

**Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion
zum Aufbau des AB-Ring-Bausteins und
Synthese der ABefg-Substruktur
der Chinocycline**

Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Marcel André Breuning
aus Gießen

Marburg/Lahn 2011

Vom Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkenziffer 1180)
als Dissertation am 22.10.11
angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. U. Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. G. Hilt

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2011

AKADEMISCHER LEBENSLAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Marcel André Breuning
geboren in Gießen

AUSBILDUNG UND ZIVILDIENTST

- | | |
|-------------------|--|
| 11/2007-10/2011 | Promotion , Philipps-Universität Marburg, Arbeitsgruppe Prof. Dr. U. Koert, Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des AB-Ring-Bausteins und Synthese der ABefg-Substruktur der Chinocycline |
| 04/2007 – 10/2007 | Diplomarbeit , Arbeitsgruppe Prof. Dr. U. Koert, Thema: Beitrag zur enantioselektiven Synthese des AB-Ring-Bausteins der Chinocycline |
| 10/2002 – 10/2007 | Studium der Chemie , Philipps-Universität, Marburg
Abschluss: Diplom |
| 07/2001 - 04/2002 | Zivildienst in der Asklepios Klinik, Bad Salzhausen |
| 08/1992 -05/2001 | Gymnasium Nidda , Nidda |

PUBLIKATION

M. André Breuning, K. Harms, U. Koert
The Imidato-Alkenyllithium Route for the Synthesis of the Isoquinocycline Pyrrolopyrrole Substructure
Organic Letters **2011**, *13*, 1402-1405.

Marburg, 28.10.2011

Die vorliegende Arbeit wurde am Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg unter Anleitung von
Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert
in der Zeit vom November 2007 bis Juli 2011 angefertigt

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Koert danke ich für die interessante und herausfordernde Themenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, die exzellente Betreuung und die zahlreichen fachlichen Ratschläge. Besonders bedanken möchte ich mich auch für das didaktisch sehr klare Seminar, das mir sehr geholfen hat mein Wissen über organische Chemie zu erweitern und zu vertiefen.

Herrn Prof. Dr. Hilt danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Martina Pfeiffer danke ich für die sehr zügige Bestellung von Chemikalien und die stets freundliche Erledigung vieler organisatorischer Aufgaben.

Meinen Projektpartnern Dr. Jens Cordes, Dr. Timo Frassetto, Dr. C. König und Mike Dischmann danke ich für das sehr produktive Teamwork, die vielen fachlichen Ratschläge und die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Bei der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg möchte ich mich bei Gert Häde, Klaus Pützer, Dr. Roland Wagner und Dr. Xiulan Xie für die zahlreichen Messungen bedanken. Für die Ermittlung von Kristallstrukturdaten danke ich Gertraud Geisler, Radostan Riedel und Dr. Klaus Harms. Bei der massenspektrometrischen Abteilung bedanke ich mich bei Jan Bamberger, Natalia Fritzler, Dr. Klaus Steinbach und Dr. Uwe Linne für die Durchführung von ESI-, EI- und HPLC-MS-Messungen.

Bei den ehemaligen und gegenwärtigen Mitgliedern des Arbeitskreises bedanke ich mich für die große Hilfsbereitschaft und die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre. Für die schöne Zeit bei gemeinsamen Freizeitaktivitäten bedanke ich mich besonders bei Dr. Christian König, Dr. Tobias Mahnke, Alexander Arlt, Markus Thiele, Julia Schütte, Jan Rossbach, Jonas Schwaben und Tobias Burckhardt.

Für das zügige und aufmerksame Korrekturlesen meiner Arbeit danke ich herzlich Julia Baumeister, Tobias Burckhardt, Mike Dischmann, Lisa Paetow, Jonas Schwaben und Jan Rossbach.

Meinen Praktikanten Claudia Rullich, Jonas Schwaben, Kamila Franke, Holger Lars Deubner, Saskia Schwind, Kathrin Wähler, Eliza ter Jung und Niels Münster danke ich für ihre synthetische Unterstützung und Nachschubsynthesen im Rahmen ihrer Forschungspraktika. Außerdem möchte ich mich für die angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Meinem Laborkollegen Tobias Burckhardt danke ich für seinen guten Musik- und Comedygeschmack, viele sehr lustige und auch ernsthafte Unterhaltungen, die sehr gute Stimmung im Labor, zahlreiche fachliche Anregungen und eine sehr angenehme Zusammenarbeit, die ich sehr vermissen werde.

Meiner Familie danke ich für die finanzielle und moralische Unterstützung während des Studiums.

Meiner Freundin Lisa Paetow möchte ich meinen ganz besonderen Dank für ihre ständige Unterstützung und die wunderschöne Zeit, die wir gemeinsam in Marburg verbracht haben, aussprechen.

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
acac	Acetylaceton
Ac	Acetyl
AIBN	Azobisisobutyronitril
ali.	aliphatisch
aq.	aqueous
Ar	Aromat
arom.	aromatisch
b	breit / broad
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
b.p.	Siedepunkt
b.r.S.	basierend auf reisoliertem Startmaterial
Bu	Butyl
cat.	catalyst
C _q	quartäres Kohlenstoffatom
calcd	berechnet
CAN	Cerammoniumnitrat
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
COSY	¹ H - ¹ H-correlated spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
d	NMR: Dublett; Synthese: Tag
DAST	Diaminoethylschwefeltrifluorid
DBU	Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid

DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d ₆	Hexadeutero-Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
EI	Elektronenstoßionisation
ent	Enantiomer
epi	Epimer
eq	Äquivalent
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
h	Stunde
HMBC	¹ H – ¹³ C-Heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMQC	¹ H – ¹³ C-Heteronuclear multiple quantum correlation
HSQC	¹ H – ¹³ C-Heteronuclear single quantum correlation
HR-MS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot-Spektroskopie
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante

Kat	Katalysator
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
m	Multipllett
M	Metall
M	mol · Liter ⁻¹
<i>m</i>	MS: Masse; NMR: meta
Me	Methyl
mL	Milliliter
m.p.	Schmelzpunkt
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie oder Molsieb
Ms	Methansulfonyl
<i>n</i>	unverzweigte Kette
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>o</i>	ortho
olef	olefinisch
<i>p</i>	para
pentane	<i>n</i> -Pentan
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
Pr	propyl
q	Quartett
R	organischer Rest
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R _f	Retentionsfaktor
Rkt.	Reaktion
RT	Raumtemperatur

s	NMR: Singulett; IR: starke Bande
sat.	saturated
sec	sekundär
t	Triplett
TBAF	<i>tetra</i> -Butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	Trifluoromethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	Trimethylsilyl
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
t_{ret}	Retentionszeit
w	IR: schwache Bande
z	Ladung
δ	Chemische Verschiebung
ϑ	Temperatur
λ	Wellenlänge
ρ	Dichte
μ	mikro

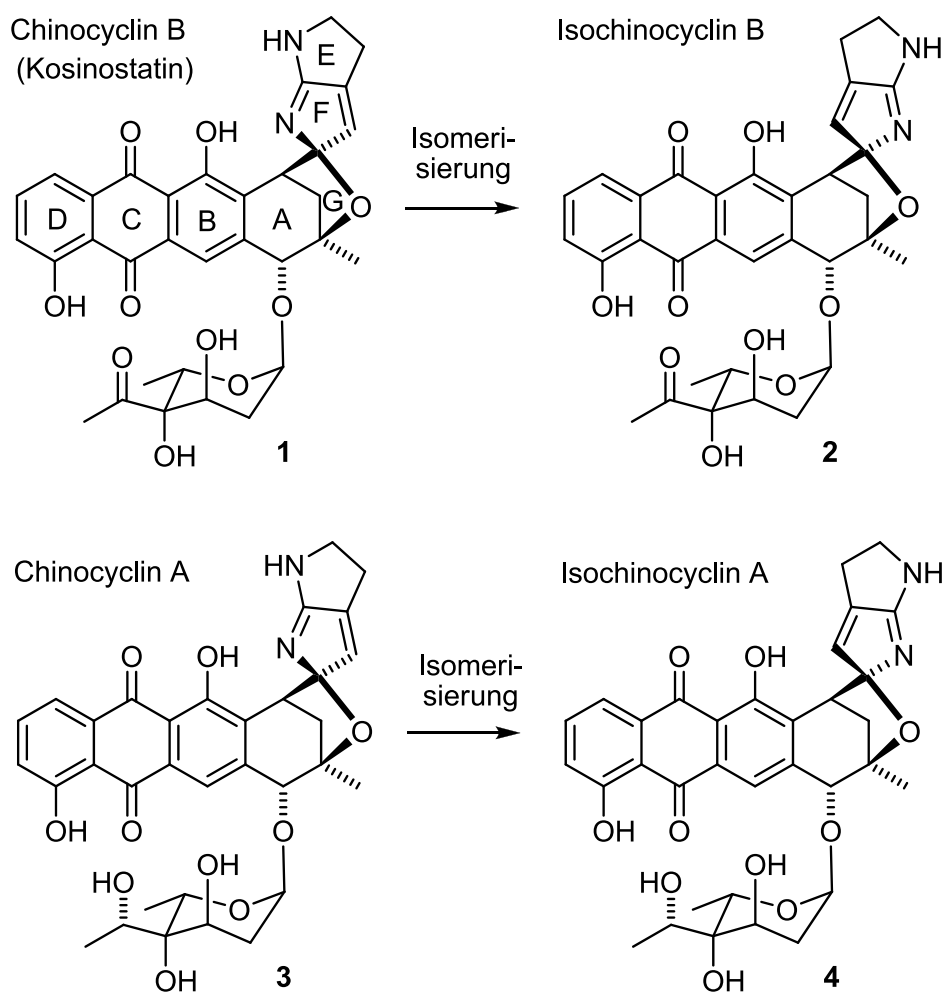
I	Inhaltsverzeichnis	
1	Chinocycline	1
2	Heterocyclen als bedeutende Struktur motive	2
3	Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen	7
4	Vorarbeiten zur Synthese der Chinocycline	11
	4.1 Synthese der Dihydrotrioxacarcinose B	11
	4.2 Aufbau des ABCDG-Lactons der Chinocycline	14
	4.3 Synthetischer Zugang zur Pyrrolopyrrolstruktur der Chinocycline	18
5	Zielsetzung	22
6	Enantioselektiver Aufbau des AB-Ring-Bausteins	24
	6.1 Syntheseplanung	24
	6.2 Synthesedurchführung	26
	6.2.1 Diels-Alder-Reaktion mit Esterdienophil 113	26
	6.2.2 Diels-Alder-Reaktion mit Aldehyddienophil 115	30
	6.2.3 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Ketodienophil 128	32
	6.2.4 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Esterdienophil 149	38
7	Synthese der Pyrrolopyrrol-Substruktur	46
	7.1 Syntheseplanung Pyrrolopyrrol-Substruktur mit Testsystem 1	46
	7.2 Synthesedurchführung mit Testsystem 1	47
	7.3 Syntheseplanung Pyrrolopyrrol-Substruktur mit Testsystem 2	52
	7.4 Synthesedurchführung mit Testsystem 2	53
	7.4.1 Synthese von Synthone 108 ausgehend von Zinn-Olefin 191	57
8	Zusammenfassung	74
9	Ausblick	79
10	Summary	81

11	Experimenteller Teil	85
11.1	Allgemeine Bedingungen	85
11.1	Synthesis of the AB-ring building block	89
11.2	Synthesis of the pyrrolopyrrole substructure	147
11.3	Röntgenstrukturanalyse des Nitrils 222	201
12	Literatur	210

1 Chinocycline

Zu den aktuellen Synthesezielen der Arbeitsgruppe *Koert* gehören die Chinocycline. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein synthetischer Zugang zum Aufbau einer Substruktur der Chinocycline entwickelt werden.

Auf der Suche nach neuen Antibiotika gelang es *Celmer* und *Martin* in den 50er Jahren, vier stark cytotoxische Verbindungen aus dem Bodenbakterium *streptomyces aureofaciens* zu isolieren.^[1-2] Diese als Chinocycline (**1-4**) bezeichneten Naturstoffe zeigten in biologischen Studien von *McBride* und *English* eine hohe Toxizität gegenüber gram-positiven Bakterien.^[3] Die vier bekannten Chinocycline sind in Schema 1 gezeigt.



Schema 1: Chinocycline.

Die Chinocycline (**1** + **3**) unterscheiden sich von den Isochinocyclinen (**2** + **4**) durch die Stereoinformation am spiro-Zentrum (N/O-Ketal). Trotz intensiver Bemühungen konnten Chinocyclin A (**3**) und Chinocyclin B (**1**) jeweils nur verunreinigt mit dem thermodynamisch stabileren Isomer Isochinocyclin A (**4**) bzw. Isochinocyclin B (**2**) erhalten werden.^[1-3] Die Strukturaufklärung von Isochinocyclin A (**4**) erfolgte über eine Röntgenstrukturanalyse von *Tulinsky*^[4], zuvor waren bereits Teilstrukturen veröffentlicht worden.^[5-6] Chinocyclin B (**1**) und Isochinocyclin B (**2**) konnten später auch aus den Bakterienstämmen *micromonospora sp.*^[7-8] und *streptomyces violaceusniger*^[9] isoliert werden. Die Strukturanalyse von Chino- und Isochinocyclin B erfolgte über NMR-Analytik.^[7-8] Chinocyclin B (**1**) wurde in diesen Arbeiten als vermeintlich neuer Naturstoff der Name Kosinostatin gegeben.^[7-8]

Chinocyclin A und B (**3** + **1**) unterscheiden sich lediglich in der Oxidationsstufe des Kohlenstoffatoms in der Seitenkette des Zuckers. Chinocyclin B (**1**) wird biosynthetisch vermutlich aus Chinocyclin A (**3**) hergestellt. Beide Chinocycline isomerisieren in Lösung irreversibel zu den thermodynamisch stabileren, aber weniger cytotoxischen Isochinocyclinen (**1**→**2** / **3**→**4**).^[1-2, 7-8]

Strukturell interessant sind die Chinocycline vor allem aufgrund des Pyrrolopyrrol-Heterocyclus (EF-Ring), der als Strukturelement bislang in keinem anderen Naturstoff gefunden wurde.

2 Heterocyclen als bedeutende Struktur motive

Heterocyclen sind ein häufiges Strukturmotiv in Naturstoffen. Fünfgliedrige Heterocyclen wie Pyrrol treten beispielsweise in biologisch wichtigen Molekülen wie Hämoglobin und Chlorophyll auf. Auch bei der Entwicklung von Medikamenten durch die pharmazeutische Industrie spielen Heterocyclen eine wichtige Rolle, so zählen Sunitinib (Sutent) (**5**) und Atorvastatin (Lipitor) (**6**) zu den umsatzstärksten

Medikamenten^[10] (siehe Abbildung 1). Um die in beiden Wirkstoffen enthaltene hochsubstituierte Pyrrolstruktur möglichst effizient aufzubauen, wurden zahlreiche synthetische Zugänge getestet.^[10-12]

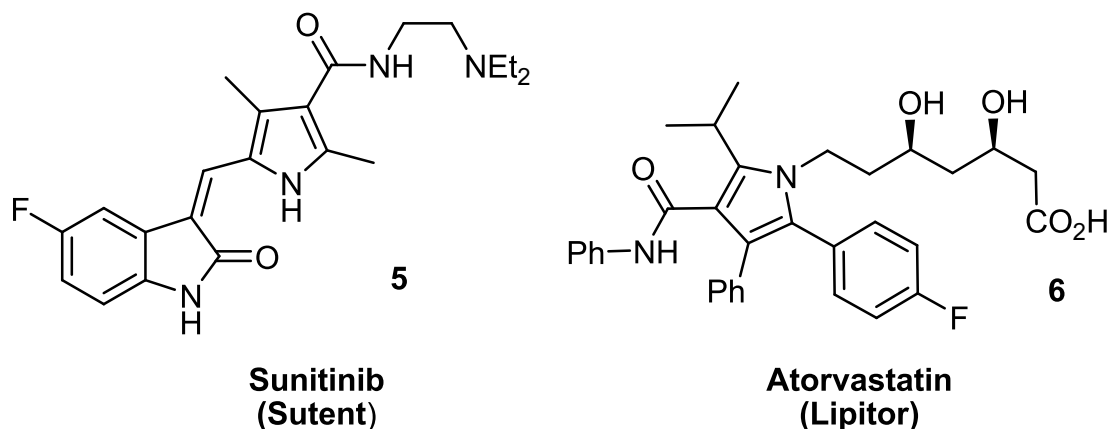
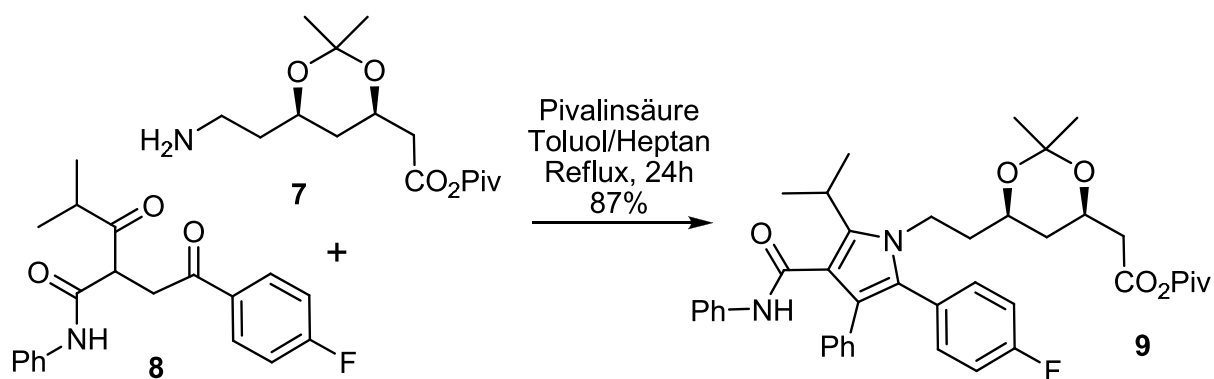


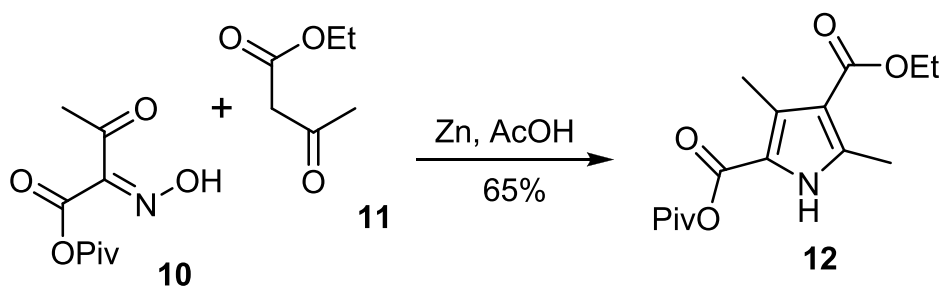
Abbildung 1: Pharmazeutisch bedeutende Medikamente mit Heterocyklenstruktur.

Als bislang effizientester Zugang zu Atorvastatin hat sich die in Schema 2 gezeigte konvergente Synthese der Pyrrolstruktur über eine *Paal-Knorr* Synthese erwiesen (8→9).^[10-12]



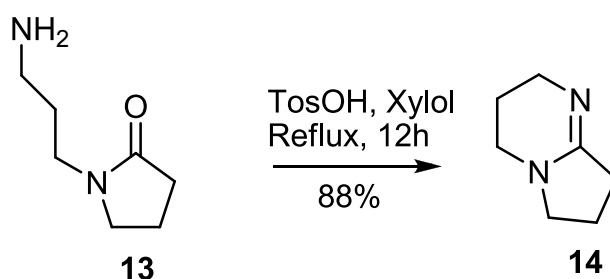
Schema 2: Aufbau des hochsubstituierten Pyrrols in Atorvastatin nach der Methode von *Paal-Knorr*.^[10-12]

Im Vergleich hierzu erfolgt der Aufbau des hochsubstituierten Pyrrols in Sunitinib (5) über die Zwischenstufe eines instabilen Aminoketons. Hierfür wird das Oxim 10 mit Zink zum Amin reduziert und das Pyrrol 12 *in situ* über eine Kondensation aufgebaut (siehe Schema 3).^[10]



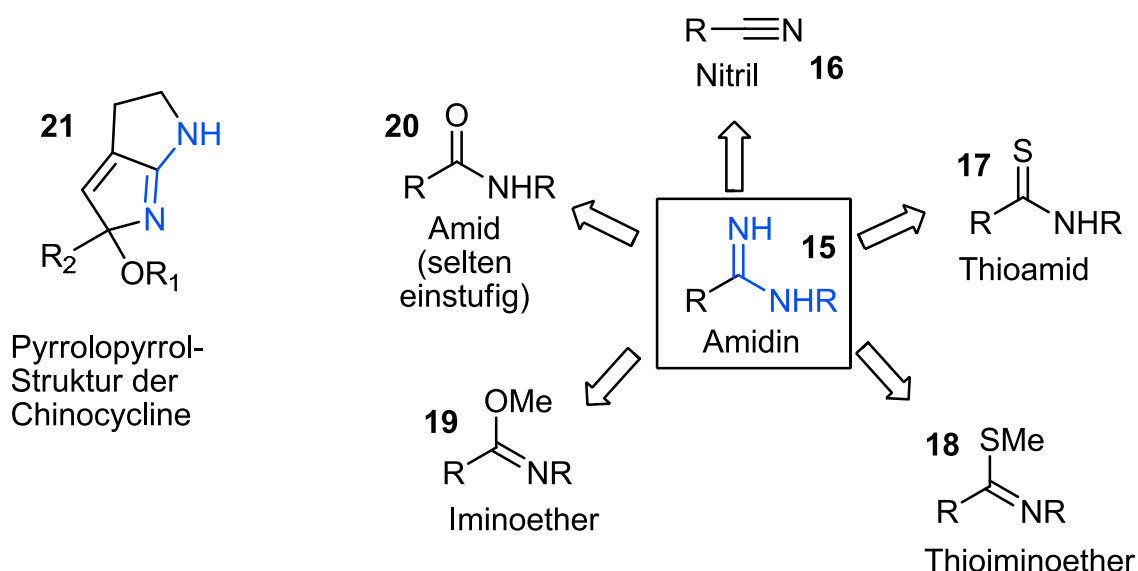
Schema 3: Aufbau des hochsubstituierten Pyrrols in Sunitinib.^[10]

In beiden gezeigten Synthesen zum Aufbau der Pyrrolstruktur wird das Pyrrol aus einer Aminquelle und zwei Ketonen als Substrat aufgebaut. Das in den Chinocyclinen enthaltene Strukturmotiv des Pyrrolopyrrol-Heterocyclus (21) (EF-Ring) enthält als funktionelle Gruppe ein Amidin (15). Der Aufbau von Amidinen erfolgt in der Literatur selten direkt aus Amiden (siehe Schema 4, 13→14).^[13] In der Regel werden stattdessen reaktivere Substrate wie Nitrile (16),^[14-17] Thioamide (17),^[18-21] Thioiminoether (18)^[22-24] und Iminoether (19)^[25-27] verwendet (siehe Schema 5), um eine Reaktion unter mildereren Bedingungen zu ermöglichen.



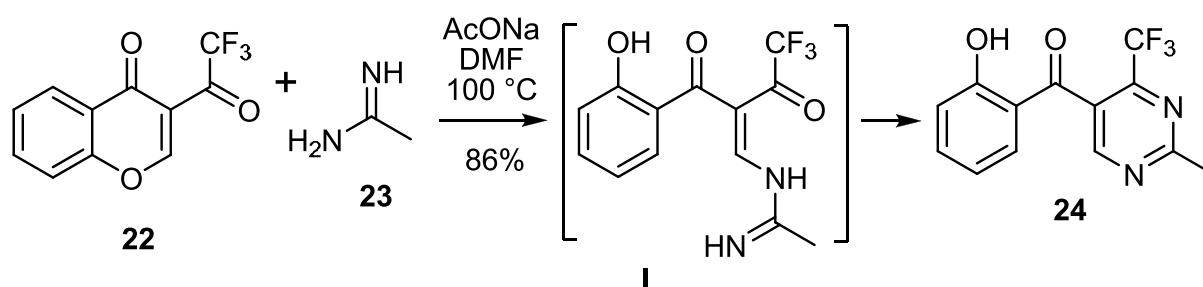
Schema 4: Aufbau eines Amidins aus einem Amid.^[13]

Die zur Einführung von Amidinen verwendeten Thioamide (17),^[28-30] Thioiminoether (18)^[31-33] und Iminoether (19)^[34-36] werden häufig aus den entsprechenden Amiden (20) erhalten. Hierbei werden aggressive Reagenzien wie *Meerweinsalz*, Dimethylsulfat oder *Lawesson-Reagenz* verwendet, die bei vielen Substraten zu Nebenreaktionen führen können.



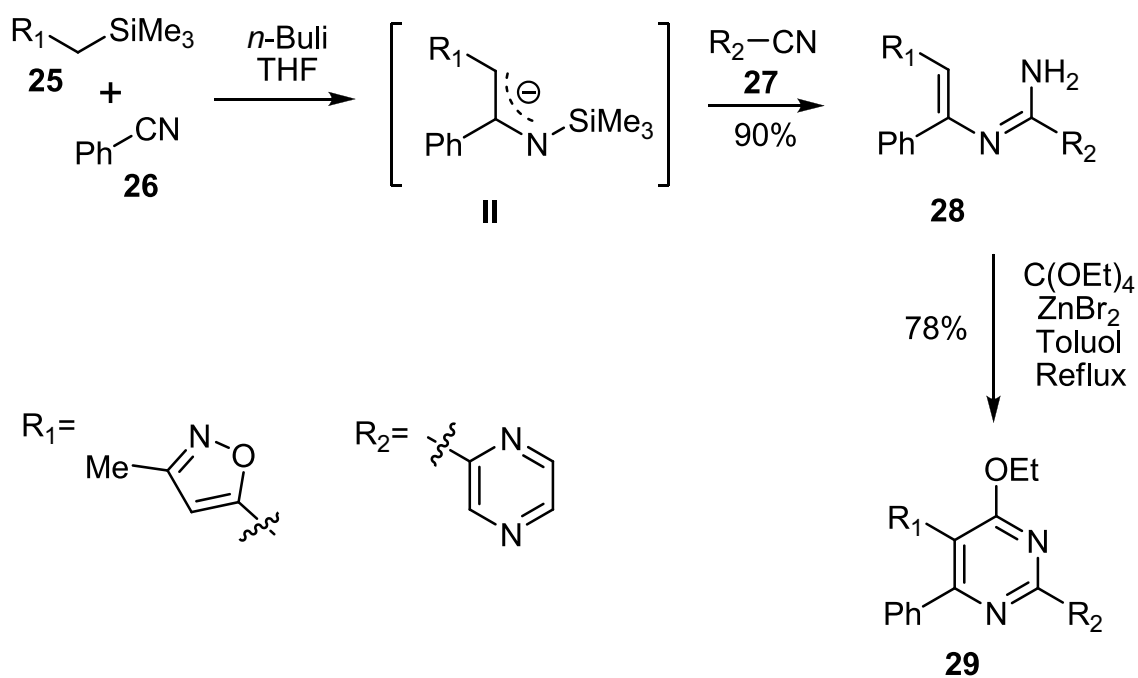
Schema 5: Pyrrolopyrrol im Chinocyclin / Aufbau von Amidinen.

Beim Aufbau von Heteroaromaten, die zwei Stickstoffatome in 1,3-Position enthalten, werden diese häufig über ein entsprechendes Amidin konvergent eingeführt. Beispielsweise kann das Pyrimidin **24** aus dem 1,3-Diketon **22** und dem entsprechendem Amidin **23** über eine Kondensation aufgebaut werden (siehe Schema 6).^[37]



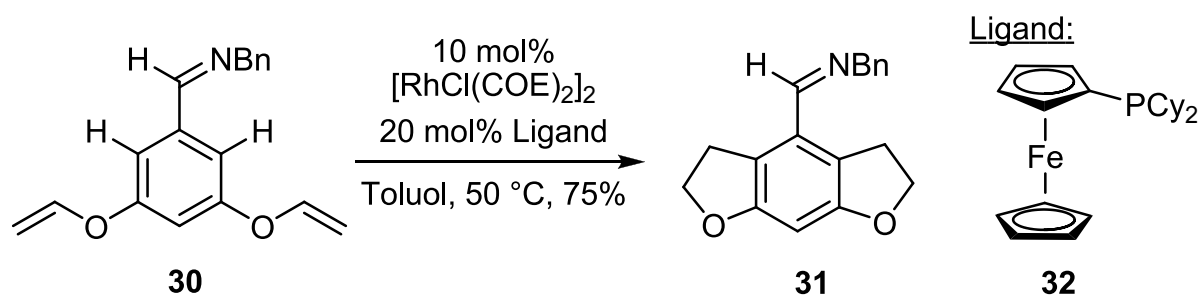
Schema 6: Aufbau des Pyrimidins **24** aus Amidin **23**.^[37]

Der effizienteste Zugang zu einer Heterocyclenstruktur wird durch das Substitutionsmuster am Cyclus bestimmt. So zeigt Schema 7 beispielsweise den Aufbau eines tetrasubstituierten Pyrimidin-Grundkörpers (**29**) aus vier Komponenten.^[38]



Schema 7: Aufbau des Pyrimidins **29** aus vier Komponenten.^[38]

Als wichtige Methode zum effizienten Aufbau von Heterocyclen hat die CH-Aktivierung in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Schema 8 zeigt den Aufbau von zwei Dihydrofuranringen, (**30**→**31**) die elegant über eine CH-Aktivierung aufgebaut werden konnten.^[39-40]



Schema 8: Aufbau des Dihydrofurans **31** über CH-Aktivierung.^[39-40]

3 Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen

Diels-Alder-Reaktionen (4+2-Cycloadditionen) zählen neben der Metathese, der *Robinson*-Annelierung und der *Birch*-Reduktion zu den wichtigsten Reaktionen zum Aufbau von Sechsringen. Auf Grund ihrer hohen Regio- und Stereoselektivität bieten *Diels-Alder*-Reaktionen einen effizienten Zugang zu komplexen Substraten. Obwohl [4+2]-Cycloadditionen thermodynamisch eine hohe Triebkraft besitzen (zwei π -Bindungen werden aufgegeben, zwei neue σ -Bindungen werden geknüpft), liegt die Aktivierungsenergie für *Diels-Alder*-Reaktionen häufig sehr hoch. Dies führt dazu, dass drastische Reaktionsbedingungen oder ein Katalysator für die Durchführung einer *Diels-Alder*-Reaktion benötigt werden.

Da bei einer [4+2]-Cycloaddition bis zu vier neue Stereozentren kontrolliert aufgebaut werden können, ist der Einsatz eines chiralen Katalysators zur Durchführung einer *Diels-Alder*-Reaktion besonders elegant.^[41-43] Die am häufigsten in Synthesen verwendeten chiralen Katalysatoren wurden von *MacMillan* (**33/34**)^[44-45] und *Corey* (**35**)^[46] entwickelt (siehe Abbildung 2) und werden bei unterschiedlichen Substraten verwendet.

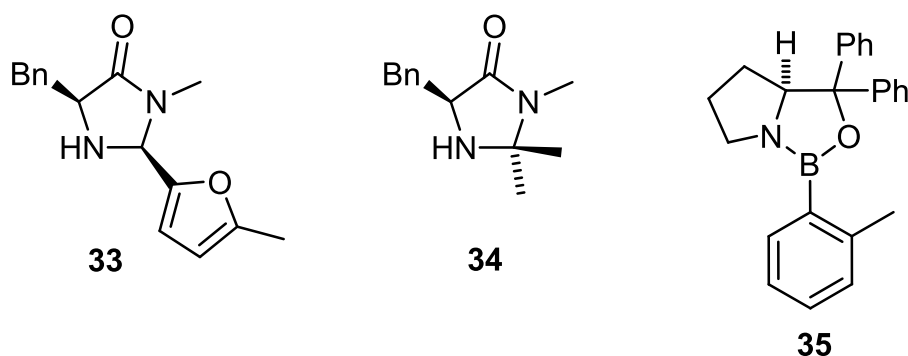
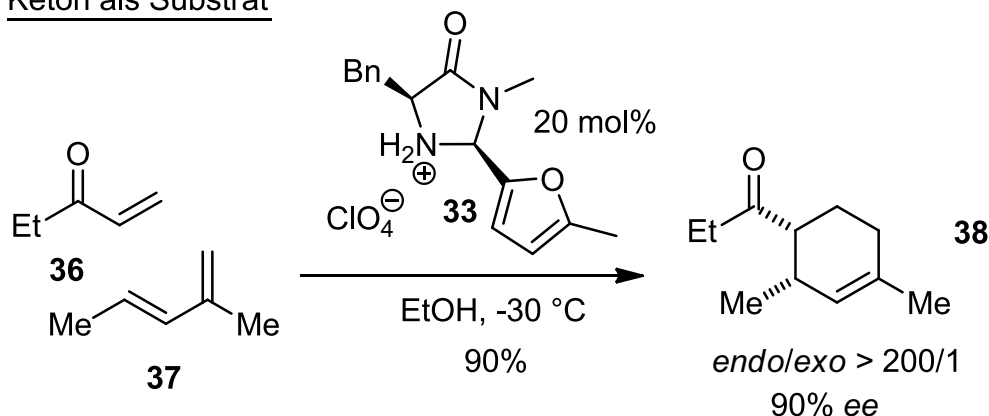


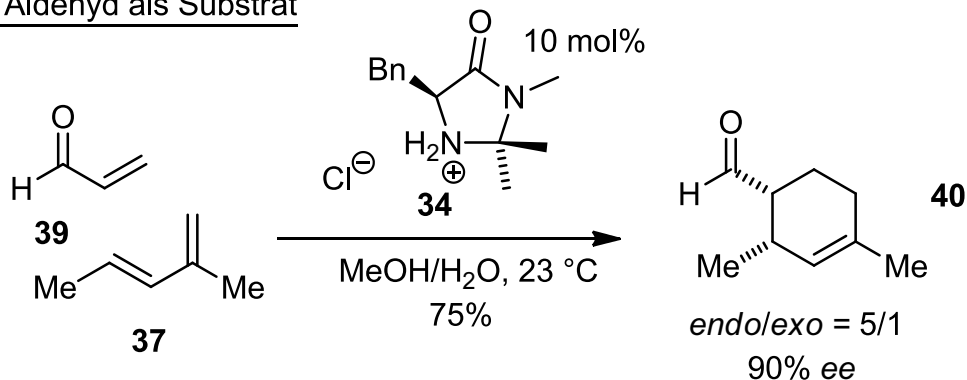
Abbildung 2: Wichtige Katalysatoren für asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen, entwickelt von *MacMillan* (**33/34**)^[44-45] und *Corey* (**35**)^[46]. Die aktiven Katalysator-spezies entstehen durch Protonierung mit einer starken Säure.

Die von *MacMillan* entwickelten Organokatalysatoren **33** und **34** konnten bereits in zahlreichen Beispielen für *Diels-Alder*-Reaktionen von Ketonen wie **36** und Aldehyden wie **39** eingesetzt werden (siehe Schema 9). Die aktive Katalysatorspezies wird im Falle von **33** durch Protonierung mit Perchlorsäure und im Falle von **34** durch Protonierung mit Salzsäure erzeugt.

Keton als Substrat

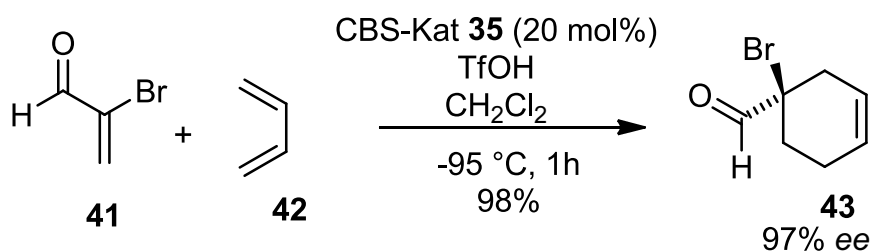
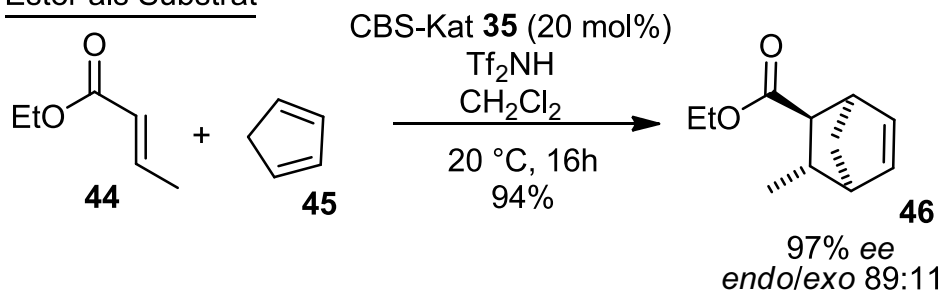
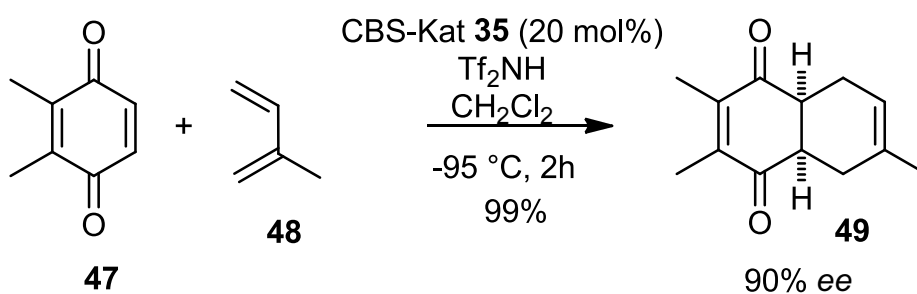


Aldehyd als Substrat



Schema 9: *Diels-Alder*-Reaktionen mit den *MacMillan*-Katalysatoren **33/34**.^[44-45]

Der von *Corey* entwickelte CBS-Katalysator (*Corey-Bakshi-Shibata*) **35** ermöglicht den Einsatz von Estern, Chinonen und α -verzweigten Aldehyden als Substrate für [4+2]-Cycloadditionen (siehe Schema 10).^[46] Zur Protonierung und damit Aktivierung von **35** wird in der Regel Bistriflimid (Tf₂NH) oder Trifluormethansulfonsäure verwendet.

α -verzweigte Aldehyde als SubstratEster als SubstratChinone als Substrat**Schema 10:** Diels-Alder-Reaktionen mit dem CBS-Katalysator **35**.^[46]

Die Koordination des CBS-Katalysators (**35**) an das Substrat beruht bei Estern auf einer Formyl-CH-O-Wechselwirkung (siehe Abbildung 3/IV) und bei α -verzweigten Aldehyden auf einer α -CHO-Wechselwirkung (siehe Abbildung 3/III).^[46] Dies ist möglicherweise auch der Grund, warum nur α -verzweigte Aldehyde als Substrat verwendet werden können, da bei unverzweigten Aldehyden eine Koordination des Katalysators an zwei unterschiedliche H-Atome möglich ist, was zu einem geringeren Enantiomerenüberschuss führt.

