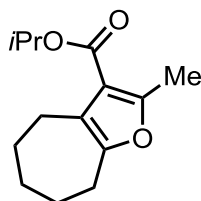
HR-MS (EI, 70 eV): ber. 282.1098 (für $C_{14}H_{18}O_6^+$),
gef. 282.1093 [M^+].

Synthese der Verbindungen 131i, 163c und 133a

Ein Gemisch von α -Hydroxyester **64e** (186 mg, 1.00 mmol), Acetessigisopropylester (**128d**) (721 mg, 5.00 mmol) und $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (37.0 mg, 0.100 mmol) in AcOH (1 ml) wurde bei 100°C für 40 h gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , Hexan / MTBE = 5 / 1). Es wurden drei Produkte erhalten: Verbindung **131i** in der ersten Fraktion ($R_f = 0.68$) als gelbes Öl (77 mg, 0.33 mmol, 33%). Die zweite Fraktion ($R_f = 0.37$) enthält die Verbindung **163c** als farbloses Öl (18 mg, 0.06 mmol, 6%).

Schließlich wurde die Verbindung **133a** eluiert ($R_f = 0.11$). Hier handelt es sich ebenfalls um ein farbloses Öl (28 mg, 0.10 mmol, 10%).

2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]furan-3-carbonsäureisopropylester (131I)



$C_{14}H_{20}O_3$, 236.31 g mol⁻¹

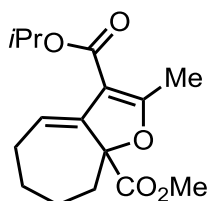
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H), 1.65–1.72 (m, 4 H), 1.73–1.78 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.69 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 5.15 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.26$ (CH₃), 22.09 (2 CH₃), 23.88 (CH₂), 26.24 (CH₂), 28.23 (CH₂), 28.34 (CH₂), 30.53 (CH₂), 66.99 (CH), 114.03 (C), 121.11 (C), 151.83 (C), 155.73 (C), 164.60 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2978$ (w), 2922 (m), 2849 (w), 1704 (vs), 1578 (w), 1425 (w), 1281 (m), 1174 (m), 1096 (vs), 1079 (vs), 982 (w), 784 (w) cm⁻¹.

HR-MS (EI, 70 eV): ber. 237.1485 (für C₁₄H₂₁O₃⁺),
gef. 237.1494 [M + H⁺].

2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-8aH-cyclohepta[b]furan-3,8a-dicarbonsäure-3-isopropylester-8a-methylester (163c)



$C_{16}H_{22}O_5$, 294.35 g mol⁻¹

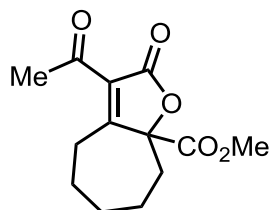
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H), 1.37–1.49 (m, 1 H), 1.71–1.83 (m, 3 H), 1.92–2.02 (m, 1 H), 2.19–2.24 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.29–2.33 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.11 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 6.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.43$ (CH_3), 22.06 (2 CH_3), 26.62 (CH_2), 27.67 (CH_2), 28.04 (CH_2), 34.29 (CH_2), 52.62 (CH_3), 67.15 (CH), 93.26 (C), 107.03 (C), 120.35 (CH), 140.53 (C), 164.16 (C), 169.22 (C), 170.82 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2979$ (w), 2930 (m), 2852 (w), 1742 (s), 1695 (vs), 1618 (s), 1445 (w), 1395 (m), 1267 (w), 1199 (s), 1141 (m), 1093 (vs), 997 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 295.1540 (für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$),
gef. 295.1555 [$\text{M} + \text{H}^+$].

3-Acetyl-2-oxo-4,5,6,7,8,8a-hexahydrocyclohepta[b]furan-8a-carbonsäuremethylester (133a)



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$, $252.27 \text{ g mol}^{-1}$

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ – 1.29 (m, 1 H), 1.50 – 1.61 (m, 2 H), 1.67 – 1.77 (m, 2 H), 1.89 – 1.99 (m, 1 H), 2.12 – 2.16 (m, 1 H), 2.46 – 2.51 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 3.40 – 3.45 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H) ppm.

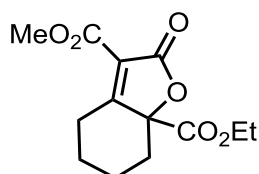
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.05$ (CH_2), 28.01 (CH_2), 28.75 (CH_2), 29.82 (CH_2), 30.20 (CH_3), 33.46 (CH_2), 53.68 (CH_3), 89.98 (C), 124.32 (C), 167.65 (C), 169.90 (C), 179.88 (C), 194.34 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2935$ (w), 2857 (w), 2935 (w), 1766 (vs), 1739 (vs), 1620 (m), 1446 (w), 1364 (m), 1253 (m), 1241 (s), 1009 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 275.0890 (für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NaO}_5^+$)
gef. 275.0887 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

5.4.6 Synthese der anelierten und spirocyclischen Butenolide

2-Oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-3,7a-dicarbonsäure-7a-ethylester-3-methylester (133c)



$C_{13}H_{16}O_6$, 268.26 g mol⁻¹

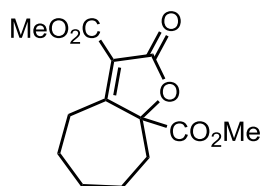
Gemäß **AV-VI** wurde ein Gemisch von α -Hydroxyketon **64b** (0.60 g, 3.2 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (1.28 g, 9.69 mmol) und DMAP (20 mg, 0.16 mmol) in Toluol für 28 h gerührt. Das Lacton **133c** (0.77 g, 2.89 mmol, 89%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 4 / 1, R_f = 0.18) als ein farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.42 (qt, J = 13.3 Hz, J = 4.1 Hz, 1 H), 1.46 (td, J = 13.4 Hz, J = 4.4 Hz, 1 H), 1.71 (qt, J = 13.9 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H), 1.86–1.93 (m, 1 H), 2.10–2.14 (m, 1 H), 2.32 (td, J = 13.5 Hz, J = 5.8 Hz, 1 H), 2.85–2.89 (m, 1 H), 3.66–3.71 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.19–4.25 (m, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.89 (CH₃), 21.86 (CH₂), 27.05 (CH₂), 27.47 (CH₂), 36.99 (CH₂), 52.24 (CH₃), 62.80 (CH₂), 85.38 (C), 116.89 (C), 161.46 (C), 166.26 (C), 167.06 (C), 178.06 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 8954 (m), 2868 (w), 1783 (vs), 1722 (vs), 1656 (m), 1440 (m), 1364 (m), 1295 (w), 1252 (m), 1223 (m), 1133 (m), 1107(m), 1015 (vs), 857 (m), 802 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 291.0839 (für C₁₃H₁₆NaO₆⁺),
gef. 291.0837 [M + Na⁺].

2-Oxo-2,4,5,6,7,8-hexahydro-8aH-cyclohepta[b]furan-3,8a-dicarbonsäure-dimethylester (133d)

$C_{13}H_{16}O_6$, 268.26 g mol⁻¹

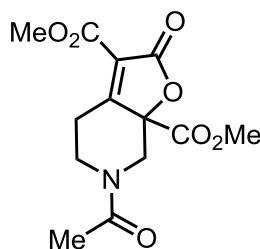
Gemäß **AV-VI** wurde ein Gemisch von α -Hydroxyketon **64e** (350 mg, 1.88 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (740 mg, 5.60 mmol) und DMAP (23 mg, 0.19 mmol) in Toluol für 48 h gerührt. Das Lacton **133d** (340 mg, 1.27 mmol, 67%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 4 / 1, R_f = 0.19) als ein farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.20–1.27 (m, 1 H), 1.49–1.61 (m, 2 H), 1.66–1.79 (m, 2 H), 1.93–1.99 (m, 1 H), 2.14 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 2.44–2.53 (m, 2 H), 3.39 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.81 (CH₂), 28.08 (CH₂), 28.45 (CH₂), 29.72 (CH₂), 33.25 (CH₂), 52.25 (CH₃), 53.64 (CH₃), 89.78 (C), 118.88 (C), 161.34 (C), 167.54 (C), 167.58 (C), 180.25 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2934 (m), 2857 (w), 1782 (vs), 1737 (vs), 1647 (m), 1435 (m), 1358 (m), 1311 (m), 1233 (s), 1157 (w), 1043 (s), 1017 (vs), 784 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 291.0839 (für C₁₃H₁₆NaO₆⁺),
gef. 291.0853 [M + Na⁺]

6-Acetyl-2-oxo-4,5,6,7-tetrahydrofuro[2,3-c]pyridin-3,7a-dicarbonsäuredimethylester (133e)

$C_{13}H_{15}NO_7$, 297.26 g mol⁻¹

Ein Gemisch von α -Hydroxyketon **64g** (400 mg, 1.86 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (737 mg, 5.58 mmol), β -Alanin (17 mg, 0.19 mmol), AcOH (23 mg, 0.38 mmol) und DMAP (11 mg, 0.19 mmol) in Toluol (5 ml) wurde am Wasserabscheider unter Rückfluss für 18 h gerührt. Bei RT wurde MTBE (8 ml) dazu gegeben und die Mischung mit Salzsäure (1 mol l⁻¹, 2 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Lacton **133e** (212 mg, 0.71 mmol, 38%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, EE, R_f = 0.32) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 114°C.