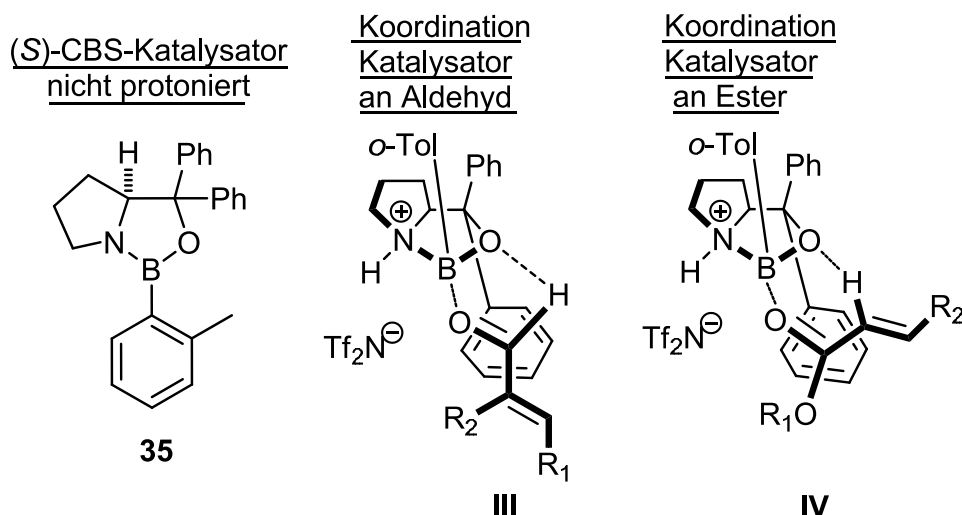
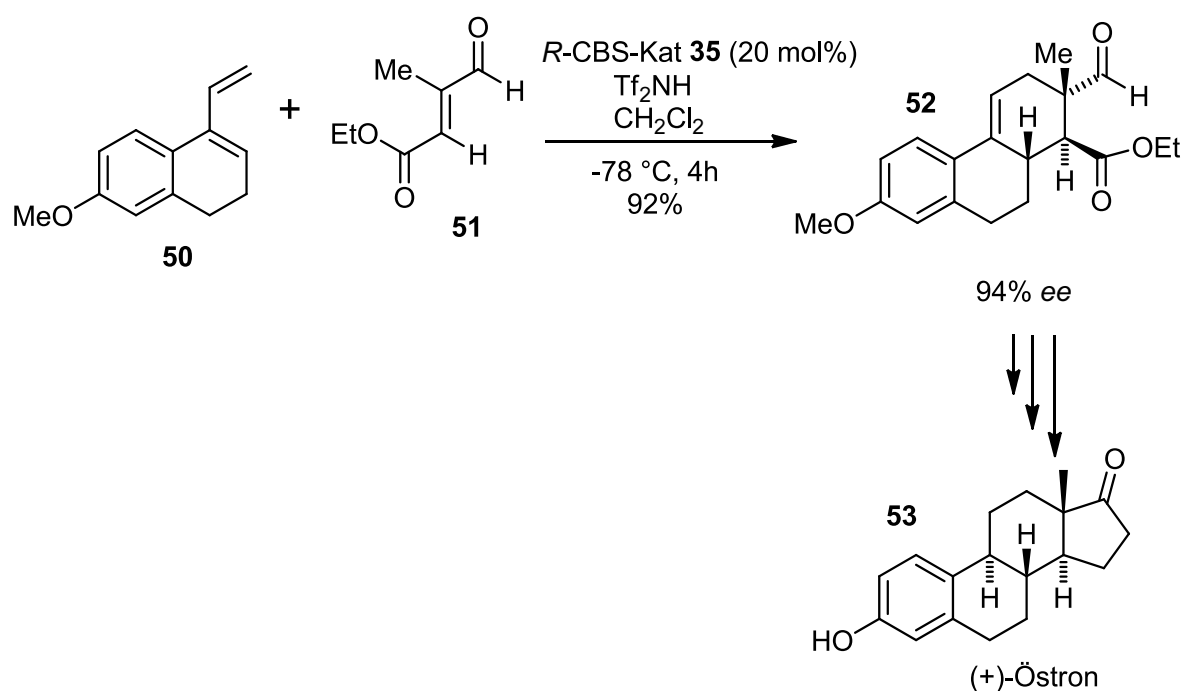


Abbildung 3: Corey-Bakshi-Shibata-Katalysator für *Diels-Alder*-Reaktionen sowie Koordination des Katalysators an Aldehyd und Ester.^[46]

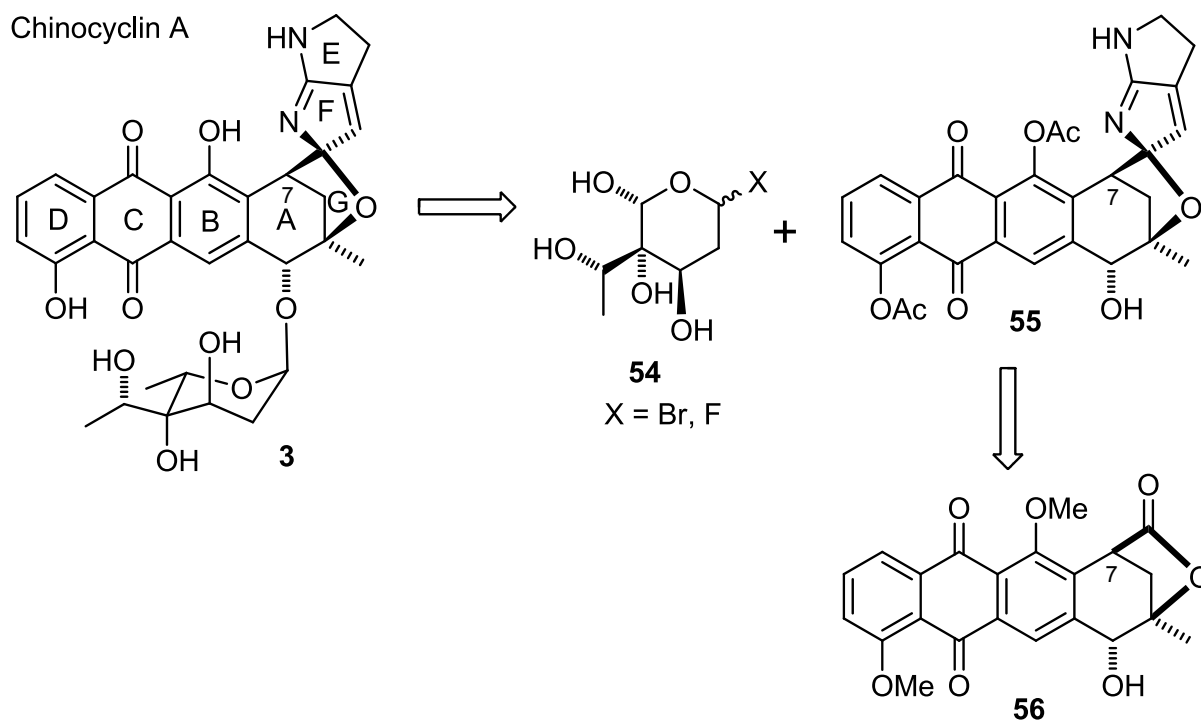
Ein Beispiel für die Anwendung des CBS-Katalysators in der Naturstoffsynthese ist in Schema 11 gezeigt. Über eine *Diels-Alder*-Reaktion zwischen dem Dane'schen Dien (50) und Substrat 51 konnten Corey und Mitarbeiter mit dem *R*-CBS-Katalysator 35 das Grundgerüst 52 von (+)-Östron (53) enantioselektiv aufbauen.^[47] Später veröffentlichte Corey eine noch effizientere Synthese von (+)-Östron, ebenfalls über eine enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion mit dem CBS-Katalysator.^[48]



Schema 11: Enantioselektive Synthese von (+)-Östron (53) mit CBS-Katalysator.^[47]

4 Vorarbeiten zur Synthese der Chinocycline

Die Marburger Retrosynthese der Chinocycline ist in Schema 12 gezeigt. Chinocyclin A (**3**) sollte ausgehend vom acetylierten Aglykon **55** und Zuckerkomponente **54** zugänglich sein, wobei beide Bausteine über eine Glykosylierungsreaktion miteinander verknüpft werden sollen. Aglykon **55** sollte ausgehend von Lacton **56** aufgebaut werden können.



Schema 12: Marburger Retrosynthese von Chinocyclin A (**3**).

4.1 Synthese der Dihydrotrioxacarcinose B

Für die Totalsynthese von Chinocyclin/Isochinocyclin A (**3/4**) soll die Dihydrotrioxacarcinose B^[49-50] mit dem zugehörigen Aglykon in einer Glykosylierungsreaktion verknüpft werden. Eine Totalsynthese des Methylglykosids der Dihydrotrioxacarcinose B (**57**) (Abbildung 4) wurde bereits von *Paulsen* und *Sinnwell* in neun linearen Syntheseschritten und einer Gesamtausbeute von 0.3% beschrieben.^[51]

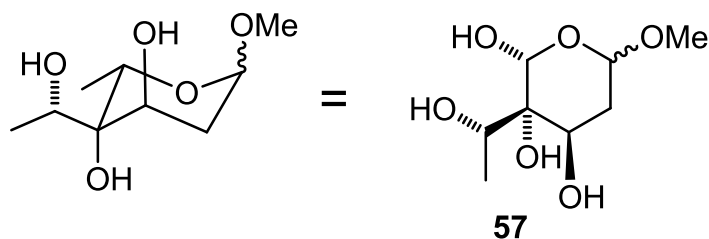
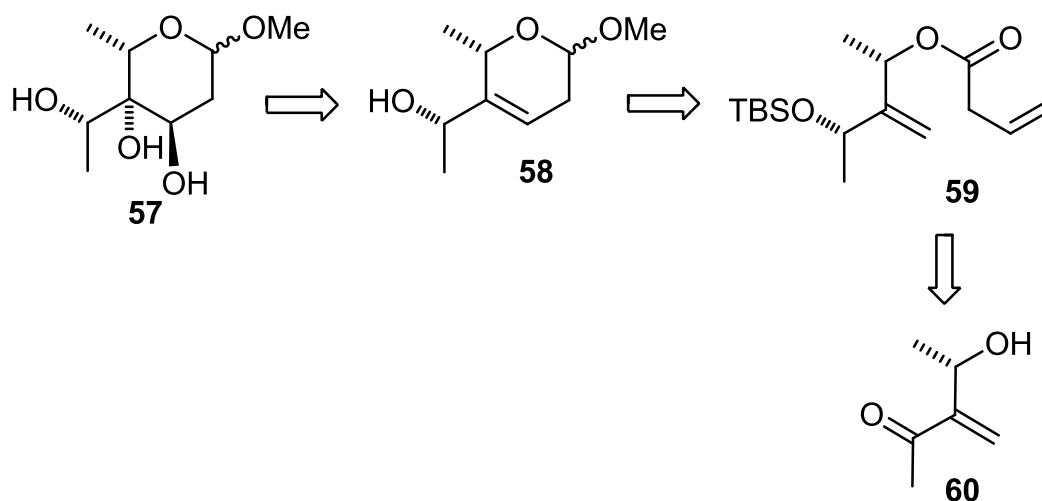


Abbildung 4: Methylglykosid der Dihydrotrioxacarcinose B.^[51]

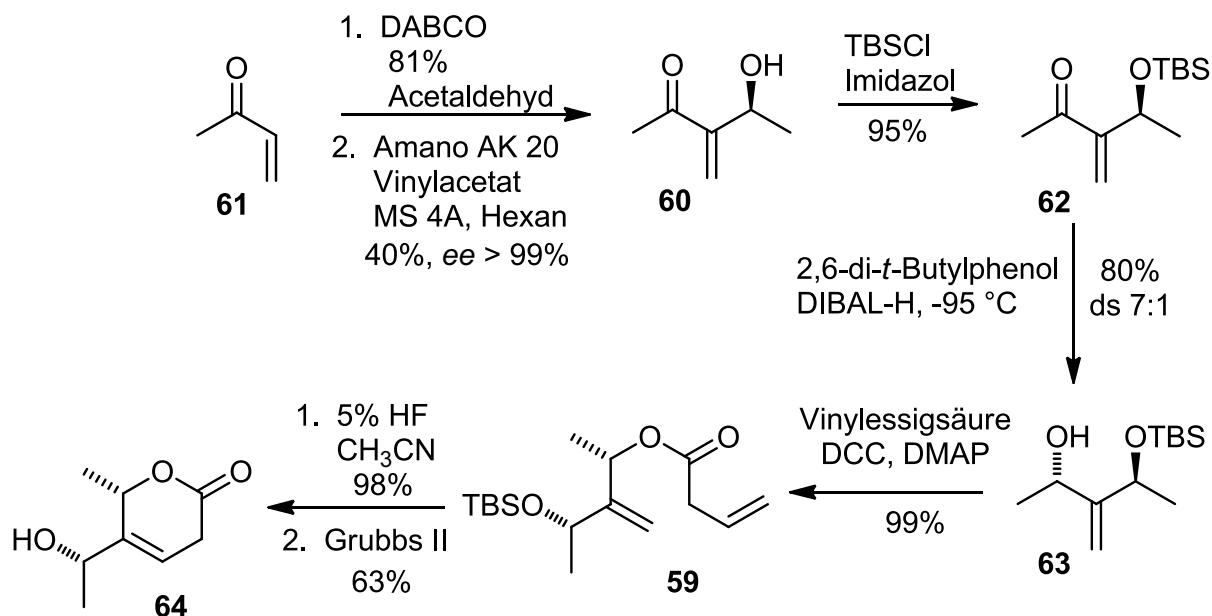
Da für die Totalsynthese der Chinocycline ein effizienterer Zugang zum Methylglykosid **57** notwendig ist, wurde im Arbeitskreis *Koert* von *König* ein neuer synthetischer Zugang zu **57** etabliert.^[52-53] Die hierfür entwickelte Retrosynthese ist in Schema 13 gezeigt. Das Methylglykosid **57** wird retrosynthetisch auf den Allylalkohol **58** zurückgeführt, der substratkontrolliert epoxidiert werden soll. Dieser Allylalkohol soll als einer der Schlüsselschritte der Synthese durch eine Metathese ausgehend von Ester **59** aufgebaut werden. Ester **59** soll ausgehend von Keton **60** erhalten werden.^[52-53]



Schema 13: Retrosynthese des Methylglykosids **57** der Dihydrotrioxacarcinose B.

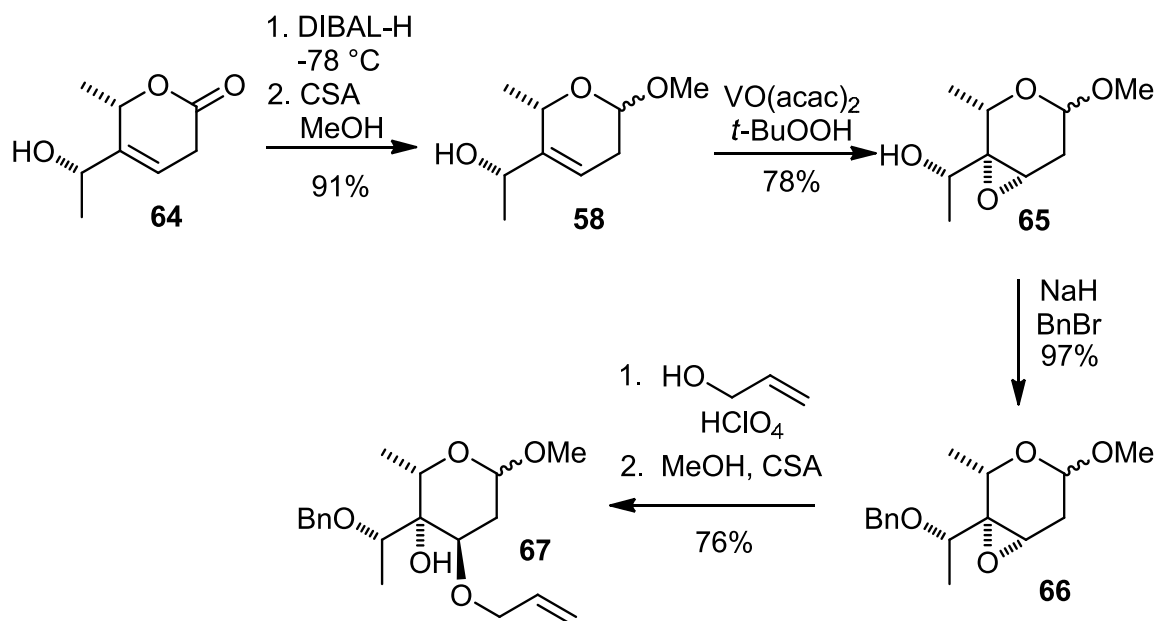
Die von *König* anhand dieser Retrosynthese entwickelte Synthese ist in Schema 14 dargestellt. Über eine racemische *Baylis-Hillman*-Reaktion konnte Keton **rac-60** in 81% Ausbeute dargestellt werden, welches anschließend über eine enzymatische Racematspaltung in die entsprechende enantiomerenreine Verbindung **60** umgesetzt werden konnte. Der hierbei erhaltene Allylalkohol wurde zum TBS-Ether **62**

umgewandelt und anschließend unter *Yamamoto*-Bedingungen^[54] mit DIBAL-H zum *anti*-Produkt **63** reduziert (ds 7:1). Mit DCC/DMAP konnte der freie Allylkohol mit Vinyllessigsäure verestert (**63**→**59**) und der TBS-Ether mit HF in Acetonitril zum freien Alkohol umgesetzt werden. Der Sechsring **64** konnte anschließend in einer Schlüsselreaktion über eine Ringschlussmetathese aufgebaut werden.



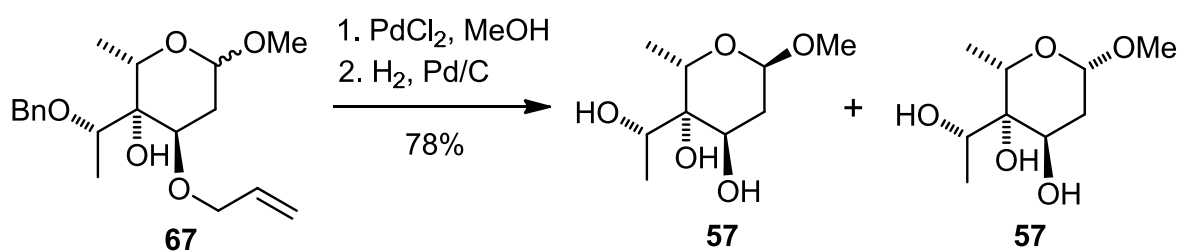
Schema 14: Synthese des Dihydropyrans **64**.^[52-53]

Durch Reduktion des Lactons **64** mit DIBAL-H (siehe Schema 15) wurde das Hemi-Acetal erzeugt, welches mit Camphersulfonsäure und Methanol in das Methylglykosid **58** überführt wurde. Mit *Sharpless*-Bedingungen^[55] wurde die Doppelbindung unter Substratkontrolle zum Epoxid **65** oxidiert, wobei durch die Vorzugskonformation des Allylkohols das erwünschte α -Epoxid als einziges Diastereomer erhalten wurde. Der freie Alkohol wurde benzyliert (**65**→**66**) und das Epoxid **66** wurde unter sauren Bedingungen mit Allylkohol zum *trans*-diaxialen Produkt (*Fürst-Plattner*-Regel^[56]) geöffnet. Hierbei wurde außerdem das Methylglykosid in das Allylglykosid umgewandelt. Mit Hilfe von Camphersulfonsäure und Methanol konnte diese Umwandlung jedoch wieder rückgängig gemacht werden, so dass Methylglykosid **67** erhalten werden konnte.



Schema 15: Synthese des Methylglykosids **67**.^[52-53]

Mit Palladium(II)chlorid konnte die Allylgruppe abgespalten werden. Über eine Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium/Kohle wurde anschließend die Benzylschutzgruppe entfernt werden (siehe Schema 16; **67**→**57**), so dass die Zielverbindung erhalten wurde. Durch die von *König* entwickelte Totalsynthese ist das Methylglykosid der Dihydrotrioxacarcinose B (**57**) in 15 linearen Syntheseschritten mit einer Gesamtausbeute von 6.4% zugänglich.^[52-53]

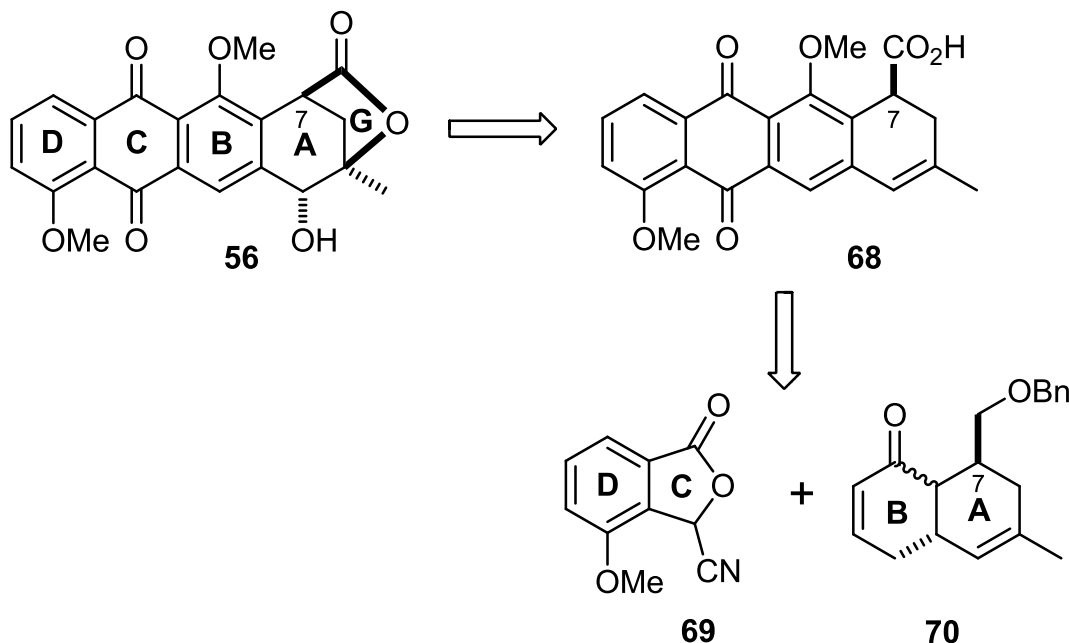


Schema 16: Synthese des Methylglykosids **57** der Dihydrotrioxacarcinose B.^[52-53]

4.2 Aufbau des ABCDG-Lactons der Chinocycline

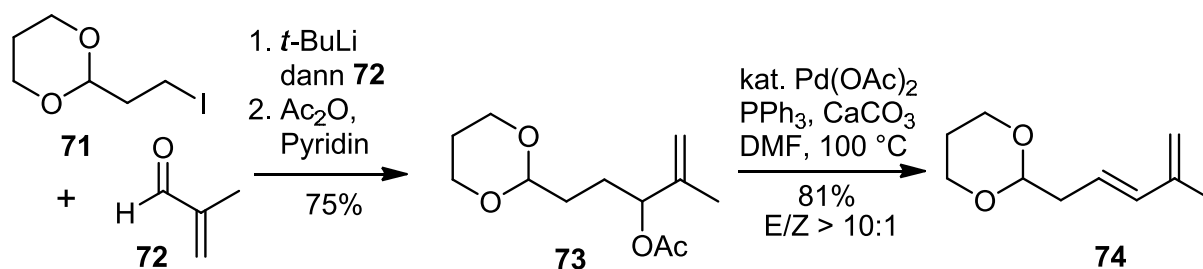
Die Herstellung des für die Synthese der Chinocycline benötigten ABCDG-Lactons **56** konnte im Arbeitskreis *Koert* im Rahmen der Dissertation von *Frassetto* racemisch entwickelt werden.^[57] Die Retrosynthese zum Aufbau des ABCDG-Lactons ist in

Schema 17 zeigt. Lacton **56** kann auf Säure **68** zurückgeführt werden, wobei alle Stereozentren substratkontrolliert über eine Iodlactonisierung aus dem Stereozentrum an C7 aufgebaut werden sollen. Tetracyclus **68** soll über eine *Hauser*-Anellierung ausgehend von AB-Ring-Baustein **70** und Isobenzofuranon **69** aufgebaut werden.



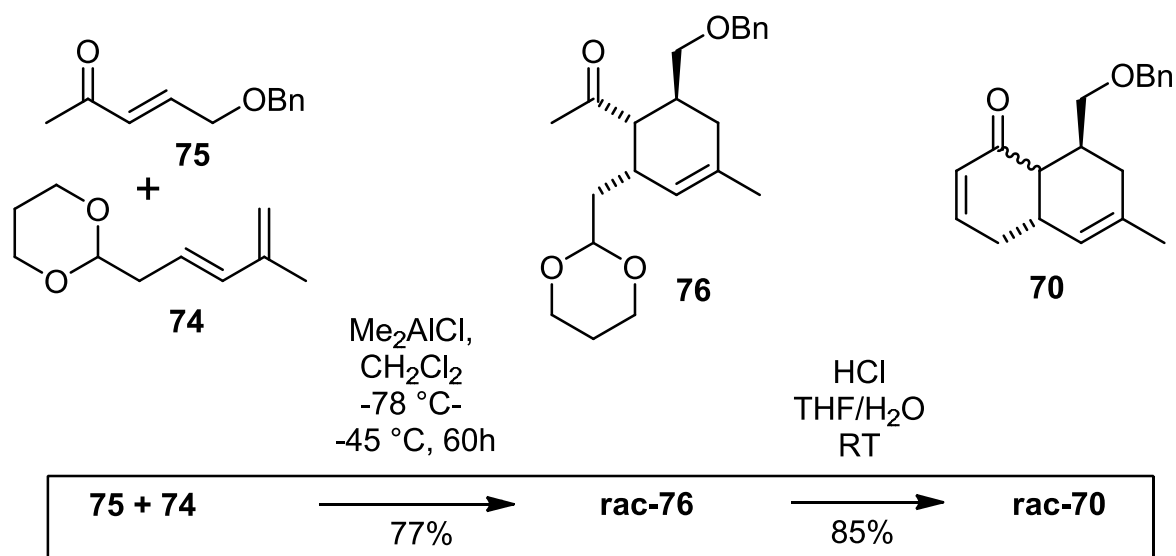
Schema 17: Retrosynthese des ABCDG-Lactons **56**.^[57]

Die Synthese des racemischen AB-Ring-Bausteins ist in Schema 18 und Schema 19 gezeigt. Ausgehend von Iodalkan **71**^[58] wurde nach einem Halogen-Metall-Austausch mit *tert*-Butyllithium eine 1,2-Addition an Methacrolein (**72**) durchgeführt. Der hierbei erhaltene Allylalkohol wurde mit Essigsäureanhydrid anschließend zu **73** acetyliert. Mit diesem Allylacetat konnte mit Pd(0) eine hoch *E*-selektive Eliminierung zu Dien **74** durchgeführt werden.



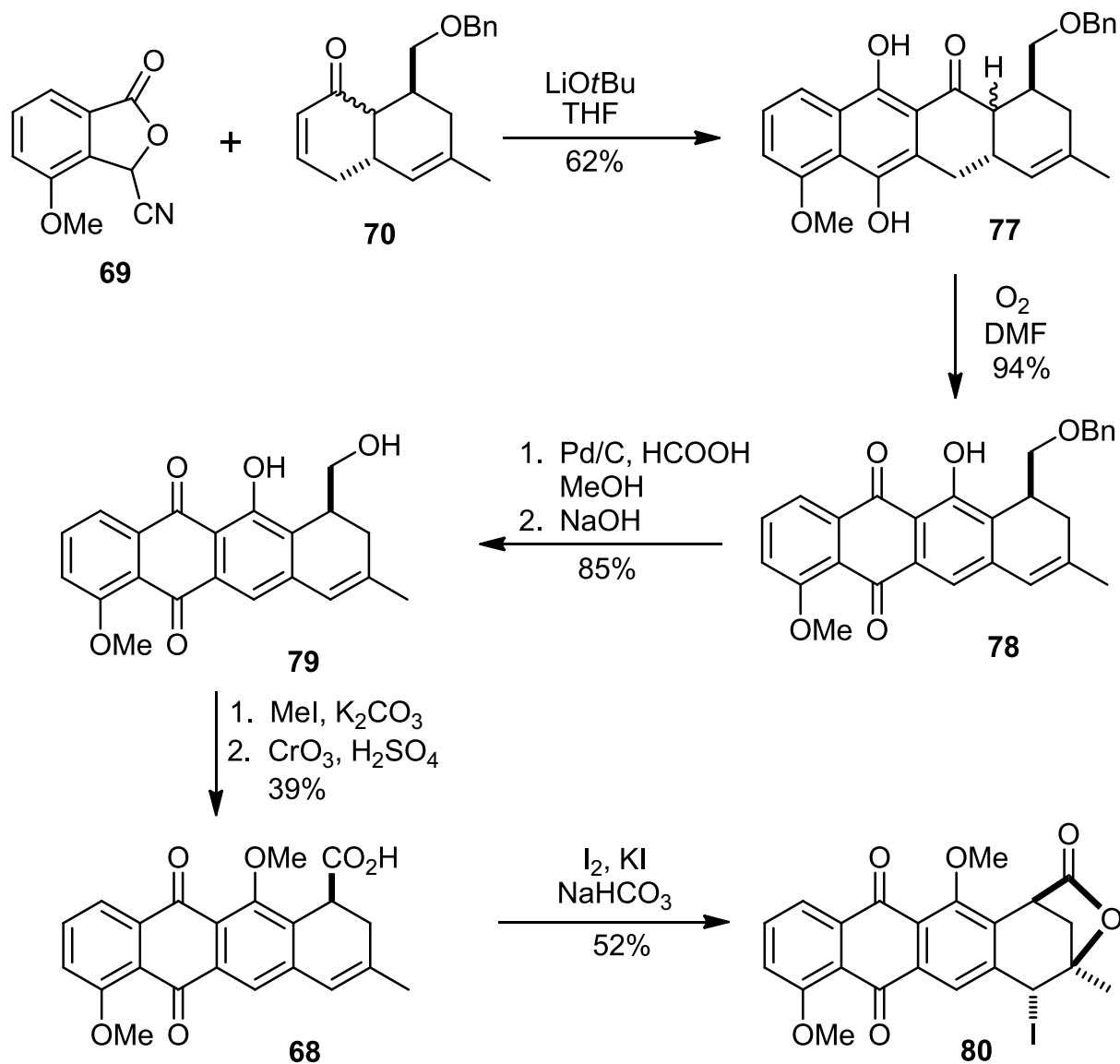
Schema 18: Synthese von Dien **74**.^[57]

In einer *Diels-Alder*-Reaktion mit Ketodienophil **75** wurde das racemische Cycloadditionsprodukt **76** erhalten (siehe Schema 19). Unter sauren Bedingungen wurde die Acetatgruppe entfernt und eine Aldolkondensation zum Bicyclus durchgeführt (**rac-76**→**rac-70**).



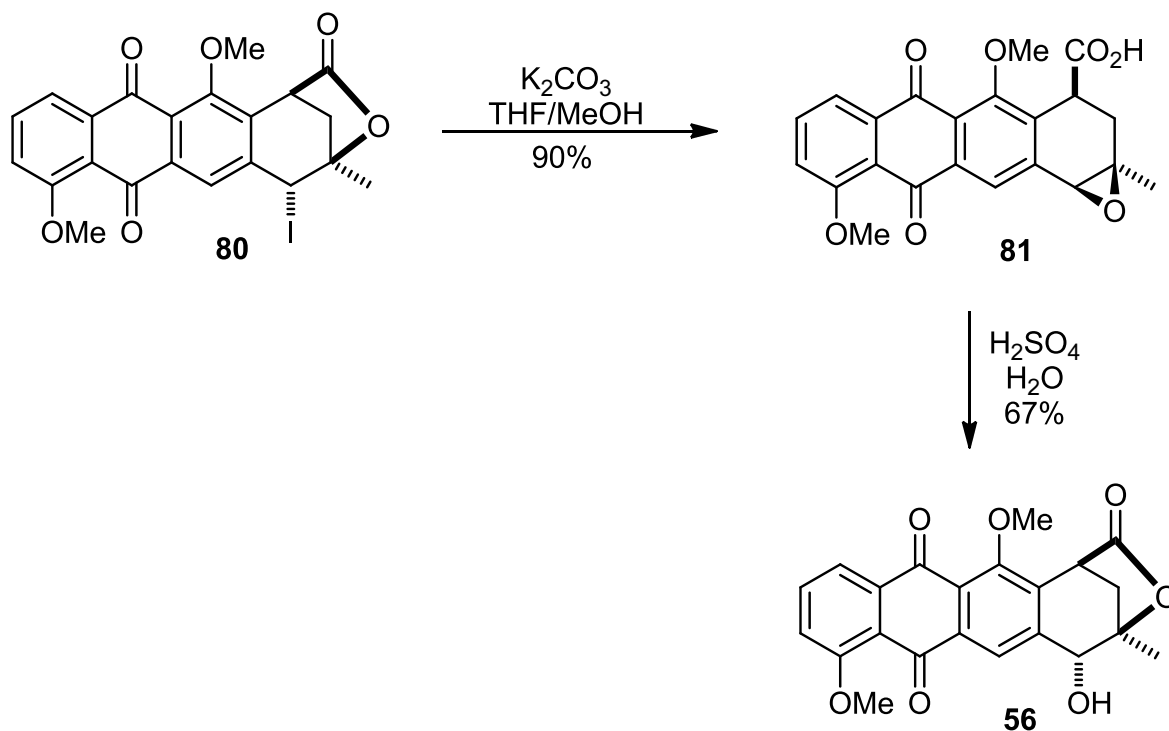
Schema 19: Synthese von Bicyclus **rac-70**.^[57]

Der Bicyclus **rac-70** wurde in einer *Hauser-Annellierung*^[59-60] mit dem Isobenzofuranon **69**^[61] zum Tetracyclus **77** umgesetzt, welcher mit Sauerstoff zum phenolischen Tetracyclus **73** oxidiert wurde (siehe Schema 20). Die Benzylschutzgruppe konnte mit Palladium auf Kohle und Ameisensäure entfernt werden, der hierbei erhaltene Ameisensäureester wurde mit Natriumhydroxid verseift (**78**→**79**). Mit Kaliumcarbonat als Base war es anschließend möglich, die phenolische OH-Gruppe selektiv zu methylieren, mit einer Chromsäureoxidation wurde der primäre Alkohol zur freien Säure oxidiert (**79**→**68**). Über eine Iodlactonisierung konnten substratkontrolliert zwei weitere Stereozentren eingeführt werden, da die Addition von Iod an die Doppelbindung reversibel ist und der Ringschluss der Säuregruppe zum Lacton nur bei *trans*-Stellung von Säure und Iodsubstituent möglich ist (**68**→**80**).



Schema 20: Synthese des ABCDG-Lactons **80**.^[57]

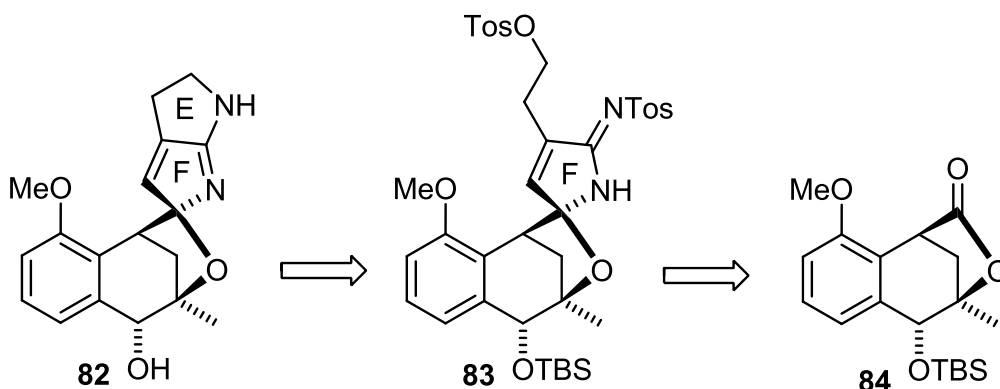
Unter basischen Bedingungen konnte das Lacton **80** zur freien Säure verseift werden, wobei das Epoxid **81** gebildet wurde (siehe Schema 21). Das erhaltene Epoxid konnte anschließend in 67% Ausbeute selektiv in Benzylposition zum Diol geöffnet werden, wobei es *in situ* zu einer Lactonisierung und zur Ausbildung des ABCDG-Lactons kam (**81**→**68**). Ausgehend vom Tetracyclus **77** wurde das ABCDG-Lacton **68** von Frassetto in 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 10% erhalten.^[57]



Schema 21: Synthese des ABCDG-Lactons **56**.^[57]

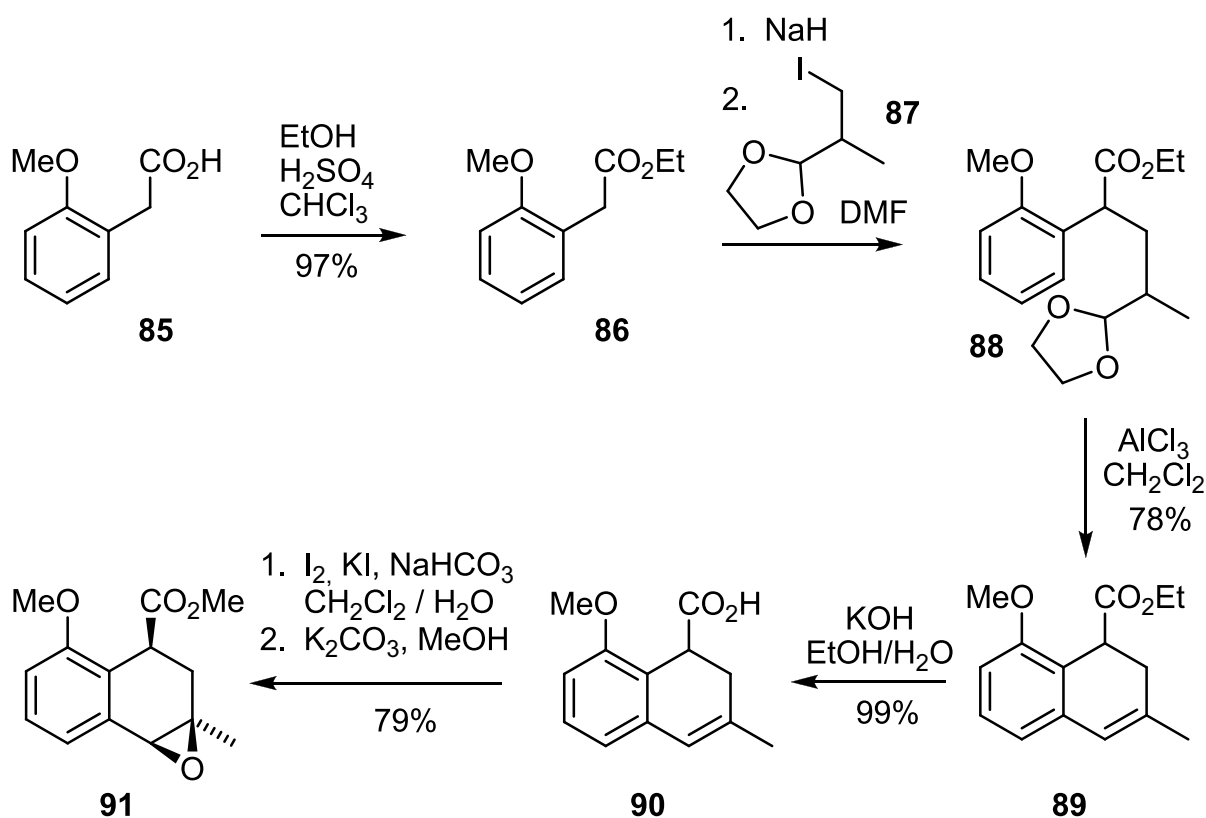
4.3 Synthetischer Zugang zur Pyrrolopyrrolstruktur der Chinocycline

Ein synthetischer Zugang zur einzigartigen Pyrrolopyrrol-Substruktur (EF-Ring/**76**) der Chinocycline konnte im Arbeitskreis *Koert* von *Cordes* bereits erfolgreich entwickelt werden.^[62-63] Die zugehörige Retrosynthese ist in Schema 22 gezeigt. Zum Aufbau der Pyrrolopyrrol-Substruktur **82** sollte der E-Ring über eine intramolekulare Substitutionsreaktion geschlossen werden. Das hierfür benötigte Amidin **83** sollte ausgehend von Lacton **84** zugänglich sein.



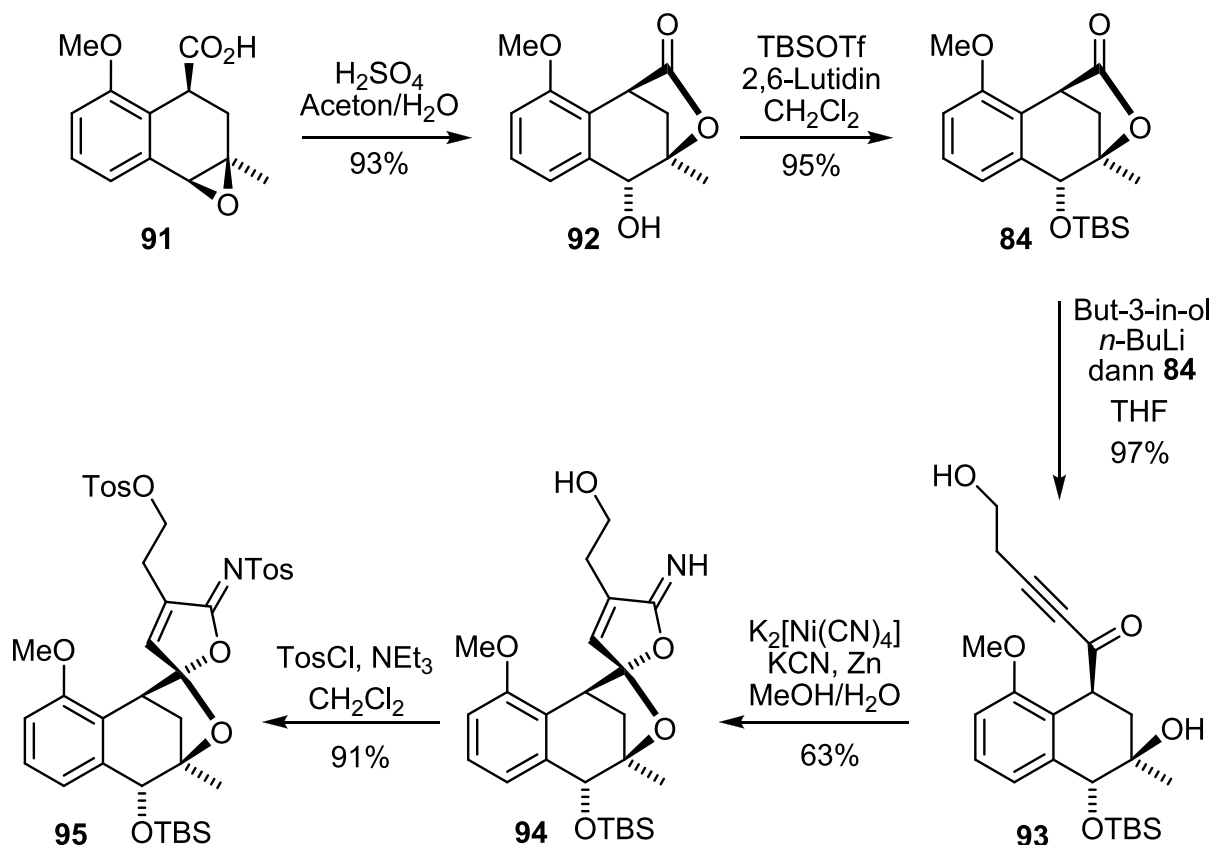
Schema 22: Retrosynthese zum Aufbau des Pyrrolopyrrols **82** (EF-Ring).^[62-63]

Die Synthese des Lactons **82** beginnt mit einer säurekatalysierten Veresterung von **85** zu **86** (siehe Schema 23). Unter basischen Bedingungen wurde aus **86** anschließend das Esterenolat erzeugt, welches in einer C-C-Knüpfungsreaktion mit Iodalkan **87** zu **88** umgesetzt wurde. Unter *Friedel-Crafts* Bedingungen konnte eine Sequenz aus Cyclisierung und Eliminierung zum Bicyclus durchgeführt werden (**88**→**89**). Unter basischen Bedingungen wurde anschließend der Ester zur Säure hydrolysiert (**89**→**90**). Über eine Iodlactonisierung konnten substratkontrolliert zwei weitere Stereozentren eingeführt werden, anschließend konnte das Lacton unter basischen Bedingungen zum Methylester geöffnet werden (**90**→**91**), wobei es zur Bildung von Epoxid **91** kam.