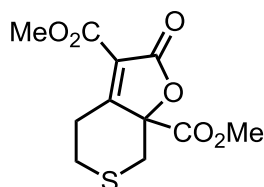
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Überschussisomer: δ = 2.27 (s, 3 H), 2.43–2.53 (m, 2 H), 2.99 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.68–3.72 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.87 (dd, J = 13.1 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.99–5.13 (m, 1 H) ppm; Unterschussisomer: δ = 2.19 (s, 3 H), 2.43–2.53 (m, 1 H), 2.93–2.97 (m, 1 H), 3.10 (td, J = 13.7 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.76–3.77 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.20 (dd, J = 13.4 Hz, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.62 (d, J = 12.7 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃); Überschussisomer: δ = 21.19 (CH₃), 27.85 (CH₂), 41.77 (CH₂), 52.60 (CH₂), 53.45 (CH₃), 54.02 (CH₃), 81.68 (C), 117.75 (C), 160.77 (C), 165.54 (C), 166.04 (C), 170.15 (C), 174.46 (C) ppm; Unterschussisomer: δ = 21.44 (CH₃), 28.27 (CH₂), 46.25 (CH₂), 50.26 (CH₂), 52.60 (CH₃), 53.71 (CH₃), 81.61 (C), 117.82 (C), 160.97 (C), 165.43 (C), 165.66 (C), 169.43 (C), 173.95 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2956 (m), 1790 (s), 1724 (s), 1651 (s), 1424 (s), 1266 (s), 1227 (m), 1041 (s), 1020 (vs), 731 (vs), 700 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 320.0741 (für $C_{13}H_{15}NNaO_7^+$),
gef. 320.0747 [M + Na⁺]

2-Oxo-4,5-dihydro-2H-thiopyrano[3,4-b]furan-3,7a-dicarbon säuredimethylester (133f)



$C_{11}H_{12}O_6S$, 272.27 g mol⁻¹

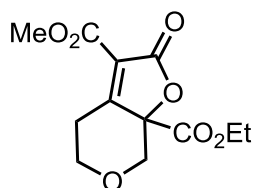
Gemäß **AV-VI** wurde ein Gemisch von α -Hydroxyketon **64h** (350 mg, 1.84 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (0.73 g, 5.5 mmol) und DMAP (12 mg, 0.1 mmol) in Toluol für 40 h gerührt. Das Lacton **133f** (0.31 g, 1.12 mmol, 61%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / MTBE = 1 / 1, R_f = 0.28) als ein gelbes Harz erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.66 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 2.71 (dd, J = 12.8 Hz, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.81 (ddd, J = 13.4 Hz, J = 12.2 Hz, J = 5.1 Hz, 1 H), 2.85–2.90 (m, 1 H), 3.69 (dd, J = 13.0 Hz, J = 2.3 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.10 (dt, J = 13.6 Hz, J = 2.7 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 29.96 (CH₂), 30.71 (CH₂), 37.67 (CH₂), 52.53 (CH₃), 53.73 (CH₃), 84.06 (C), 119.18 (C), 161.14 (C), 165.50 (C), 165.55 (C), 174.82 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2956 (w), 1784 (vs), 1743 (vs), 1654 (m), 1435 (m), 1047 (s), 1008 (vs) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 295.0247 (für $C_{11}H_{12}O_6NaS^+$),
gef. 295.0249 [M + Na⁺]

2-Oxo-4,5-dihydro-2H-furo[2,3-c]pyran-3,7a-dicarbonsäure-7a-ethylester-2-methylester (133g)

$C_{12}H_{14}O_7$, 270.24 g mol⁻¹

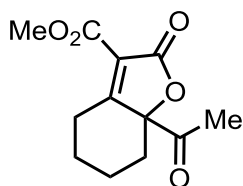
Gemäß **AV-VI** wurde ein Gemisch von α -Hydroxyketon **64i** (0.13 g, 0.69 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (270 mg, 2.07 mmol) und DMAP (4 mg, 34 μ mol) in Toluol für 22 h gerührt. Das Lacton **133g** (0.14 g, 0.51 mmol, 74%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 4 / 1, R_f = 0.20) als ein farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.83 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 11.9 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.21 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 3.35 (td, J = 11.3 Hz, J = 2.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, br., J = 13.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.33 (dd, J = 10.8 Hz, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.88 (d, J = 10.7 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.91 (CH₃), 30.05 (CH₂), 52.51 (CH₃), 63.27 (CH₂), 68.54 (CH₂), 74.45 (CH₂), 81.89 (C), 117.01 (C), 161.10 (C), 164.99 (C), 166.34 (C), 174.41 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2985 (m), 2866 (w), 1790 (vs), 1721 (vs), 1656 (m), 1437 (m), 1373 (m), 1330 (m), 1248 (s), 1218 (m), 1012 (vs) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 293.0632 (für C₁₂H₁₄NaO₇⁺),
gef. 293.0636 [M + Na⁺].

7a-Acetyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-3-carbonsäuremethylester (133i)

$C_{12}H_{14}O_5$, 238.24 g mol⁻¹

Ein Gemisch von Dimethylmalonat (**128e**) (112 mg, 0.85 mmol), α -Hydroxyketon **64k** (400 mg, 2.56 mmol) und DMAP (5 mg, 40 μ mol) in Toluol (2.5 ml) wurde am Wasserabscheider unter Rückfluss für 40 h gerührt. MTBE (2.5 ml) wurde bei RT dazu gegeben und die Mischung anschließend mit Salzsäure (1 mol l⁻¹, 0.8 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Lacton **133i** (145 mg, 0.54 mmol, 63%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 4 / 1, R_f = 0.15) als farloser Feststoff erhalten.

Smp.: 96°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (qt, J = 13.1 Hz, J = 4.5 Hz, 1 H; 5-H_{ax}), 1.56 (td, J = 13.1 Hz, J = 5.3 Hz, 1 H; 7-H_{ax}), 1.83–1.89 (m, 1 H; 6-H_{eq}), 1.90 (qt, J = 13.2 Hz, J = 4.0 Hz, 1 H; 6-H_{ax}), 2.18–2.22 (m, 1 H; 5-H_{eq}), 2.26 (s, 3 H; 7a-COMe), 2.53 (td, J = 13.3 Hz, J = 5.8 Hz, 1 H; 4-H_{ax}), 2.66–2.70 (ψ -d, 2J = 13.0 Hz, 1 H; 7-H_{eq}), 3.67–3.70 (ψ -d, 2J = 13.5 Hz, 1 H; 4-H_{eq}), 3.93 (s, 3 H; OMe) ppm.

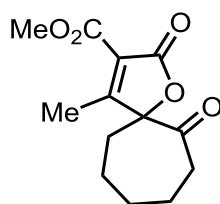
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.36 (CH₂; C-6), 25.87 (CH₃; 7a-COMe), 27.43 (CH₂; C-5 oder C-4), 27.59 (CH₂; C-4 oder C-5), 37.61 (CH₂; C-7), 52.35 (CH₃; 3-CO₂Me), 89.77 (C; C-7a), 116.59 (C; C-3), 161.36 (C; CO₂Me), 167.21 (C; C-2), 178.69 (C; C-3a), 201.86 (C; COMe) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2953 (m), 2866 (w), 1776 (vs), 1719 (vs), 1646 (m), 1438 (m), 1357 (m), 1021 (vs), 766 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 [M⁺] (0.3), 207 (0.5), 196 (19), 164 (100), 136 (23), 79 (43).

HR-MS (ESI): ber. 261.0733 (für C₁₂H₁₄NaO₅⁺),
gef. 261.0735 [M + Na⁺].

4-Methyl-2,6-dioxo-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134c)



$C_{13}H_{16}O_5$, 252.27 g mol⁻¹

Gemäß **AV-VI** wurde ein Gemisch von α -Hydroxyketon **64I** (210 mg, 1.23 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (0.49 g, 3.7 mmol) und DMAP (7 mg, 0.06 mmol) in Toluol für 48 h gerührt. Das Lacton **134c** (185 mg, 0.73 mmol, 59%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 3 / 1, R_f = 0.15) als ein farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 99°C.

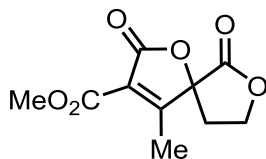
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (qt, J = 13.1 Hz, J = 4.4 Hz, 1 H; 11-H), 1.79–1.91 (m, 5 H), 1.90–1.98 (m, 1 H), 2.07–2.14 (m, 1 H; 9-H), 2.49 (s, 3 H), 2.52 (ddd, J = 15.8 Hz, J = 9.8 Hz, J = 6.0 Hz, 1 H; 7-H), 2.91 (dt, J = 13.3 Hz, J = 5.3 Hz, 1 H; 7-H), 3.85 (s, 3 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.68 (CH₃), 23.56 (CH₂; C-11), 25.23 (CH₂; C-10), 27.90 (CH₂; C-8), 34.47 (CH₂; C-9), 42.37 (CH₂; C-7), 52.20 (CH₃; OMe), 93.01 (C; C-5), 118.73 (C; C-3), 161.62 (C; CO₂Me), 166.81 (C; C-2), 176.28 (C; C-4), 204.50 (C; C-6) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2935 (m), 2861 (w), 1771 (vs), 1716 (vs), 1949 (m), 1437 (m), 1329 (s), 1249 (m), 1149 (m), 1047 (s), 1013 (m), 801 (s), 803 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 275.0890 (für C₁₃H₁₆NaO₅⁺),
gef. 275.0901 [M + Na⁺].

4-Methyl-2,6-dioxo-1,7-dioxaspiro[4.4]non-3-en-3-carbonsäuremethylester (134d)



$C_{10}H_{10}O_6$, 226.18 g mol⁻¹

Gemäß **AV-VI** wurde ein Gemisch von α -Hydroxyketon **64m** (350 mg, 2.43 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (0.96 g, 7.3 mmol) und DMAP (15 mg, 0.12 mmol) in Toluol für 16 h gerührt. Das Lacton **134d** (0.27 g, 1.51 mmol, 62%) nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 1 / 2, R_f = 0.37) als farbloses Öl erhalten.

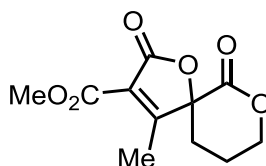
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3 H), 2.61 (ddd, J = 17.5 Hz, J = 6.8 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H), 2.77 (dt, J = 14.2 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.55 (td, J = 8.8 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.60 (td, J = 9.1 Hz, J = 7.0 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.30 (CH₃), 31.61 (CH₂), 52.56 (CH₃), 66.05 (CH₂), 85.36 (C), 121.55 (C), 160.87 (C), 165.65 (C), 169.09 (C), 171.47 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2957 (m), 1771 (vs), 1720 (s), 1653 (m), 1437 (m), 1037 (s), 1015 (vs) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 249.0370 (für C₁₀H₁₀NaO₆⁺),
gef. 249.0369 [M + Na⁺].