Schema 23: Synthese von Epoxid **91**.^[62-63]

Epoxid **91** wurde mit Wasser und Schwefelsäure selektiv in Benzylposition zum Diol geöffnet, hierbei kam es *in situ* zu einer erneuten Lactonisierung (siehe Schema 23; **91**→**92**). Der freie Alkohol wurde anschließend mit TBS-Triflat zum TBS-Ether umgesetzt (**92**→**84**). Mit But-3-in-ol und *n*-Butyllithium konnte das Lacton zum

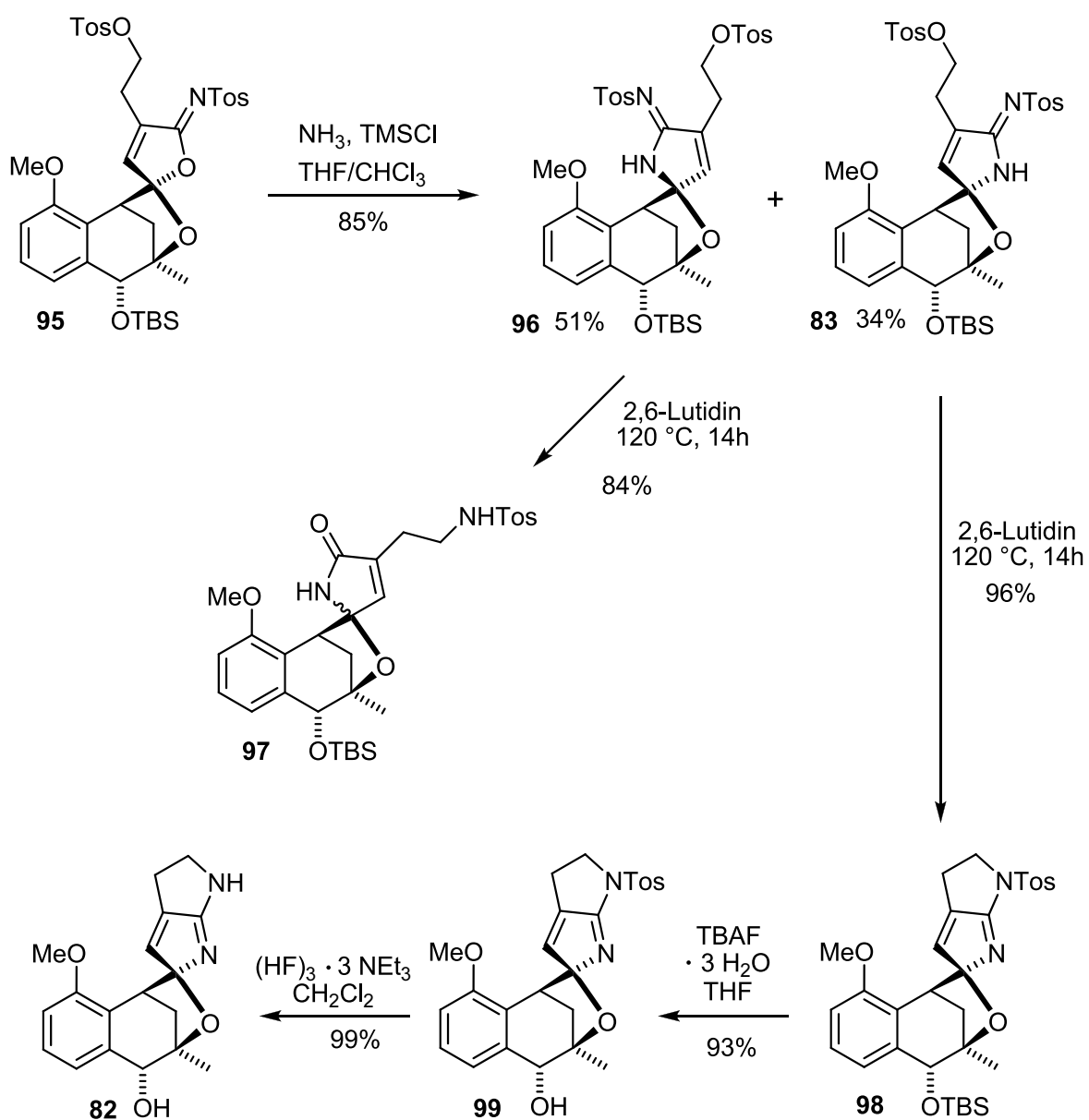
Keton geöffnet werden (**84**→**93**). Über eine von *Arzoumanian*^[64-65] entwickelte Nickel(0)-katalysierte 1,4-Addition gefolgt von einer doppelten Cyclisierung wurde Imidat **94** als Reaktionsprodukt erhalten, wobei ursprünglich anstelle des Imidats das entsprechende Lactam als Reaktionsprodukt erwartet worden war. Mit zwei Äquivalenten Tosylchlorid wurden der freie Alkohol und das Amin des Imidats tosyliert (**94**→**95**).



Schema 24: Synthese von Imidat **95**.^[62-63]

Mit Ammoniak und Trimethylsilylchlorid konnte das Imidat **95** in ein Amidin überführt werden, wobei als Reaktionsprodukt zwei Diastereomere (**96** und **83**) entstanden (siehe Schema 25). Diese lassen sich mit Trifluoressigsäure teilweise zum jeweils anderen Amidin isomerisieren. Die Stereochemie am Spirozentrum entspricht im Falle von Diastereomer **96** der Stereoinformation der Chinocycline, die des Spirozentrums von Diastereomer **83** entspricht hingegen der Stereoinformation der Isochinocycline. Mit Lutidin als sterisch anspruchsvoller Base konnte Diastereomer

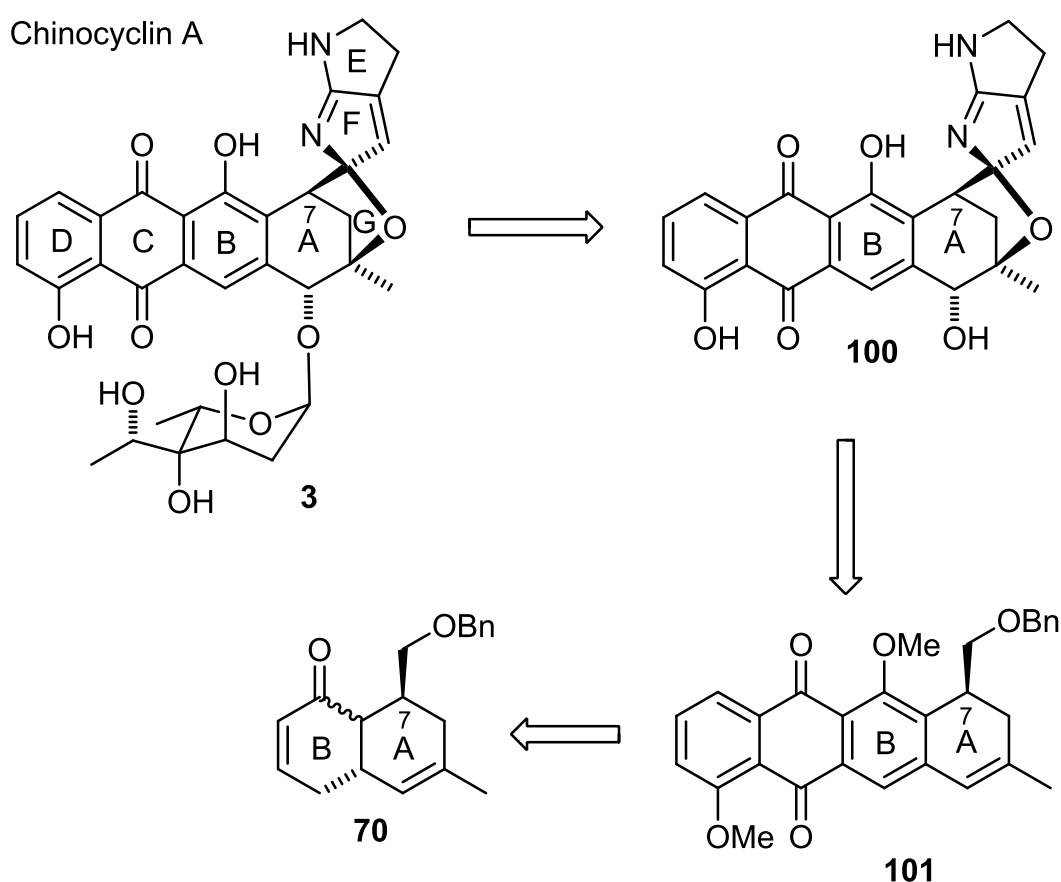
83 zum Pyrrolopyrrol **98** cyclisiert werden, die Stereoinformation am Spirozentrum blieb hierbei erhalten. Das Diastereomer mit der Stereokonfiguration der Chinocycline am Spirozentrum lieferte unter analogen Bedingungen kein Cyclisierungs- sondern das Hydrolyseprodukt (**96**→**97**). Die Pyrrolopyrrol-Substruktur (EF-Ring) **82** konnte durch Entfernen des TBS-Ethers mit *tetra*-Butylammoniumiodid (**98**→**99**) und Entfernen der Tosylgruppe am Stickstoff mit Fluorwasserstoff in Triethylamin (**99**→**82**) von Cordes synthetisiert werden.



Schema 25: Synthese der Pyrrolopyrrol-Substruktur (EF-Ring) **82**.^[62-63]

5 Zielsetzung

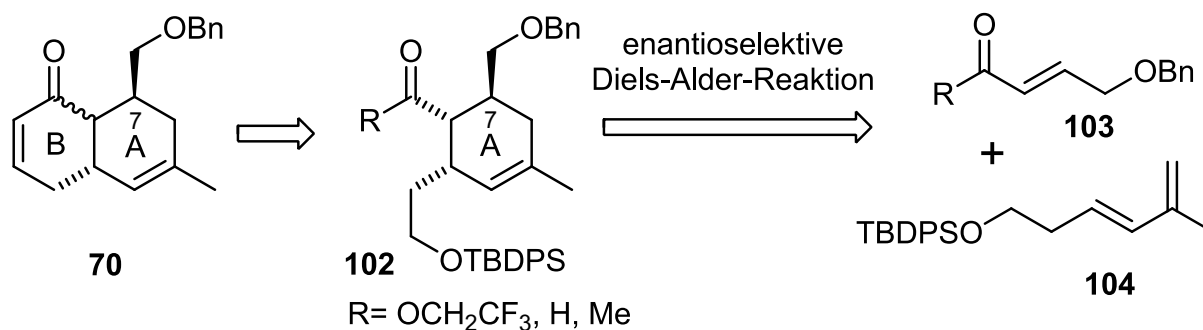
Zu den aktuellen Synthesezielen der Arbeitsgruppe *Koert* gehören die Chinocycline. Wie bereits im Kapitel 4 besprochen, wurden hier schon zahlreiche Vorarbeiten geleistet. Schlüsselintermediat der geplanten Synthese ist der Tetracyclus **101**, aus dem die weiteren Stereozentren des Aglycons **100** substratkontrolliert aufgebaut werden sollen (siehe Schema 26 und Kapitel 4.2).



Schema 26: Retrosynthetische Planung zur Darstellung von Chinocyclin A (**3**).

Ein bislang ungelöstes Problem bei der Synthese der Chinocycline ist der enantioselective Aufbau des Schlüsselintermediats **70**, welches im Folgenden als AB-Ring-Baustein bezeichnet wird. Dieses Schlüsselintermediat wird für eine enantioselective Synthese von **101** benötigt. Durch das Substitutionsmuster des A-Rings bietet sich eine asymmetrisch katalysierte *Diels-Alder*-Reaktion zur

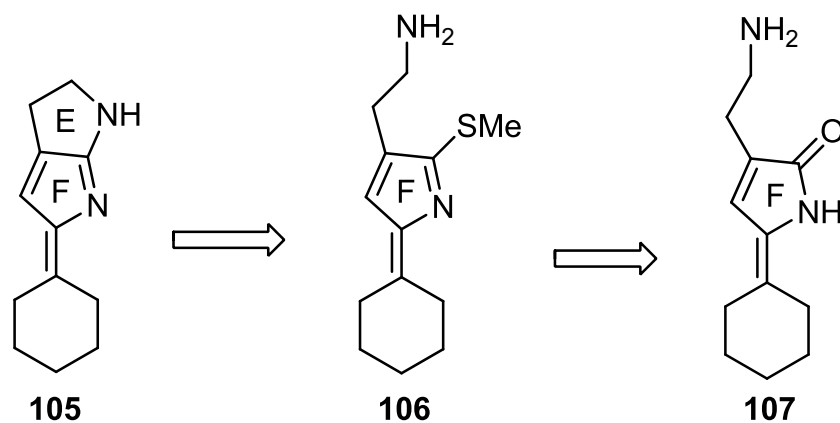
Einführung der Stereozentren an. Hierfür sind unterschiedliche Substrate wie z.B. **103** als Dienophile denkbar (siehe Schema 27).



Schema 27: Enantioselective *Diels-Alder*-Reaktion zum Aufbau des AB-Ring-Bausteins **70**.

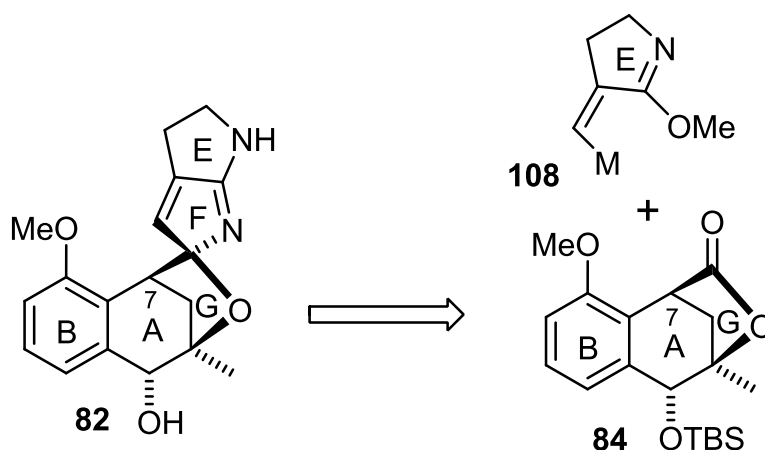
Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein enantioselectiver Zugang zum AB-Ring-Baustein **70** über eine asymmetrisch katalysierte *Diels-Alder*-Reaktion entwickelt werden ($103+104 \rightarrow 102$). Hierfür wurde die Eignung unterschiedlicher Dienophilsubstrate wie Aldehyd, Keton und Ester getestet. Zur asymmetrischen Reaktionsführung wurden Katalysatoren von *Corey* (**35**)^[46] und *MacMillan* (**33/34**)^[44-45] eingesetzt.

Die synthetisch anspruchsvollste Fragestellung bei der Synthese der Chinocycline ist der Aufbau des Pyrrolopyrrol-Rings (EF-Ring) im Chino- und Isochinocyclin. Es liegen bislang keine Daten über die Biosynthese dieses in der Natur einzigartigen Strukturmotivs vor. In Vorarbeiten von *Cordes* wurde zu Pyrrolopyrrolstruktur der Isochinocycline bereits ein synthetischer Zugang an einem Testsystem entwickelt (Kapitel 4.3). Die Bedingungen zum Aufbau des EF-Rings sind mit 120 °C in Lutidin relativ drastisch ($83 \rightarrow 98$, siehe Schema 25), der Aufbau des Pyrrolopyrrols **82** erfolgte ausgehend von Lacton **84** in einer Ausbeute von 17% in 7 Stufen. Diese Ergebnisse lagen zu Beginn der vorliegenden Arbeit noch nicht vor, weshalb der Aufbau der Pyrrolopyrrolstruktur anhand des vereinfachten Testsystems **105** untersucht werden sollte (siehe Schema 28). Der Ringschluss zum Pyrrolopyrrol sollte hierbei über eine intramolekulare Reaktion erfolgen ($106 \rightarrow 105$).



Schema 28: Retrosynthetischer Aufbau des EF-Ringsystems anhand eines einfachen Testsystems.

Durch die von *Cordes* erzielten Ergebnisse und erste Resultate mit dem vereinfachten Testsystem wurde die Synthesestrategie umgestellt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, ausgehend vom Lacton **84** einen effizienteren Weg (bessere Ausbeute, mildere Bedingungen) zur Pyrrolopyrrol-Substruktur **82** zu entwickeln. Im Gegensatz zum Ansatz von *Cordes* sollte hierbei nicht der E-Ring als letzter gerüstbildender Schritt geschlossen werden (**83**→**98**). Ziel war es stattdessen, den E-Ring in bereits geschlossener Form (**108**) mitzubringen und als letzten gerüstbildenden Schritt den F-Ring zu schließen (siehe Schema 29).

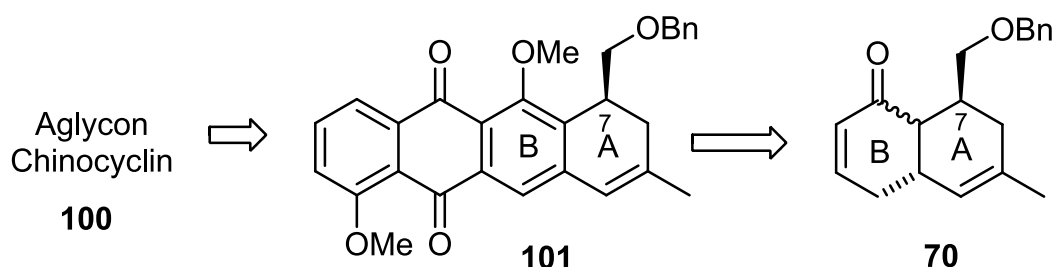


Schema 29: Retrosynthetischer Aufbau des EF-Ringsystems ausgehend von Synthon **108** und Lacton **84**.

6 Enantioselektiver Aufbau des AB-Ring-Bausteins

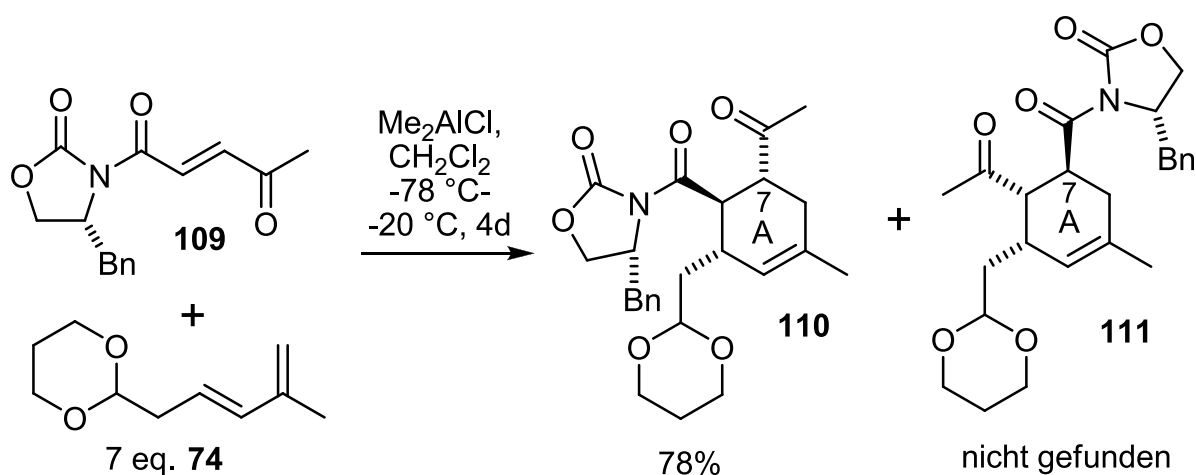
6.1 Synthesepanung

Die im Aglycon von Chinocyclin enthaltenen Stereozentren sollen substratkontrolliert aus dem Stereozentrum C7 aufgebaut werden (siehe Schema 30 und Kapitel 4.2). Aus diesem Grund wird für die Synthese der Chinocycline ein enantioselektiver Zugang zum Schlüsselintermediat **70** (AB-Ring-Baustein) benötigt. Dieser soll über eine enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion realisiert werden.



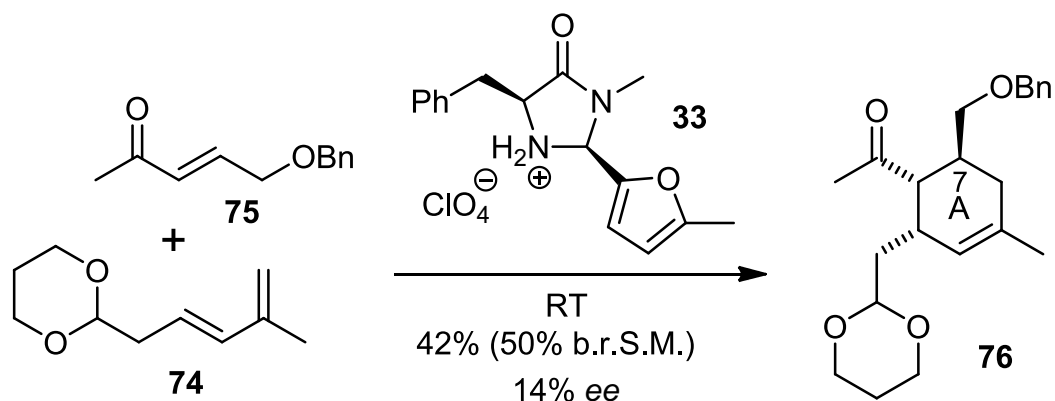
Schema 30: Stereozentrum an C7 in der Synthesepanung der Chinocycline.

Durch Vorarbeiten von *Frassetto* konnte bereits gezeigt werden, dass eine *Diels-Alder*-Reaktion mit chiralem Auxiliar nicht das gewünschte Reaktionsprodukt **111**, sondern das entsprechende Regioisomer lieferte ($109+74 \rightarrow 110$, siehe Schema 31).^[57] Da bei der Synthese des *Diels-Alder*-Produkts zudem sieben Äquivalente Dien **74** benötigt werden, wurden die Untersuchungen mit einem chiralen Auxiliar eingestellt.



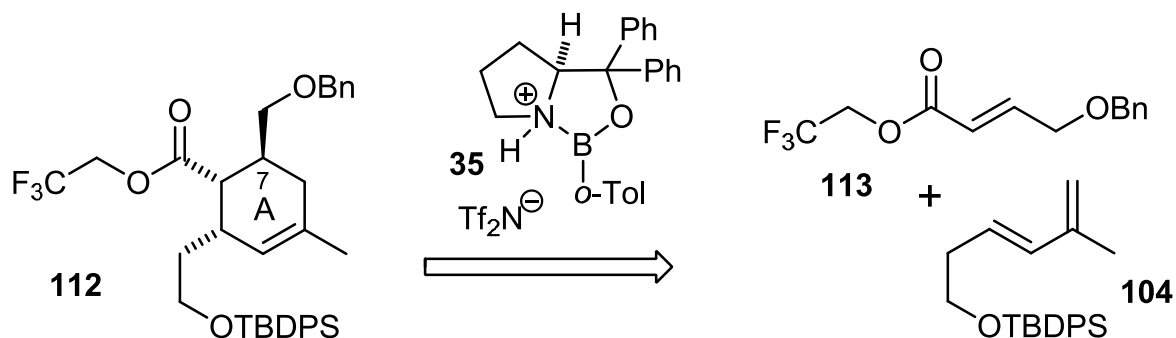
Schema 31: *Diels-Alder*-Reaktion mit chiralem Auxiliar.^[57]

Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurde die *Diels-Alder*-Reaktion zwischen Dienophil **75** und Dien **74** mit einem von *MacMillan* entwickelten chiralen Katalysator **33**^[44] durchgeführt (siehe Schema 32). Da Ausbeute und Enantiomerenüberschuss mit dem als Edukt eingesetzten Ketodienophil kein zufriedenstellendes Ergebnis lieferten, sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit anstelle des Ketodienophils ein Esterdienophil verwendet werden.



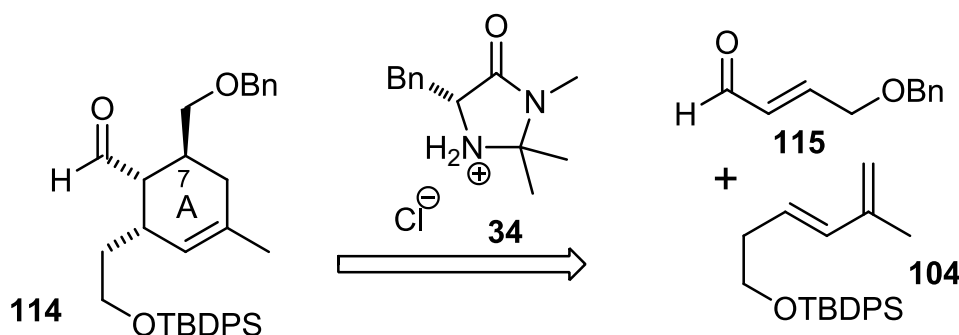
Schema 32: Enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion mit Ketodienophil **75** und *MacMillan* Katalysator **33**^[44].

Für einen chiralen Zugang zum AB-Ring-Baustein sollte die *Diels-Alder*-Reaktion zwischen Dien **104** und Ester **113** mit dem von *Corey* entwickelten CBS-Katalysator **35**^[46] enantioselektiv kontrolliert werden (siehe Schema 33). Bei der *Diels-Alder*-Reaktion zwischen Ketodienophil **75** und Dien **74** wurde eine Entschützung des Acetals am Dien **74** als Nebenreaktion beobachtet. Aus diesem Grund sollte anstelle von Dien **74** das Dien **104** verwendet werden, welches mit dem TBDPS-Ether eine gegenüber Lewisäuren stabilere Schutzgruppe besitzt.



Schema 33: Geplante enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion mit CBS-Katalysator **35**^[46] und Esterdienophil **113**.

Als Dienophil sollte der Trifluorethylester **113** eingesetzt werden. Die Verwendung von Trifluorethylestern in enantioselektiven *Diels-Alder*-Reaktionen mit dem CBS-Katalysator wurde von *Corey* etabliert, weil mit diesen im Vergleich zu aliphatischen Estern bessere Enantioselektivitäten erzielt werden konnten.^[46] Als Alternative zu dieser Syntheseroute sollte außerdem der enantioselektive Zugang zum AB-Ring-Baustein **70** über eine Reaktion zwischen Aldehyddienophil **115** und Dien **104** unter Verwendung des von *MacMillan* entwickelten Katalysators **34**^[45] untersucht werden (siehe Schema 34).



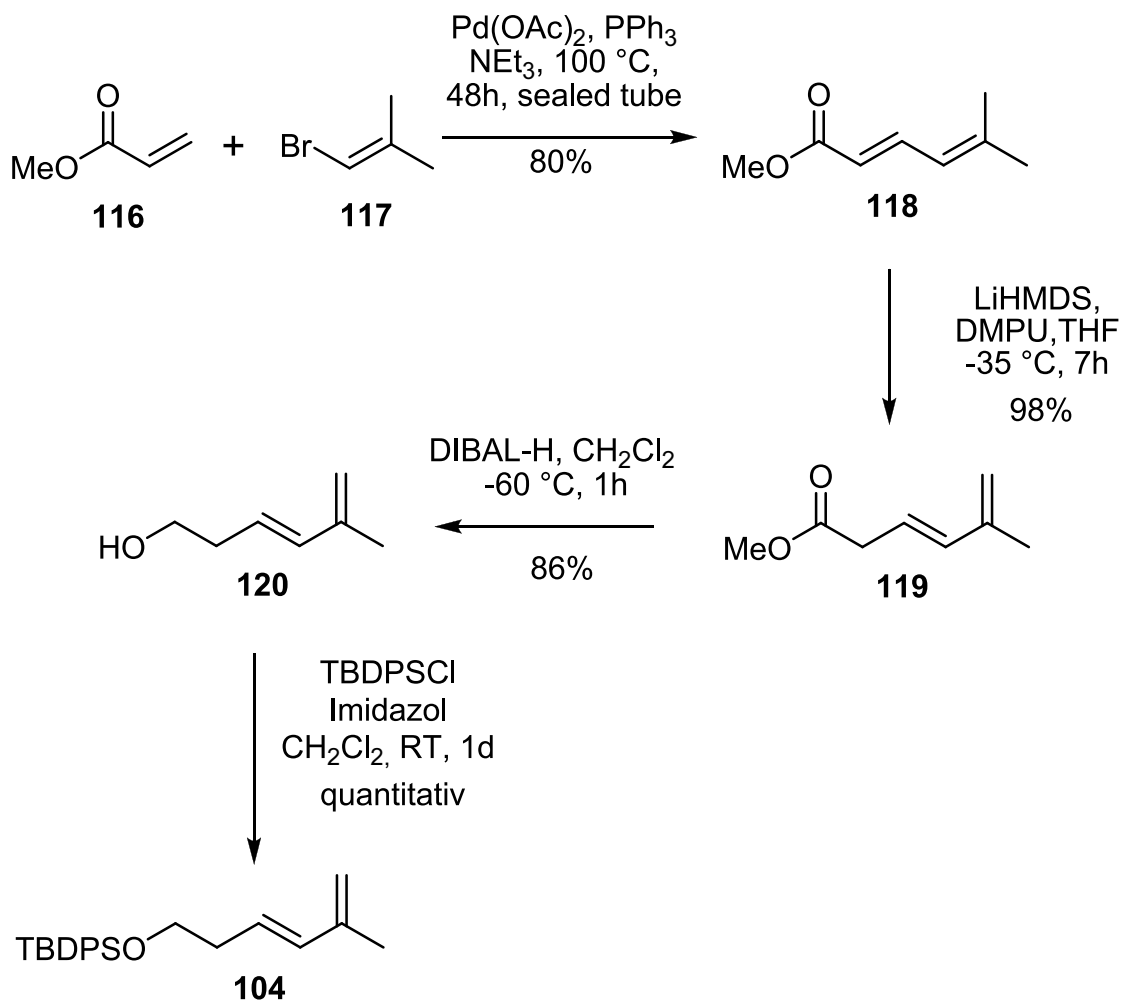
Schema 34: Geplante enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion mit *MacMillan*-Katalysator **34**^[45] und Aldehyddienophil **115**.

6.2 Synthesedurchführung

6.2.1 Diels-Alder-Reaktion mit Esterdienophil **113**

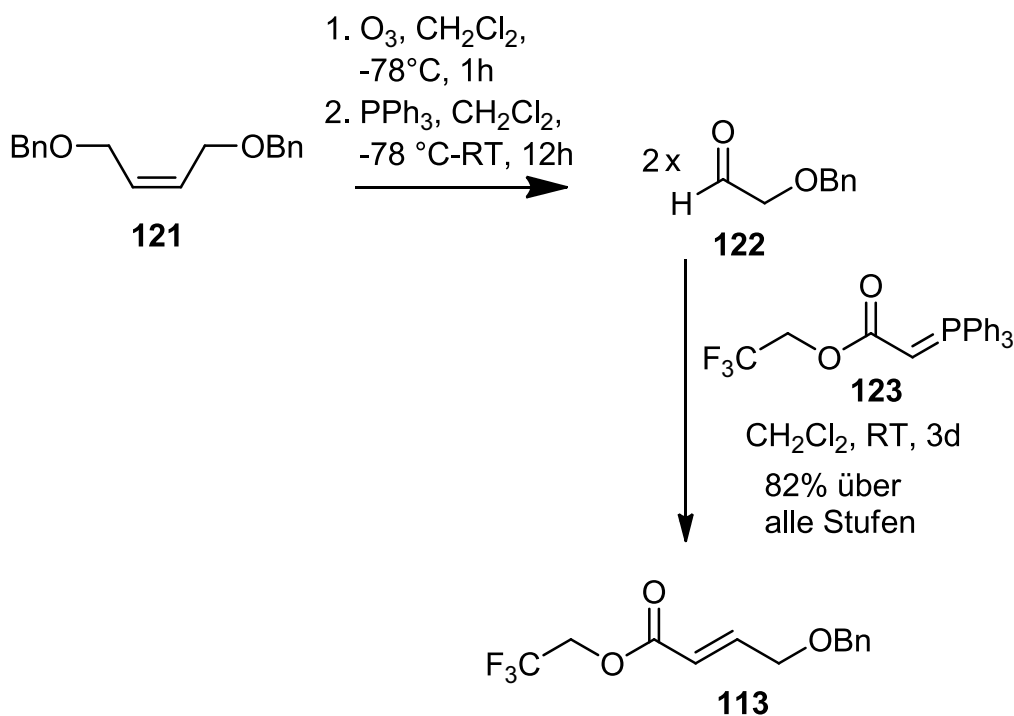
Die Synthese des für die *Diels-Alder*-Reaktion benötigten Alkohols **120**^[66] wurde bereits von *Fürstner et al.* beschrieben (siehe Schema 35). In einer *Heck*-Reaktion werden Bromalken und Acrylsäuremethylester miteinander verknüpft (**116**+**117**→**118**). Durch eine Deprotonierung unter Bildung des Enolats und anschließende Protonierung kommt es zu einer Verschiebung der Doppelbindungen. Aus dem thermodynamisch stabileren Dien **118** (Doppelbindungen in Konjugation mit dem Carbonyl) wird das unter kinetischen Reaktionsbedingungen gebildete Dien **119** erhalten. Durch eine Reduktion mit DIBAL-H kann der Ester anschließend zum

Alkohol **120** reduziert werden. Durch Umsetzung von **120** mit TBDPS-Chlorid konnte der TBS-Ether **104** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.



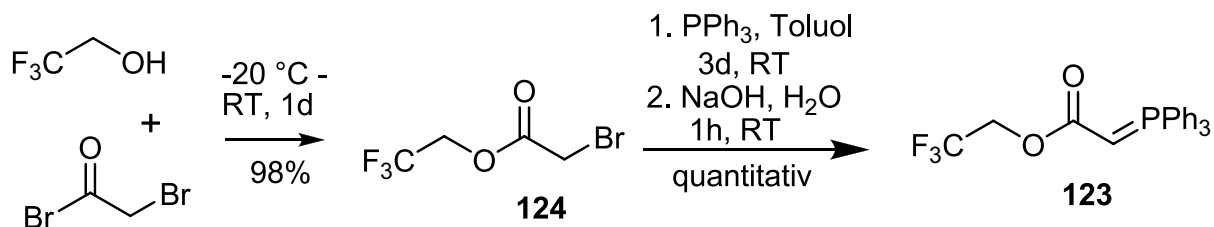
Schema 35: Synthese des Diens **104** (**116**+**117**→**120** nach [66]).

Die Synthese des Esterdienophils **113** ist in Schema 36 dargestellt. Über eine Ozonolyse und Aufarbeitung mit Triphenylphosphin wird aus **121** über einen bidirektionalen Zugang Aldehyd **122** erhalten, der in einer *Wittig*-Reaktion zum *E*-Olefin umgesetzt wird (**122**+**123**→**113**).



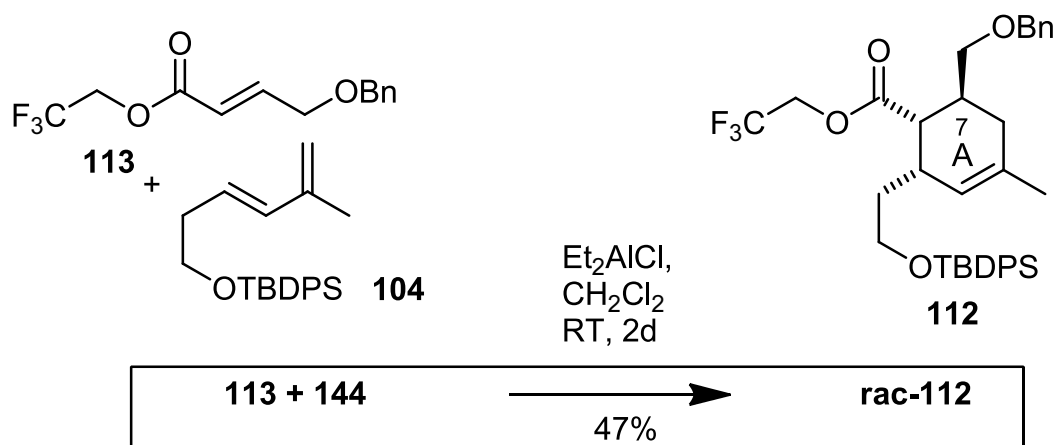
Schema 36: Synthese des Dienophils **113**.

Das *Wittig*-Salz **123**^[67] ist ausgehend von Bromacetyl bromid und Trifluorethanol in ausgezeichneten Ausbeuten zugänglich (siehe Schema 37).



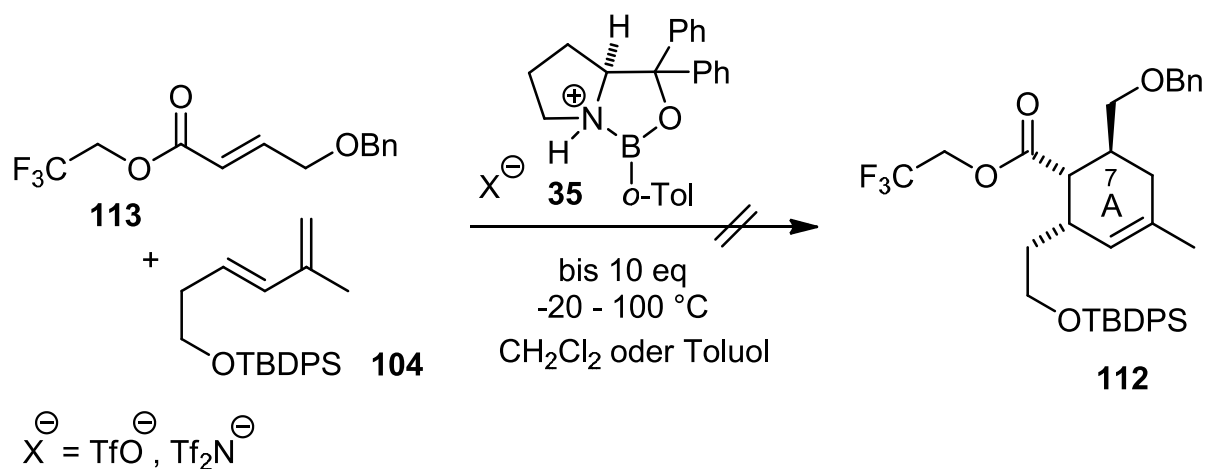
Schema 37: Synthese des *Wittig*-Salzes **123**.^[67]

In einer racemischen *Diels-Alder*-Reaktion mit vier Äquivalenten Diethylaluminiumchlorid als Katalysator konnte das [4+2]-Cycloadditionsprodukt **112** von Dien **104** und Dienophil **113** in 47% Ausbeute erhalten werden (siehe Schema 38). Es wurde nicht versucht, diese Ausbeute zu optimieren, weil nur der enantioselektive Zugang zu **112** von Interesse war.



Schema 38: Synthese des racemischen *Diels-Alder*-Produktes **112**.

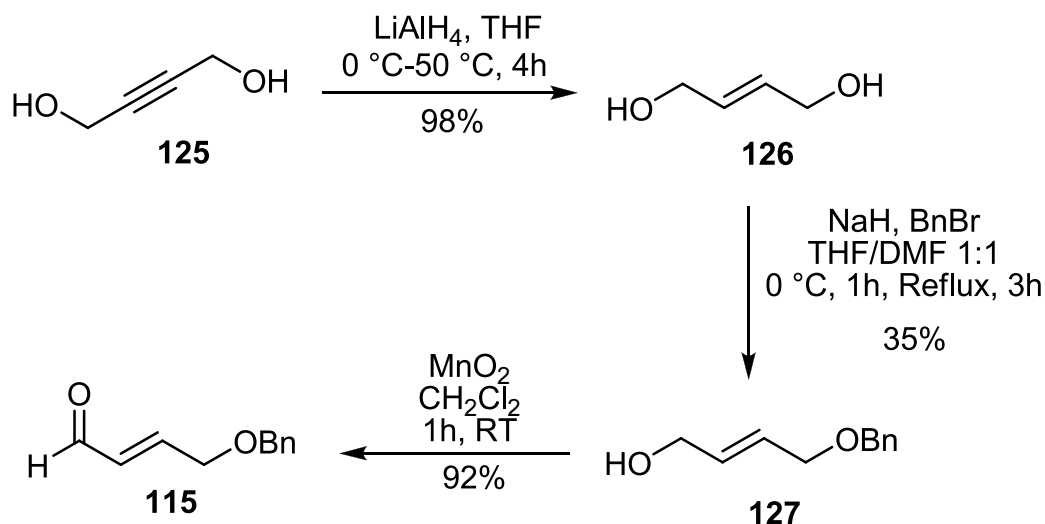
Beim Versuch die *Diels-Alder*-Reaktion zwischen Dien **104** und Esterdienophil **113** mit dem von Corey entwickelten CBS-Katalysator^[46, 68-69] durchzuführen, konnte das erwünschte Reaktionsprodukt nicht erhalten werden (siehe Schema 39). Um den CBS-Katalysator zu protonieren, wurde hierbei sowohl Trifluormethansulfonsäure^[68] als auch Bistriflimid (Tf_2NH)^[69] getestet. Es wurden bis zu zehn Äquivalente des Katalysators **35** eingesetzt und die Temperatur wurde zwischen $-20\text{ }^\circ\text{C}$ und $100\text{ }^\circ\text{C}$ variiert. Weder gekaufter CBS-Katalysator (Firma *Aldrich*, 0.5 M in Toluol) noch selbst hergestellter Katalysator^[46] zeigten Erfolg. Als Nebenreaktion konnte bei erhöhten Temperaturen eine Entschützung des Silylethers am Dien **104** beobachtet werden. Untersuchungen in diese Richtung wurden daraufhin eingestellt.



Schema 39: Versuch, das chirale *Diels-Alder*-Produktes **112** mit Esterdienophil **113** und CBS-Katalysator **35**^[68-69] zu synthetisieren.

6.2.2 Diels-Alder-Reaktion mit Aldehyddienophil 115

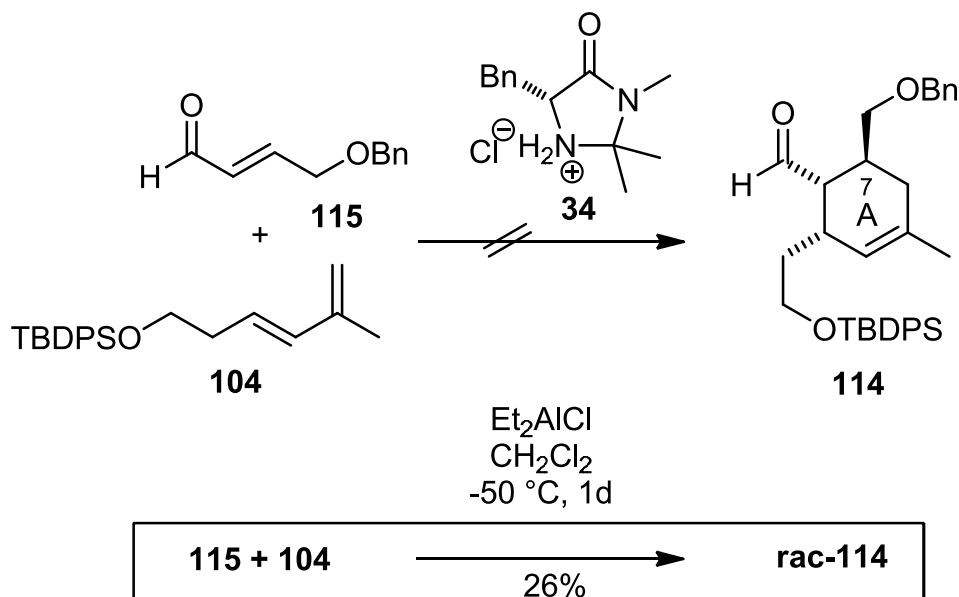
Um den AB-Ring-Baustein **70** enantioselektiv aufzubauen, sollte eine [4+2]-Cycloaddition mit einem Aldehyddienophil und dem *MacMillan*-Katalysator **34**^[44-45] untersucht werden. Die Synthese des für die *Diels-Alder*-Reaktion benötigten Aldehyds **120** ist in Schema 40 dargestellt. Durch eine *E*-selektive Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid konnte das Diol **126** in 98% Ausbeute aus Alkin **125** erhalten werden.^[70] Mit Benzylbromid und Natriumhydrid wurde eine der Hydroxylgruppen zum Benzylether umgesetzt (**126**→**127**).^[71] Mit Braunstein konnte der Allylkohol zum Aldehyd oxidiert werden (**127**→**115**).^[72]



Schema 40: Synthese des Aldehyddienophils **115**^[70-72].

Mit 1.8 Äquivalenten Diethylaluminiumchlorid war es möglich, das racemische *Diels-Alder*-Produkt **rac-114** aus Dien **104** und Aldehyddienophil **115** in 26% Ausbeute zu erhalten (siehe Schema 41). Es wurden keine Versuche unternommen, diese Ausbeute zu optimieren, da ausschließlich die enantioselektiv katalysierte Reaktion zum Aufbau von **114** von Interesse war. Trotz Variation der Bedingungen konnte mit dem von *MacMillan* entwickelten Organokatalysator **34**^[44-45] nicht das gewünschte *Diels-Alder*-Produkt **114** erhalten werden (siehe Schema 41). Es wurden bis zu sechs Äquivalente Katalysator eingesetzt, als Lösungsmittel wurden

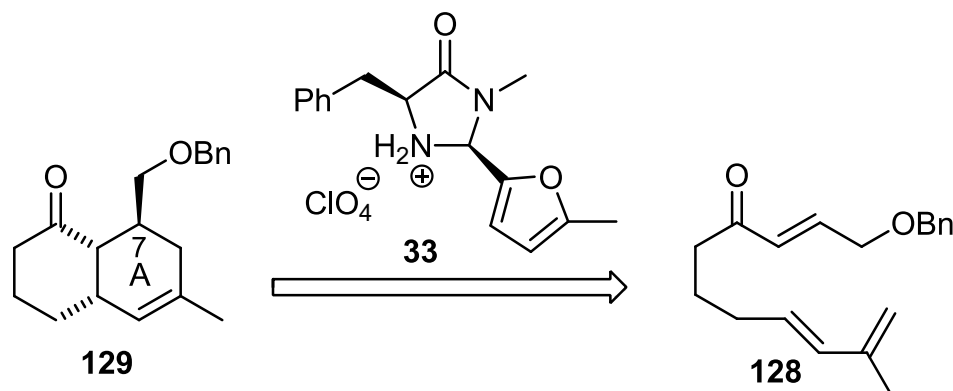
Nitromethan, Methanol, Acetonitril und Nitromethan/Wasser (95:5) getestet. In Methanol wurde die Umsetzung des Aldehyds in das Dimethylacetal als Hauptreaktion beobachtet. Untersuchungen in diese Richtung wurden daraufhin eingestellt.



Schema 41: Synthese des racemischen *Diels-Alder*-Produktes **114** mit Aldehyddienophil **115** und Syntheserversuch mit *MacMillan*-Katalysator **34**^[44-45].

6.3 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Ketodienophil 128

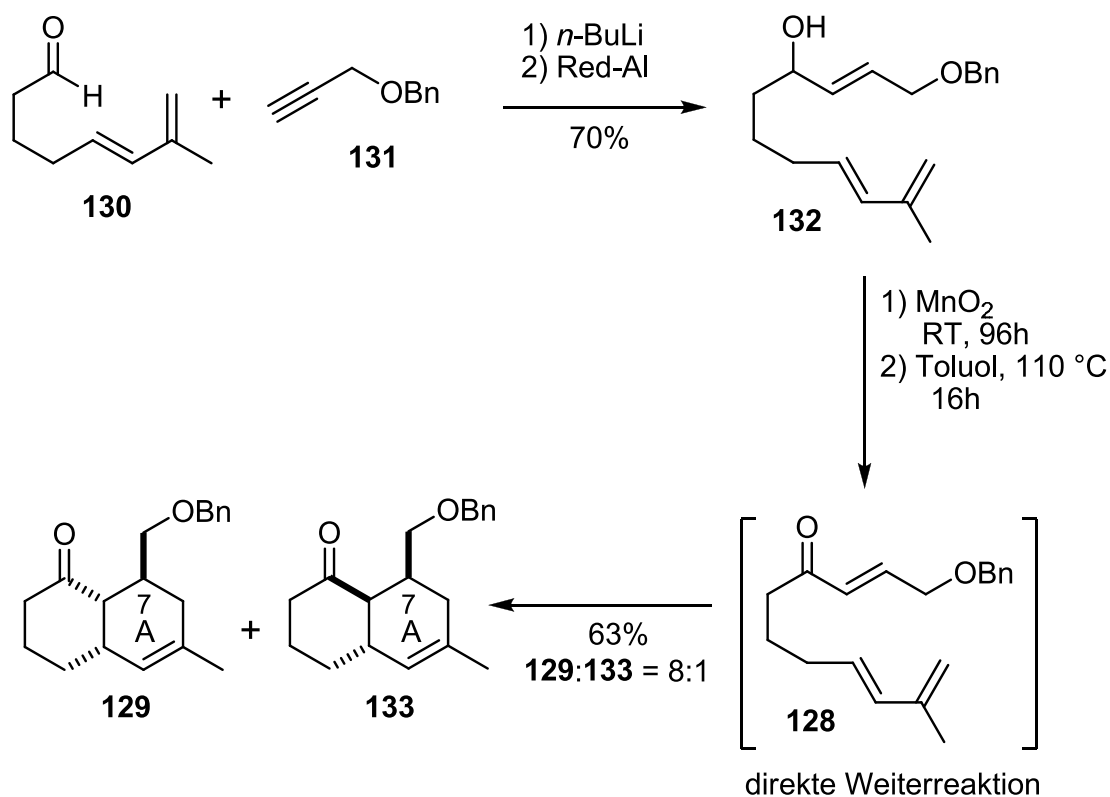
Die im letzten Abschnitt beschriebenen Versuche, die intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zwischen einem Dien (**74** oder **104**) und einem Aldehyd- (**115**), Ester- (**113**) oder Ketodienophil (**75**) mit einem chiralen Katalysator (**33**, **33** und **35**) enantioselektiv zu katalysieren, lieferten kein zufriedenstellendes Ergebnis (vgl. Kapitel 6.1 und 6.2). Um die Aktivierungsbarriere der *Diels-Alder*-Reaktion zu senken, wurde aus diesem Grund beschlossen, die Reaktion zu intramolekularisieren. Als aussichtsreiches Dienophil wurde hierfür das Ketodienophil **128** (siehe Schema 42) eingestuft, da in der intermolekularen *Diels-Alder*-Reaktion (Kapitel 6.2) bei Verwendung eines chiralen Katalysators ausschließlich das Ketodienophil **75** (siehe Schema 32) das gewünschte Cycloadditionsprodukt geliefert hatte.



Schema 42: Geplante intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion mit Ketodienophil **128** und MacMillan-Katalysator **33**^[44].

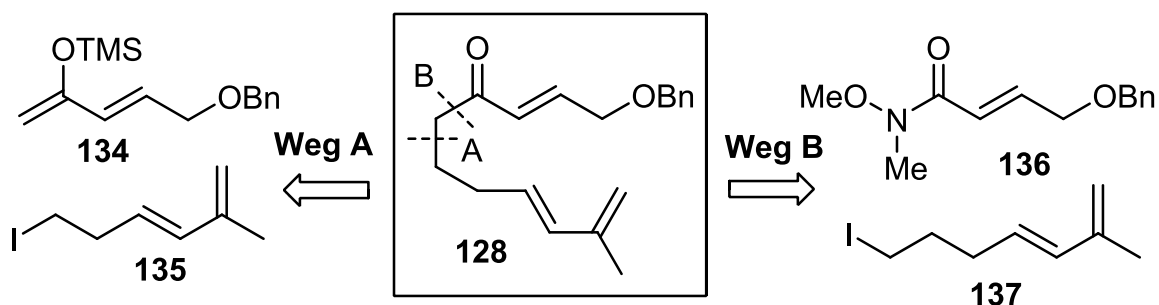
Ketodienophil **128** konnte von Frassetto bereits erfolgreich aus **130** und **131** synthetisiert werden (siehe Schema 43). Bei der Oxidation des Allylalkohols **132** mit Braunstein (96 h, RT) wurde eine teilweise Weiterreaktion des Ketodienophils **128** zum racemischen *Diels-Alder*-Produkt (**129** und **133**) beobachtet.^[57] Um einen enantioselektiven Zugang zum *Diels-Alder*-Produkt **133** zu gewährleisten, musste aus diesem Grund ein neuer synthetischer Zugang zu Ketodienophil **128** etabliert werden. Hierbei war es wichtig, Ketodienophil **128** unter möglichst milden

Bedingungen herzustellen, um eine Lewisäurevermittelte racemische [4+2]-Cycloaddition, wie im Falle des Braunsteins ($132 \rightarrow 128 \rightarrow 129+133$), zu vermeiden.



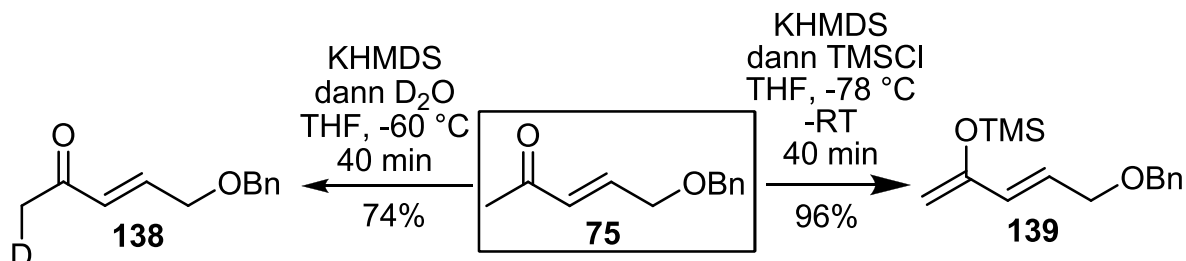
Schema 43: Synthese des Ketodienophils **128** von *Frassetto* mit direkter Weiterreaktion zu den *Diels-Alder*-Produkten **129** und **133**.^[57]

Zur Synthese des Ketodienophils wurden zwei retrosynthetische Ansätze verfolgt (siehe Schema 44 / Weg A und B). Bei Schnitt A kann das Ketodienophil **128** auf den Silylenolether **134** und Iodalkan **135** zurückgeführt werden. Bei Schnitt B soll die Synthese des Ketons **128** aus *Weinreb*-Amid **136** und dem um eine CH₂-Gruppe verlängertem Iodalkan **137** erfolgen.



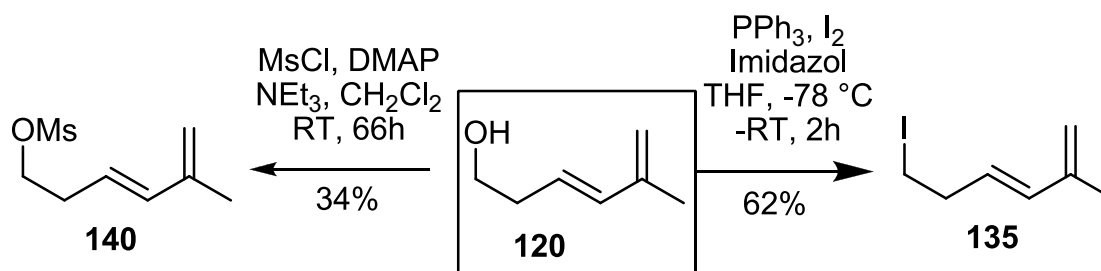
Schema 44: Retrosynthetische Analyse zum Aufbau von Ketodienophil **128**.

Ausgehend von Keton **75**^[73] konnte mit Kaliumhexamethyldisilazid als Base die Enolatbildung durch Zugabe von D₂O nachgewiesen werden (**75**→**138**). Der entsprechende Silylenolether **139** konnte nach einer Vorschrift aus der Literatur^[74] erzeugt werden (siehe Schema 45).



Schema 45: Synthese des Silylenolethers **139**.^[74]

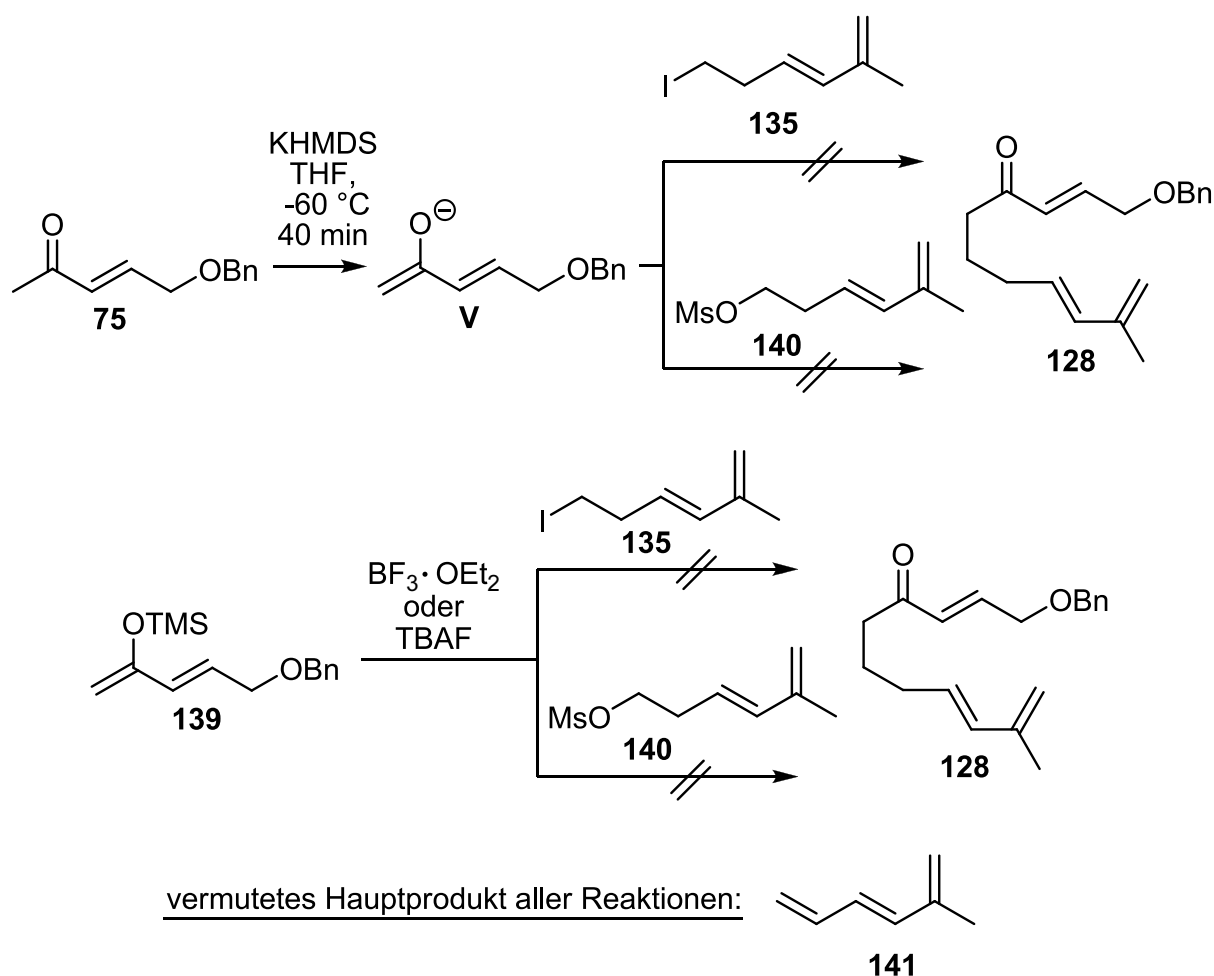
Das Iodalkan **135** war ausgehend von Alkohol **120** (Kapitel 6.2) über eine *Appel*-Reaktion^[75] zugänglich (siehe Schema 46). Ausgehend von Alkohol **120** konnte auch der entsprechende mesylierte Alkohol **140** erhalten werden.



Schema 46: Synthese des Iodalkans **135**.

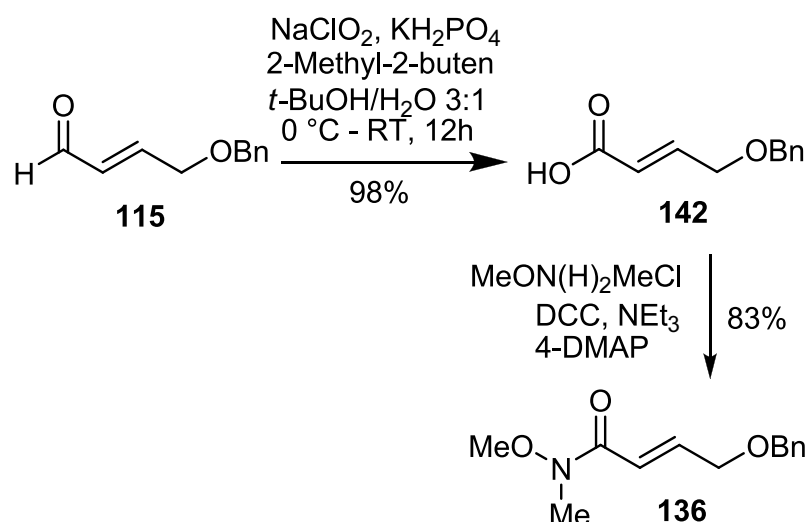
Durch Umsetzung des aus **75** gebildeten Enolats **V** mit Iodalkan **135** oder dem mesylierten Alkohol **140** wurde analog zu Literaturbedingungen^[76-77] versucht, das Keton **128** aufzubauen. Hierbei konnte das gewünschte Reaktionsprodukt **128** nicht erhalten werden (siehe Schema 47). In der Iodkammer war es nach DC-Kontrolle möglich, die Entstehung einer sehr unpolaren und flüchtigen Verbindung auf der DC-Karte nachzuweisen. Aufgrund der Flüchtigkeit dieser Verbindung konnte diese jedoch nicht isoliert werden. Es ist zu vermuten, dass an Stelle des gewünschten Reaktionspfades (**V**+**135** →**128** oder **V**+**140** →**128**) eine Eliminierung von HI oder MsOH unter Bildung des flüchtigen Triens **141** als Hauptprodukt aufgetreten ist. Der

Versuch, Keton **128** ausgehend von Silylenolether **139** durch Umsetzung mit Iodalkan **135** oder dem mesylierten Alkohol **140** aufzubauen, führte ebenfalls nicht zum erwünschten Reaktionsprodukt. Zur Aktivierung des Silylenolethers **139** wurde BF_3 -Etherat und *tetra*-Butylammoniumfluorid verwendet, auch hier konnte über DC-Kontrolle die Ausbildung des Triens **141** als Hauptreaktion vermutet werden (siehe Schema 47).



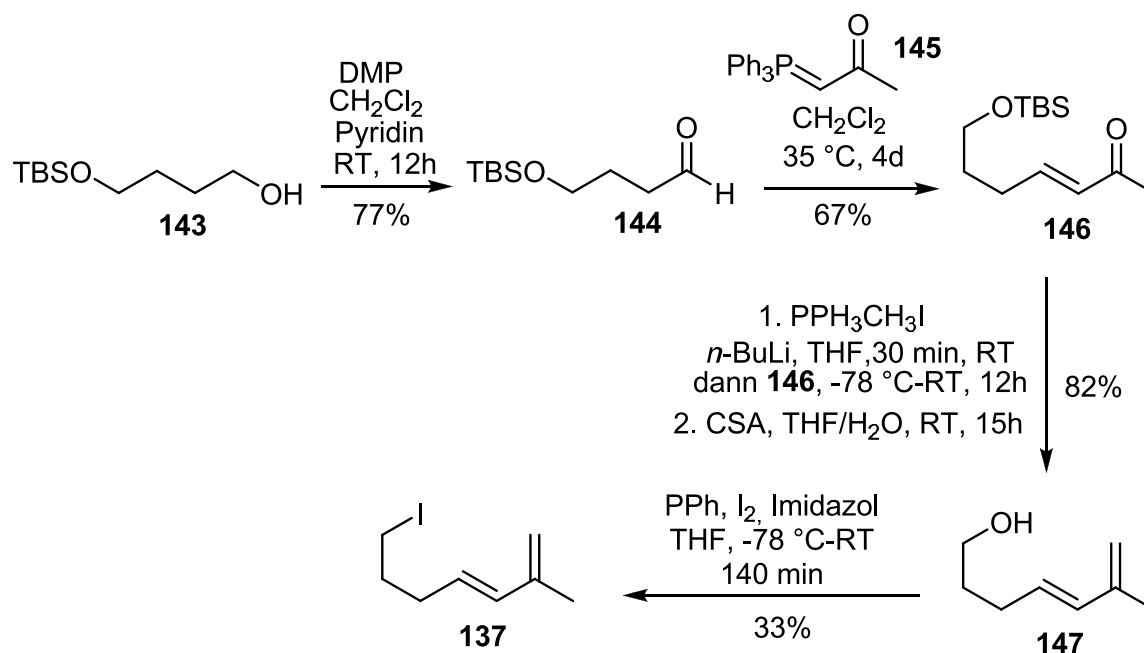
Schema 47: Versuch, das Keton **128** zu synthetisieren.

Da Weg A nicht zum gewünschten Zielprodukt führte, wurde die Synthese über Weg B genauer untersucht (siehe Schema 44). Die Synthese des hierfür benötigten *Weinreb*-Amids **136** konnte durch eine *Pinnick*-Oxidation von Aldehyd **115** und anschließende Umsetzung zum *Weinreb*-Amid über eine DCC vermittelte Amidbildung^[78] erfolgreich realisiert werden (siehe Schema 48; **115**→**142**→**136**).



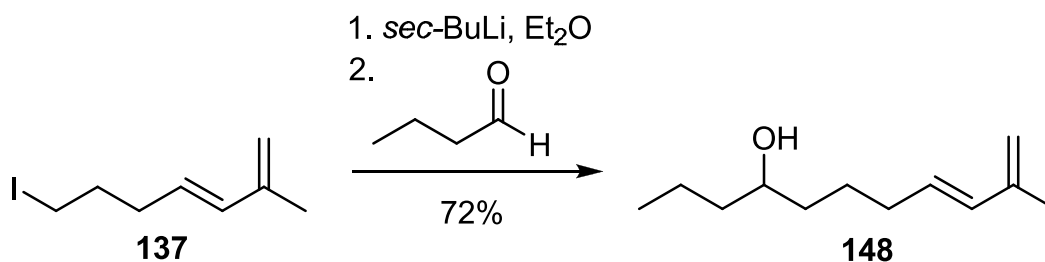
Schema 48: Synthese des *Weinreb*-Amids **136**.

Die Synthese des für Weg B benötigten Iodalkans **137** erfolgte ausgehend von Alkohol **143**, welcher mit *Dess-Martin*-Reagenz zum Aldehyd **144** oxidiert wurde und in einer *Wittig*-Reaktion zum α,β -ungesättigten Keton **146** umgesetzt wurde (siehe Schema 49). Durch eine erneute *Wittig*-Reaktion und Entfernen des TBS-Ethers mit Camphersulfonsäure wurde Alkohol **147** erhalten, der über eine *Appel*-Reaktion^[75] in das entsprechende Iodalkan **137** umgewandelt werden konnte. Die Darstellung von Alkohol **147** orientierte sich dabei an der Synthesevorschrift des um eine CH_2 -Gruppe längeren Aldehyds **130**.^[57]



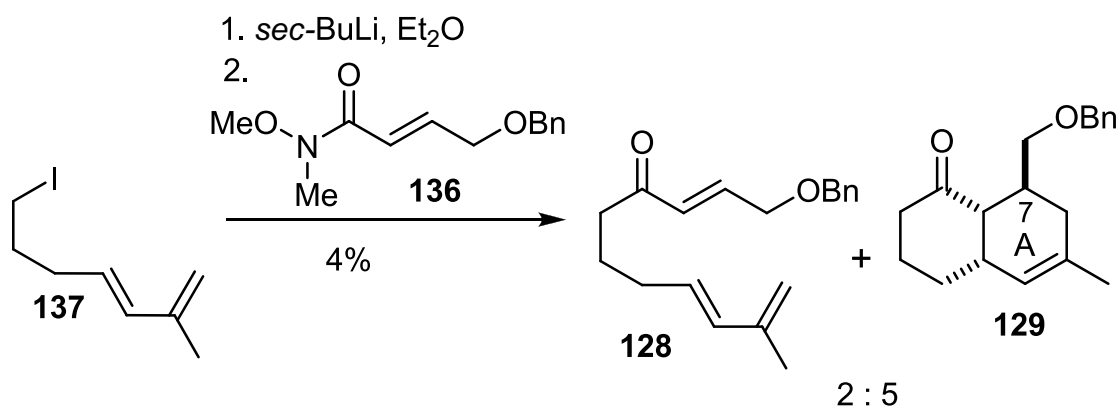
Schema 49: Synthese des Iodalkans **137**.

Mit *sec*-Butyllithium war es anschließend möglich, ausgehend von Iodalkan **137** einen Halogen-Metall-Austausch durchzuführen.^[79] Nach Zugabe von Butyraldehyd zum Lithiumorganyl konnte Alkohol **148** in 72% Ausbeute isoliert werden (siehe Schema 50). Diese Testreaktion wurde durchgeführt, um die Entstehung des Lithiumorganyls aus Iodalkan **137** nachzuweisen.



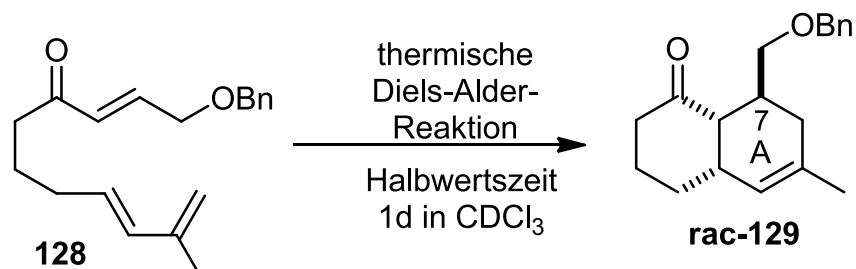
Schema 50: Reaktion des lithiierten Iodalkans **137** mit Butyraldehyd.

Unter den gefundenen Bedingungen wurde das lithiierte Iodalkan mit *Weinreb*-Amid **136** umgesetzt. Das gewünschte Ketodienophil **128** konnte in 4% Ausbeute erhalten werden, war aber im Verhältnis von zwei zu fünf mit dem entsprechenden racemischen *Diels-Alder*-Produkt **129** verunreinigt (siehe Schema 51). Beide Verbindungen (**128**+**129**) besitzen bei DC-Kontrolle (Pentan/MTBE 5:1) den gleichen Retentionsfaktor und konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Durch NMR-Messungen konnte für das Ketodienophil **128** eine Halbwertszeit von einem Tag bei Raumtemperatur bestimmt werden, Reaktionsprodukt ist hierbei das entsprechende *Diels-Alder*-Produkt **129** (Siehe Schema 52).



Schema 51: Synthese des Ketodienophils **128** und unbeabsichtigte Weiterreaktion zum racemischen *Diels-Alder*-Produkts **129**.

Da die *Diels-Alder*-Reaktion von Dienophil **128** auch ohne Lewisäure bei Raumtemperatur thermisch abläuft (siehe Schema 52, **128**→**rac-129**), wurde nicht versucht, die Reaktionsbedingungen zur Synthese von **128** weiter zu optimieren.

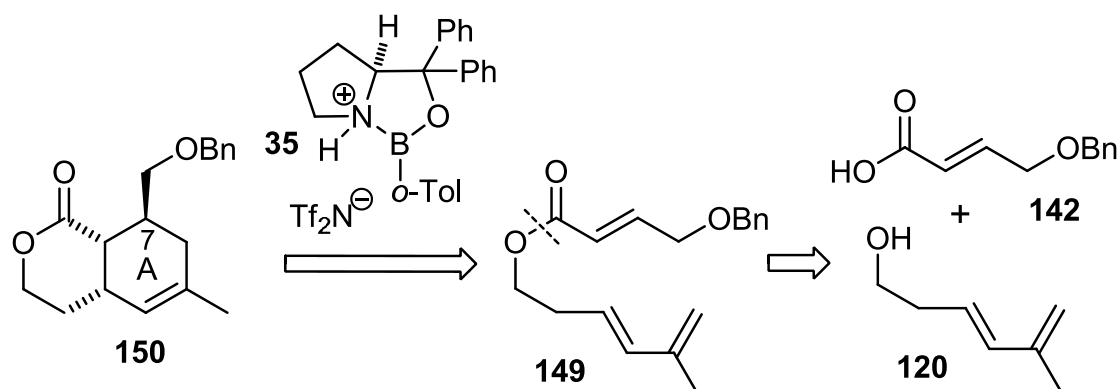


Schema 52: Thermische *Diels-Alder*-Reaktion von Ketodienophil **128** zu Bicyclus **rac-129**.

Ein enantioselektiver Zugang zum AB-Ring-Baustein **70** ausgehend von Ketodienophil **128** erscheint aufgrund der hohen Reaktivität dieser Verbindung nicht sinnvoll. Alle Versuche in dieser Richtung wurden eingestellt.

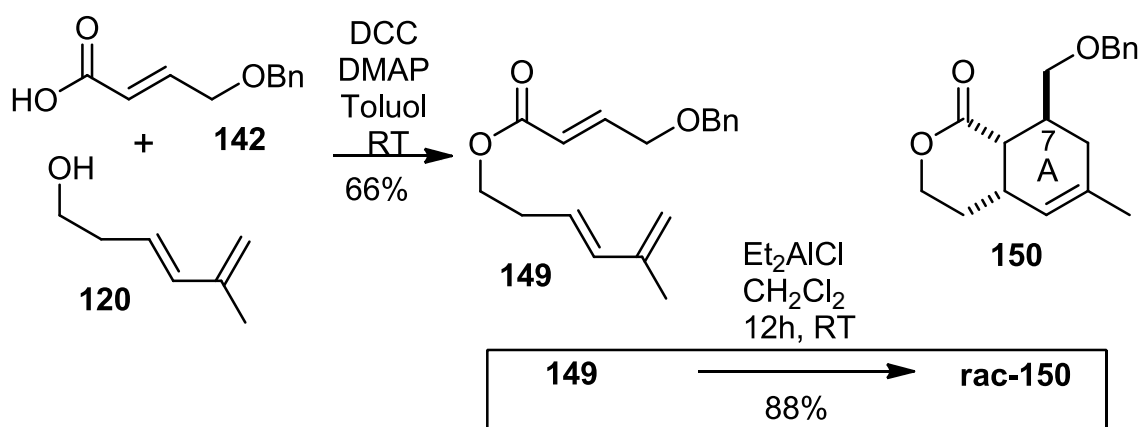
6.4 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Esterdienophil **149**

Um die Reaktivität des Dienophils in einer intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion zu senken, sollte anstelle des Ketodienophils **128** ein weniger reaktives Esterdienophil wie **149** verwendet werden. Dieses Esterdienophil sollte ausgehend von Säure **142** und Alkohol **120** zugänglich sein (siehe Schema 53), die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion sollte mit dem von Corey etablierten CBS-Katalysator **35** realisiert werden.



Schema 53: Retrosynthese des Esterdienophils **149** und des enantioselektiven *Diels-Alder*-Produkts **150**.

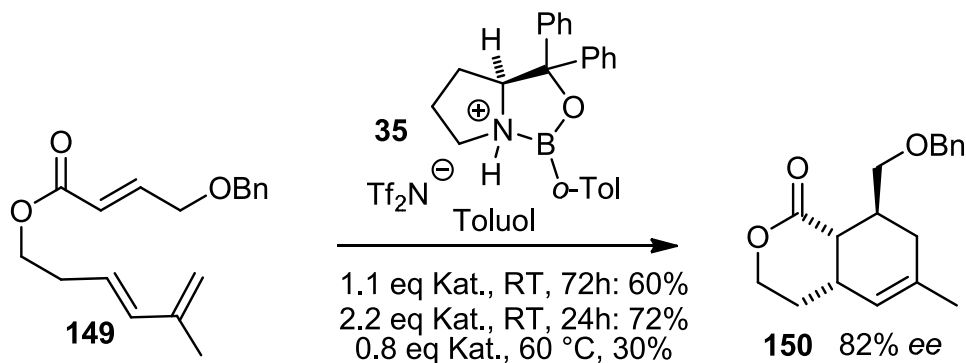
Die Synthese des Esters **149** ist in Schema 54 dargestellt. Säure **142** konnte in 66% Ausbeute in einer DCC vermittelten Kupplung mit Alkohol **120** zu Ester **149** umgesetzt zu werden. Die Synthesen von Säure **142** und Alkohol **120** wurden bereits in Kapitel 6.2.1 und 6.3 beschrieben. In einer racemischen *Diels-Alder*-Reaktion mit Diethylaluminiumchlorid als Katalysator konnte Ester **149** zum [4+2]-Cycloadditionsprodukt **rac-150** umgesetzt werden.



Schema 54: Synthese des Esterdienophils **149** und des racemischen *Diels-Alder*-Produkts **150**.

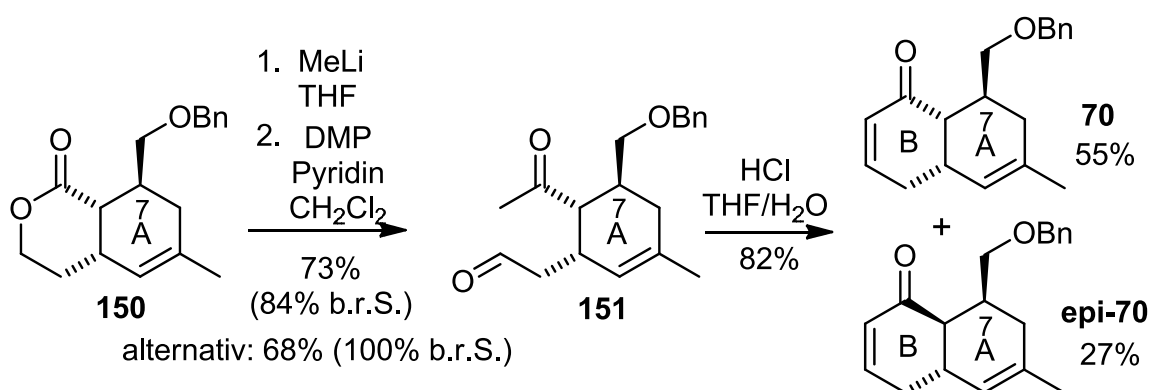
Mit dem von Corey entwickelten CBS-Katalysator **35**^[68-69] war es anschließend möglich, die *Diels-Alder*-Reaktion von Esterdienophil **149** erfolgreich durchzuführen (siehe Schema 55). Mit 1.1 Äquivalenten Katalysator wurden bei Raumtemperatur eine Ausbeute von 60% und ein Enantiomerenüberschuss von 82% erzielt, durch

Steigerung der Katalysatoräquivalente auf 2.2 wurde die Ausbeute auf 72% gesteigert. Wurden nur 0.8 Äquivalente CBS-Katalysator verwendet, findet die [4+2]-Cycloaddition erst bei 60 °C statt und die Ausbeute beträgt nur 30%.



Schema 55: Enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion mit Esterdienophil **149** und CBS-Katalysator **35**.

Durch Reaktion von Lacton **150** mit Methyllithium und anschließender Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan konnte Aldehyd **151** erhalten werden. Eine Aldolkondensation (**151**→**70**+**epi-70**) lieferte den für die Synthese benötigten chiralen AB-Ring-Baustein der Chinocycline als chromatographisch nicht trennbares Diastereomergemisch (2:1) in sehr guten Ausbeuten (siehe Schema 56). Da das Stereozentrum neben dem Keton auf späterer Stufe aromatisiert wird, können beide Diastereomere zur Synthese der Chinocycline eingesetzt werden.



Schema 56: Synthese des AB-Ring-Bausteins **70** ausgehend von Lacton **150**.

In Abbildung 4 sind zwei HPLC-Chromatogramme mit einer chiralen Säule (Chiralcel-OJ) des Diastereomergemisches **70** und **epi-70** gezeigt. Das linke

Chromatogramm zeigt das Racemat. Die beiden kleineren Signale mit der Retentionszeit von 49 und 54 Minuten entsprechen dem Racemat von Diastereomer (\pm)**epi-70**, die beiden großen Signale mit der Retentionszeit von 59 und 84 Minuten entsprechen dem Racemat von Diastereomer (\pm)**70**. Das rechte Chromatogramm zeigt den AB-Ring-Baustein, der durch Verwendung des CBS-Katalysators **35** erhalten werden konnte. Die beiden Signale mit einer Retentionszeit von 45 und 50 Minuten entsprechen wieder Diastereomer **epi-70**, die beiden Signale 59 und 88 Minuten entsprechen Diastereomer **70**. Durch Integration der Signale wurde für den Enantiomerenüberschuß ein Wert von 82% bestimmt.

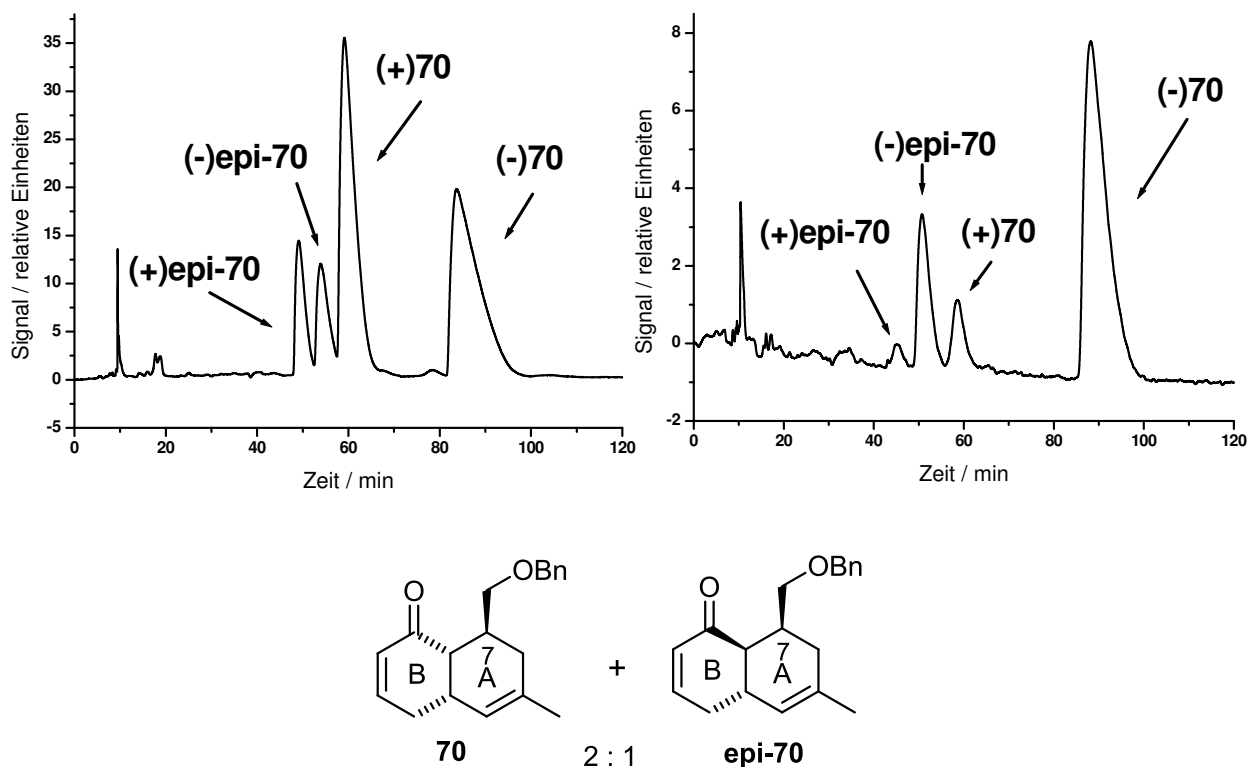
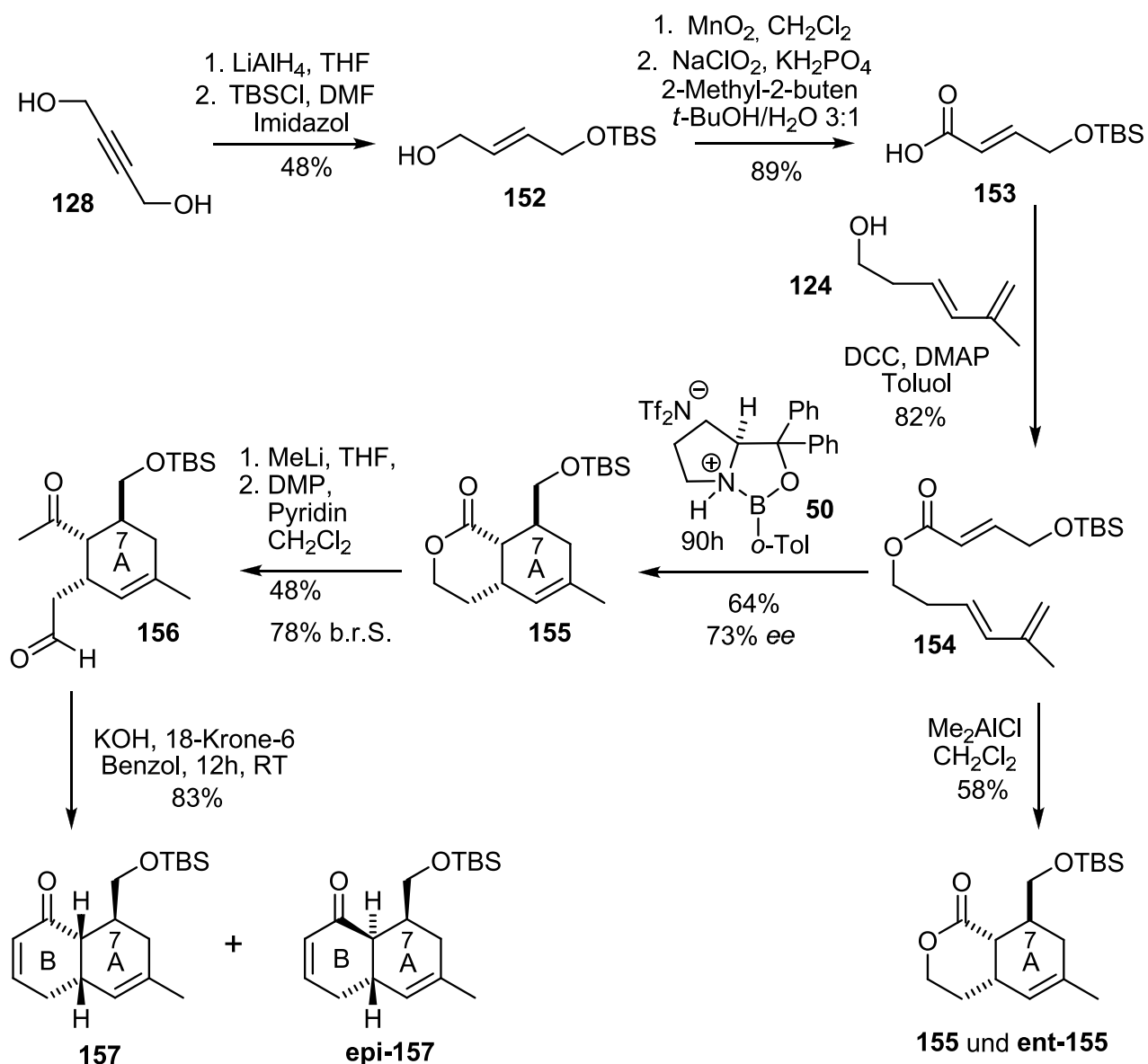


Abbildung 4: HPLC-Chromatogramme von AB-Ring-Baustein (**70** und **epi-70**) mit chiraler Säule (*Chiralcel-OJ*, Firma *Daicel*), links Racemat, rechts mit CBS-Katalysator **35** hergestellter AB-Ring-Baustein.