4-Methyl-2,6-dioxo-1,7-dioxaspiro[4.5]dec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134e)



$C_{11}H_{12}O_6$, 240.21 g mol⁻¹

Ein Gemisch von Dimethylmalonat (**128e**) (79 mg, 0.60 mmol), α -Hydroxyketon **64** (285 mg, 1.80 mmol) und DMAP (4 mg, 30 μ mol) in Toluol (3 ml) wurde am Wasserabscheider unter Rückfluss für 48 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde MTBE (5 ml) dazu gegeben und die Mischung anschließend mit Salzsäure (1 mol l⁻¹,

0.6 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **134f** (47 mg, 0.19 mmol, 32%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 1 / 1, R_f = 0.20) als farblose Flüssigkeit erhalten.

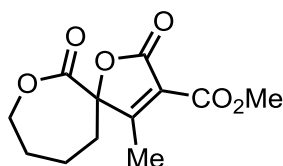
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.06–2.09 (m, 2 H), 2.26–2.37 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.46–4.51 (m, 1 H), 4.70–4.74 (m, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.22 (CH₃), 19.39 (CH₂), 29.72 (CH₂), 52.44 (CH₃), 70.29 (CH₂), 84.45 (C), 120.62 (C), 161.16 (C), 163.96 (C), 166.10 (C), 174.97 (C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 2956 (m), 1783 (vs), 1726 (vs), 1257 (s), 1172 (m), 1045 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 263.0526 (für C₁₁H₁₂NaO₆⁺),
gef. 263.0541 [M + Na⁺].

4-Methyl-2,6-dioxo-1,7-dioxaspiro[4.6]undec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134f)



C₁₂H₁₄O₆, 254.24 g mol⁻¹

Gemäß **AV-VI** wurden α-Hydroxyketon **64o** (0.20 g, 1.16 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (0.46 g, 3.48 mmol) und DMAP (7 mg, 60 μmol) in Toluol für 3 d gerührt. Das Lacton **134g** (0.16 g, 0.64 mmol, 55%) wurde nach Säulenchromatographie [SiO₂, Hexan / MTBE = 1 / 1 mit Gradient zu 1 / 2, R_f (Hexan / MTBE = 1 / 1) = 0.10] als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 72°C.

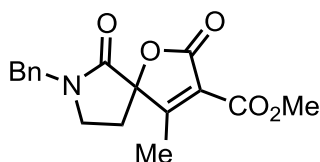
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.79–1.88 (m, 2 H), 1.91–1.95 (m, 1 H), 2.01–2.15 (m, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.30–4.33 (m, 1 H), 4.88 (t, J = 12.0 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.42 (CH_3), 23.48 (CH_2), 28.72 (CH_2), 31.97 (CH_2), 52.31 (CH_3), 70.06 (CH_2), 88.60 (C), 117.76 (C), 161.38 (C), 165.83 (C), 166.81 (C), 178.06 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2954 (m), 1785 (s), 1722 (vs), 1656 (m), 1437 (m), 1353 (w), 1330 (m), 1233 (vs), 1167 (s), 1052 (s), 1001 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 277.0683 (für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_6^+$)
gef. 277.0687 [M + Na $^+$].

7-Benzyl-4-methyl-2,6-dioxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-3-en-3-carbonsäuremethylester (134g)



$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, 315 g mol^{-1}

Gemäß **AV-VI** wurden α -Hydroxyketon **64p** (0.23 g, 1.0 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (0.39 g, 3.0 mmol) und DMAP (6.0 mg, 0.05 mmol) in Toluol für 18 h gerührt. Das Lacton **134g** (0.28 g, 0.89 mmol, 89%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / EE = 1 / 3, R_f = 0.31) als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 98°C.

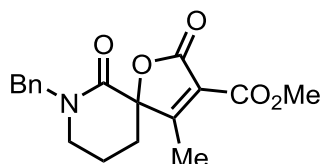
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.34 (s, 3 H), 2.41 (ddd, J = 4.2 Hz, J = 8.0 Hz, J = 14.2 Hz, 1 H), 2.49–2.54 (m, 1 H), 3.36 (ddd, J = 4.2 Hz, J = 8.5 Hz, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.55 (ddd, J = 5.9 Hz, J = 8.1 Hz, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.51 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 4.61 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 7.27–7.29 (m, 2 H), 7.34–7.41 (m, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.22 (CH_3), 27.75 (CH_2), 43.10 (CH_2), 47.79 (CH_2), 52.32 (CH_3), 88.57 (C), 120.67 (C), 128.21 (2 CH), 128.22 (CH), 129.02 (2 CH), 134.91 (C), 161.35 (C), 166.24 (C), 166.74 (C), 173.89 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3032 (w), 3008 (w), 2956 (m), 1772 (vs), 1714 (s), 1697 (s), 1650 (s), 1034 (vs), 701 (vs) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 338.0999 (für $C_{17}H_{17}NNaO_5^+$),
gef. 338.1006 [M + Na⁺].

7-Benzyl-4-methyl-2,6-dioxo-1-oxa-7-azaspiro[4.5]dec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134h)



$C_{18}H_{19}NO_5$, 329.35 g mol⁻¹

Gemäß **AV-VI** wurden α -Hydroxyketon **64q** (0.25 g, 1.0 mmol), Dimethylmalonat (**128e**) (0.39 g, 3.0 mmol) und DMAP (6 mg, 50 μ mol) in Toluol für 3 d gerührt. Das Lacton **64q** (0.25 g, 0.77 mmol, 77%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EE = 1 / 2, R_f = 0.26) als gelber Feststoff erhalten.

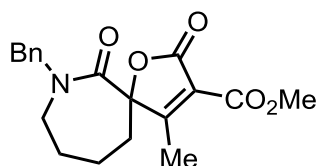
Smp.: 133°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.88–1.95 (m, 2 H), 2.14–2.22 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.35–3.36 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.49 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 4.7 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 7.21–7.23 (m, 2 H), 7.27–7.33 (m, 3 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.09 (CH₃), 18.80 (CH₂), 31.15 (CH₂), 47.29 (CH₂), 50.86 (CH₂), 52.15 (CH₃), 85.50 (C), 120.18 (C), 127.80 (CH), 12.97 (2 CH), 128.77 (2 CH), 135.84 (C), 161.51 (C), 162.72 (C), 167.32 (C), 176.90 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3016 (w), 2954 (m), 1761 (vs), 1717 (s), 1646 (vs), 1253 (vs), 1051 (vs), 703 (vs) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): ber. 352.1155 (für $C_{18}H_{19}NNaO_5^+$),
gef. 352.1161 [M + Na⁺].

7-Benzyl-4-methyl-2,6-dioxo-1-oxa-7-azaspiro[4.6]undec-3-en-3-carbonsäuremethylester (134i)

$C_{19}H_{21}NO_5$, $343.38 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß **AV-VI** wurde ein Gemisch von α -Hydroxyketon **64r** (0.26 g, 1.0 mmol), Dimethylmalonat **128e** (0.40 g, 3.0 mmol) und DMAP (12 mg, 0.10 mmol) für 4 d gerührt. Das Lacton **134i** (0.27 g, 0.80 mmol, 80%) wurde nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan / EE = 1 / 2, R_f = 0.31) als farbloses Harz erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35–1.43 (m, 1 H), 1.80–1.87 (m, 3 H), 1.95–2.01 (m, 1 H), 2.13–2.19 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 3.15 (dd, J = 15.1 Hz, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.03 (dd, J = 15.1 Hz, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.44 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 7.20–7.21 (m, 2 H), 7.27–7.34 (m, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.28 (CH_3), 24.24 (CH_2), 27.81 (CH_2), 32.06 (CH_2), 47.47 (CH_2), 52.19 (CH_3), 52.46 (CH_2), 89.60 (C), 117.04 (C), 127.62 (CH), 127.90 (2 CH), 128.70 (2 CH), 136.46 (C), 161.81 (C), 167.06 (C), 167.82 (C), 181.02 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3011 (w), 2956 (m), 1781 (vs), 1724 (vs), 1438 (m), 1256 (s), 1044 (vs) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): ber. 366.1312 (für $C_{19}H_{21}NNaO_5^+$),
gef. 366.1310 [$M + Na^+$].

6. Daten zu den Kristallstrukturanalysen

6.1 Daten zur Kristallstrukturanalyse von 161a

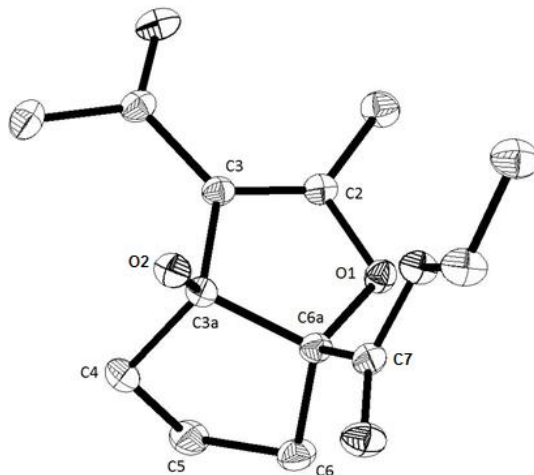


Tabelle 14: Kristalldaten der Verbindung 161a

Summenformel	$C_{13}H_{18}O_5$
Molmasse	$254.27 \text{ g mol}^{-1}$
Temperatur	$120(2) \text{ K}$
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2(1)/n$
Zellparameter	$a = 9.4662(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.9615(2) \text{ \AA}$, $\beta = 94.0530(10)^\circ$ $c = 18.8451(13) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volumen, Z	$1258.25(4) \text{ \AA}^3$ 4
Dichte (berechnet)	1.343 g/cm^3
Absorptionskoeffizient	0.103 mm^{-1}
F(000)	544
Kristallgröße	$0.39 \times 0.37 \times 0.16 \text{ mm}^3$
Θ -Bereich für Datenerfassung	2.53 bis 32.49°
Indexbereich	$-14 \leq h \leq 14$, $-19 \leq k \leq 19$, $-15 \leq l \leq 15$
Gesamte Reflexe	34357
Unabhängige Reflexe	4559 [R(int) = 0.0238]
Vollständigkeit bis $\Theta = 33.724^\circ$	99.9%
Max. / min. Transmission	1.0000 und $0.9582 \text{ ee \AA}^{-3}$
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2
Anzahl / Beschränkungen / Parameter	4559 / 0 / 170
Konvergenz gegen F^2	1.056
letzte R-Indizes [$ I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0346$, $wR2 = 0.0950$
R-Indizes (alle Daten)	$R1 = 0.0431$, $wR2 = 0.1020$

Extinktionskoeffizient	n/a
Min. / max. Restelektronendichte	0.428 und -0.169 e [⊖] Å ⁻³

Zusätzliche kristallographische Daten von Verbindung **161a** sind unter CCDC-988903 im Internet www.ccdc.cam.ac.uk, oder via Email data_request@ccdc.cam.ac.uk gebührenfrei erhältlich.