Da die Entfernung der Benzylschutzgruppe am AB-Ring-Baustein in Gegenwart einer benzylich aktivierten Doppelbindung auf einer späteren Stufe Probleme bereitete (**73**→**74** – siehe Kapitel 4.2),^[57, 80] musste der Benzylether durch einen TBS-Ether

ersetzt werden. Hierdurch ergab sich die in Abbildung 5 gezeigte veränderte Synthesesequenz, die an die bereits beschriebene Synthese von **70** angelehnt ist. Die Aldolkondensation (**156**→**157**+**epi-157**) musste hierbei an die TBS-Schutzgruppe angepasst werden, da bei einer Aldolkondensation mit HCl der Silylether gespalten wurde. Mit Kaliumhydroxid und 18-Krone-6 in Benzol war es möglich, die Aldolkondensation^[83] ohne Entfernung des Silylethers durchzuführen, und der TBS-veretherte AB-Ring-Baustein (**157** und **epi-157**) wurde erhalten.



Schema 57: Synthese der AB-Ringbausteine **157** und **epi-157** mit TBS-Ether als Schutzgruppe. Synthese von **153** nach [81-82].

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **155** war über chirale HPLC-MS (Säule: *Chiralpack IB*, Firma *Daicel*) möglich. Abbildung 5 zeigt oben das HPLC-MS-Chromatogramm des Racemats **155/ent-155**. Für die Chromatogramme wurde von oben nach unten ein Massenspektrometer, ein hochauflösendes Massenspektrometer ($m/z = 311.2037$; entspricht Molekül+H) und ein UV/Vis-Spektrometer als Detektor verwendet. Enantiomer **ent-155** besitzt eine Retentionszeit von 13.4 Minuten, Enantiomer **155** eine Retentionszeit von 14.4 Minuten. Die Extinktions- und Ionisierungskoeffizienten von **155** und **ent-155** sollten nach der Theorie jeweils gleich sein. Da die Signale basisliniengetrennt sind, sollten die Integrale von **155** und **ent-155** dementsprechend sowohl im UV/Vis- als auch im hochaufgelösten Massenspektrum ein Verhältnis von 1:1 aufweisen. Dies ist nur für das UV/Vis-Spektrum der Fall, im hochaufgelösten Massenspektrum sind die Integralverhältnisse entgegen den Erwartungen 3:5. Die Integralverhältnisse im hochaufgelösten Massenspektrum können nur über einen Mess- oder Gerätefehler erklärt werden. Eine Signalüberlagerung mit einer Verunreinigung ist aufgrund des hochaufgelösten Massensignals unwahrscheinlich. Das HPLC-MS-Chromatogramm des mit Katalysator **35** erhaltenen Diels-Alder-Produkts **155** ist in Abbildung 5 unten dargestellt. Auch hier wurden von oben nach unten ein Massenspektrometer, ein hochauflösendes Massenspektrometer und ein UV/Vis-Spektrometer als Detektor verwendet. Enantiomer **ent-155** besitzt eine Retentionszeit von 13.9 Minuten, Enantiomer **155** eine Retentionszeit von 15.0 Minuten. Die Integrale von **155** zu **ent-155** sollten im UV/Vis- und im hochaufgelösten Massenspektrum das gleiche Verhältnis aufweisen. Dies ist nicht der Fall, das Integral von **ent-155** ist im Verhältnis zu **155** im hochaufgelösten Massenspektrum sehr viel größer als im UV/Vis-Spektrum. Da das hochaufgelöste Massenspektrum für das Racemat keine sinnvollen Integralverhältnisse (3:5 anstatt 1:1) aufgewiesen hatte, wird der Enantiomerenüberschuß anhand der UV/Vis-Integrale berechnet. Hieraus ergibt sich ein *ee* von 73%, dies entspricht etwa dem *ee*, der mit Benzyl als Schutzgruppe (82%) erhalten wurde (siehe Schema 57/55).

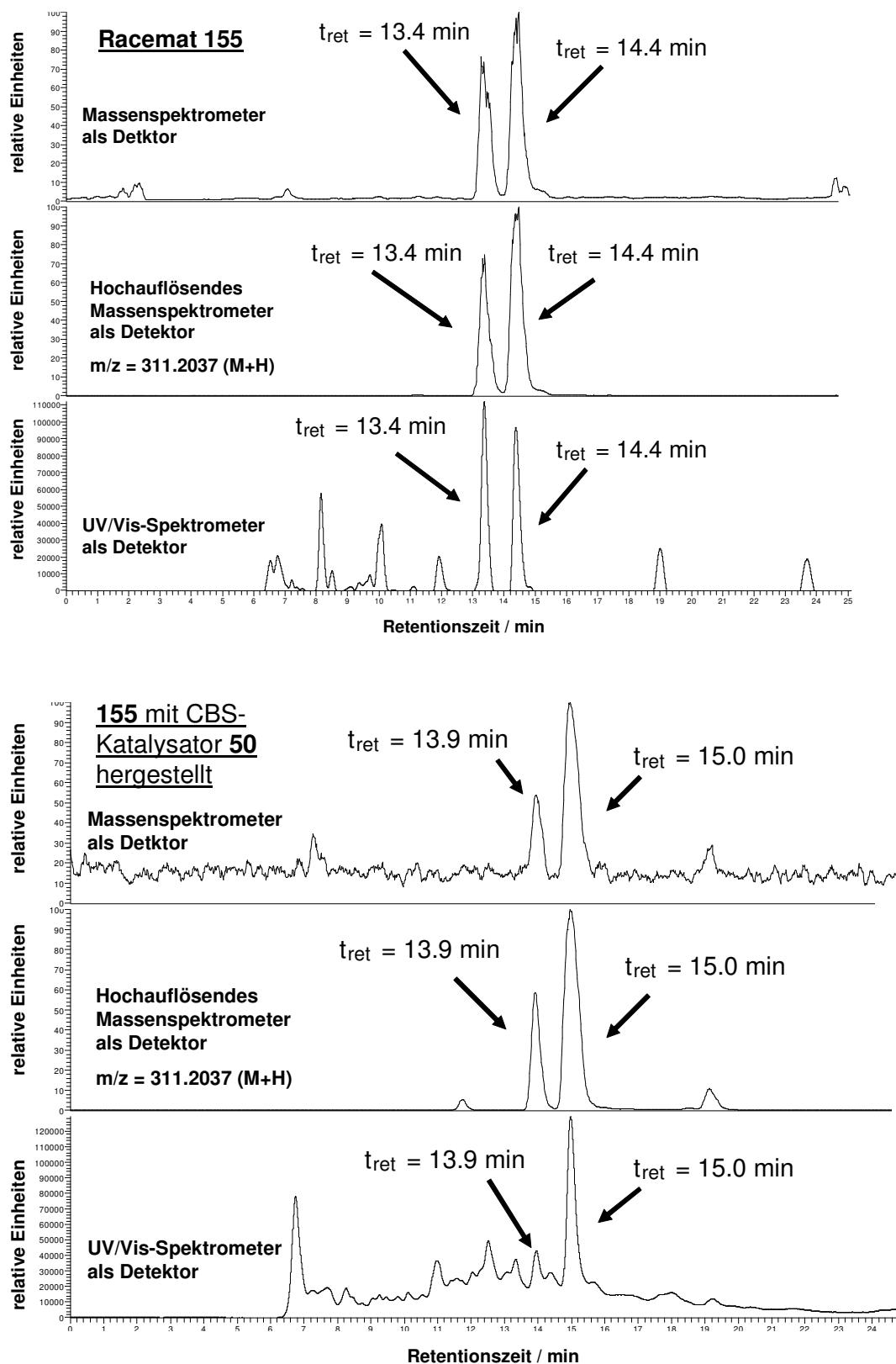
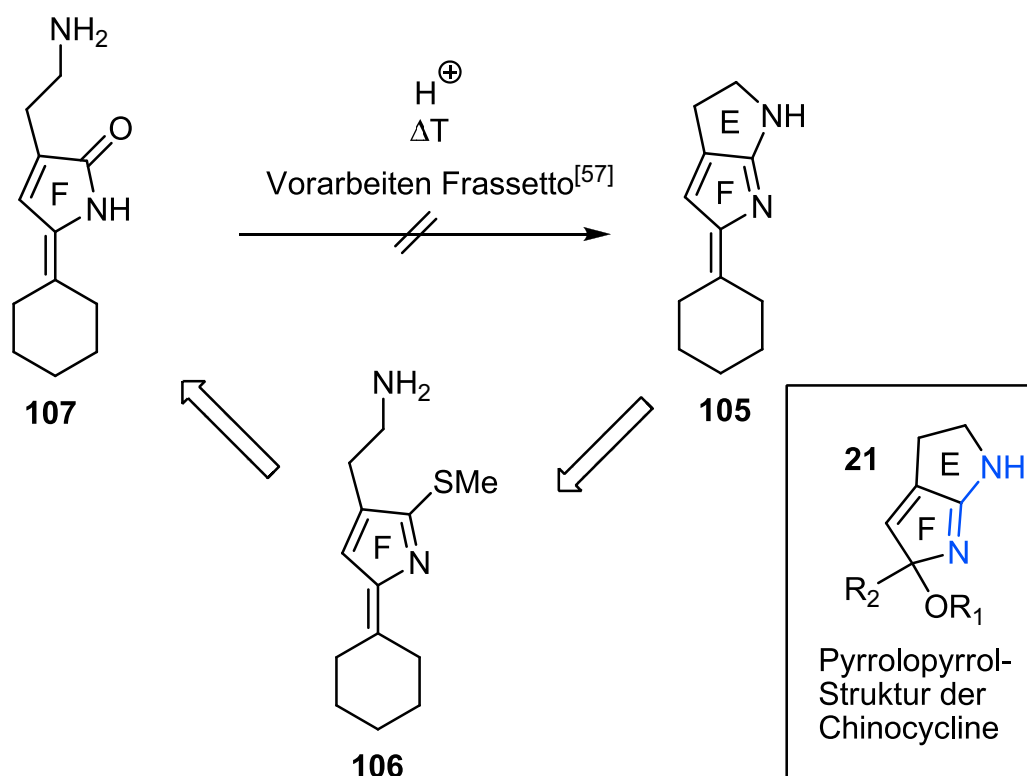


Abbildung 5: HPLC-Chromatogramme von *Diels-Alder*-Produkt **155** mit chiraler Säule (Chiralcel-IB), oben Racemat, unten mit CBS-Katalysator **35** hergestelltes *Diels-Alder*-Produkt. Beide Chromatogramme zeigen Massenspektrum, hochaufgelöstes Massenspektrum ($m/z = 311$; Molekül+H) und UV-Vis-Spektrum.

7 Synthese der Pyrrolopyrrol-Substruktur

7.1 Syntheseplanung der Pyrrolopyrrol-Substruktur mit Testsystem 1

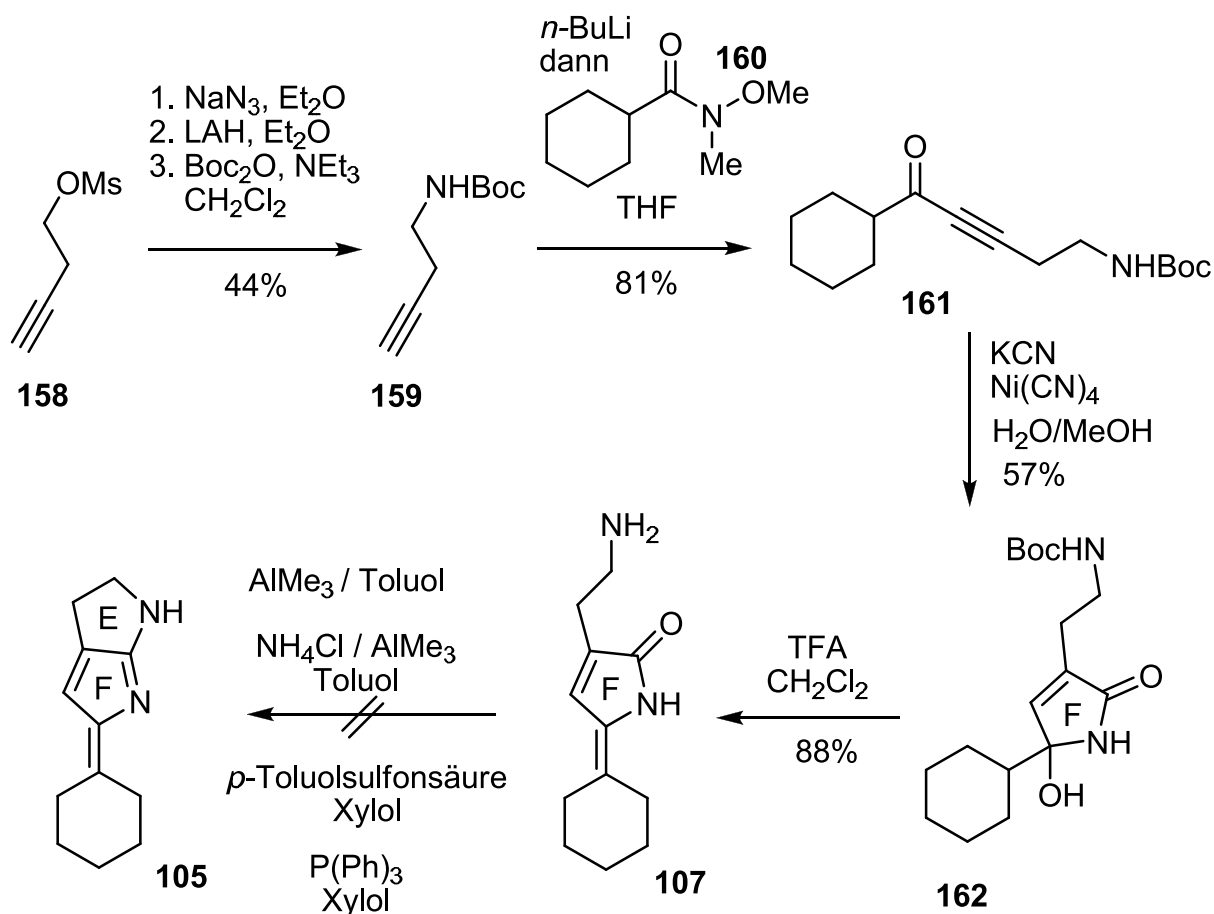
Zu Beginn dieser Promotion existierte kein Zugang zur einzigartigen Pyrrolopyrrolstruktur der Chinocycline (**21**). *Frassetto* hatte ausgehend von Lactam **107** einige erfolglose Cyclisierungsversuche unternommen (siehe Schema 58), um das EF-Ring-Strukturmotiv **105** der Chinocycline aufzubauen.^[57] In der Literatur werden Amidinstrukturen häufig aus Iminoethern, Thioamiden, Thioiminoethern oder Nitrilen aufgebaut, nur selten ist ein Zugang direkt aus einem deutlich unreaktiveren Amid oder Lactam möglich (siehe Kapitel 2). Aus diesem Grund sollte Lactam **107** zusätzlich aktiviert werden (beispielsweise als Thioiminoether **106**) und eine Cyclisierung zum Aufbau des EF-Rings **105** untersucht werden.



Schema 58: Cyclisierungsversuche von *Frassetto*^[57] direkt aus Lactam (**107**→**105**) und mögliche Aktivierung von **107** zu Thioiminoether **106**.

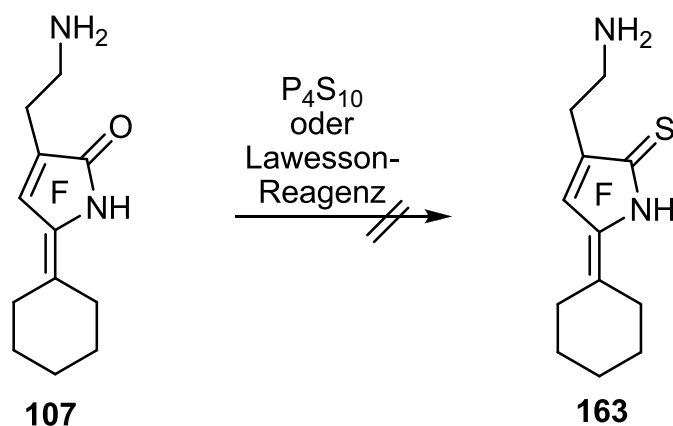
7.2 Synthesedurchführung mit Testsystem 1

Die Synthese des Lactams **107** erfolgte nach einer Synthesevorschrift von *Frassetto* (siehe Schema 59).^[57] Über eine nucleophile Substitution wurde ausgehend von Alkin **158** ein Azid eingeführt, welches mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin reduziert und mit Boc-Anhydrid zum Carbamat umgesetzt werden konnte (**158**→**159**). Nach Deprotonierung des Alkins mit *n*-Butyllithium und nucleophilem Angriff am Weinrebamid **160** konnte Keton **161** erhalten werden. Über eine in der Literatur^[64] beschriebene Nickel(0)-katalysierte Cyanierung (1,4-Addition an das Alkin) konnte nach partieller Hydrolyse des Nitrils das Lactam **162** erhalten werden (vergleiche Schema 63). Nach Eliminierung des Alkohols am *N/O*-Hemiketal und Entfernung der Carbamatgruppe am Amin (**162**→**107**) wurden zusätzlich zu den bereits von *Frassetto*^[57] getesteten Cyclisierungsbedingungen weitere Bedingungen zur Kondensation des Amins auf das Lactam getestet, allerdings ohne Erfolg.



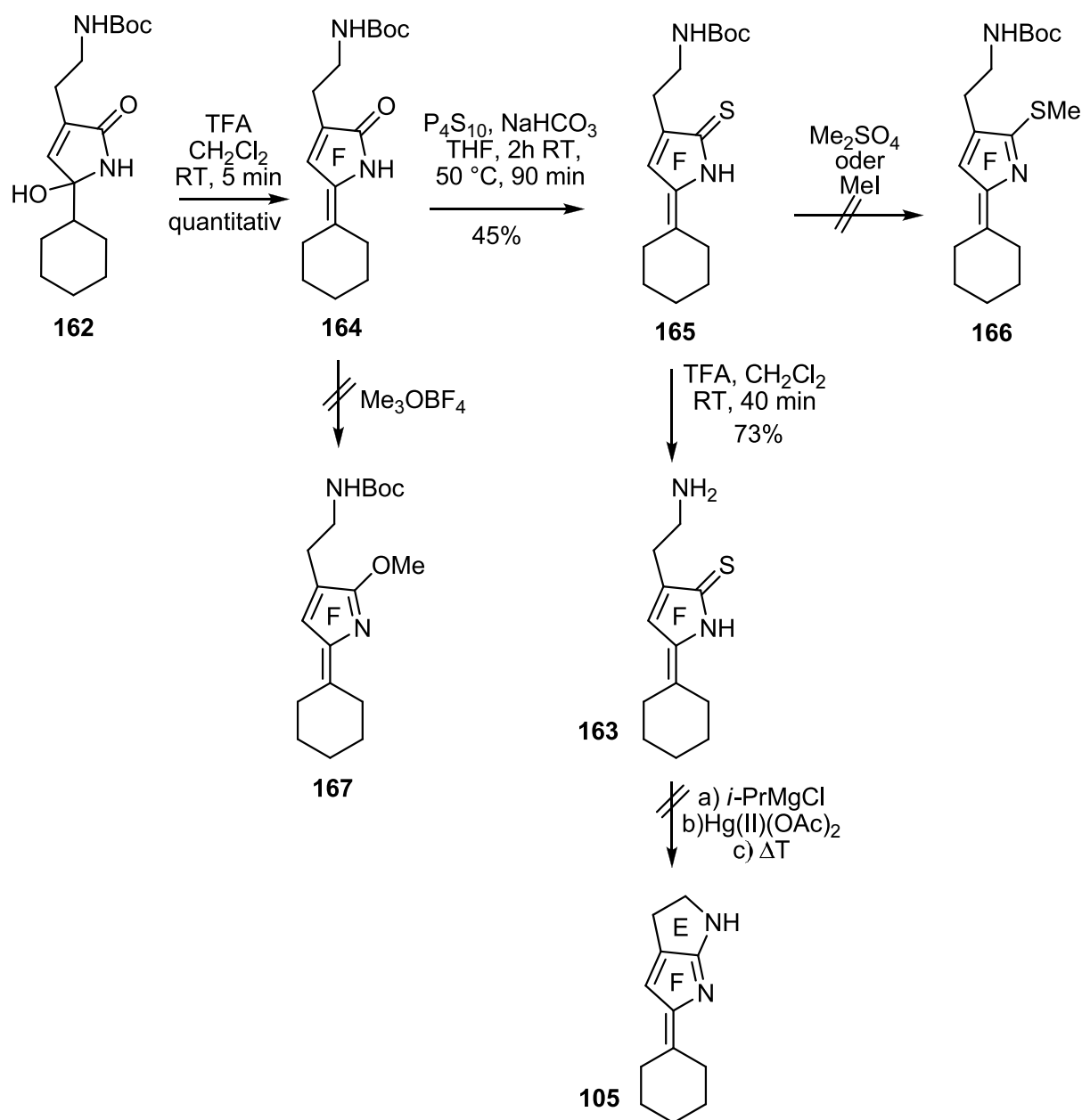
Schema 59: Synthese von Lactam **107**^[57] und Cyclisierungsversuche zu **105**.

Da das Lactam für die Cyclisierung nicht reaktiv genug war, wurde versucht, das Lactam in ein reaktiveres Thiolactam umzuwandeln. Eine direkte Umsetzung des Lactams **107** zu Thiolactam **163** mit *Lawesson*-Reagenz oder P_4S_{10} in Gegenwart des freien Amins zeigte jedoch keinen Erfolg (siehe Schema 60).



Schema 60: Versuchte Umsetzung des Lactams **107** zu Thiolactam **163** in Gegenwart des freien Amins.

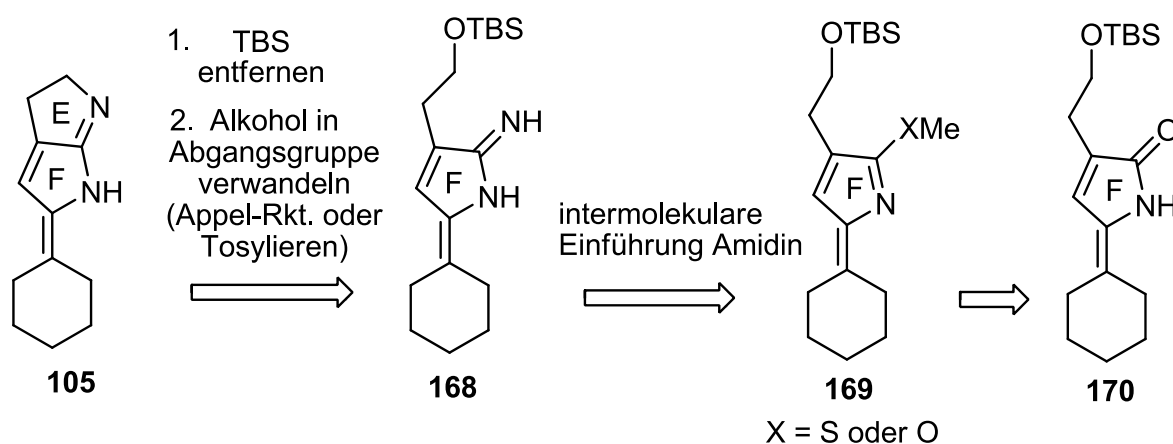
Aus diesem Grund wurde ausgehend von **162** der Alkohol am *N,O*-Hemiketal unter milden Bedingungen eliminiert, so dass die Carbamatgruppe nicht entschützt wurde (siehe Schema 61, **162**→**164**). Mit P_4S_{10} war es anschließend möglich, das Lactam zu Thiolactam **165** zu aktivieren. Eine Entfernung des Carbamats mit Trifluoressigsäure lieferte das freie Amin in guter Ausbeute (**165**→**163**). Ausgehend von Thiolactam **163** wurden zahlreiche Cyclisierungsversuche zum Aufbau des EF-Ringsystems unternommen, bei keiner der gewählten Bedingungen (Quecksilber(II)-Salze, Base, Erhitzen der Verbindung) war es jedoch möglich, das erwünschte Produkt **105** zu erhalten. Als Reaktionsprodukt wurde in allen Fällen vermutlich ein Polymer erhalten, weil sich ein in diversen Lösungsmitteln unlöslicher Niederschlag bildete.



Schema 61: Synthese von Thiolactam **163** und Cyclisierungsversuche zum Aufbau der Pyrrolopyrrolstruktur **105**.

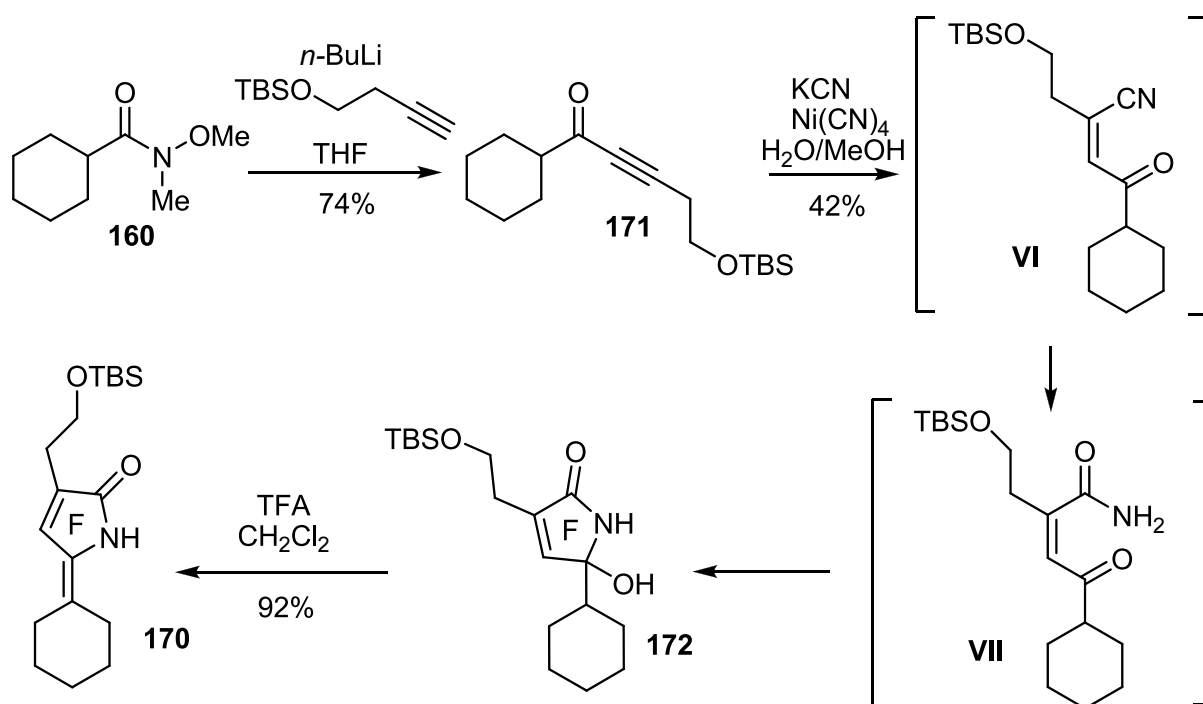
Eine weitere Aktivierung des Thiolactams zum Thioiminoether (**165**→**166**) oder eine Aktivierung des Amids zum Iminoether (**164**→**167**) waren nicht erfolgreich, weil das Carbamat-geschützte Amin Nebenreaktionen verursachte. Aus diesem Grund wurde eine neue Synthesestrategie entwickelt (siehe Schema 62). Das Carbamat-geschützte Amin **164** sollte durch den Silylether **170** ersetzt und die Amidfunktion in einer intermolekularen Reaktion (**169**→**168**) eingeführt werden. Nach Entfernung der TBS-

Gruppe sollte über eine *Appel*-Reaktion gefolgt von einer nucleophilen Substitution die Pyrrolopyrrol-Struktur (EF-Ring) zugänglich sein (168→105).



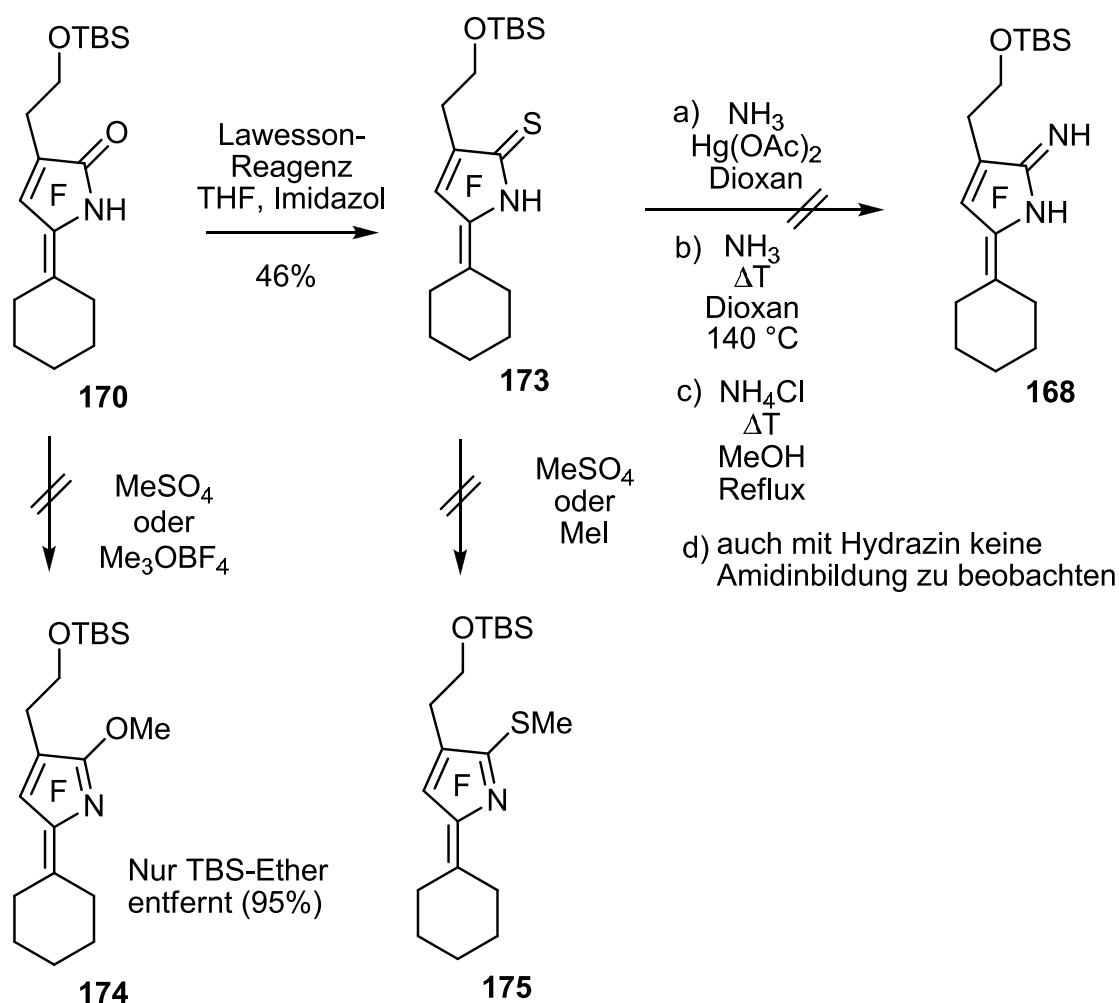
Schema 62: Retrosynthese der Pyrrolopyrrolstruktur **105** mit Aufbau des Amidins (169→168) über eine intermolekulare Reaktion.

Die Synthese von Lactam **170** konnte analog zur Synthese des Carbamat-geschützten Amins **164** durchgeführt werden (siehe Schema 63). Die Ausbeuten lagen hierbei in der gleichen Größenordnung. Das in Schema 63 als Zwischenprodukt gezeigte Nitril **VI** oder auch das durch Hydrolyse des Nitrils entstandene Amid **VII** konnten nicht als Zwischenprodukte isoliert werden.



Schema 63: Synthese des Lactams **170**.

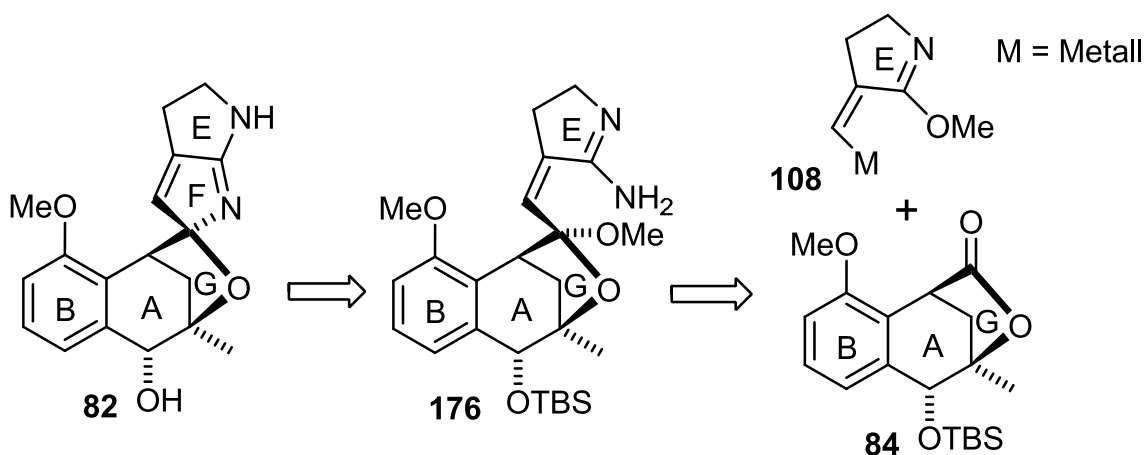
Analog zum Carbamat-geschützten Amin **164** war es auch möglich, Lactam **170** zum Thiolactam **173** umzusetzen (siehe Schema 64). Eine Umsetzung von **170** zum Iminoether **174** mit *Meerwein*-Salz führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt, sondern lediglich zu einer Entfernung des TBS-Ethers. Auch eine weitere Aktivierung des Thioamids zum Thioiminoether mit Dimethylsulfat oder Methyljodid war nicht erfolgreich (**173**→**175**). Aus diesem Grund wurde versucht, ausgehend von Thioamid **173** in einer intermolekularen Reaktion mit Ammoniak eine Amidinfunktion einzuführen (siehe Schema 64, **173**→**168**). Hierfür wurden zahlreiche Bedingungen getestet, aber selbst mit dem im Vergleich zum Ammoniak deutlich nucleophileren Hydrazin gelang es nicht, ein Amidin aufzubauen. Sämtliche Versuche in dieser Richtung wurden daraufhin eingestellt.



Schema 64: Versuche Amidin **168** über eine intermolekulare Reaktion aufzubauen.

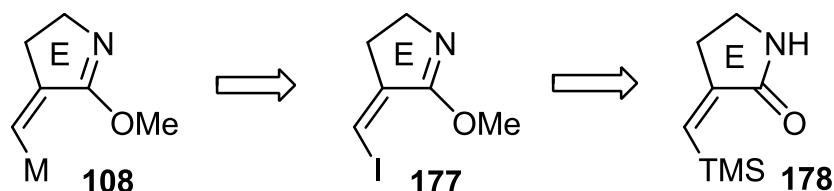
7.3 Syntheseplanung der Pyrrolopyrrol-Substruktur mit Testsystem 2

Beim Versuch, den E-Ring als letzten gerüstbildenden Schritt zu schließen (Kapitel 7.2), wurden keine befriedigenden Ergebnisse erhalten. Aufbauend auf diesen Ergebnissen erschien es sinnvoll, den E-Ring in geschlossener Form einzuführen und den F-Ring als letzten gerüstbildenden Schritt zu schließen (siehe Schema 65). Um eine Einführung der Amidinfunktion unter möglichst milden Bedingungen zu gewährleisten, sollte der geschlossene E-Ring außerdem als Iminoether (**108**), und nicht als Lactam, eingeführt werden. Diese Überlegungen führten zu der in Schema 65 gezeigten retrosynthetischen Analyse. Die Pyrrolopyrrol-Substruktur **82** sollte ausgehend von Iminoether **176** zugänglich sein, dieser sollte aus dem Lacton **84** und dem Synthone **108** aufgebaut werden.



Schema 65: Retrosynthetische Analyse zum Aufbau der Pyrrolopyrrol-Substruktur **82** mit Ringschluss des F-Rings als letztem gerüstbildenden Schritt.

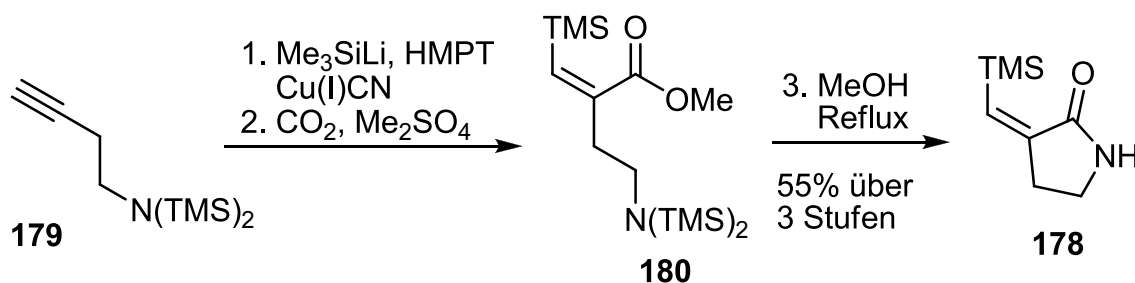
Die Synthese des Synthons **108** sollte ausgehend von Lactam **178** erfolgen (siehe Schema 66). Durch einen Austausch der Trimethylsilylgruppe durch Iod unter Retention der Doppelbindungsgeometrie und anschließender Aktivierung mit *Meerwein*-Salz sollte Iodalken **177** aufgebaut werden. Über einen Halogen-Metallaustausch sollte anschließend das Synthon **108** aus **177** zugänglich sein.



Schema 66: Retrosynthetische Analyse des Synthons **108**.