6.2 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 131e

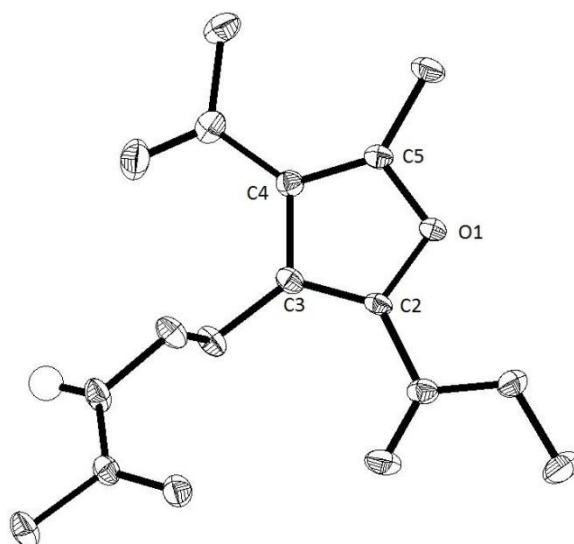


Tabelle 15: Kristalldaten der Verbindung **131e**

Summenformel	C ₁₃ H ₁₇ NO ₅
Molmasse	267.27 g mol ⁻¹
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P 2(1)/n
Zellparameter	a = 9.0402(7) Å, α = 90° b = 7.7909(5) Å, β = 95.195(2)° c = 18.8451(13) Å, γ = 90°
Volumen, Z	1321.83(16) Å ³ , 4
Dichte (berechnet)	1.343 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.104 mm ⁻¹
F(000)	568
Kristallgröße	0.240 x 0.140 x 0.040 mm ³
Θ-Bereich für Datenerfassung	2.170 bis 33.724°
Indexbereich	-14 ≤ h ≤ 14, -12 ≤ k ≤ 12, -29 ≤ l ≤ 29
Gesamte Reflexe	39751
Unabhängige Reflexe	5276 [R(int) = 0.0421]
Vollständigkeit bis Θ = 33.724°	100.0%
Max. / min. Transmission	1.0000 und 0.9582 e [⊖] Å ⁻¹
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F ²
Anzahl / Beschränkungen / Parameter	5276 / 0 / 180

Konvergenz gegen F^2	1.060
letzte R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0430, wR2 = 0.1099
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0609, wR2 = 0.1209
Extinktionskoeffizient	n/a
Min. / max. Restelelektronendichte	0.483 und $-0.247 \text{ e}^\ominus \text{ \AA}^{-3}$

Zusätzliche kristallographische Daten von Verbindung **131e** sind unter CCDC-988904 im Internet www.ccdc.cam.ac.uk, oder via Email data_request@ccdc.cam.ac.uk gebührenfrei erhältlich.

6.3 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 133f

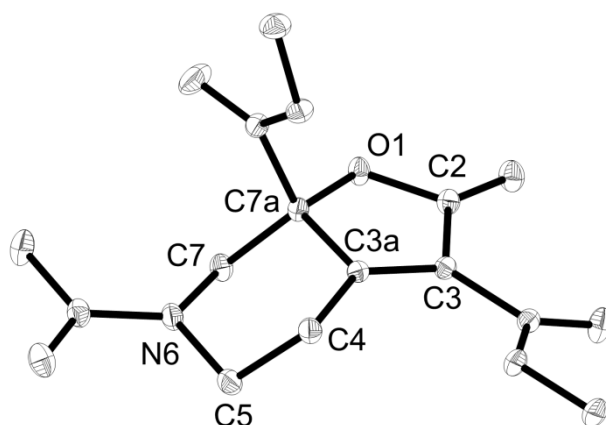


Tabelle 16: Kristalldaten der Verbindung **133f**

Summenformel	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_7$
Molmasse	$297.26 \text{ g mol}^{-1}$
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2(1)/c$
Zellparameter	$a = 16.1460(11) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.4316(7) \text{ \AA}$, $\beta = 94.6308(15)^\circ$ $c = 7.8025(5) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volumen, Z	$1611.35(12) \text{ \AA}^3$, 4
Dichte (berechnet)	1.358 g/cm^3
Absorptionskoeffizient	0.100 mm^{-1}
F(000)	696
Kristallgröße	$0.200 \times 0.120 \times 0.080 \text{ mm}^3$
Θ -Bereich für Datenerfassung	1.695 bis 34.967°
Indexbereich	$-26 \leq h \leq 26$, $-16 \leq k \leq 16$, $-12 \leq l \leq 12$
Gesamte Reflexe	117103
Unabhängige Reflexe	7078 [R(int) = 0.0288]
Vollständigkeit bis $\Theta = 33.724^\circ$	100.0%
Max. / min. Transmission	1.0000 und 0.9713
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2

Daten zu den Kristallstrukturanalysen

Anzahl / Beschränkungen / Parameter	5751 / 0 / 193
Konvergenz gegen F^2	1.011
letzte R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0367, wR2 = 0.0921
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0498, wR2 = 0.1003
Extinktionskoeffizient	n/a
Min. / max. Restelektronendichte	0.561 and $-0.281 \text{ e}^\ominus \text{ \AA}^{-3}$

Tabelle 17: Atomkoordinaten und äquivalente isotope Verschiebungsparameter U_{eq}

Atom	x	y	z	U_{eq}
O(1)	0.25893(4)	0.89014(5)	0.49559(7)	0.01328(10)
O(2)	0.16764(4)	0.87700(6)	0.26354(8)	0.01712(12)
O(3)	0.05703(3)	1.20606(6)	0.50096(8)	0.01403(11)
O(4)	0.02478(4)	1.04854(6)	0.30929(9)	0.02005(13)
O(5)	0.32020(4)	1.06823(7)	1.20857(8)	0.02068(13)
O(6)	0.35168(3)	1.15209(6)	0.56280(8)	0.01440(11)
O(7)	0.42224(4)	0.97849(7)	0.66551(10)	0.02439(15)
N(1)	0.27072(4)	0.98901(7)	0.95031(9)	0.01455(12)
C(1)	0.18917(5)	0.93012(7)	0.39576(10)	0.01232(12)
C(2)	0.15210(4)	1.03883(7)	0.48557(10)	0.01092(12)
C(3)	0.20112(4)	1.06642(7)	0.62801(9)	0.01023(12)
C(4)	0.19300(5)	1.15366(7)	0.77666(10)	0.01346(13)
C(5)	0.19797(5)	1.07284(8)	0.94239(10)	0.01689(14)
C(6)	0.27107(5)	0.89758(7)	0.80974(10)	0.01329(13)
C(7)	0.27244(4)	0.97347(7)	0.64165(9)	0.01062(12)
C(8)	0.07137(5)	1.09586(7)	0.42081(10)	0.01239(12)
C(9)	-0.01873(5)	1.27291(8)	0.44095(11)	0.01768(15)
C(10)	0.32696(5)	0.99174(8)	1.09102(10)	0.01502(13)
C(11)	0.39866(6)	0.89829(9)	1.09614(13)	0.02153(16)
C(12)	0.35823(5)	1.03478(7)	0.62620(10)	0.01305(13)
C(13)	0.42832(5)	1.21205(8)	0.52040(12)	0.01871(15)

Tabelle 18: Bindungslängen [\AA]

Bindung	Länge	Bindung	Länge
O(6)-C(12)	1.3210(10)	C(1)-C(2)	1.4843(10)
O(6)-C(13)	1.4484(10)	C(2)-C(3)	1.3426(10)
O(7)-C(12)	1.2065(10)	C(2)-C(8)	1.4838(10)
N(1)-C(10)	1.3674(11)	C(3)-C(4)	1.4883(10)
N(1)-C(6)	1.4538(10)	C(3)-C(7)	1.5026(10)
N(1)-C(5)	1.4618(10)	C(4)-C(5)	1.5403(11)
C(7)-C(12)	1.5393(10)	C(6)-C(7)	1.5336(11)
C(10)-C(11)	1.5114(12)		

Tabelle 19: Bindungswinkel

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O(1)-C(7)-C(3)	105.55(6)	C(10)-N(1)-C(6)	125.21(7)
O(1)-C(7)-C(6)	110.76(6)	C(10)-N(1)-C(5)	120.05(7)
C(3)-C(7)-C(6)	109.26(6)	C(6)-N(1)-C(5)	114.37(6)
O(1)-C(7)-C(12)	105.63(6)	O(2)-C(1)-O(1)	120.86(7)
C(3)-C(7)-C(12)	114.56(6)	O(2)-C(1)-C(2)	131.30(7)
C(6)-C(7)-C(12)	110.89(6)	O(1)-C(1)-C(2)	107.82(6)
O(4)-C(8)-O(3)	124.49(7)	C(3)-C(2)-C(8)	129.71(7)
O(4)-C(8)-C(2)	124.05(7)	C(3)-C(2)-C(1)	108.74(6)
O(3)-C(8)-C(2)	111.46(6)	C(8)-C(2)-C(1)	121.48(7)
C(1)-O(1)-C(7)	109.24(6)	C(2)-C(3)-C(4)	133.87(7)
C(8)-O(3)-C(9)	115.79(6)	C(2)-C(3)-C(7)	108.51(6)
C(12)-O(6)-C(13)	116.20(6)	C(4)-C(3)-C(7)	117.04(6)
O(7)-C(12)-O(6)	125.96(7)	O(6)-C(12)-C(7)	111.64(6)
O(7)-C(12)-C(7)	122.39(7)		

Tabelle 20: Atomkoordinaten der H-Atome und isotope Verschiebungsparameter U.

Atom	x	y	z	$U_{eq}/\text{\AA}$
H(4A)	0.1392	11.995	0.7628	0.016
H(4B)	0.2382	12.180	0.7829	0.016
H(5A)	0.2015	11.303	10.437	0.020
H(5B)	0.1470	10.204	0.9453	0.020
H(6A)	0.2208	0.8429	0.8065	0.016
H(6B)	0.3206	0.8417	0.8257	0.016
H(9A)	-0.0141	13.038	0.3235	0.027
H(9B)	-0.0272	13.459	0.5167	0.027
H(9C)	-0.0660	12.141	0.4422	0.027
H(11A)	0.4352	0.9124	12.009	0.032
H(11B)	0.4301	0.9114	0.9952	0.032
H(11C)	0.3772	0.8104	10.956	0.032
H(13A)	0.4155	12.859	0.4452	0.028
H(13B)	0.4616	11.500	0.4612	0.028
H(13C)	0.4597	12.408	0.6262	0.028

Tabelle 21: Anisotrope Verschiebungsparameter U in 10^3\AA^2 .

Atome	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	15,60 (1)	11,90 (1)	11,80 (1)	-2,87 (1)	-2,29 (1)	2,80 (1)
O(2)	19,60 (1)	16,20 (1)	15,00 (1)	-4,10 (1)	-2,50 (1)	-0,70 (1)

Daten zu den Kristallstrukturanalysen

O(3)	11,50 (1)	13,80 (1)	16,40 (1)	0,83 (1)	-1,29 (1)	3,00 (1)
O(4)	17,50 (1)	21,00 (1)	20,20 (1)	-2,10 (1)	-7,30 (1)	0,60 (1)
O(5)	25,40 (1)	21,50 (1)	14,60 (1)	-2,60 (1)	-2,30 (1)	-1,50 (1)
O(6)	12,60 (1)	13,20 (1)	17,50 (1)	0,51 (1)	2,52 (1)	-0,80 (1)
O(7)	12,60 (1)	26,60 (1)	33,90 (1)	10,10 (1)	1,60 (1)	4,70 (1)
N(1)	15,90 (1)	16,70 (1)	10,70 (1)	0,00 (1)	-1,00 (1)	4,10 (1)
C(1)	12,70 (1)	11,30 (1)	12,80 (1)	0,00 (1)	-0,40 (1)	-0,60 (1)
C(2)	10,50 (1)	10,30 (1)	11,90 (1)	0,50 (1)	0,30 (1)	0,40 (1)
C(3)	10,40 (1)	9,40 (1)	10,90 (1)	0,60 (1)	1,20 (1)	0,10 (1)
C(4)	14,80 (1)	13,50 (1)	12,00 (1)	-1,90 (1)	0,10 (1)	3,30 (1)
C(5)	17,40 (1)	21,60 (1)	11,80 (1)	0,70 (1)	2,00 (1)	6,30 (1)
C(6)	15,80 (1)	11,30 (1)	12,40 (1)	0,50 (1)	-0,90 (1)	0,40 (1)
C(7)	11,10 (1)	9,90 (1)	10,60 (1)	-1,10 (1)	-0,60 (1)	1,10 (1)
C(8)	11,40 (1)	12,60 (1)	13,10 (1)	2,70 (1)	0,50 (1)	-0,40 (1)
C(9)	13,10 (1)	20,10 (1)	19,50 (1)	3,40 (1)	-0,70 (1)	5,90 (1)
C(10)	16,40 (1)	15,10 (1)	13,20 (1)	2,80 (1)	-1,30 (1)	-1,50 (1)
C(11)	19,30 (1)	22,70 (1)	21,20 (1)	1,70 (1)	-6,50 (1)	3,50 (1)
C(12)	11,80 (1)	14,60 (1)	12,60 (1)	-0,80 (1)	0,40 (1)	0,80 (1)
C(13)	15,20 (1)	20,20 (1)	21,30 (1)	1,70 (1)	4,70 (1)	-3,60 (1)

6.4 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 133i

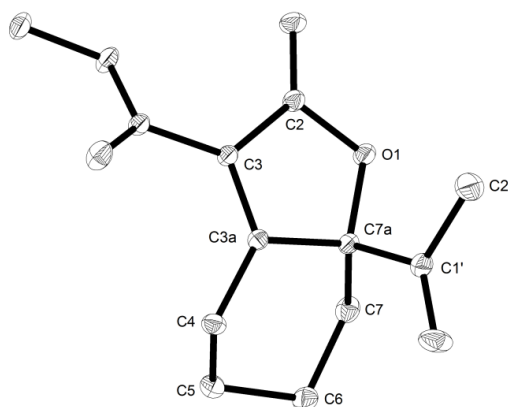


Tabelle 22: Kristalldaten der Verbindung **133i**

Summenformel	$C_{12}H_{14}O_5$
Molmasse	$238.23 \text{ g mol}^{-1}$
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2(1)/c
Zellparameter	$a = 9.9430(4) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.3019(5) \text{ Å}$, $\beta = 110.1047(13)^\circ$ $c = 10.5094(5) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$

Volumen, Z	1109.01(9) Å ³ , 4
Dichte (berechnet)	1.427 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.112 mm ⁻¹
F(000)	504
Kristallgröße	0.300 x 0.240 x 0.160 mm ³
Θ-Bereich für Datenerfassung	2.434 bis 36.317°
Indexbereich	-16 ≤ h ≤ 16, -18 ≤ k ≤ 18, -15 ≤ l ≤ 17
Gesamte Reflexe	62479
Unabhängige Reflexe	5381 [R(int) = 0.0221]
Vollständigkeit bis Θ = 33.724°	100.0%
Max. / min. Transmission	1.0000 und 0.9833
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F ²
Anzahl / Beschränkungen / Parameter	5381 / 0 / 175
Konvergenz gegen F ²	1.057
letzte R-Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0323, wR2 = 0.0930
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0361, wR2 = 0.0965
Extinktionskoeffizient	n/a
Min. / max. Restelektronendichte	0.634 and -0.220 e Å ⁻³

Zusätzliche kristallographische Daten von Verbindung **133e** sind unter CCDC-1031225 im Internet www.ccdc.cam.ac.uk, oder via Email data_request@ccdc.cam.ac.uk gebührenfrei erhältlich.

6.5 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 134c

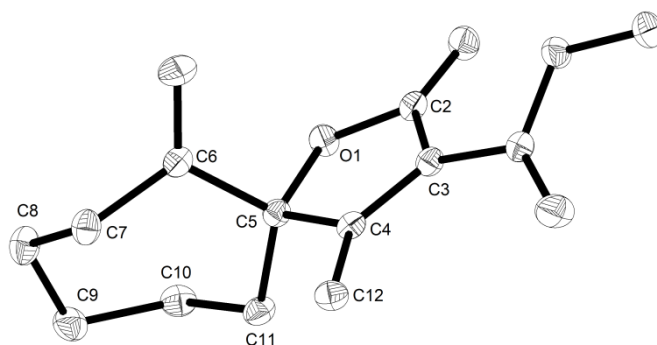


Tabelle 23. Kristalldaten der Verbindung **134c**

Summenformel	C ₁₃ H ₁₆ O ₅
Molmasse	252.26 g mol ⁻¹
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2(1)/n

Zellparameter	$a = 5.8554(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.1945(6) \text{ \AA}$, $\beta = 90.4420(13)^\circ$ $c = 18.5608(11) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$.
Volumen, Z	1216.59(12) \AA^3 , 4
Dichte (berechnet)	1.377 g/cm^3
Absorptionskoeffizient	0.106 mm^{-1}
F(000)	536
Kristallgröße	0.220 x 0.220 x 0.080 mm^3
Θ -Bereich für Datenerfassung	2.125 bis 33.723°
Indexbereich	$-8 \leq h \leq 9$, $-17 \leq k \leq 17$, $-29 \leq l \leq 29$
Gesamte Reflexe	42780
Unabhängige Reflexe	4862 [R(int) = 0.0283]
Vollständigkeit bis $\Theta = 33.724^\circ$	100.0%
Max. / min. Transmission	1.0000 und 0.9702 $\text{e}^\ominus \text{\AA}^{-3}$
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2
Anzahl / Beschränkungen / Parameter	4862 / 0 / 165
Konvergenz gegen F^2	1.011
letzte R-Indizes [$ I > 2\sigma(I) $]	R1 = 0.0363, wR2 = 0.1001
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0446, wR2 = 0.1066
Extinktionskoeffizient	n/a
Min. / max. Restelektronendichte	0.506 und -0.345 $\text{e}^\ominus \text{\AA}^{-3}$

Zusätzliche Kristallographische Daten von Verbindung **133e** sind unter CCDC-1031226 im Internet www.ccdc.cam.ac.uk, oder via Email data_request@ccdc.cam.ac.uk gebührenfrei erhältlich.

6.6 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 134f

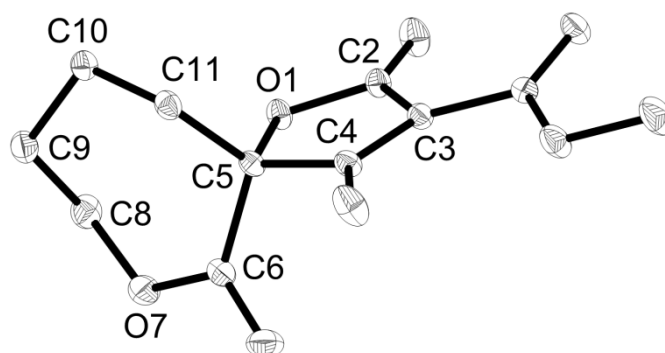


Tabelle 24. Kristalldaten der Verbindung **134f**

Molmasse	254.23
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2(1)/c

Zellparameter	$a = 9.3329(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 8.2081(8) \text{ \AA}$, $\beta = 98.0195(13)^\circ$ $c = 15.8203(15) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volumen, Z	$1180.3(2) \text{ \AA}^3$, 4
Dichte (berechnet)	1.431 g/cm^3
Absorptionskoeffizient	0.116 mm^{-1}
F(000)	536
Kristallgröße	$0.350 \times 0.200 \times 0.050 \text{ mm}^3$
Θ -Bereich für Datenerfassung	2.241 bis 33.728°
Indexbereich	$-14 \leq h \leq 14$, $-12 \leq k \leq 12$, $-24 \leq l \leq 23$
Gesamte Reflexe	39501
Unabhängige Reflexe	4725 ($R(\text{int}) = 0.0291$)
Vollständigkeit bis $\Theta = 33.724^\circ$	100.0%
Max. / min. Transmission	1.0000 und 0.9623
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Anzahl / Beschränkungen / Parameter	4725 / 0 / 165
letzte R-Indizes [$l > 2\sigma(l)$]	$R1 = 0.0370$, $wR2 = 0.1011$
R-Indizes (alle Daten)	$R1 = 0.0450$, $wR2 = 0.1067$
Extinktionskoeffizient	n/a
Min. / max. Restelektronendichte	0.538 und $-0.272 \text{ e}^\ominus \text{ \AA}^{-3}$