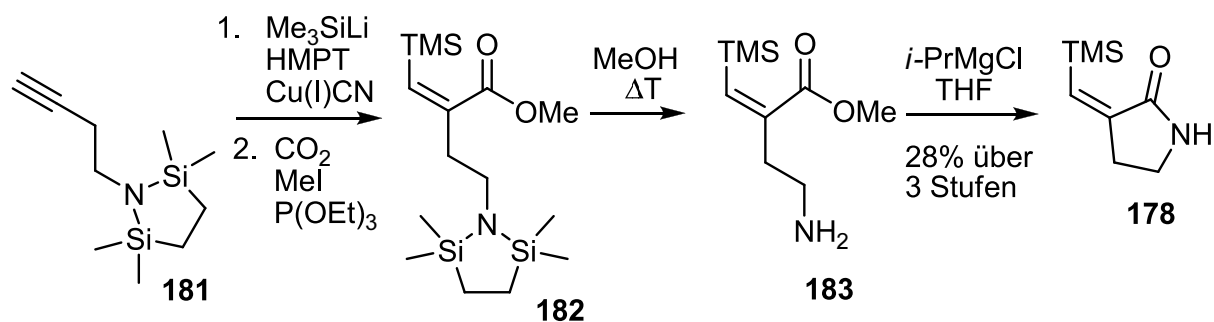
7.4 Synthesedurchführung mit Testsystem 2

Die Synthese von Lactam **178** wurde bereits von *Taddei et al.* beschrieben (siehe Schema 67).^[84] Durch Addition von Trimethylsilyllithium an das Alkin **179**, Transmetallierung auf Kupfer und Umsetzung des Cuprats mit Kohlenstoffdioxid wird das Carboxylat erhalten, welches mit Dimethylsulfat zum Methylester **180** umgewandelt wird. In Methanol kann die Silylgruppe am Amin entfernt und ein Ringschluss zum Lactam durchgeführt werden (**180**→**178**).



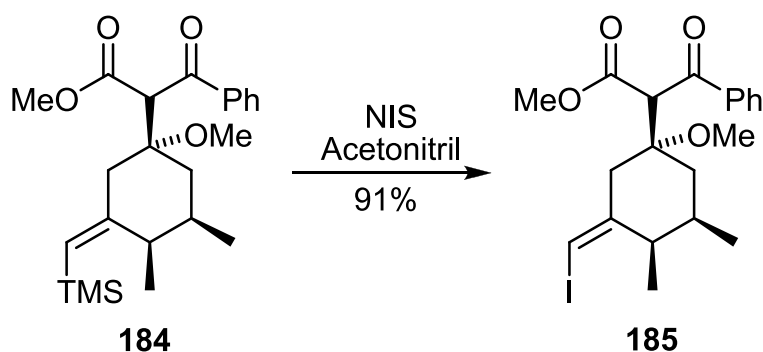
Schema 67: Synthese des Lactams **178** nach *Taddei et al.*^[84]

Beim Versuch, die Ergebnisse von *Taddei et al.*^[84] zu reproduzieren, wurde nicht das Lactam, sondern das freie Amin **183** mit 16% Ausbeute erhalten (siehe Schema 68). Dieses ließ sich mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid zum Lactam umsetzen (**183**→**178**), ausgehend von Alkin **181** konnte das entsprechende Lactam **178** jedoch selbst nach Syntheseoptimierung (Ersetzen von Dimethylsulfat durch Methyljodid) lediglich in 28% Gesamtausbeute erhalten werden.



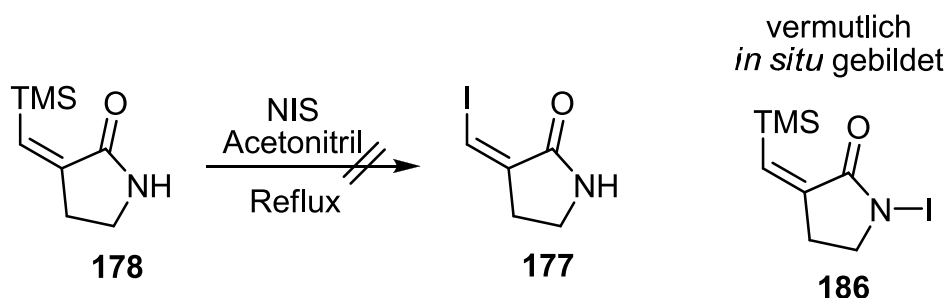
Schema 68: Synthese des Lactams **178**.

Durch Addition von I^+ an die Doppelbindung sollte die Trimethylsilylgruppe unter Retention der Doppelbindungsgeometrie zum Iodalken umgesetzt werden (siehe Schema 70). Für diesen TMS-Iod-Austausch gibt es zahlreiche Literaturbeispiele^[85-87]. Schema 69 zeigt einen von *Trost* publizierten TMS-Iod-Austausch (**184**→**185**).^[85]



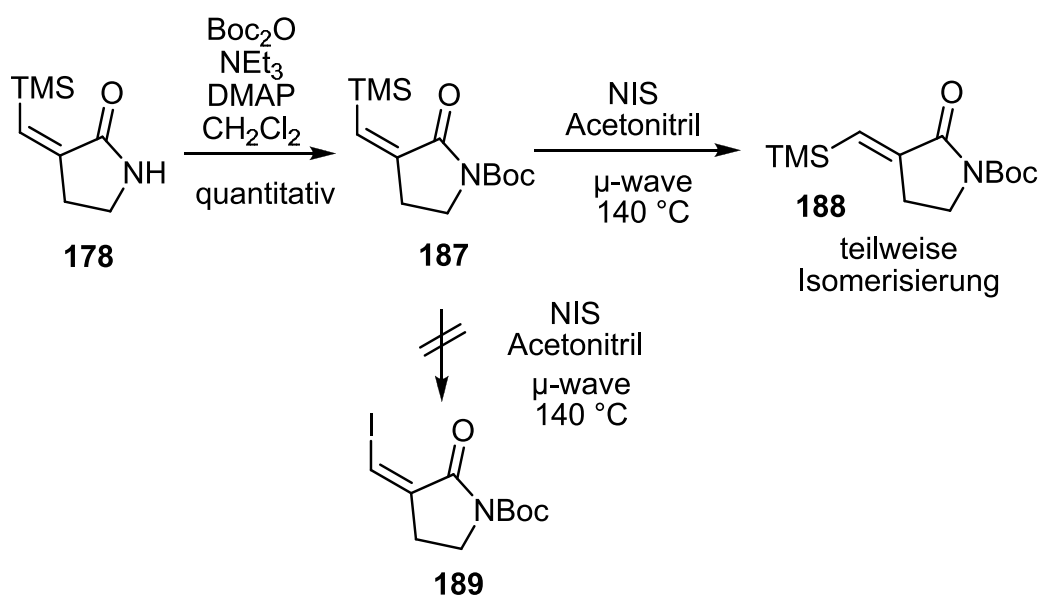
Schema 69: Literaturbeispiel für TMS-Iod-Austausch unter Retention.^[85]

Im Falle des Lactams **178** war es leider nicht möglich, das erwünschte Iodalken **177** unter den in Schema 70 gezeigten Bedingungen zu isolieren. In der DC-Kontrolle konnte jeweils die vollständige Umsetzung des Edukts und die Entstehung einer neuen, unpolareren Substanz beobachtet werden. Nach der wässrigen Aufarbeitung mit Natriumthiosulfat verschwand dieser Spot aber und es konnte lediglich Edukt reisoliert werden.



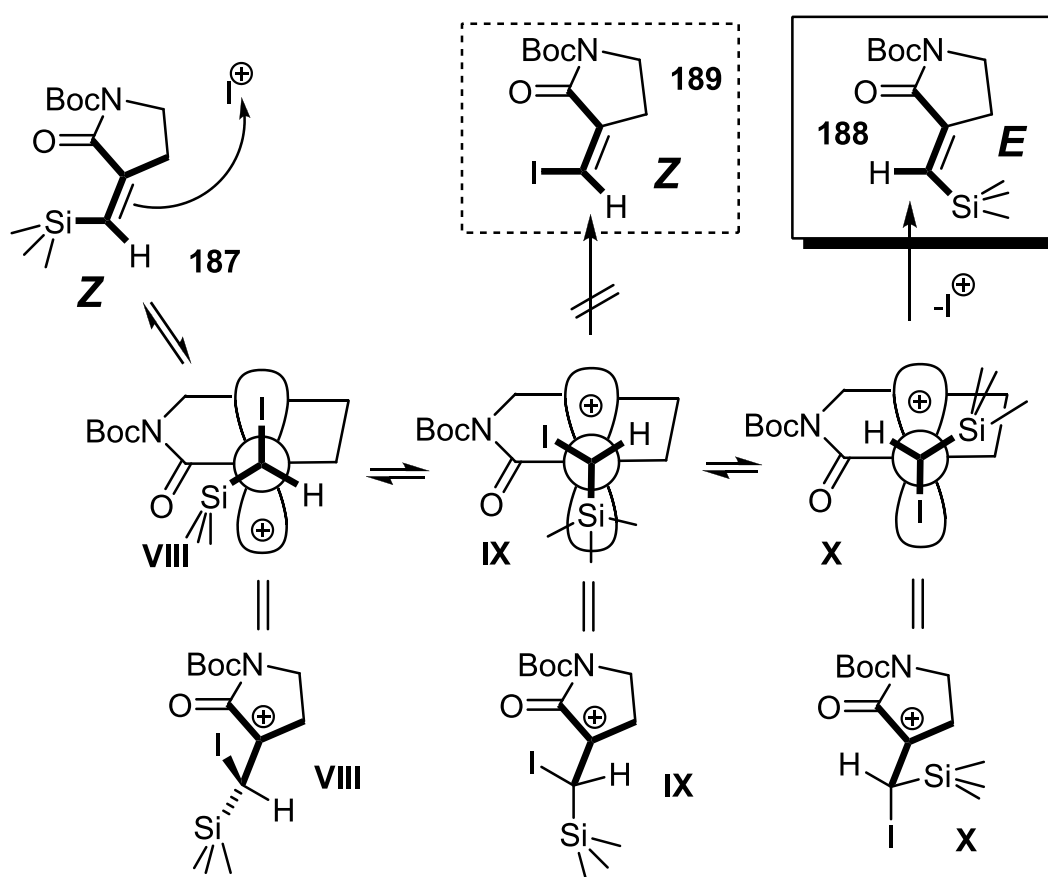
Schema 70: Versuch der Synthese von Iodalken **177** ausgehend von dem freiem Lactam **178**.

Vermutlich wurde das Proton des Lactams **178** durch Iod ersetzt und *in situ* Verbindung **186** gebildet. Durch wässrige Aufarbeitung mit Natriumthiosulfat wurde die Iod-Stickstoff-Bindung in **186** wieder zur Wasserstoff-Stickstoff-Bindung und das Edukt **178** konnte reisoliert werden. Um die beschriebene Reaktion zu unterdrücken, wurde das Lactam **178** mit Boc-Anhydrid zum Carbamat **187** umgesetzt (siehe Schema 71). Beim Versuch, mit *N*-Iodsuccinimid den beschriebenen TMS-Iod-Austausch am Carbamat-geschütztem Lactam **187** durchzuführen, wurde nicht das gewünschte Reaktionsprodukt **189** erhalten. Stattdessen wurde eine teilweise Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet (**187**→**188**).



Schema 71: Versuch der Synthese von Iodalken **189** ausgehend von dem Carbamat-geschütztem Lactam **187**.

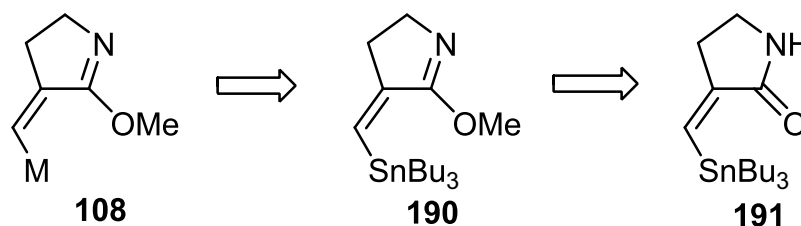
Dies lässt darauf schließen, dass I^+ zwar wie in Schema 72 gezeigt an die Doppelbindung addiert ($187 \rightarrow VIII$), es anschließend aber nicht zur gewünschten Eliminierung von TMS ($VIII \rightarrow IX \rightarrow 189$), sondern zur Eliminierung von I^+ kommt ($VIII \rightarrow IX \rightarrow X \rightarrow 188$). Findet zwischen der beschriebenen Addition/Eliminierung eine Rotation um die Einfachbindung statt ($IX \rightarrow X$), so kann es zur teilweisen Isomerisierung der Doppelbindung kommen ($187 \rightarrow 188$). Die Versuche, Synthon **108** ausgehend von Lactam **187** aufzubauen, wurden daraufhin eingestellt.



Schema 72: Isomerisierung der Doppelbindung in **187** durch reversible Addition von I^+ ($187 \rightarrow 188$).

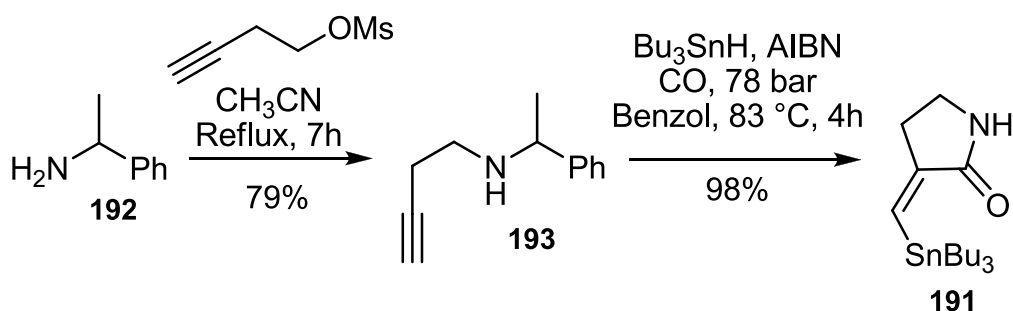
7.4.1 Synthese von Synthon **108** ausgehend von Stannan **191**

Da die in Kapitel 7.2 gezeigte Syntheseroute zu Synthon **108** nicht zum gewünschten Produkt geführt hatte, sollte das Synthon ausgehend von Stannan **191**^[89] über eine Aktivierung mit *Meerwein*-Salz (**191**→**190**) und einen anschließenden Metall-Metall-Austausch (**190**→**108**) dargestellt werden (siehe Schema 73).



Schema 73: Retrosynthetische Analyse von Synthon **108** ausgehend von Lactam **191**^[89].

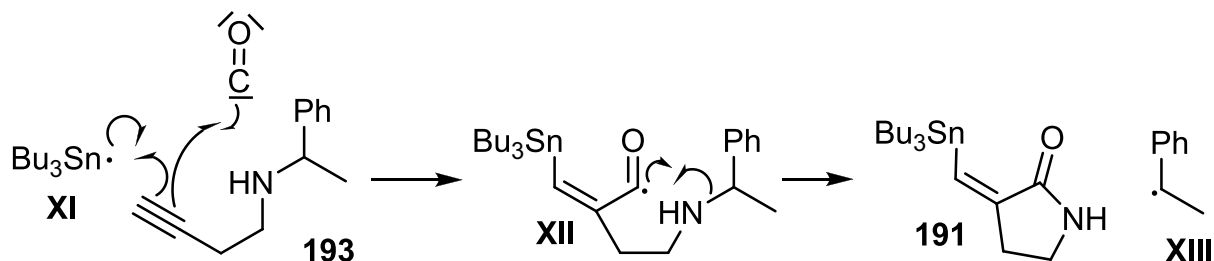
Die Synthese von Lactam **191** wurde bereits von *Ryu* beschrieben.^[88-89] Über eine nucleophile Substitutionsreaktion konnte das sekundäre Amin **193** aufgebaut werden, welches im Autoklaven unter Kohlenstoffmonoxidatmosphäre in einer Radikalreaktion analog zur Synthesevorschrift von *Ryu* zum Lactam **191**^[88] umgesetzt wurde (siehe Schema 74).



Schema 74: Synthese des Stannans **191** nach *Ryu*.^[88]

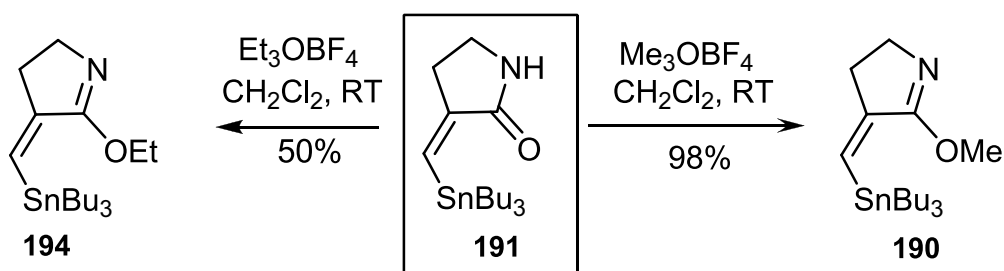
Der Mechanismus zur Bildung des Stannans ist in Schema 75 gezeigt.^[88] Das Tributylzinnradikal **XI** addiert an das Alkin **193**, welches anschließend mit

Kohlenstoffmonoxid reagiert. Durch eine Cyclisierung und gleichzeitige Abspaltung eines stabilisierten Radikals wird das Lactam **191** gebildet (**XII**→**191**+**XIII**).



Schema 75: Mechanismus der radikalischen Lactambildung, adaptiert nach *Ryu*.^[88]

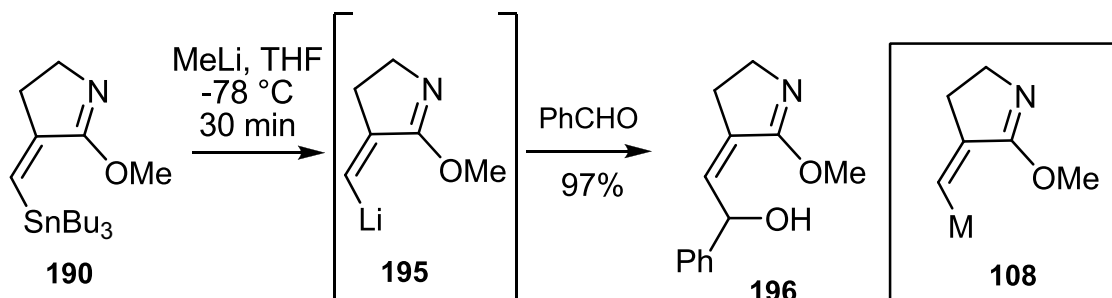
Nach der Vorschrift von *Ryu*^[88] gelang es, Stannan **191** in ausgezeichneten Ausbeuten zu isolieren (siehe Schema 74). Durch Umsetzung von **191** mit Methyl-*Meerwein*-salz konnte Iminoether **190** in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (siehe Schema 76). Dies ist die erste literaturbekannte Aktivierung eines Amids/Lactams zu einem Iminoether (**191**→**190**) in Gegenwart eines Vinylzinnsubstituenten. Mit Ethyl-*Meerwein*-Salz konnte ebenfalls der entsprechende Iminoether **194** synthetisiert werden. Hier waren die beobachteten Ausbeuten jedoch deutlich schlechter und eine säulenchromatographische Aufarbeitung der Verbindung war notwendig.



Schema 76: Synthese der Iminoether **190** und **194**.

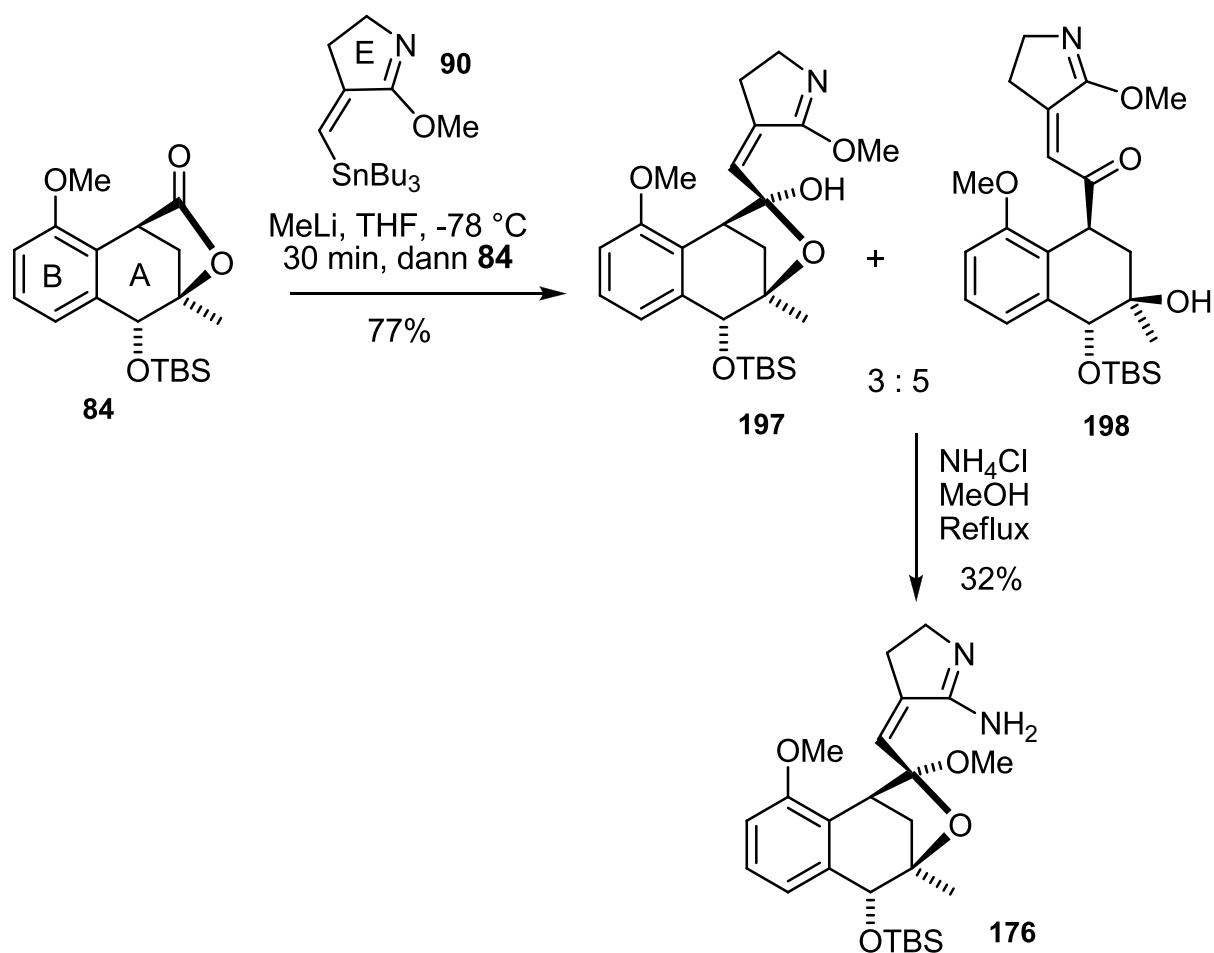
Durch Reaktion von Iminoether **190** mit Methyllithium war es möglich, einen Metall-Metall-Austausch^[90,91] durchzuführen (siehe Schema 77, **190**→**195**) und Lithiumorganyl **195** herzustellen, welches Synthon **108** entspricht. Durch Zugabe von Benzaldehyd zu **195** wurde Alkohol **196** synthetisiert, der in 97% Ausbeute isoliert

werden konnte. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Synthese des Synthons **108** ausgehend von Stannan **191** erfolgreich und in ausgezeichneten Ausbeuten durchgeführt werden konnte.



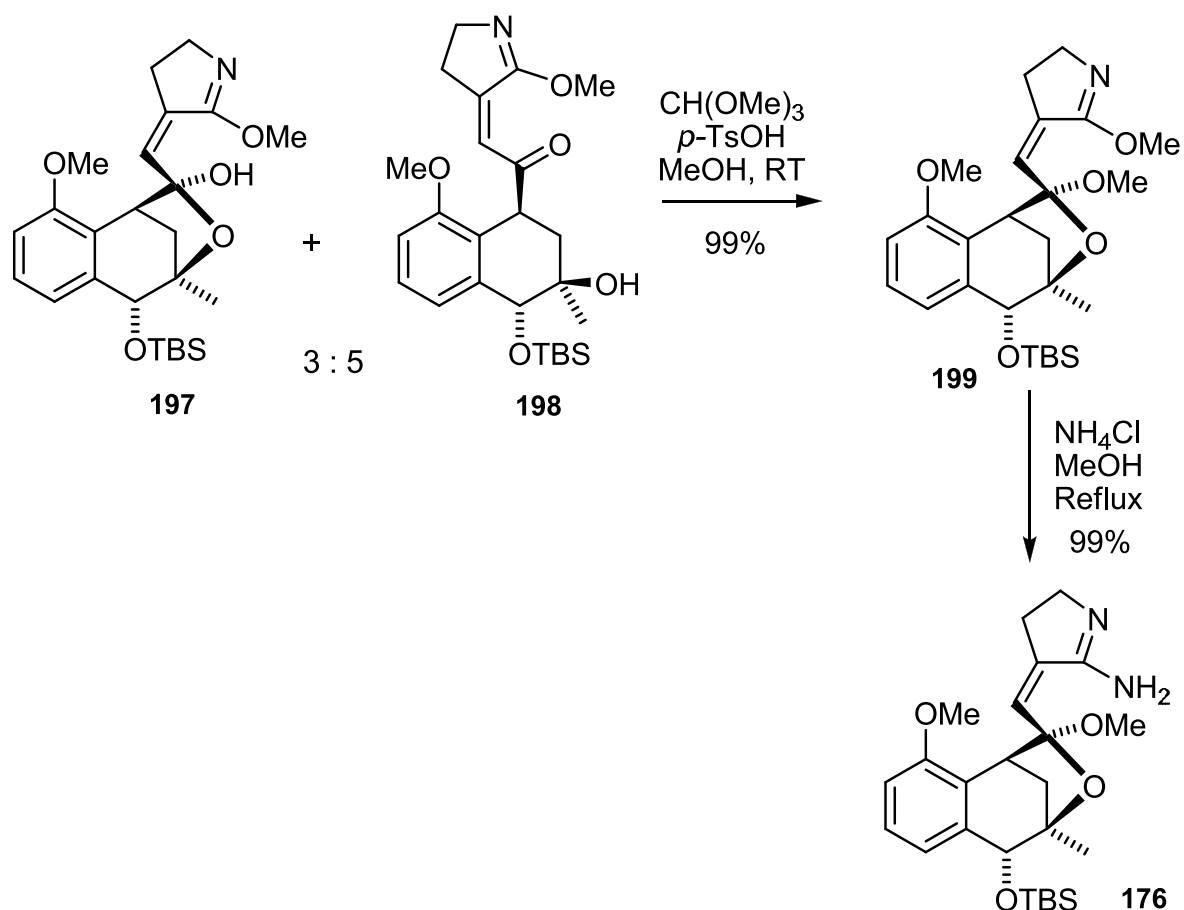
Schema 77: Synthese von Synthon **108/195** und Umsetzung mit Benzaldehyd.

Die Synthese des Lactons **84** wurde von *Cordes* etabliert^[62-63] und wurde bereits in Kapitel 4.3 beschrieben. Nach dieser Vorschrift gelang es, Lacton **84** zu synthetisieren, welches anschließend mit Lithiumorganyl **195** umgesetzt wurde. Hierbei war es möglich, das gewünschte Reaktionsprodukt in 76% Ausbeute als Mischung aus Hemiketal **197** und Keton **198** (3:5; Verhältnis unabhängig von der Menge des verwendeten Lithiumorganyls) zu erhalten (siehe Schema 78, $\mathbf{84+190}\rightarrow\mathbf{197+198}$). Das Stereozentrum neben dem Keton **198** ist hierbei nicht eindeutig geklärt, NOE-Messungen weisen aber auf die in Schema 78 dargestellte Konfiguration hin. Ausgehend von der Keton/Hemiketal-Mischung **197/198** konnte mit Ammoniumchlorid und Methanol bei $65\text{ }^\circ\text{C}$ die zur Synthese der Chinocycline erwünschte Amidinfunktion mit 32% Ausbeute eingeführt werden ($\mathbf{197/198}\rightarrow\mathbf{176}$). Das Hemiketal wurde unter diesen Bedingungen zum gemischten Ketal umgesetzt. Es wurde nur ein einzelnes Diastereomer (**176**) als Produkt erhalten.



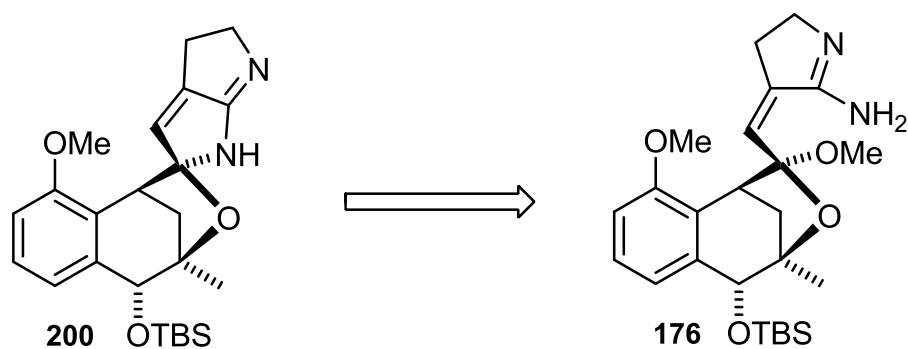
Schema 78: Synthese des Amidins **176** aus Lacton **87**^[62-63] und Iminoether **90**.

Bei der Umwandlung des Hemiketals in das gemischte Ketal (**197/198**→**176**) wird Wasser freigesetzt. Da die Amidin­gruppe sehr wassersensitiv ist, erschien es sinnvoll, die Reaktion zur Bildung des gemischten Ketals bereits in einer vorgelagerten Reaktion durchzuführen, um die Ausbeute bei der Einführung des Amidins zu steigern. Durch Umsetzung der Hemiketal/Keton-Mischung **197/198** mit *ortho*-Ameisensäuretrimethylester und *para*-Toloulsulfonsäure in Methanol konnte das gemischte Ketal **199** mit 99% Ausbeute als einziges Diastereomer erhalten werden (siehe Schema 79). In der anschließenden Reaktion vom Iminoether zum Amidin war es möglich, das gewünschte Reaktionsprodukt in 99% Ausbeute zu isolieren (**199**→**176**). Die zweistufige Reaktionssequenz (**197/198**→**199**→**176**) mit der isolierten Zwischenstufe des gemischten Ketals lieferte also einen erheblichen Vorteil gegenüber der einstufigen Synthesesequenz (**197/198**→**176**).



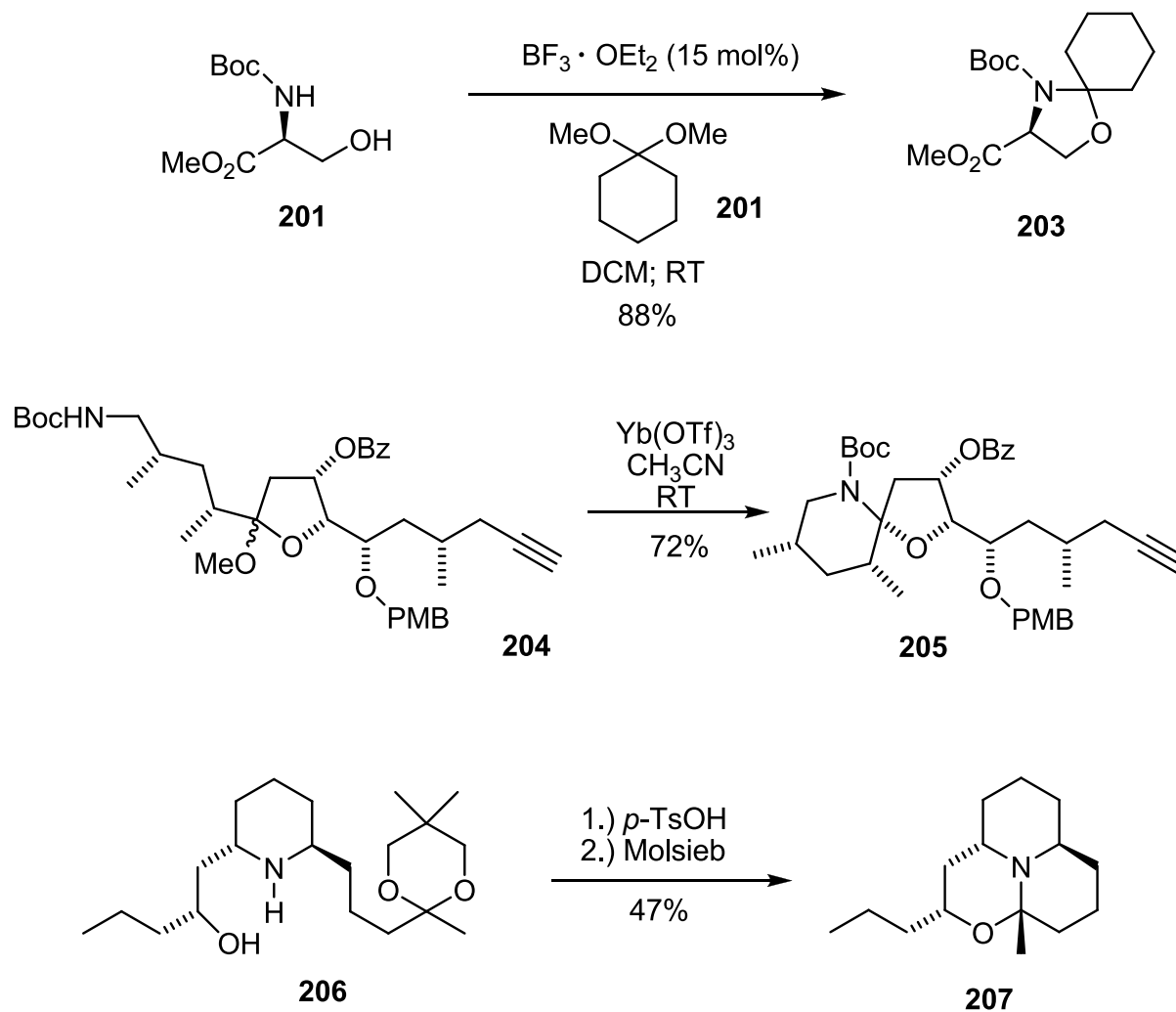
Schema 79: Synthese des Amidins **176** über die Zwischenstufe des gemischten Ketals **199**.

Amidin **176** besitzt mit der Amidinfunktion ein sehr gutes Nucleophil, die Methoxygruppe am gemischten Ketal ist außerdem eine gute Abgangsgruppe. Aus diesem Grund sollte es möglich sein, ausgehend von **176** eine Cyclisierung durchzuführen und die gewünschte Pyrrolopyrrol-Substruktur **200** aufzubauen (siehe Schema 80).



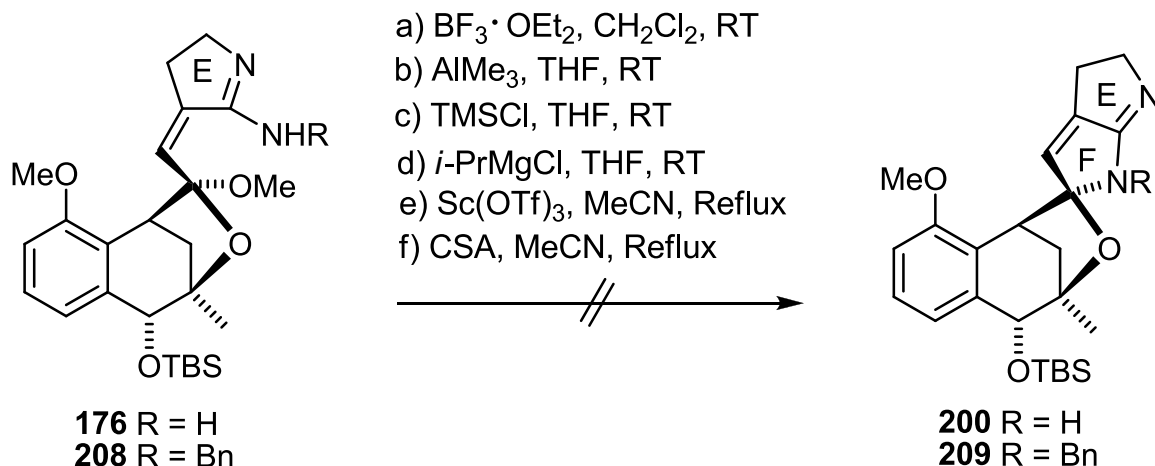
Schema 80: Retrosynthese der Pyrrolopyrrol-Substruktur **200** ausgehend von Amidin **176**.

Drei Literaturbeispiele für den Aufbau eines *N/O*-Ketals ausgehend von einem Ketal sind in Schema 81 dargestellt (**203**^[92], **205**^[93], **207**^[94]).



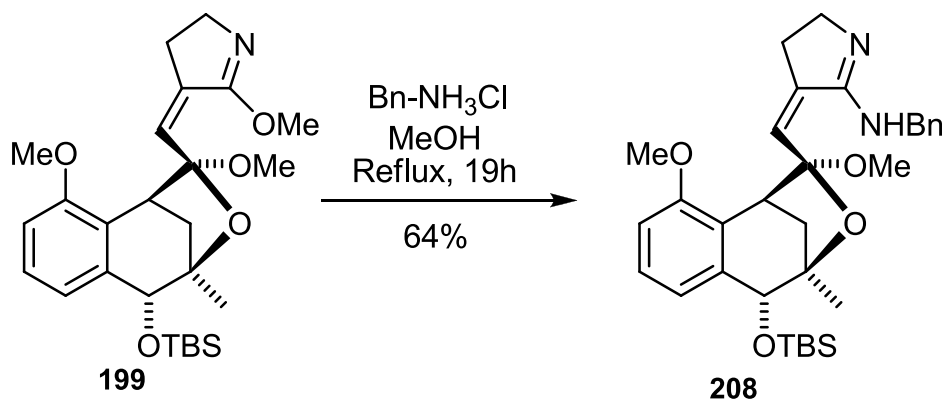
Schema 81: Synthese von *N/O*-Ketalen aus Ketalen in der Literatur.^[92-94]

Für die Cyclisierung von **176** zu **200** wurden zahlreiche Bedingungen getestet (siehe Schema 82). Alle getesteten Bedingungen lieferten leider nicht das erwünschte Reaktionsprodukt, sondern führten zur teilweisen Zersetzung des Edukts.



Schema 82: Versuche, die Pyrrolopyrrol-Zielstruktur **200/209** aufzubauen.

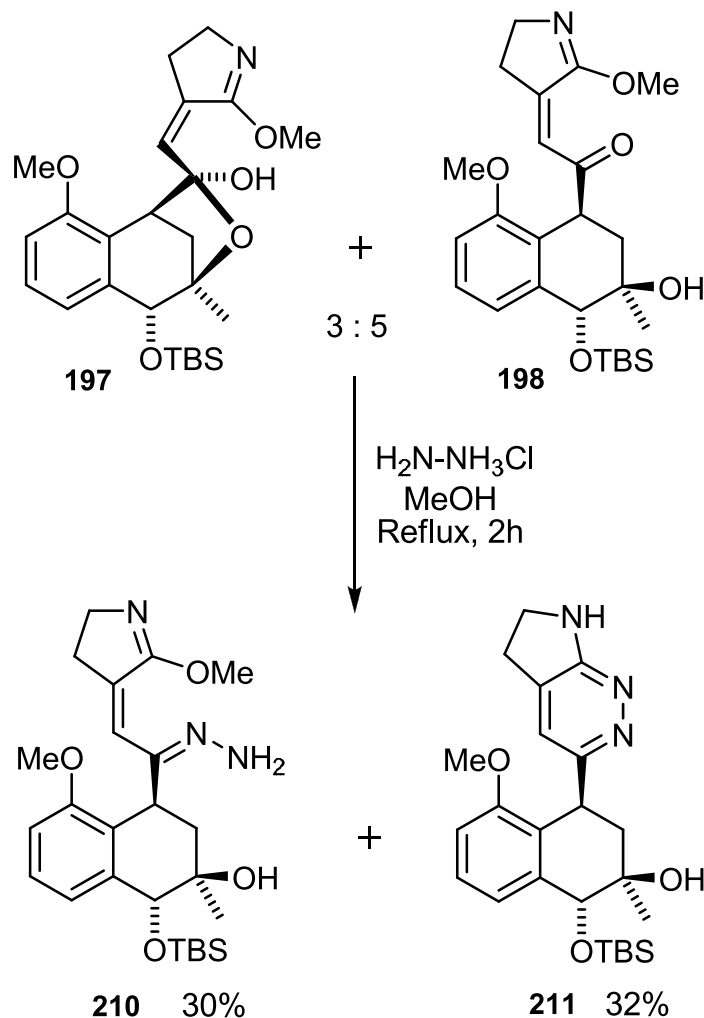
Für die Cyclisierungsversuche wurde sowohl das freie Amidin **176** als auch das benzylierte Amidin **208** eingesetzt. Dieses war ausgehend von Iminoether **199** analog zur Einführung des freien Amidins (**199**→**176**) durch Refluxieren von **199** in Methanol mit Benzylaminhydrochlorid erhalten worden (siehe Schema 83).



Schema 83: Synthese des benzylierten Amidins **208**.

Das EF-Ring-System der Chinocycline besitzt durch die beteiligten sp^2 -Zentren eine relativ hohe Ringspannung. Die Cyclisierung zum Pyrrolopyrrol gelang Cordes^[62-63] bei Temperaturen von 120 °C (siehe Kapitel 4.3, **83**→**98**), was für eine relativ hohe Energiebarriere zum Aufbau des EF-Ring-Systems spricht. Um zu untersuchen, ob der Aufbau der Pyrrolopyrrol-Struktur vor allem durch den Aufbau einer relativ hohen Ringspannung verhindert wurde, sollte Iminoether **197/198** mit

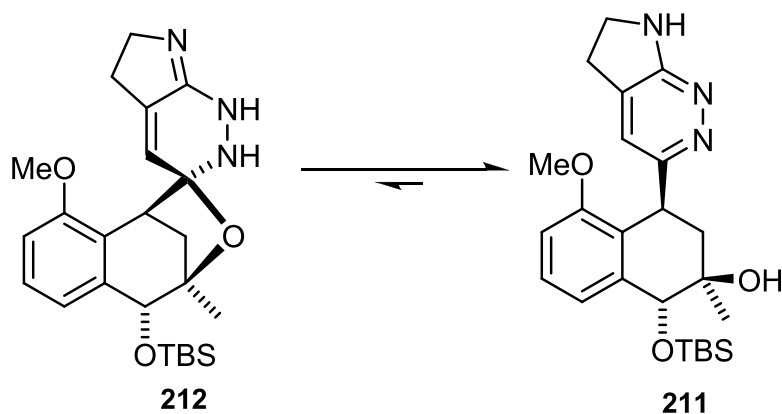
Hydrazinhydrochlorid anstelle von Ammoniumchlorid umgesetzt werden (siehe Schema 84). Als Edukt für die beschriebene Reaktion wurde die Mischung aus Keton und Hemiketal **197/198** eingesetzt. Bei der beschriebenen Umsetzung wurden Hydrazon **210** mit 30% und Pyridazin **211** mit 32% erhalten.