Tabelle 25: Atomkoordinaten und äquivalente isotope Verschiebungsparameter U_{eq}

Atom	x	y	z	U_{eq}
O(1)	0.21321(6)	0.17718(7)	0.38353(4)	0.01389(11)
O(2)	0.31256(8)	-0.06471(7)	0.36565(4)	0.02057(13)
O(3)	-0.04981(6)	0.38435(8)	0.36689(4)	0.02026(13)
O(4)	-0.05025(7)	0.26175(9)	0.48959(4)	0.02189(13)
O(5)	0.43120(7)	-0.21461(7)	0.53617(4)	0.01835(12)
O(6)	0.33555(7)	-0.10976(8)	0.64249(4)	0.02098(13)
C(1)	0.27732(8)	0.03149(9)	0.41444(5)	0.01368(13)
C(2)	0.28867(8)	0.02682(9)	0.50897(5)	0.01276(12)
C(3)	0.23599(8)	0.16696(9)	0.53380(5)	0.01359(13)
C(4)	0.18683(8)	0.27441(9)	0.45471(5)	0.01232(12)
C(5)	0.27722(8)	0.43297(9)	0.46421(5)	0.01475(13)
C(6)	0.28122(9)	0.51797(9)	0.37892(5)	0.01668(14)
C(7)	0.13146(9)	0.57496(10)	0.32669(5)	0.01764(14)
C(8)	0.02053(9)	0.44019(10)	0.29837(5)	0.01924(15)
C(9)	0.01983(8)	0.30537(9)	0.43813(5)	0.01500(13)
C(10)	0.23112(11)	0.22525(12)	0.62212(5)	0.02415(18)
C(11)	0.35895(8)	-0.11200(9)	0.56210(5)	0.01396(13)
C(12)	0.40609(12)	-0.24158(13)	0.69717(6)	0.0281(2)

Tabelle 26: Bindungslängen [\AA]

Bindung	Länge	Bindung	Länge
O(1)-C(1)	1.3763(9)	C(1)-C(2)	1.4755(11)
O(1)-C(4)	1.4463(9)	C(2)-C(3)	1.3442(10)

Daten zu den Kristallstrukturanalysen

O(2)-C(1)	1.2011(9)	C(2)-C(11)	1.4781(10)
O(3)-C(9)	1.3342(10)	C(3)-C(10)	1.4873(11)
O(3)-C(8)	1.4627(11)	C(3)-C(4)	1.5143(10)
O(4)-C(9)	1.2086(10)	C(4)-C(5)	1.5396(11)
O(5)-C(11)	1.2073(9)	C(4)-C(9)	1.5417(10)
O(6)-C(11)	1.3385(10)	C(5)-C(6)	1.5271(11)
O(6)-C(12)	1.4470(11)	C(6)-C(7)	1.5266(11)
C(7)-C(8)	1.5119(12)		

Tabelle 27: Anisotrope Verschiebungsparameter U in 10^3Å^2 .

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	17.9(1)	11.6(1)	12.3(1)	-1.3(1)	3.7(1)	2.7(1)
O(2)	30.4(1)	15.2(1)	16.9(1)	-3.8(1)	6.9(1)	4.9(1)
O(3)	13.9(1)	23.5(1)	22.1(1)	6.2(1)	1.3(1)	2.0(1)
O(4)	16.8(1)	28.2(1)	22.3(1)	1.4(1)	7.9(1)	1.5(1)
O(5)	18.5(1)	16.7(1)	20.2(1)	0.0(1)	5.1(1)	5.6(1)
O(6)	23.2(1)	25.0(1)	16.2(1)	6.2(1)	7.4(1)	10.7(1)
C(1)	15.6(1)	11.1(1)	14.4(1)	-1.0(1)	3.4(1)	0.6(1)
C(2)	12.9(1)	12.6(1)	12.9(1)	0.1(1)	3.3(1)	1.2(1)
C(3)	13.7(1)	14.8(1)	12.7(1)	-0.4(1)	3.7(1)	2.6(1)
C(4)	12.7(1)	11.9(1)	12.5(1)	-1.7(1)	3.2(1)	2.3(1)
C(5)	14.5(1)	12.0(1)	17.0(1)	-1.9(1)	1.8(1)	1.0(1)
C(6)	16.5(1)	13.0(1)	20.8(1)	0.4(1)	4.7(1)	0.7(1)
C(7)	19.3(1)	15.4(1)	18.0(1)	2.3(1)	3.9(1)	2.3(1)
C(8)	19.4(1)	20.7(1)	16.1(1)	2.9(1)	0.9(1)	0.7(1)
C(9)	13.3(1)	14.5(1)	16.8(1)	-1.3(1)	2.4(1)	1.7(1)
C(10)	33.1(1)	26.2(1)	13.4(1)	-1.1(1)	5.9(1)	12.8(1)
C(11)	12.5(1)	14.3(1)	15.1(1)	0.9(1)	3.3(1)	0.8(1)
C(12)	30.1(1)	34.0(1)	21.4(1)	12.7(1)	8.5(1)	15.7(1)

Tabelle 28: Atomkoordinaten der H-Atome und isotope Verschiebungsparameter U.

Atom	x	y	z	U _{eq} / Å
H(5A)	0.2361	0.5096	0.5009	0.018
H(5B)	0.3794	0.4079	0.4951	0.018
H(6A)	0.3473	0.6135	0.3918	0.020
H(6B)	0.3241	0.4422	0.3426	0.020
H(7A)	0.0903	0.6539	0.3622	0.021
H(7B)	0.1458	0.6331	0.2744	0.021
H(8A)	-0.0565	0.4793	0.2487	0.023
H(8B)	0.0705	0.3466	0.2780	0.023
H(10A)	0.2105	0.3424	0.6201	0.036
H(10B)	0.3262	0.2045	0.6620	0.036
H(10C)	0.1535	0.1672	0.6424	0.036
H(12A)	0.3680	-0.3460	0.6715	0.042

H(12B)	0.3855	-0.2311	0.7550	0.042
H(12C)	0.5126	-0.2369	0.7021	0.042

6.5 Daten zur Kristallstrukturanalyse von Verbindung 143i

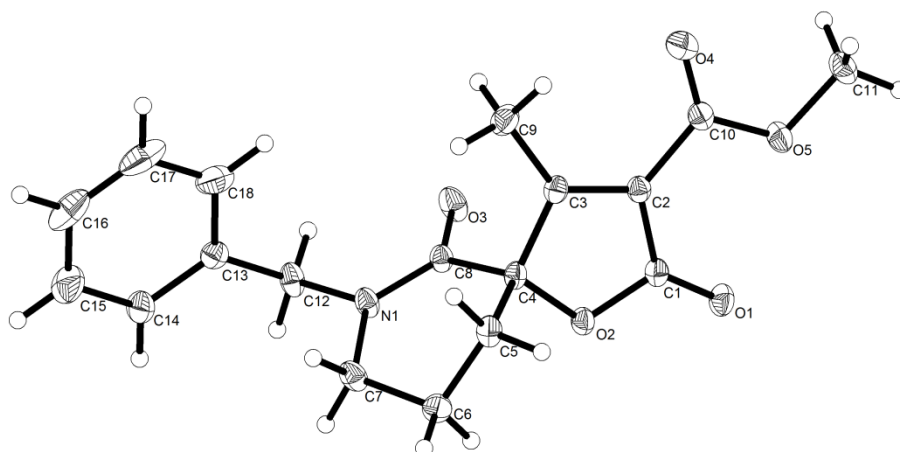


Tabelle 29: Kristalldaten der Verbindung **143i**

Summenformel	$C_{18}H_{19}NO_5$
Molmasse	$329.34 \text{ g mol}^{-1}$
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P 2(1)/c$
Zellparameter	$a = 12.1298(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 14.9746(6) \text{ \AA}$, $\beta = 98.0195(13)^\circ$ $c = 8.9588(4) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volumen, Z	$1611.35(12) \text{ \AA}^3$, 4
Dichte (berechnet)	1.358 g/cm^3
Absorptionskoeffizient	0.100 mm^{-1}
F(000)	696
Kristallgröße	$0.200 \times 0.160 \times 0.140 \text{ mm}^3$
Θ -Bereich für Datenerfassung	1.695 bis 34.967°
Indexbereich	$-19 \leq h \leq 19$, $-24 \leq k \leq 24$, $-14 \leq l \leq 14$
Gesamte Reflexe	117103
Unabhängige Reflexe	7078 [R(int) = 0.0288]
Vollständigkeit bis $\Theta = 33.724^\circ$	100.0%
Max. / min. Transmission	1.0000 und 0.9826

Daten zu den Kristallstrukturanalysen

Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2
Anzahl / Beschränkungen / Parameter	7078 / 0 / 219
Konvergenz gegen F^2	1.051
letzte R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0408, wR2 = 0.1100
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0481, wR2 = 0.1161
Extinktionskoeffizient	n/a
Min. / max. Restelektronendichte	0.641 und $-0.360 \text{ e}^\ominus \text{ \AA}^{-3}$

Tabelle 30: Atomkoordinaten und äquivalente isotope Verschiebungsparameter U_{eq}

Atom	x	y	z	U_{eq}
O(1)	0.48435(5)	0.38987(4)	0.41693(7)	0.02133(11)
O(2)	0.55083(4)	0.48541(4)	0.26022(6)	0.01733(10)
O(3)	0.71961(6)	0.41898(4)	0.08362(7)	0.02441(12)
O(4)	0.82889(5)	0.37318(5)	0.62530(8)	0.03024(14)
O(5)	0.65308(5)	0.33154(4)	0.64124(7)	0.02239(11)
N(1)	0.68520(6)	0.55693(4)	-0.01801(7)	0.01813(11)
C(1)	0.56323(6)	0.43040(4)	0.38282(8)	0.01608(11)
C(2)	0.68126(6)	0.43218(4)	0.45117(7)	0.01583(11)
C(3)	0.73706(6)	0.48852(5)	0.37128(8)	0.01660(11)
C(4)	0.65576(6)	0.52828(4)	0.24595(8)	0.01581(11)
C(5)	0.63934(7)	0.62898(5)	0.25747(8)	0.01924(13)
C(6)	0.57063(7)	0.66097(5)	0.11204(9)	0.02157(13)
C(7)	0.63568(7)	0.64651(5)	-0.01863(9)	0.02099(13)
C(8)	0.68884(6)	0.49687(4)	0.09381(8)	0.01596(11)
C(9)	0.85781(6)	0.51001(6)	0.38774(10)	0.02388(14)
C(10)	0.73043(6)	0.37664(5)	0.58057(8)	0.01820(12)
C(11)	0.69459(8)	0.27270(5)	0.76488(9)	0.02452(15)
C(12)	0.72946(7)	0.53166(5)	-0.15669(8)	0.02036(13)
C(13)	0.81991(6)	0.59482(5)	-0.18957(8)	0.01844(12)
C(14)	0.80332(7)	0.65062(6)	-0.31498(10)	0.02507(15)
C(15)	0.88684(8)	0.70853(7)	-0.34725(14)	0.0352(2)
C(16)	0.98733(8)	0.71181(8)	-0.25302(15)	0.0381(2)
C(17)	1.00509(8)	0.65679(9)	-0.12784(14)	0.0406(3)
C(18)	0.92169(7)	0.59839(7)	-0.09592(11)	0.03061(18)

Tabelle 31: Bindungslängen [Å]

Bindung	Länge	Bindung	Länge
O(1)-C(1)	1.2077(8)	C(3)-C(9)	1.4867(10)
O(2)-C(1)	1.3644(8)	C(3)-C(4)	1.5096(10)
O(2)-C(4)	1.4470(8)	C(4)-C(5)	1.5264(10)
O(3)-C(8)	1.2320(8)	C(4)-C(8)	1.5468(10)
O(4)-C(10)	1.2066(10)	C(5)-C(6)	1.5226(11)
O(5)-C(10)	1.3320(9)	C(6)-C(7)	1.5158(11)
O(5)-C(11)	1.4496(9)	C(12)-C(13)	1.5083(11)
N(1)-C(8)	1.3423(9)	C(13)-C(14)	1.3921(11)
N(1)-C(7)	1.4695(9)	C(13)-C(18)	1.3936(11)
N(1)-C(12)	1.4701(9)	C(14)-C(15)	1.3942(12)
C(1)-C(2)	1.4768(10)	C(15)-C(16)	1.3834(16)
C(2)-C(3)	1.3481(9)	C(16)-C(17)	1.3840(19)
C(2)-C(10)	1.4827(10)	C(17)-C(18)	1.3967(16)

Tabelle 32: Anisotrope Verschiebungsparameter U in 10^3Å^2 .

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	21.10(1)	21.30(1)	22.20(1)	2.37(1)	5.48(1)	-5.74(1)
O(2)	17.40(1)	17.40(1)	17.50(1)	2.79(1)	3.69(1)	-2.67(1)
O(3)	39.90(1)	14.10(1)	20.80(1)	1.46(1)	9.70(1)	5.50(1)
O(4)	22.90(1)	35.50(1)	31.60(1)	11.30(1)	1.40(1)	3.10(1)
O(5)	26.40(1)	19.60(1)	21.70(1)	6.35(1)	5.30(1)	0.50(1)
N(1)	27.30(1)	13.10(1)	15.00(1)	0.94(1)	6.10(1)	2.00(1)
C(1)	19.70(1)	13.70(1)	15.70(1)	-0.71(1)	5.10(1)	-1.10(1)
C(2)	18.20(1)	14.80(1)	15.00(1)	-0.30(1)	3.90(1)	0.10(1)
C(3)	17.80(1)	16.70(1)	15.90(1)	-1.30(1)	4.60(1)	-1.10(1)
C(4)	17.90(1)	14.20(1)	16.20(1)	0.00(1)	5.60(1)	-2.10(1)
C(5)	25.60(1)	13.90(1)	19.70(1)	-1.60(1)	8.10(1)	-0.90(1)
C(6)	24.00(1)	15.60(1)	26.10(1)	0.60(1)	6.80(1)	3.60(1)
C(7)	30.40(1)	13.70(1)	19.20(1)	1.50(1)	4.50(1)	3.70(1)
C(8)	19.40(1)	13.60(1)	15.60(1)	0.07(1)	4.70(1)	-0.50(1)
C(9)	17.30(1)	30.20(1)	24.70(1)	0.70(1)	4.80(1)	-3.50(1)
C(10)	23.10(1)	15.70(1)	16.40(1)	-0.50(1)	4.90(1)	1.90(1)
C(11)	34.70(1)	17.40(1)	22.10(1)	5.40(1)	6.60(1)	4.30(1)
C(12)	31.70(1)	15.30(1)	15.30(1)	-1.40(1)	7.30(1)	-1.80(1)
C(13)	20.00(1)	17.20(1)	18.70(1)	-2.90(1)	4.40(1)	1.70(1)
C(14)	22.70(1)	23.90(1)	28.90(1)	6.00(1)	4.80(1)	-4.50(1)
C(15)	29.00(1)	28.30(1)	50.50(1)	7.80(1)	13.70(1)	-6.20(1)
C(16)	23.40(1)	36.40(1)	57.70(1)	-15.10(1)	16.80(1)	-9.40(1)
C(17)	16.60(1)	61.40(1)	43.60(1)	-21.40(1)	3.30(1)	0.50(1)
C(18)	21.70(1)	43.30(1)	26.20(1)	-5.80(1)	1.10(1)	9.20(1)

Tabelle 33: Atomkoordinaten der H-Atome und isotope Verschiebungsparameter U.

Atom	x	y	z	$U_{eq}/\text{\AA}$
H(5A)	0.6002	0.6429	0.3445	0.023
H(5B)	0.7124	0.6595	0.2723	0.023
H(6A)	0.4996	0.6275	0.0943	0.026
H(6B)	0.5531	0.7252	0.1205	0.026
H(7A)	0.5854	0.6553	-0.1145	0.025
H(7B)	0.6956	0.6917	-0.0138	0.025
H(9A)	0.8959	0.4664	0.3313	0.036
H(9B)	0.8893	0.5077	0.4945	0.036
H(9C)	0.8679	0.5701	0.3483	0.036
H(11A)	0.7420	0.2267	0.7289	0.037
H(11B)	0.6318	0.2442	0.8041	0.037
H(11C)	0.7381	0.3074	0.8452	0.037
H(12A)	0.6683	0.5321	-0.2424	0.024
H(12B)	0.7598	0.4702	-0.1459	0.024
H(14)	0.7342	0.6492	-0.3794	0.030
H(15)	0.8748	0.7457	-0.4339	0.042
H(16)	10.440	0.7517	-0.2742	0.046
H(17)	10.742	0.6588	-0.0634	0.049
H(18)	0.9344	0.5608	-0.0098	0.037

7. Abkürzungsverzeichnis

λ	Wellenzahl
δ	Chemische Verschiebung
Abb	Abbildung
Ac	Acetyl
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BOM	Benzyloxymethyl
br	breites Signal
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Cl	Chemische Ionisation
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMD	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPE	Bis(diphenylphosphano)ethan
DPPF	1,1' Bis(diphenylphosphano)ferrocen
EDDA	Ethylendiaminodiacetat
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation
EWG	Electron withdrawing group
eV	Elektronenvolt
FG	Functional group
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie

<i>i</i> Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
kat	katalytisch
L	Ligand
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molare Masse
m	mittel (IR), Multiplett (NMR)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
<i>m/z</i>	Masse pro Ladung
NMR	Kernresonanzspektroskopie
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
<i>p</i>	para
PG	protection group
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
q	Quartett
R	Rest
RCM	Ring Closing Metathesis
<i>R_f</i>	Ratio of Fronts
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sept	Septett
t	Triplett
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
vgl	vergleiche
vs	very strong, sehr stark
w	weak, schwach

8. Literaturverzeichnis

- [1] J. R. Hanson, *Natural Products: The Secondary Metabolites*, Vol. 17, RSC Publishing, Cambridge, **2003**.
- [2] J. A. Hargreaves, J. W. Mansfield, D. T. Coxon, *Phytochemistry* **1976**, 13, 651–653.
- [3] E. Guzmán, M. Maher, A. Temkin, T. Pitts, A. Wright, *Mar. Drugs* **2013**, 11, 1140–1151.
- [4] G. Zweig, J. Sherma, *Analytical Methods for Pesticides and Plant Growth Regulators*, Vol. 6, Academic Press INC, London, **1978**.
- [5] (a) L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 2863–2870; (b) V. Amarnath, K. Amarnath, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 301–307.
- [6] P. Vitale, A. Scilimati, *Curr. Org. Chem.* **2013**, 17, 1986–2000.
- [7] C. R. Reddy, M. D. Reddy, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 106–116.
- [8] T. T. Kao, S. Syu, Y. W. Jhang, W. Lin, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3066–3069.
- [9] M. Yoshida, S. Ohno, K. Shishido, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1604–1607.
- [10] D. Villemin, N. Cheikh, L. Liao, N. Bar, J. F. Lohier, J. Sopkova, N. Choukcou-Braham, B. Mostefa-Kara, *Tetrahedron* **2012**, 68, 4906–4918.
- [11] G. R. Flematti, E. L. Ghisalbert, K. W. Dixon, R. D. Trengove, *Science* **2004**, 13, 977–977.
- [12] M. T. Waters, A. Scaffidi, Y. K. Sun, G. R. Flematti, S. M. Smith, *Plant J.* **2014**, 79, 623–631.
- [13] D. M. Browne, O. Niyomura, T. Wirth, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3169–3171.
- [14] M. Egi, Y. Ota, Y. Nishimura, K. Shimizu, K. Azechi, S. Akai, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4150–4153.
- [15] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172.