Schema 84: Aufbau von Hydrazon **210** und von Pyridazin **211**.

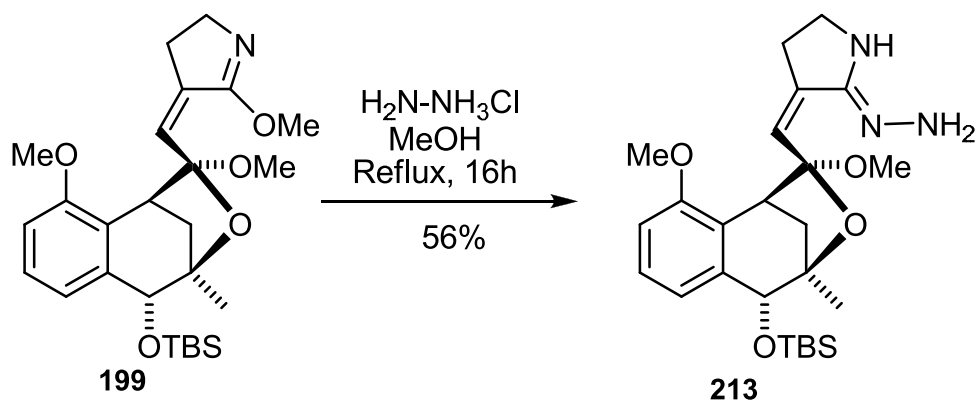
Der Aufbau des aromatischen Pyridazins **211** sollte thermodynamisch gegenüber der Bildung des nicht aromatischen *N/O*-Ketals **212** bevorzugt sein (siehe Schema 85). Durch Verwendung von Hydrazinhydrochlorid anstelle von Ammoniumchlorid konnte eine entsprechende Cyclisierung des F-Rings (**211**) beobachtet werden, auch wenn die Ausbildung des aromatischen Pyridazins **211** natürlich eine höhere thermodynamische Triebkraft als der Aufbau des Pyrrolopyrrols **200** besitzt. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Ringspannung möglicherweise ein entscheidendes

Hindernis zum Aufbau von Pyrrolopyrrol **200** ist, da eine Umsetzung von Keton/Hemiketal **197/198** mit Ammoniumchlorid im Gegensatz zu Hydrazinhydrochlorid nicht zu einer Cyclisierung unter Aufbau des F-Rings, sondern lediglich zum Aufbau eines Amidins und gemischten Ketals geführt hatte (siehe Schema 78; **197/198**→**176**) .



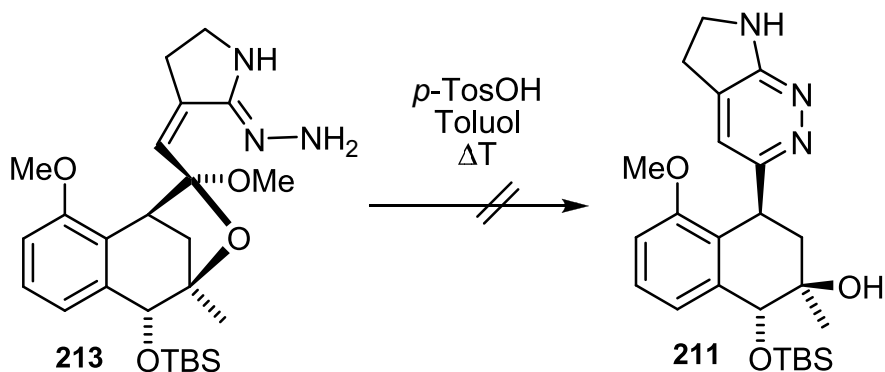
Schema 85: Pyridazin **211** vs. *N/O*-Ketal **212**.

Interessanterweise wurde bei Umsetzung des gemischten Ketals **199** mit Hydrazinhydrochlorid keine entsprechende Pyridazinstruktur **211** isoliert, sondern ausschließlich die entsprechende Amidinbildung beobachtet (siehe Schema 86).



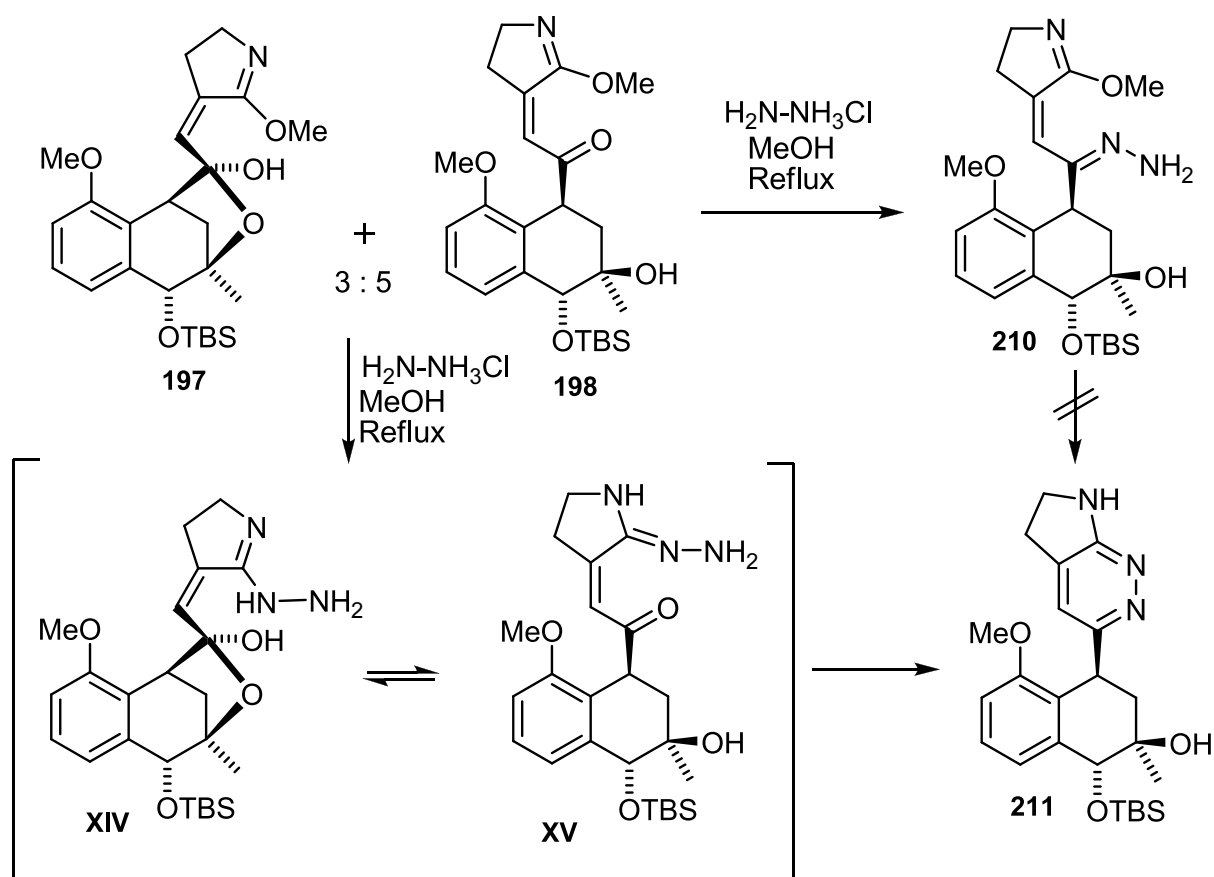
Schema 86: Umsetzung von **199** mit Hydrazinhydrochlorid zum Amidin **213**.

Diese Verbindung ließ sich unter entsprechenden Cyclisierungsbedingungen nicht zum Pyridazin umsetzen (siehe Schema 87, **213**→**211**). Dies weist darauf hin, dass das gemischte Ketal in **213** relativ stabil ist und die Bildung des Pyridazinrings verhindert.



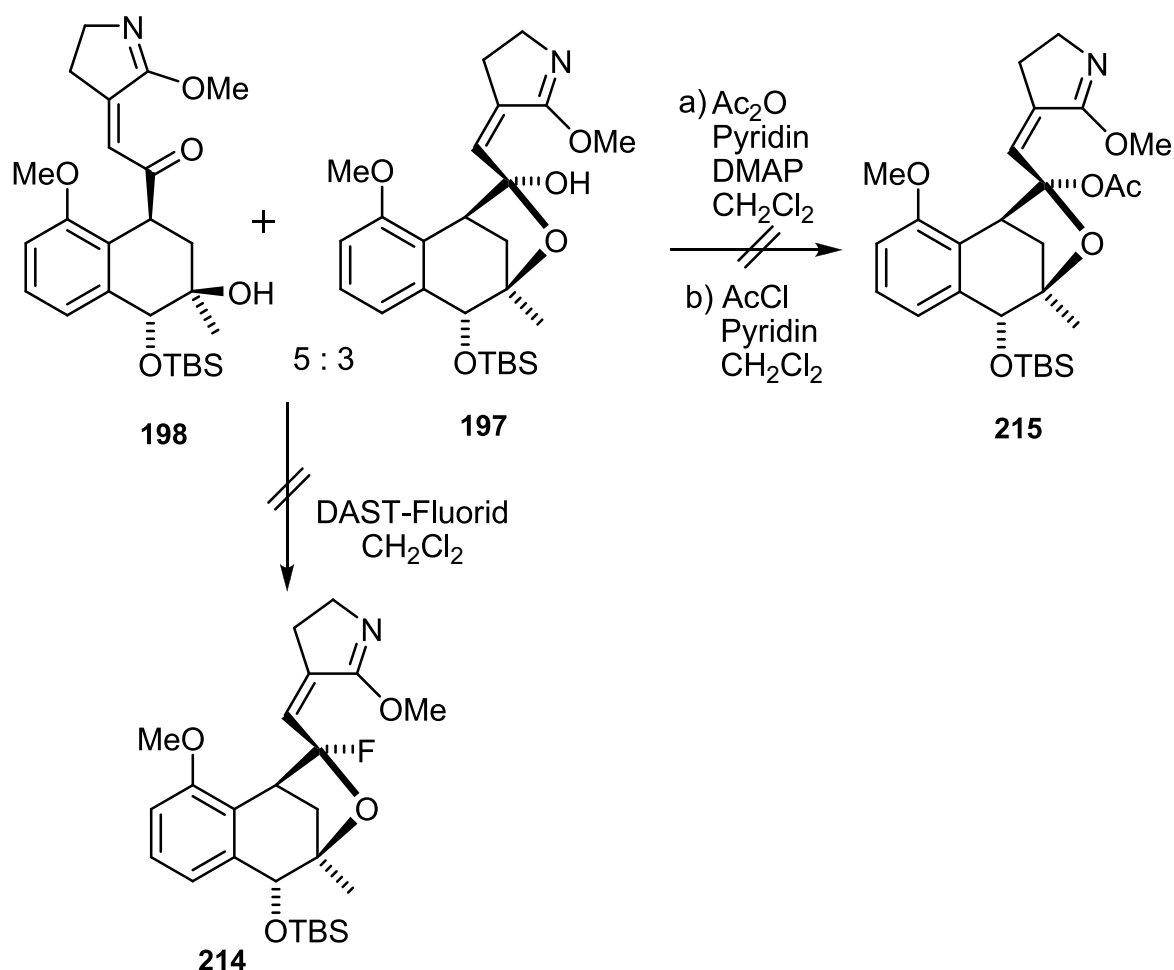
Schema 87: Versuche, ausgehend von **213** das Pyridazin **211** aufzubauen.

Auch Hydrazon **210** konnte nicht durch erneutes Refluxieren in Hydrazinhydrochlorid/Methanol zu Pyridazin **211** umgesetzt werden (siehe Schema 88, **210**→**211**). Die Bildung des Pyridazins **211** läuft dementsprechend möglicherweise über die in Schema 88 gezeigte Zwischenstufe **XV**, die gegenüber dem gemischten Ketal **213** oder dem Hydrazon **210** deutlich reaktiver ist.



Schema 88: Reaktion von **197/198** zum Pyridazin **211** über die Zwischenstufe **XV**.

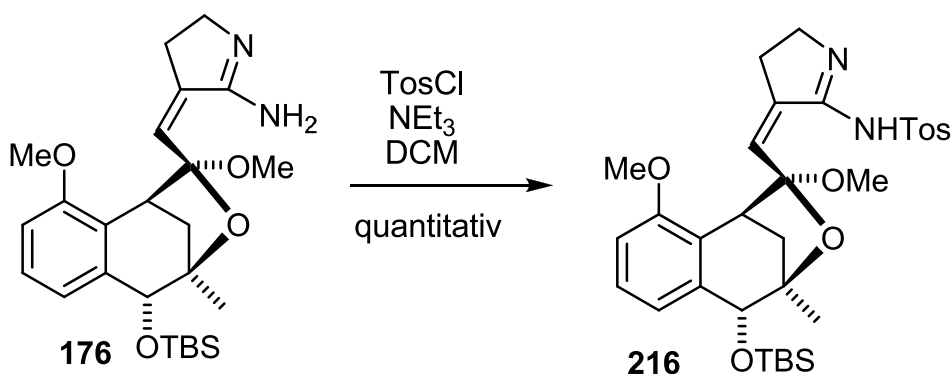
Um eine im Vergleich zum gemischten Ketal **199** reaktivere Verbindung herzustellen, wurde versucht, die Keton/Hemiketal-Mischung **197/198** mit DAST-Fluorid zum *F/O*-Ketal umzusetzen. Dies erschien in Analogie zu Glykosylierung von Zuckern^[95] als sinnvoll, da entsprechende Verbindungen in der Zuckerchemie häufig durch SnCl_2 aktiviert werden können und zu entsprechenden Glykosiden umgesetzt werden. Die Versuche, Verbindung **197/198** zum *F/O*-Ketal **214** umzusetzen, resultierten jedoch ausschließlich in einer Zersetzung des Startmaterials. Auch ein Versuch, das Keton/Hemiketal **197/198** mit Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid zum Acetat **215** umzusetzen, verlief ohne Erfolg (siehe Schema 89). Versuche in dieser Richtung wurden daraufhin eingestellt.



Schema 89: Versuche, analog zur Chemie von Zuckern^[95] das Hemiketal **198/197** in ein reaktiveres *O/F*-Ketal (**214**) oder *O/OAc*-Ketal (**215**) umzusetzen.

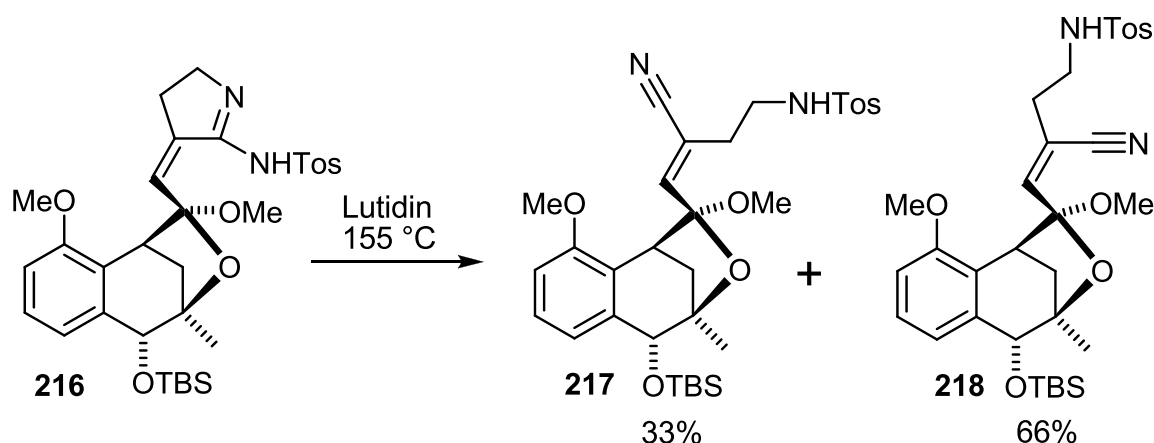
Da es nicht gelungen war, eine im Vergleich zum gemischten Ketal **176** reaktivere Verbindung herzustellen (beispielsweise **214** oder **215**), musste eine Möglichkeit gefunden werden, die Methoxygruppe am gemischten Ketal **176** möglichst effektiv zu aktivieren. Die beste Aktivierung für die Methoxygruppe am gemischten Ketal ist eine Protonierung, da hierbei die Methoxygruppe in eine bessere Abgangsgruppe umgewandelt wird. Unter protischen Bedingungen wird aber das Amidin aufgrund seiner hohen Basizität zuerst protoniert und stellt somit kein Nucleophil mehr dar. Dies ist eine mögliche Erklärung, warum der direkte Ringschluss von **176** nach **200** nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Aus diesem Grund wurde das freie Amidin **176** tosyliert, um die Basizität des Amidins zu senken. Nach der Tosylierung (**176**→**216**) sollte eine entsprechende Cyclisierung zum Pyrrolopyrrol unter sauren Bedingungen möglich sein. Im HMBC-Spektrum von **216** ist eine 2J -Kopplung zwischen NH-Proton und quartärem Amidin-Kohlenstoff, nicht aber eine Kopplung zu einem Kohlenstoffatom im Fünfring sichtbar. Das NH-Proton befindet sich folglich am *exo*-ständigen Stickstoff und nicht am Stickstoff im Fünfring. Weiterhin deutet die hohe Verschiebung des NH-Protons bei 9.6 ppm im $^1\text{H-NMR}$ darauf hin, dass die Tosylgruppe direkt am *exo*-ständigen NH und nicht am Stickstoff im Ring gebunden ist, weil ansonsten eine niedrigere Verschiebung im $^1\text{H-NMR}$ zu erwarten wäre. Analog zur literaturbekannten Tosylierung von Amidinen^[96-97] wurde bei der Umsetzung von **176** mit Tosylchlorid also der nucleophilere *exo*-ständige Stickstoff tosyliert (siehe Schema 90).



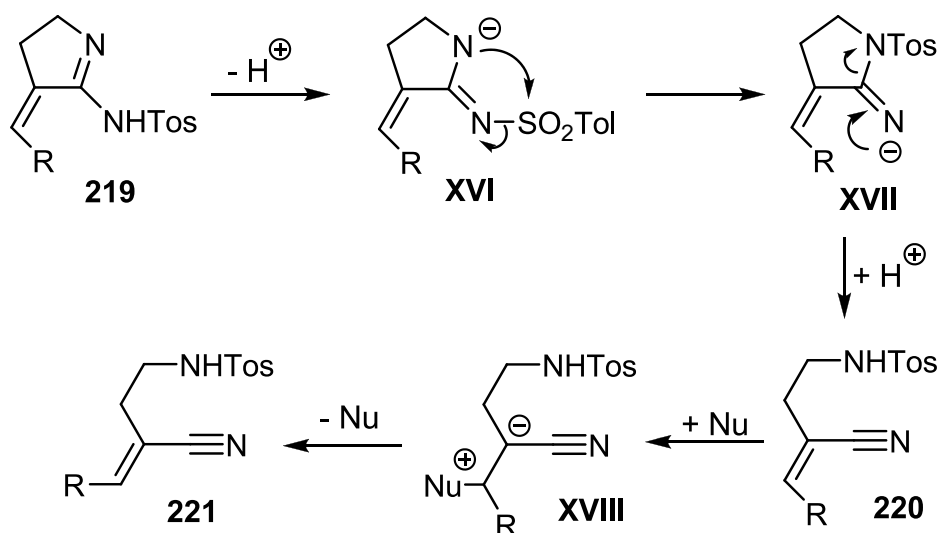
Schema 90: Tosylierung des freien Amidins **176** am *exo*-ständigen Stickstoff.

Das Proton am tosylierten Stickstoff ist sehr acide. Aus diesem Grund sollte untersucht werden, ob sich die Pyrrolopyrrolstruktur der Chinocycline unter basischen Bedingungen aufbauen lässt, und Amidin **216** wurde in Lutidin auf 155 °C erhitzt. Hierbei wurde nicht die gewünschte Cyclisierung zum Pyrrolopyrrol, sondern eine entsprechende Nitrilbildung beobachtet (siehe Schema 91, **216**→**217**+**218**). Das entsprechende Nitril wurde als Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer erhalten.



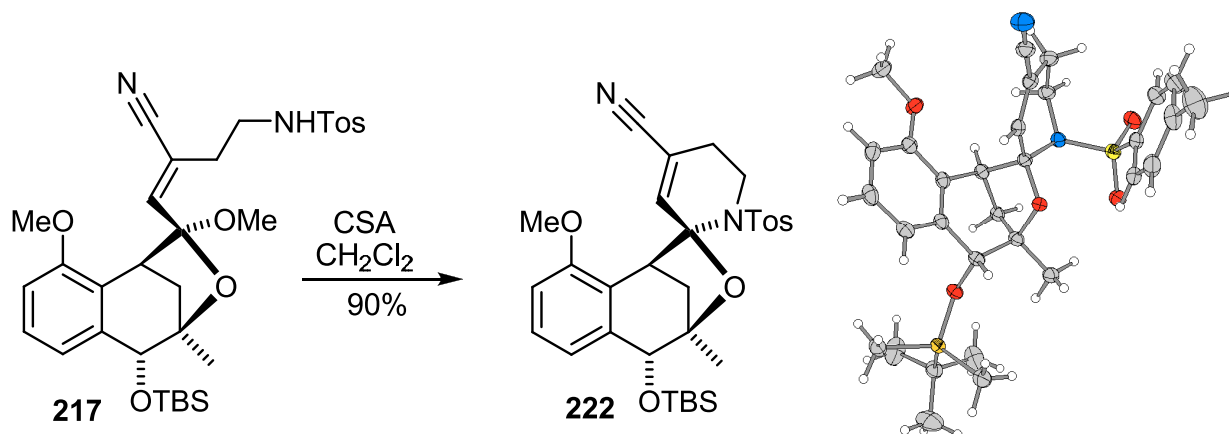
Schema 91: Reaktion des tosylierten Amidins **216** zu den Nitrilen **217** und **218** unter basischen Bedingungen.

Ein möglicher Mechanismus für die beobachtete Nitrilbildung ist in Schema 92 dargestellt. Nach der Deprotonierung des NH-Protons kommt es über einen viergliedrigen Übergangszustand zu einem Shift des Tosylrests vom *exo*-ständigen Stickstoff zum Stickstoff im Ring (**XVI**→**XVII**). Dieser Stickstoff stellt nun eine gute Abgangsgruppe dar, so dass es nach Deprotonierung zur Bildung eines Nitrils kommt (**XVII**→**220**). Über eine reversible *Michael*-Addition kann außerdem die beobachtete *E/Z*-Isomerisierung erklärt werden (**220**→**XVIII**→**221**). Die Bildung von Nitrilen durch Tosylierung von Amidinen und anschließendem Erhitzen im basischen Medium wurde in der Literatur bereits oft beschrieben, die Amidinbildung aus tosylierten Amidinen sollte analog verlaufen.^[98-100]



Schema 92: Bildung der Nitrile **220** und **221** aus **219** unter basischen Bedingungen.

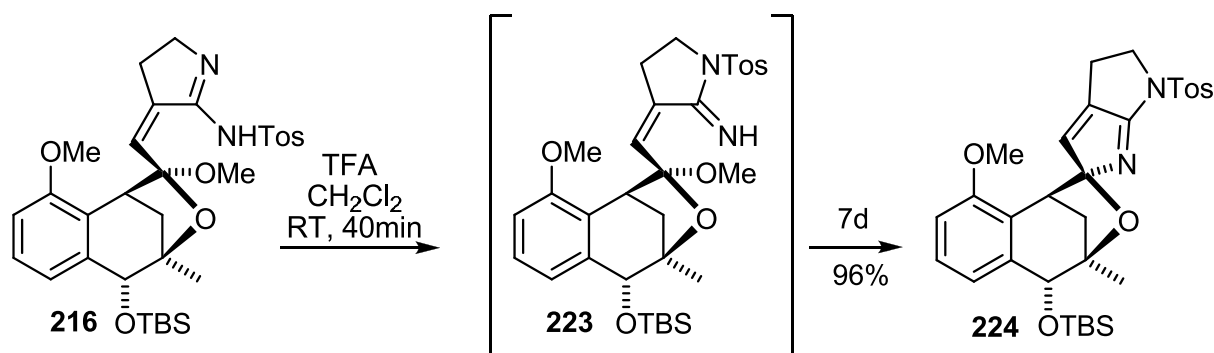
Über eine protisch katalysierte *N/O*-Ketalbildung konnte Nitril **217** zu **222** umgesetzt werden (siehe Schema 93). Ein Strukturbeweis von Verbindung **222** war durch eine Röntgenstrukturanalyse möglich.^[101]



Schema 93: Reaktion von Nitril **217** zum *N/O*-Ketal **222** sowie Ergebnis einer Röntgenstrukturanalyse von **222**.^[101]

Alle Versuche, die Pyrrolopyrrol-Struktur der Chinocycline unter basischen Bedingung aufzubauen, wurden aufgrund dieser Ergebnisse eingestellt, um nun den aussichtsreicheren Zugang unter sauren Bedingungen zu untersuchen. Die zuvor durchgeführte Tosylierung des freien Amidins (**176**→**216**) sollte eine Aktivierung der Methoxygruppe am gemischten Ketal unter Protonenkatalyse möglich machen, ohne

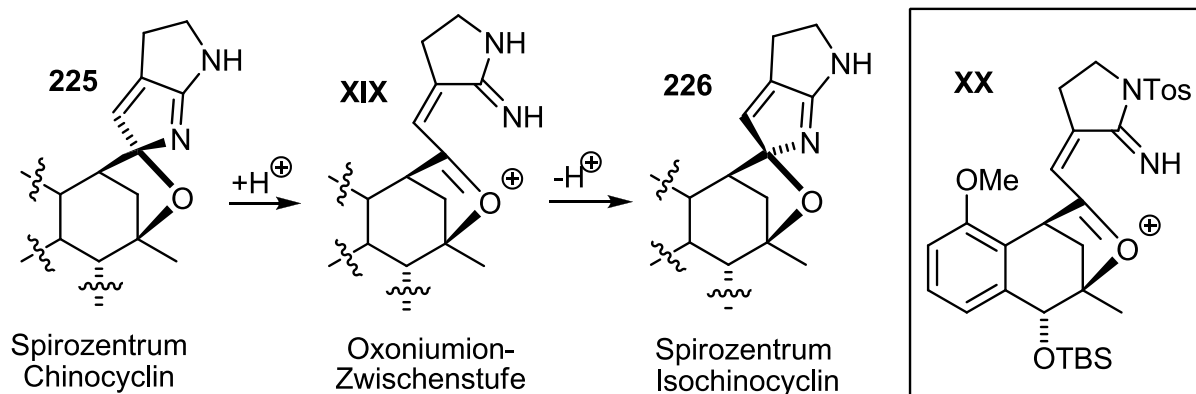
dass dabei eine Protonierung des Amidins eintreten sollte. Aus diesem Grund wurde Amidin **216** mit Trifluoressigsäure versetzt (siehe Schema 94). Nach einer kurzen Reaktionszeit von 40 min konnte hierbei eine vollständige Wanderung der Tosylgruppe vom *exo*-ständigen Stickstoff auf den Stickstoff im Fünfring beobachtet werden (**216**→**223**). Dieses Produkt konnte bei kurzer Reaktionsdauer auch sauber isoliert und analysiert werden. Bei einer längeren Reaktionszeit von sieben Tagen kommt es unter den aciden Bedingungen zum erwünschten Ringschluss und die Pyrrolopyrrol-Struktur der Isochinocycline wird erfolgreich aufgebaut (siehe Schema 94, **216**→**223**→**224**). Das Cyclisierungsprodukt **224** konnte hierbei mit einer Ausbeute von 96% isoliert werden. Die analytischen Daten von **224** stimmen vollständig mit den von *Cordes* erhaltenen Daten (Kapitel 4.4) überein, die Pyrrolopyrrol-Struktur konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.^[62-63]



Schema 94: Ringschluss zur Pyrrolopyrrolstruktur **224** ausgehend von **216** mit Trifluoressigsäure.

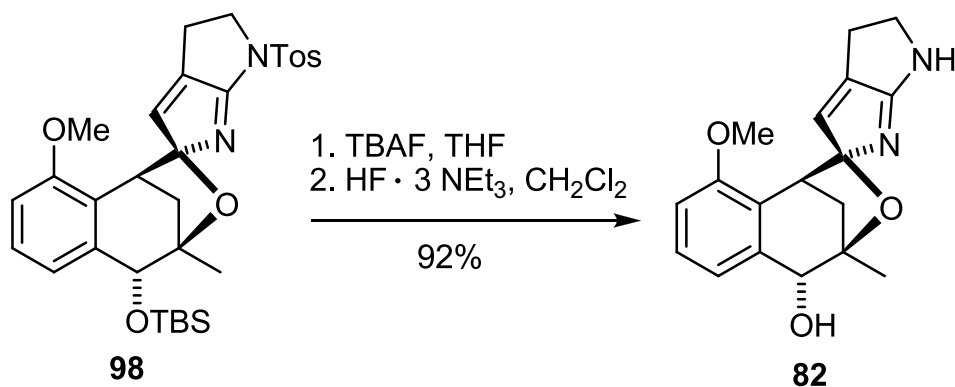
Bemerkenswert ist, dass beim Ringschluss zu **224** ausschließlich das Spiro-Zentrum erhalten wurde, das dem Spirozentrum der Isochinocycline (**2** und **4**) entspricht. *Furumai* hat für die irreversible Isomerisierung von Chinocyclin B (**1**) in Isochinocyclin B (**2**) den in Schema 95 gezeigten Mechanismus vorgeschlagen.^[7-8] Nach Protonierung des Amidins **225** wird der F-Ring geöffnet und das Oxoniumion **XIX** als Zwischenstufe durchlaufen, wobei die Stereoinformation am Spirozentrum verloren geht. Kommt es anschließend wieder zum Ringschluss durch einen

nucleophilen Angriff des Amidins am Oxoniumion, so wird ausschließlich das thermodynamisch stabilere Isochinocyclin **226** gebildet. Bei dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten säurekatalysierten Ringschluss des tosylierten Amidins zum Pyrrolopyrrol (**216**→**224**) kommt es nach Wanderung der Tosylgruppe vermutlich zur Protonierung der Methoxygruppe mit anschließender Bildung des Oxoniumions **XX** (siehe Schema 95). Dieses Oxoniumion entspricht der von *Furumai* postulierten Zwischenstufe **XIX**, die bei der Isomerisierung der Chinocycline in die Isochinocycline durchlaufen wird (**225**→**XIX**→**226**). Da beim Aufbau der Pyrrolopyrrol-Substruktur **224** ausschließlich die Bildung des Spirozentriums der Isochinocycline beobachtet wurde, sind die erhaltenen experimentellen Ergebnisse im Einklang mit dem von *Furumai* vorgeschlagenem Isomerisierungsmechanismus.



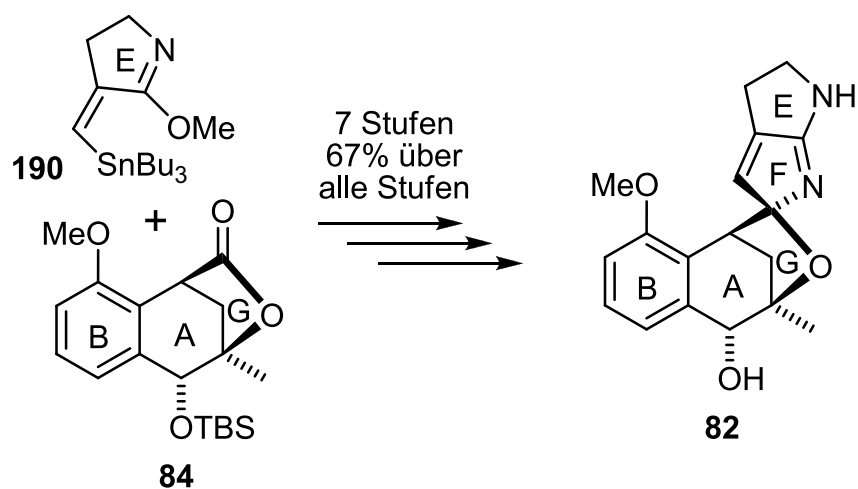
Schema 95: Postulierter Mechanismus für die Isomerisierung der Chinocycline (**225**) in die Isochinocycline (**226**), adaptiert nach *Furumai* sowie Zwischenstufe **XX**.^[7-8]

Mit der von *Cordes* etablierten Entschützung des TBS-Ethers und der Tosylgruppe kann **224** zur Substruktur der Isochinocycline **82** umgesetzt werden (Schema 96/ Kapitel 4.4, **98**→**82**).^[62-63]



Schema 96: Synthese der ABFG-Substruktur **82** der Isochinocycline durch Entfernung des TBS-Ethers und der Tosylgruppe nach Cordes.^[62-63]

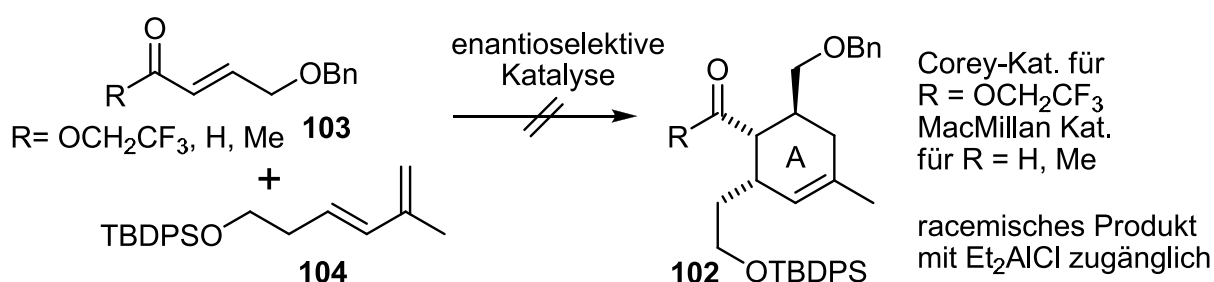
Ausgehend von Iminoether **190** und Lacton **84** ist es durch die im Rahmen dieser Promotion entwickelte Synthese möglich, die Substruktur der Isochinocycline **82** unter milden Bedingungen in 7 Stufen und mit 67% Gesamtausbeute zu erhalten (siehe Schema 97).^[101]



Schema 97: Synthese der Isochinocyclinsubstruktur **82** ausgehend von Lacton **84** und Iminoether **190**.

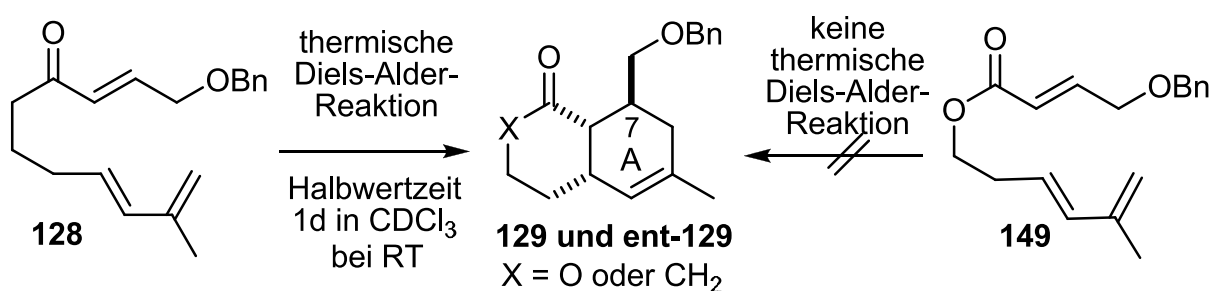
8 Zusammenfassung

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen enantioselektiven Zugang zum AB-Ring-Baustein **70** der Chinocycline über eine asymmetrische *Diels-Alder*-Reaktion zu entwickeln. Da eine intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion trotz Variation von Katalysator und Dienophil nicht den gewünschten Erfolg zeigte (siehe Schema 98), wurde eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion als Zugang untersucht (siehe Schema 99).



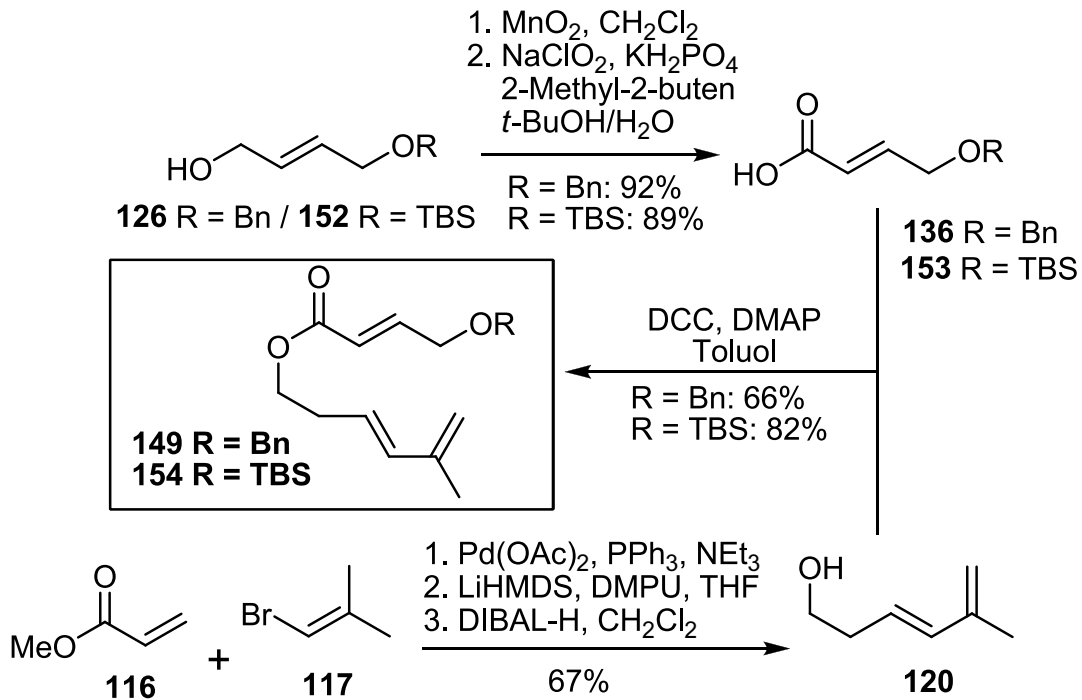
Schema 98: Intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion.

Das für die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion synthetisierte Ketodienophil **128** reagiert ohne Katalysator bereits bei Raumtemperatur über eine thermische [4+2]-Cycloaddition zu **70/ent-70** und erwies sich somit für einen enantioselektiven Zugang zum AB-Ring-Baustein als zu reaktiv (siehe Schema 99). Ketodienophil **128** konnte aus diesem Grund nur in Gegenwart von racemischem *Diels-Alder*-Produkt **129/ent-129** isoliert werden. Das entsprechende Esterdienophil **149** ist im Vergleich zum Ketodienophil **128** weniger reaktiv und schien für einen enantioselektive Zugang zum AB-Ring-Baustein **70** geeignet zu sein.



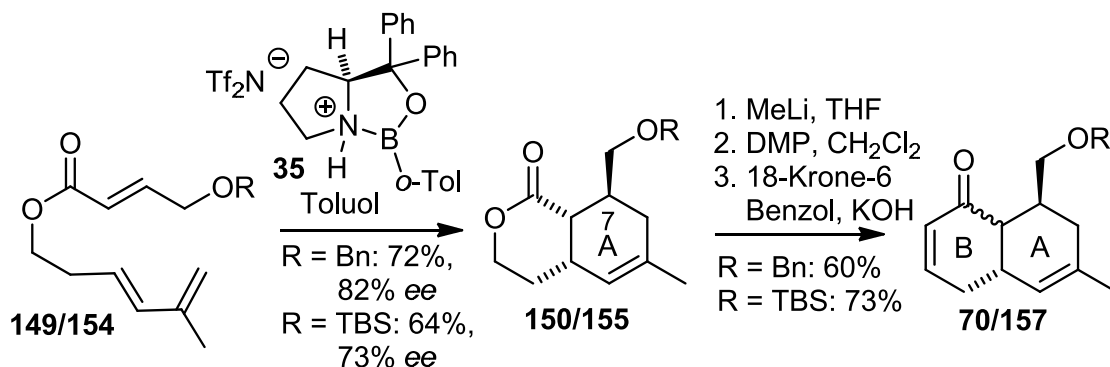
Schema 99: Intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion mit Keto- und Esterdienophil.

Das für die *Diels-Alder*-Reaktion benötigte Esterdienophil **149** bzw. **154** konnte in einer konvergenten Synthese in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Hierbei wurde als Schutzgruppe sowohl ein Benzylether (**149**) als auch ein Silylether (**154**) verwendet (siehe Schema 100).



Schema 100: Synthese der Esterdienophile **149** bzw. **154** als Edukte für eine enantioselektive intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion.

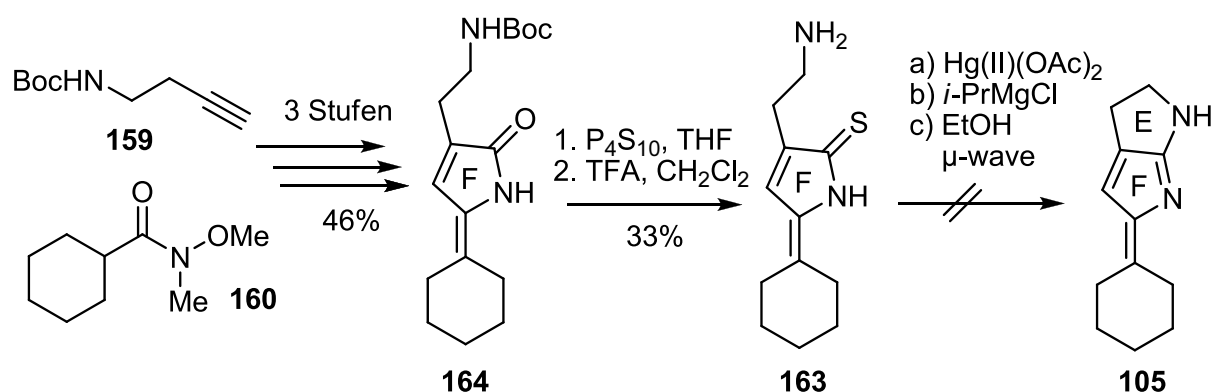
Mit dem von *Corey* entwickelten CBS-Katalysator **35**^[46] war es möglich, ausgehend von Esterdienophil **149** bzw. **154**, eine enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion durchzuführen und das gewünschte Lacton **150/155** zu erhalten (siehe Schema 101). Das Cycloadditionsprodukt konnte in 3 Stufen und guten Ausbeuten zum AB-Ring-Baustein der Chinocycline (**70** bzw. **157**) umgesetzt werden.