- [16] (a) M. S. Buchanan, A. Edser, G. King, J. Whitmore, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **2011**, *64*, 300–303; (b) D. L. J. Clive, X. Huang, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10243–10250.
- [17] M. Bassetti, A. D. Annibale, A. Fanfoni, F. Minissi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1805–1808.
- [18] J. Christoffers, A. Baro, T. Werner, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 143–151.
- [19] M. J. S. Dewar, R. Golden, P. A. Spanninger, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3299–3301.
- [20] H. H. House, W. F. Gannon, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 879–884.
- [21] C. H. Heathcock, C. Mahaim, M. F. Schlecht, T. Utawanit, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3264–3274.
- [22] J. Ancerewicz, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 1393–1414.
- [23] C. Clémencin-Le Guillou, P. Rémuzon, D. Bouzard, J.-C. Quirion, S. Giorgi-Renault, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 83–96.
- [24] L. Benati, P. C. Montecvecchi, P. Spagnolo, E. Foresti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2845–2850.
- [25] (a) Y.-L. Liang, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 558–562; (b) T. Watanabe, T. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7795–7798.
- [26] (a) J. Christoffers, T. Kauf, T. Werner, M. Rössle, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2601–2608; (b) J. Christoffers, T. Werner, *Synlett* **2002**, 119–121; (c) W. Frey, S. Unger, T. Werner, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 425–431.
- [27] (a) M. Rössle, J. Christoffers, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10940–10944; (b) M. Rössle, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **2008**.
- [28] (a) H. Hussain, I. R. Green, I. Ahmed, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329–3371; (b) B. R. Travis, M. Sivakumar, G. O. Hollist, B. Borhan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031–1034.
- [29] J. Yu, J. Cui, C. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7020–7026.
- [30] H. S. P. Rao, S. Jothilingam, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5392–5394.

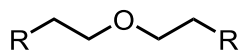
- [31] M. Rössle, T. Werner, A. Baro, W. Frey, J. Christoffers, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6709–6711.
- [32] N. Kornblum, H. E. DeLaMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880–881.
- [33] J. N. Abrams, R. S. Babu, H. Guo, D. Le, J. Le, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1935–1940.
- [34] G. Sabitha, R. S. Babu, M. Rajkumar, R. Srividya, J. S. Yadav, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1149–1151.
- [35] G. Bartoli, E. Marcantoni, L. Sambri, *Synlett* **2003**, 2101–2116.
- [36] (a) G. Bartoli, M. C. Bellucci, M. Petrini, E. Marcantoni, L. Sambri, E. Torregiani, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1791–1793; (b) G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, A. Giuliani, E. Marcantoni, T. Mecozzi, L. Sambri, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9111–9114.
- [37] D. H. Kim, K. Kim, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8264–8267.
- [38] S. Ikeda, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1833–1836.
- [39] D. E. Wale, M. A. Rasheed, H. M. Gillis, G. E. Beye, V. Jhenngut, G. T. Achonduch, *Synthesis* **2007**, 1584–1586.
- [40] A. C. Pinto, R. V. Abdala, P. R. R. Cosat, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 4239–4243.
- [41] R. Grigg, U. Sakee, V. Sridharan, S. Sukirthalingam, R. Thangavelauthum, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9523–9532.
- [42] M. Penning, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **2014**.
- [43] M. Penning, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 389–400.
- [44] K. R. Reddy, N. S. Kumar, *Synlett* **2006**, 2246–2250.
- [45] K. Okano, N. Mitsuhashi, H. Tokuyama, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 2641–2643.
- [46] (a) H. A. Bruson, T. W. Riener, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 23–27; (b) T. R. Krishna, N. Jayaraman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9694–9704.

- [47] J. P. Sestelo, M. D. M. Real, L. A. Sarandeses, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1395–1402.
- [48] J. Christoffers, H. Oertling, P. Fischer, W. Frey, *Synlett* **2002**, 957–961.
- [49] J. W. Lampe, P. F. Hughes, C. K. Biggers, S. H. Smith, H. Hu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4572–4581.
- [50] T. Naoki, S. Takashi, M. Masaaki, W. Hiroyuki, US-Patent 2003/139442 A1, **2003**.
- [51] M. Würdemann, J. Christoffers, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1894–1898.
- [52] (a) K. R. Kopecky, A. J. Miller, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1840–1844; (b) W. Adam, J. Baeza, J.-C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000–2006.
- [53] (a) N. Risch, M. Arend, B. Westermann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096–1144; (b) C-H. Jun, H. Lee, C. W. Moon, H-S. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8600–8601.
- [54] B. Schickmous, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4410–4416.
- [55] S. H. Kawai, J. Chin, G. Just, *Nucleosides Nucleotides* **1990**, *9*, 1045–1060.
- [56] G. Bartoli, J. G. Fernández-Bolaños, G. D. Antonio, G. Foglia, S. Giuli, R. Gunnella, M. Mancinelli, E. Marcantoni, M. Paoletti, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6029–6036.
- [57] P. S. Rao, R. V. Venkataratnam, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5821–5822.
- [58] F. S. Prout, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 928–933.
- [59] L.-F. Tietze, G. v. Kiedrowski, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 219–222.
- [60] P. D. Gardner, R. L. Brandon, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1704–1705.
- [61] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Compr. Org. Synth.* **1991**, *2*, 341–394.
- [62] J. Christoffers, N. Önal, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1633–1635.
- [63] H. Tawada, H. Natsugari, E. Ishikawa, Y. Sugiyama, H. Ikeda, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 616–625.

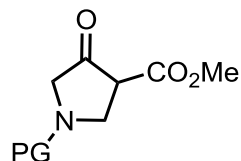
[64] S. Unger, *Dissertation*, Universität Stuttgart, **2004**.

[65] T. Werner, *Dissertation*, Universität Stuttgart, **2004**.

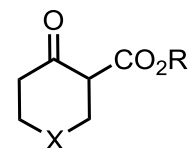
9. Liste der dargestellten Verbindungen



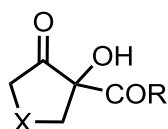
- 150**, R = CN
152, R = CO₂H
151, R = CO₂Et



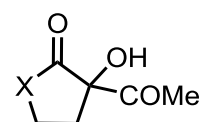
- 142**, PG = Cbz
146, PG = Bn



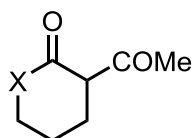
- 137e**, X = (CH₂)₂, R = Me
148, X = NCbz, R = Me
139, X = S, R = Me
153, X = O, R = Et



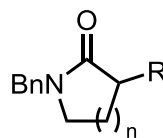
- 64a**, X = CH₂, R = OEt
64b, X = (CH₂)₂, R = OEt
64c, X = CH₂, R = OMe
64d, X = (CH₂)₂, R = OMe
64e, X = (CH₂)₃, R = OMe
64f, X = CH₂NCbz, R = OMe
64g, X = CH₂NAc, R = OMe
64h, X = CH₂S, R = OMe
64i, X = CH₂O, R = OEt



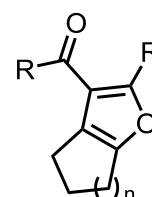
- 64j**, X = CH₂
64k, X = (CH₂)₂
64l, X = (CH₂)₃
64m, X = O
64n, X = OCH₂
64o, X = O(CH₂)₂
64p, X = N(Bn)
64q, X = N(Bn)(CH₂)
64r, X = N(Bn)(CH₂)₂



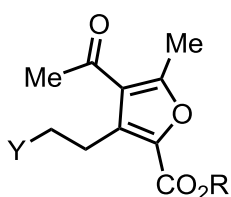
- 154c**, X = (CH₂)₂
156b, X = O



- 158a**, n = 1, R = H
158b, n = 2, R = H
158c, n = 3, R = H
159a, n = 1, R = COMe
159b, n = 2, R = COMe
159c, n = 3, R = COMe



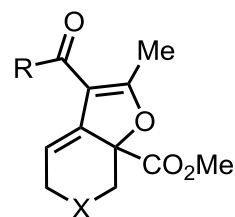
- 131a**, n = 1, R = Me
131b, n = 2, R = Me
131c, n = 3, R = Me
131h, n = 1, R = Ph
131i, n = 2, R = Ph
131j, n = 3, R = Ph



131d, Y = NHCbz, R = Me

131e, Y = NHAc, R = Me

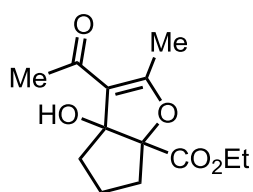
131f, Y = OAc, R = Et



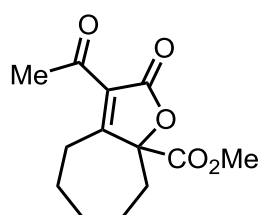
163a, X = CH₂, R = Me

163b, X = S, R = Me

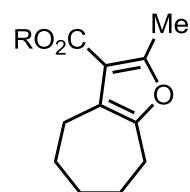
163c, X = (CH₂)₂, R = O*i*Pr



161

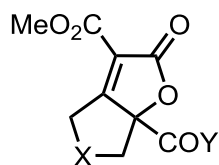


133a



131k, R = Me

131l, R = O*i*Pr



133c, X = (CH₂)₂, Y = OEt,

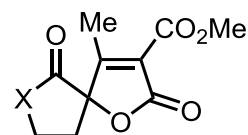
133d, X = (CH₂)₃, Y = OMe

133e, X = CH₂NAc, Y = OMe

133f, X = CH₂S, Y = OMe

133g, X = CH₂O, Y = OEt

133h, X = (CH₂)₂, Y = Me



134c, X = (CH₂)₃

134d, X = O

134e, X = OCH₂

134f, X = O(CH₂)₂

134g, X = N(Bn)

134h, X = N(Bn)(CH₂)

134i, X = N(Bn)(CH₂)₂

10. Veröffentlichungen

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die folgenden Arbeiten veröffentlicht

1. Synthesis of Tetrasubstituted Furan Derivatives by Condensation of 1,3-Diketones with Cyclic α -Hydroxy- β -oxo Esters.

B. Schickmous, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4410–4416.

2. Synthesis of Annulated and Spirocyclic Butenolide Derivatives by Condensation of Malonates with Cyclic α -Hydroxy β -Dicarbonyl Compounds.

B. Schickmous, T. Klüner, J. Christoffers, *Synlett* **2015**, (im Druck).

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Oldenburg, den 24.04.2015

Barhiem Schickmous