Schema 101: Enantioselektive Synthese des AB-Ring-Bausteins **70** bzw. **157**.

Die beschriebene Synthese wurde mit zwei verschiedenen Schutzgruppen am Alkohol (TBS und Benzyl) durchgeführt. Der Schlüsselschritt bei der enantioselektiven Synthese des AB-Ring-Bausteins **70** bzw. **157** war die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion eines Esterdienophil gesteuert mit dem CBS-Katalysator (**149/154**→**150/155**).

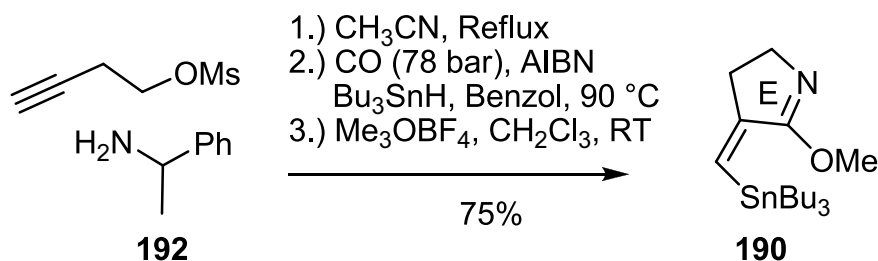
Ein weiterer Fokus dieser Arbeit lag auf dem Aufbau der Pyrrolopyrrol-Substruktur der Chinocycline. Da zu Beginn dieser Promotion kein Zugang zum strukturell interessanten EF-Ring (Pyrrolopyrrol) der Chinocycline bekannt war, sollte ein Aufbau des EF-Ring-Systems anhand eines einfachen Testsystems **164** erfolgen. Die Synthese des Testsystems **164** beruhte auf Vorarbeiten von Frassetto.^[57] Im Rahmen der vorliegenden Promotion gelang es, das Lacton des Testsystems zum Thioamid **163** zu aktivieren, nicht aber die erwünschte Cyclisierung zu **105** durchzuführen (siehe Schema 102). Auch durch Variation des Testsystems (Ersetzen der NHBoc-Gruppe durch OTBS) gelang es nicht, die Zielstruktur **105** aufzubauen.



Schema 102: Cyclisierungsversuche mit Testsystem 1.

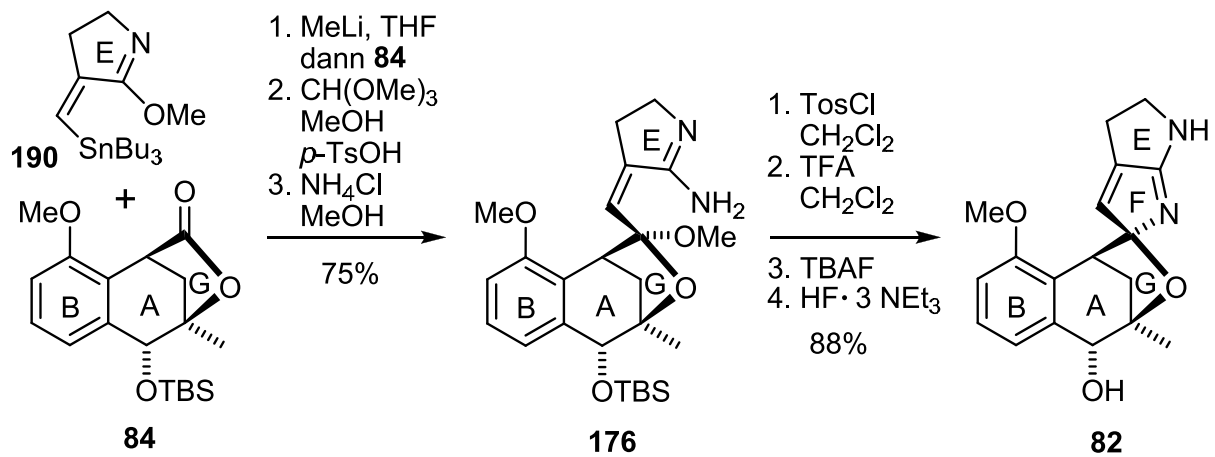
Aufbauend auf diesen Ergebnissen erschien es sinnvoll, den E-Ring in geschlossener Form einzuführen und den F-Ring als letzten gerüstbildenden Schritt zu schließen. Um eine Einführung der Amidinfunktion unter möglichst milden Bedingungen zu gewährleisten, sollte der geschlossene E-Ring außerdem als Iminoether **190** und nicht

als vergleichsweise unreaktiveres Lactam eingeführt werden. Die Synthese des Iminoethers **190** gelang in ausgezeichneten Ausbeuten (siehe Schema 103).



Schema 103: Synthese des Iminoethers **190**.

Nach einem Metall-Metall-Austausch an Verbindung **190** mit Methyllithium, Reaktion mit Lacton **84** und Umsetzung mit *ortho*-Ameisensäuretrimethylester konnte ein gemischtes Ketal erhalten werden. Dieses wurde in ausgezeichneten Ausbeuten mit Ammoniumchlorid in Methanol zum Amidin **199** umgesetzt (siehe Schema 104), mit welchem im Rahmen dieser Arbeit zahlreiche Cyclisierungsversuche zum Pyrrolopyrrol-Ring **200** ohne Erfolg untersucht wurden (CSA, *p*-TosOH, AlMe₃). Durch Tosylierung von **176** konnte die Basizität des Amidins gesenkt werden, damit anschließend eine Cyclisierung zum Pyrrolopyrrol unter aciden Bedingungen durchgeführt werden konnte. Bei der Cyclisierung zum Pyrrolopyrrol **224** wurde ausschließlich die Konfiguration am Spirozentrum erhalten, welche der Konfiguration der Isochinocycline entspricht. Mechanistische Betrachtungen des beobachteten Ringschlusses sind im Einklang mit dem von *Furumai* postulierten Mechanismus^[7-8] der Isomerisierung der Chinocycline zu den Isochinocyclinen. Eine Entschützung der Tosyl- und TBS-Gruppe kann über eine von *Cordes* etablierte Synthesesequenz^[62-63] durchgeführt werden, so dass die Isochinocyclinsubstruktur **82** erhalten werden kann.

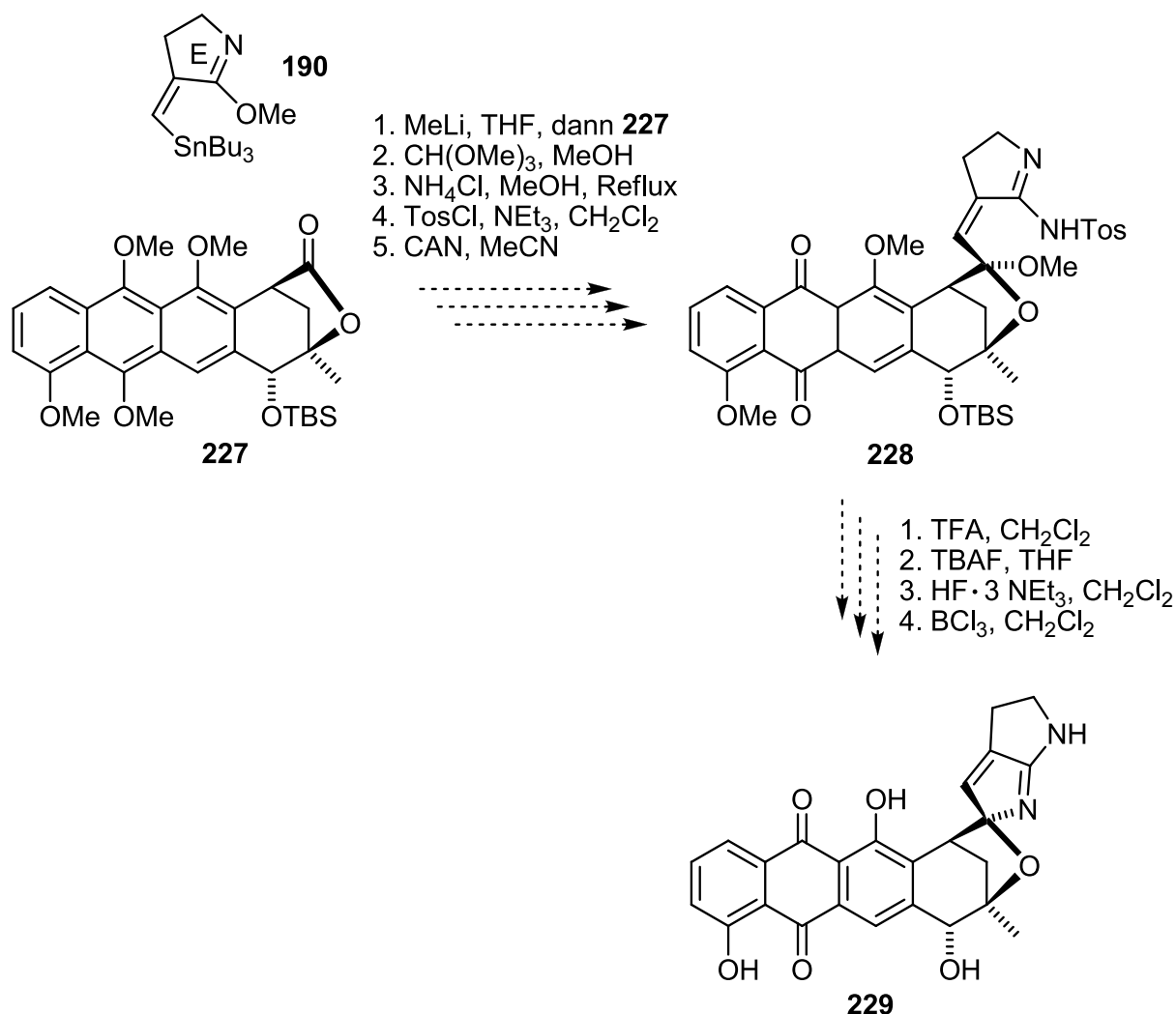


Schema 104: Synthese der ABIEFG-Ring-Substruktur **82** der Isochinocycline.

Ausgehend von Lacton **84** und Iminoether **90** gelang es, das ABIEFG-Ring-System **82** der Isochinocycline in 7 Stufen mit 67% Gesamtausbeute darzustellen.^[101] Der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte effiziente Zugang zur ABIEFG-Substruktur (**82**) der Isochinocycline ist effizienter als der von Cordes entwickelte Zugang^[62-63] (7 Stufen, 17% Gesamtausbeute). Schlüsselschritt bei der Synthese der Pyrrolopyrrol-Substruktur waren die Reaktion von Iminoether **90** mit Lacton **84** und der säurekatalysierte Ringschluss zum Pyrrolopyrrol mit einem tosyliertem Amidin.

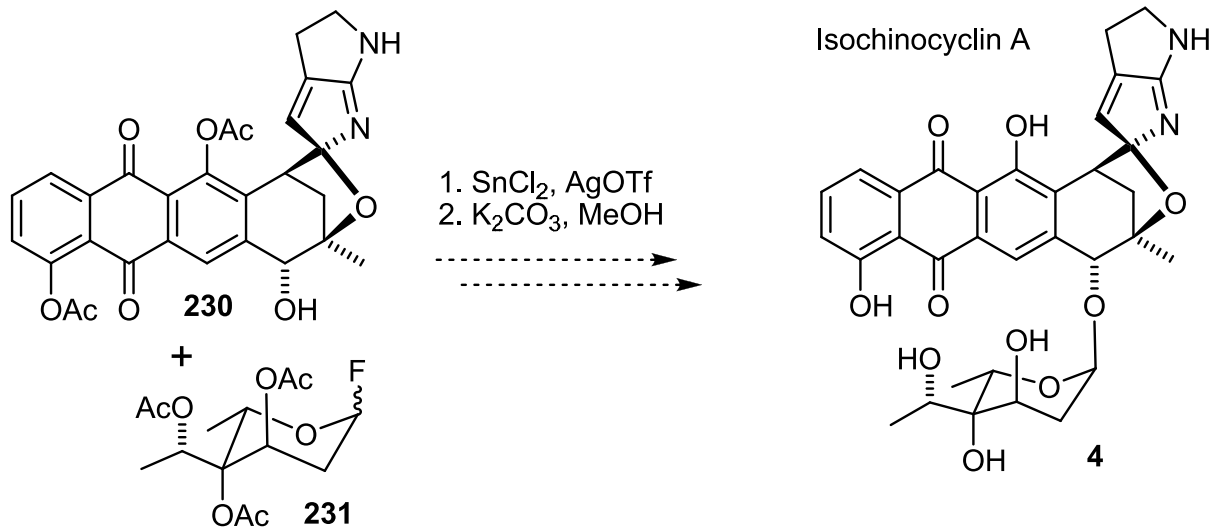
9 **Ausblick**

Der am Lacton **84** entwickelte Aufbau der einzigartigen EF-Ring-Struktur **82** sollte unter Verwendung von Iminoether **190** auch auf den Tetracyclus **227** übertragbar sein. Über die in dieser Arbeit entwickelte Sequenz sollte also das Aglykon der Isochinocycline **229** unter milden Bedingungen aufgebaut werden können (siehe Schema 105). Die Methoxygruppen am Aromaten sollen hierbei mit Cerammoniumnitrat und Bortrichlorid sequentiell entfernt werden.



Schema 105: Synthesepfad zur Synthese des Isochinocyclin-Aglykons **229** basierend auf dem in dieser Promotion entwickelten Zugang zur EF-Ring-Struktur der Isochinocycline.

Über eine Glykosylierung von **230** mit der von *König* synthetisierten Dihydrotrioxacarcinose B sollen Zuckerkomponente **231** und Aglykon **230** miteinander verknüpft werden (siehe Schema 106). Hierfür müssen die phenolischen OH-Gruppen am Aglykon **229** vorher acetyliert werden werden.



Schema 106: Synthesepfad zur Synthese von Isochinocyclin A (**4**).

Nach Entfernung der Acetatgruppen mit Kaliumcarbonat/Methanol sollte Isochinocyclin A (**4**) zugänglich sein.

10 Summary

One goal of this work was to develop an enantioselective access to the AB-ring building block **70** of the Quinocyclines via an asymmetric catalyzed *Diels-Alder* reaction. Different dienophiles and catalysts have been tested but an intermolecular approach did not deliver the desired product (cf. Figure 1).

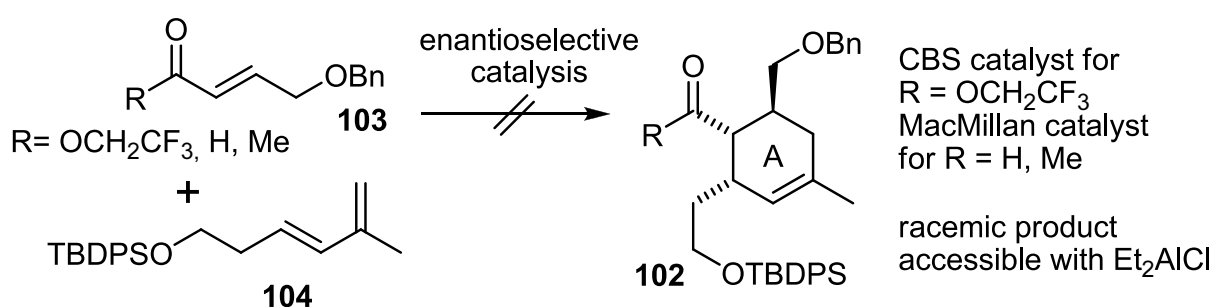


Figure 1: Intermolecular *Diels-Alder* reaction.

Therefore, an intramolecular approach was investigated (cf. Figure 2). Keto dienophile **128** proved to be too reactive for an enantioselective access to the AB-ring building block **71** because a thermal *Diels-Alder* reaction was observed (cf. Figure 2, $\mathbf{128} \rightarrow \mathbf{129} + \text{ent-129}$). The corresponding ester dienophile **149** was less reactive. Therefore, ester dienophile **149** seemed to be suitable for an enantioselective *Diels-Alder* reaction with a chiral catalyst.

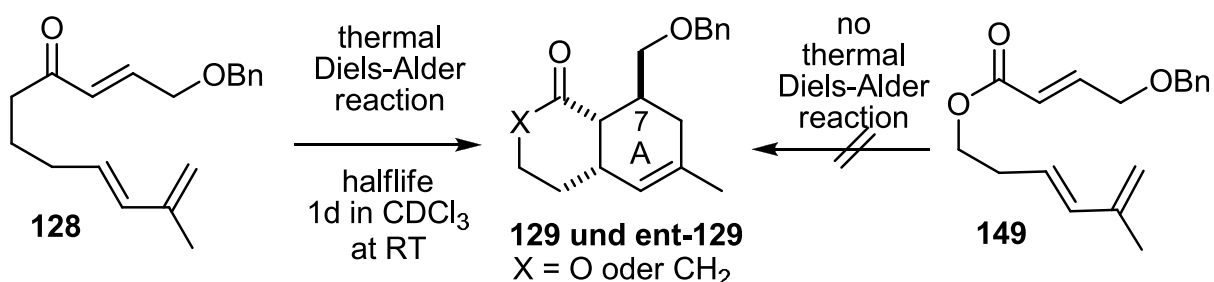


Figure 2: Intramolecular *Diels-Alder* reaction with a keto and an ester dienophile.

The ester dienophile was synthesized in a convergent synthesis in good yields both with TBS-ether (**154**) and benzyl ether (**149**) as protecting group for the alcohol (cf. Figure 3).

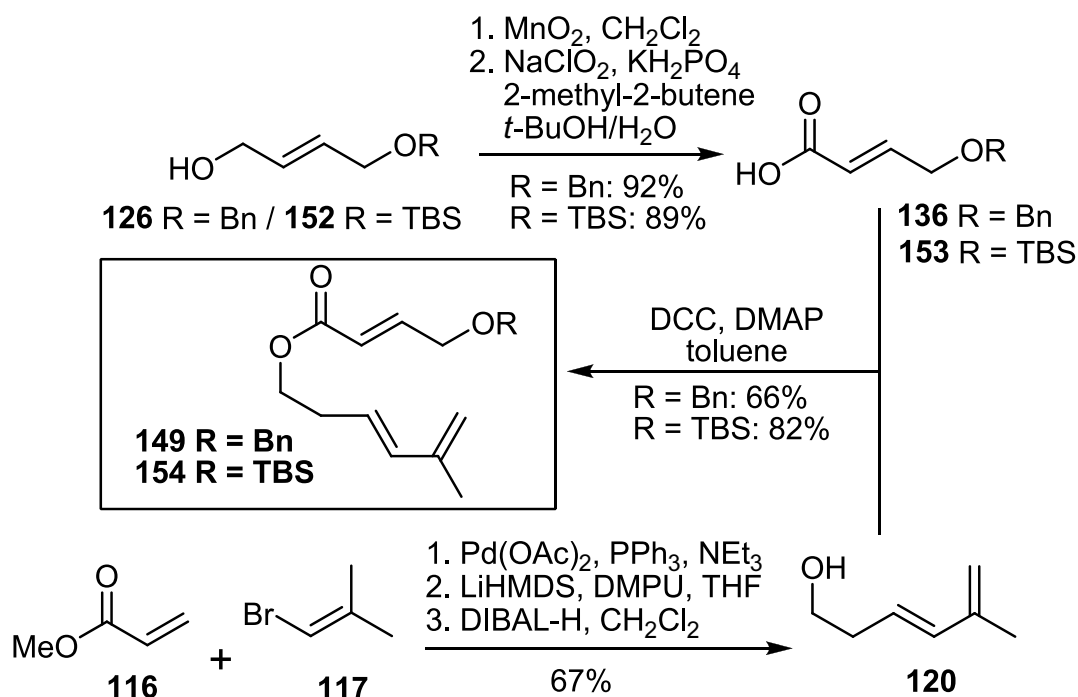


Figure 3: Synthesis of the ester dienophile **149/154**.

With the CBS-catalyst **35**^[46] and the ester dieneophile **149/154** it was possible to conduct an intramolecular enantioselective *Diels-Alder* reaction to obtain the desired lactone **150/155** (cf. Figure 4). The [4+2]-cycloaddition product was converted into the AB-ring building block (**70/157**) in good yields with two different protecting groups (TBS and Bn).

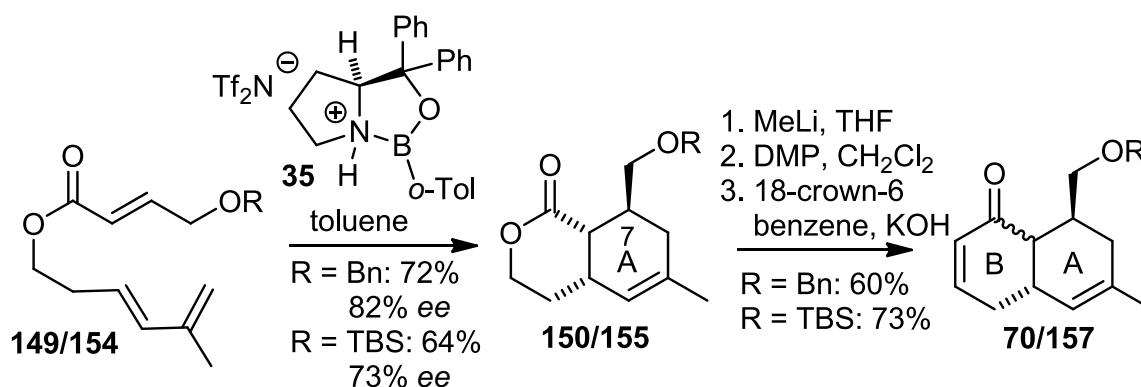


Figure 4: Enantioselective *Diels-Alder* reaction and synthesis of the AB-ring building block **70/157**.

The key step (**149/154**→**150/155**) in the synthesis of the AB-ring building block **70/157** was an intramolecular *Diels-Alder* reaction of the ester dienophile **149/154** in the presence of CBS-catalyst **35**.

The second goal of this PhD thesis was to find a synthetic access to the unique pyrrolopyrrole substructure of the Quinocyclines. At the beginning of this PhD thesis there was no literature procedure available for the synthesis of the EF-ring heterocycle. In order to test different cyclization conditions, model system **164**^[57] was synthesized (cf. Figure 5). This model system was activated with P₄S₁₀ to obtain the thioamide **163**. Unfortunately, it was not possible to cyclize **163** to the EF-ring heterocycle **105** under various conditions. With a slightly modified model system (replacement of the NHBoc through an OTBS-Group) the synthesis of the EF-ring heterocycle failed as well.

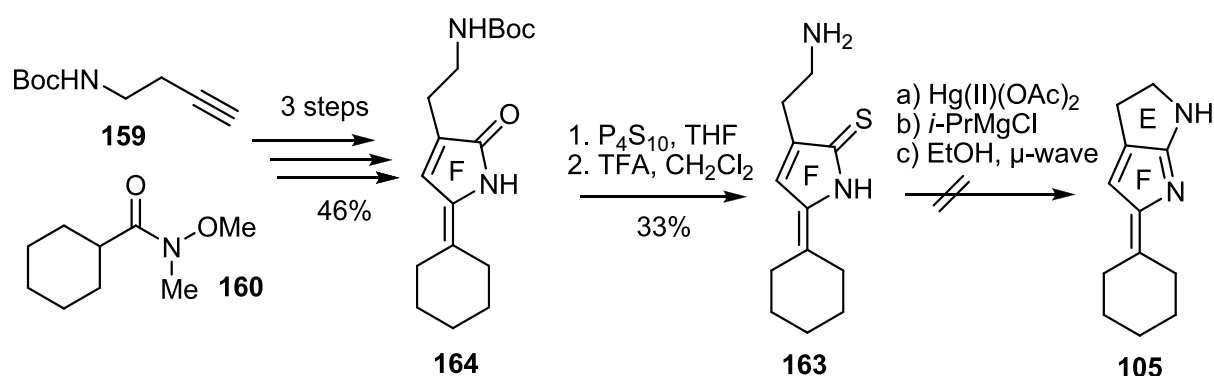


Figure 5: Towards the synthesis of **105** with model system 1.

Based on these results it was reasonable to introduce the E-ring in an already activated form and to close the F-ring as the last step. In order to form an amidine under mild conditions the E-Ring was introduced as an iminoether **190** and not as a less reactive lactam. The synthesis of the iminoether was possible in very good yields (cf. Figure 6).

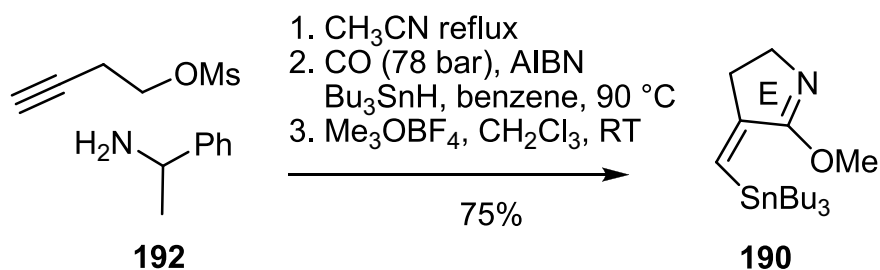


Figure 6: Synthesis of iminoether **190**.

After a tin lithium exchange of **190** with methyl lithium, a reaction with lactone **84** gave a ketone/hemiketal mixture (cf. Figure 7). This mixture was converted into a mixed ketal by reaction with trimethyl orthoformate in excellent yields. This compound was transferred into the corresponding amidine **176** with ammonium chloride in refluxing methanol. Attempts to achieve a closure of ring F at the stage of the amidine **176** (CSA; *p*-TosOH; AlMe₃) only led to decomposition of the starting material. To disfavor amidine protonation, which may prevent nucleophilic N-attack at the acetal, the amidine functionality was tosylated. With the reduced basicity of the amidine, a cyclisation with TFA to form the desired pyrrolopyrrole-substructure was possible in excellent yields. After deprotection of the tosyl- and the TBS-group the Isoquinocycline substructure **82** is accessible.^[62-63]

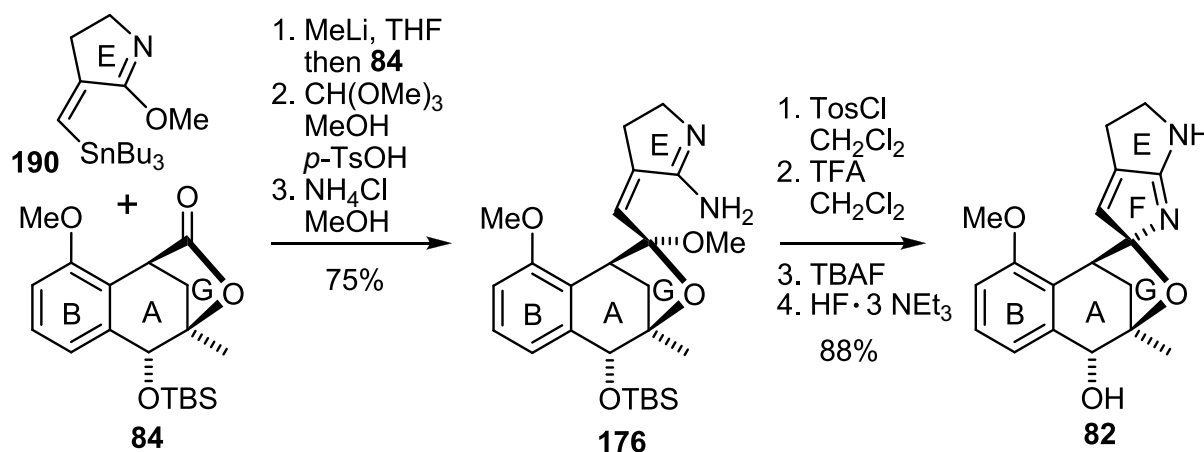


Figure 7: Synthesis of the ABEFG-substructure **82** of the Isoquinocyclines.

Noteworthy is the sole formation of the Isoquinocycline epimer at the stage of the cyclization of the pyrrolopyrrole. This result is in accordance with the proposed mechanism for the isomerization of the Quinocyclines into the Isoquinocyclines under acidic conditions.^[7-8] In summary, a novel synthesis for the ABEFG substructure of the Isoquinocyclines **82** (7 steps, 69% overall yield) was developed. Key steps of the synthesis have been the reaction of an alkenyllithium Iminoether (**190**) with lactone **84** and the acid catalyzed F-ring closure of a tosylated amidine. In comparison with the synthesis of the pyrrolopyrrole substructure by Cordes^[62-63] (7 steps, 17% overall yield), the route presented in this work is more efficient.

11 Experimenteller Teil

11.1 Allgemeine Bedingungen

Dichlormethan: Erhitzen unter Rückfluss mit Calciumhydrid und anschließende Destillation.

Diethylether: Vortrocknen über Kaliumhydroxid. Erhitzen unter Rückfluss mit Solvona[®] und anschließende Destillation.

N,N-Dimethylformamid wurde in HPLC-grade Qualität gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

[1,4]-Dioxan: Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium und anschließende Destillation.

Eisessig wurde in *p.a.* Qualität der Firma *Merck* gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ethanol: Erhitzen unter Rückfluss mit Magnesiumspänen (5g/L) und anschließende Destillation.

Methanol: Erhitzen unter Rückfluss mit Magnesiumspänen (5g/L) und anschließende Destillation.

2,6-Lutidin wurde "*purified by redestillation, 99%*" von der Firma *Sigma Aldrich* gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Pyridin wurde in "*extra dry*" Qualität der Firma *Acros* gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Tetrahydrofuran: Vortrocknen über Kaliumhydroxid. Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium und anschließende Destillation. Verwendung von Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator.

Triethylamin: Erhitzen unter Rückfluss mit Calciumhydrid und anschließende Destillation.

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer von höhersiedenden Verunreinigungen abdestilliert. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet.

Alle Reaktionen mit hydrolyse- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*Trivac D8B*, Enddruck etwa 10^{-3} mbar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Verwendung mit Argon gespült. Alle Alkyljodide wurden in Braunglaskolben bei -28 °C aufbewahrt.

Ozonolysen wurden an einem *OZ 503* Ozon-Generator der Firma *Fischer* durchgeführt. Der eingesetzte Sauerstoff (100 L/h) wurde über Phosphorpentoxid getrocknet.

Dünnschichtchromatographie: Für Reaktionskontrolle wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Die erhaltenen Chromatogramme wurden durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254\text{ nm}$) und durch Anfärben mit den folgenden Lösungen ausgewertet:

Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Natriumhydrogencarbonat, 5 mL 5%ige Natriumhydroxidlösung, 240 mL Wasser.

Cer(IV)-sulfat/Molybdophosphorsäure-Tauchlösung: 400 mg Cer(IV)sulfat, 10.0 g Ammoniummolybdat-Hexahydrat, 10 mL konzentrierte Schwefelsäure, 90 mL Wasser.

Flashchromatographie: Präparative Flashchromatographie wurde an Kieselgel 60 der Firma *Merck* (Korngröße 40-63 μ m, 230-400 mesh) unter Überdruck durchgeführt. Kieselgelmenge, Säulengröße und Fraktionsgröße wurden in Anlehnung an die Empfehlung von *Still* gewählt.^[78]

Analytische HPLC: HPLC-Messungen wurden an einer Gerätekombination aus zwei SD-200 Pumpen und einem Absorptionsdetektor UV-1 der Firma *Rainin Dynamax DA* bei einer Säulentemperatur von 30 °C aufgezeichnet. Zur Enantiomerentrennung wurden die Säulen *Chiralcel- OJ* und *Chiralpack-IB* (25 cm) der Firma *Daicel* verwendet. Für Normal-Phasen-HPLC-Chromatogramme wurde eine *Varian Microsorb 60-8-S1* Säule (25 cm) der Firma *Dynamax* eingesetzt. Es wurden HPLC-grade Lösungsmittel der Firma *J. T. Baker* verwendet, die vor Gebrauch im Ultraschallbad unter Membranpumpenvakuum entgast wurden.

Kernresonanzspektroskopie: NMR-Spektren wurden an *ARX 300, AV 300, DRX 400, DRX 500, DRX 600* Spektrometern der Firma *Bruker Physics* bei Raumtemperatur gemessen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben, zur Kalibrierung der ^1H -NMR-Spektren wurde das Restprotonensignal der zur Messung eingesetzten deuterierten Lösungsmittel verwendet (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, DMSO-d_6 : $\delta = 2.49$ ppm). ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen und auf das Lösungsmittel kalibriert (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm, DMSO-d_6 $\delta = 39.5$). Eine Zuordnung der Signale erfolgte mittels 2D-NMR-Spektroskopie (COSY, NOESY, HMQC, HMBC). Das für die NMR-Messungen verwendete CDCl_3 wurde über basischem Aluminiumoxid filtriert, um Spuren von DCl zu entfernen.

Infrarotspektroskopie: Infrarotspektren wurden mit einem *IFS 200* Interferometer der Firma *Bruker Physics* aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Intensität der Banden wird durch die folgenden Abkürzungen beschrieben: breit (br), stark (s), mittel (m) und schwach (w).

Massenspektrometrie: Massenspektren wurden durch die Routineanalytik des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Die Messungen erfolgten mit einem *LTQ-FT* (HR-ESI) der Firma *Thermo Fischer Scientific*, einem *QStar Pulsar i* (HR-ESI) der Firma *Applied Biosystems*, sowie einem *CH7* (EI), *TSQ7000* (EI und ESI) und *MAT95* (HR-ESI und HR-EI) der Firma *Finnigan*. Die Ionenmassen m/z werden in u angegeben, bei EI-Messungen betrug die Ionisierungsenergie 70 eV.

Einkristall-Röntgenstrukturanalyse: Einkristall-Röntgendiffraktogramme wurden in der Zentralen Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg von G. Geisler, R. Riedel und K. Harms an einem *IPDS2* Diffraktometer der Firma *Stoe* aufgenommen. Die Analyse der Reflexdaten wurde von K. Harms mit dem Programmpaket *SHELXL98* durchgeführt.

Drehwerte: Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs *Perkin Elmer 241* gemessen. Es wurden getrocknete Lösungsmittel verwendet. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in $[\text{mL} (\text{mg} \cdot \text{dm})^{-1}]$ und die Konzentrationen c in $[\text{10 mg} \cdot \text{mL}^{-1}]$ angegeben

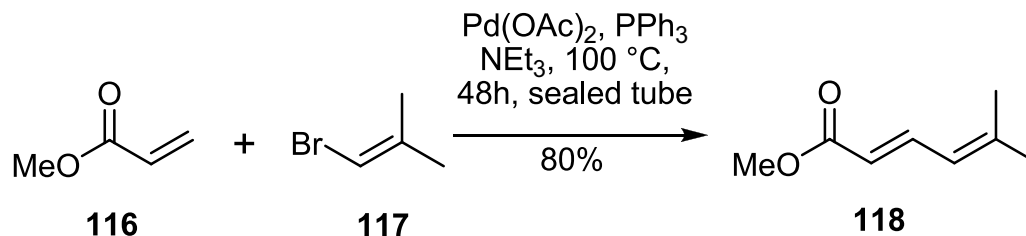
Schmelzpunkte: Schmelzpunkte wurden mit einem *Stuart SMP10* Heizmikroskop in einer einseitig offenen Kapillare bestimmt und nicht korrigiert.

Molmassen/Dichten: Die Angabe der Molmasse erfolgt in $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, Dichten ρ sind in der Einheit $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ angegeben.

Sprache: Um eine spätere Publikation bislang unveröffentlichter Ergebnisse in den gängigen englischsprachigen Fachzeitschriften zu erleichtern, wurden die Versuchsbeschreibungen nach Absprache mit dem Promotionsausschuss in englischer Sprache verfasst.

10.2 Synthesis of the AB-ring building block

(*E*)-Methyl 5-methylhexa-2,4-dienoate (**118**)



methyl acrylate (116) [86.09; $\rho = 0.96$]	16.5 mL; 15.8 g	184 mmol	1.2 eq
1-bromo-2-methylprop-1-ene (117) [135.00]	15 mL; 20 g	148 mmol	1.0 eq
palladium(II) acetate [224.51]	1.64 g	7.31 mmol	0.05 eq
triphenylphosphine [262.29]	3.84 g	14.6 mmol	0.1 eq
triethylamine [101.12; $\rho = 0.73$]	31 mL; 22.6 g	224 mmol	1.5 eq

A suspension of 1-bromo-2-methylprop-1-ene (**117**) (15 mL, 20 g, 148 mmol), methylacrylate (**116**) (16.5 mL, 15.8 g, 184 mmol), triethylamine (31 mL, 22.6 g, 224 mmol), palladium(II) acetate (1.64 g, 7.31 mmol) and triphenylphosphine (3.84 g, 14.6 mmol) was heated for 48 h in a sealed tube at 100 °C. The reaction mixture was then cooled to RT and filtered through a short plug of diatomite, which was washed with Et₂O/pentane (1:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure (60 mbar) and the residue was distilled at 23 mbar to afford (*E*)-methyl 5-methylhexa-2,4-dienoate (**118**) (16.5 g, 118 mmol, 80%) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.35$ (pentane/Et₂O 10:1).

b.p.: 92 °C (23 mbar).

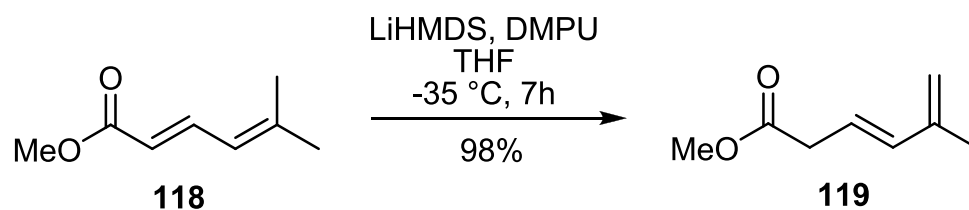
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.85$ (s, 3H, C5-CH_{3a}), 1.87 (s, 3H, C5-CH_{3b}), 3.72 (s, 3H, OMe), 5.74 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 2-CH), 5.97 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, 4-CH), 7.55 (dd, $J = 11.7$ Hz, 15.2 Hz, 1H, 3-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (C5-CH_{3b}), 26.6 (C5-CH_{3a}), 51.5 (OMe), 118.2 (C2), 123.9 (C4), 141.3 (C3), 146.5 (C5), 168.2 (C1).

IR: (film): 2950 (w), 2912 (w), 1710 (s), 1636 (s), 1611 (m), 1433 (m), 1379 (m), 1353 (m), 1309 (m), 1275 (s), 1261 (s), 1213 (s), 1160 (s), 1137 (s), 990 (s), 878 (s), 723 (m), 713 (m), 444 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₈H₁₂O₂Na [M + Na]⁺: 163.0730; found: 163.0725.

(E)-Methyl 5-methylhexa-3,5-dienoate (119)



2,4-diene 118 [140.18]	16.5 g	118 mmol	1.0 eq
lithium hexamethyldisilazide (1.0 M in THF) [167.32]	138 mL	138 mmol	1.2 eq
DMPU [128.17]	17.7 g	138 mmol	1.2 eq

To a solution of lithium hexamethyldisilazide (138 mL, 1.0 M in THF, 138 mmol) in THF (500 mL) was added DMPU (1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone, 17.7 g, 138 mmol) at -35 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min and then a solution of 2,4-diene **118** (16.5 g, 118 mmol) in 60 mL THF was added slowly. The mixture was stirred for 7 h at -35 °C and was then poured into an aq. solution of AcOH (10%, 250 mL). The aqueous layer was extracted with a mixture of Et₂O/pentane (1:1, 300 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. Na₂CO₃ (300 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude product was distilled *in vacuo* (78 °C, 23 mbar) to give (*E*)-methyl 5-methylhexa-3,5-dienoate (**119**) (16.1 g, 115 mmol, 98%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.35$ (pentane/Et₂O 10:1).

b.p.: 78 °C (23 mbar).

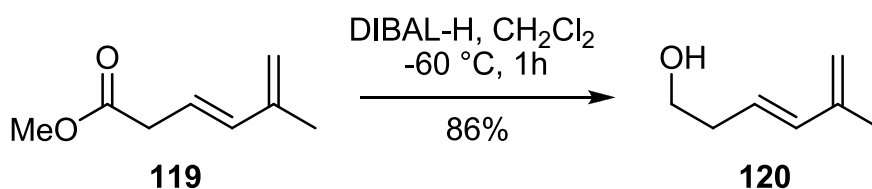
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.86$ (s, 3H, C5-CH₃), 3.15 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 2H, 2-CH₂), 3.70 (s, 3H, OMe), 4.94 (s, 1H, 6-CH_{2a}), 4.95 (s, 1H, 6-CH_{2b}), 5.73 (dt, $J = 15.7, 7.1$ Hz, 1H, 3-CH), 6.23 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 4-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.6$ (C5-CH₃), 38.1 (C2), 52.0 (OMe), 116.4 (C6), 121.6 (C3), 136.6 (C4), 141.6 (C5), 172.3 (C1).

IR: (film): 2953 (w), 1737 (s), 1601 (w), 1436 (m), 1345 (m), 1248 (s), 1201 (s), 1156 (s), 967 (s), 888 (s), 492 (w) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₈H₁₂O₂Na [M + Na]⁺: 163.0730; found: 163.0731.

(*E*)-5-Methylhexa-3,5-dien-1-ol (120)



ester 119 [140.18]	16.1 g	115 mmol	1.0 eq
DIBAL-H (1.1 M in cyclohexane) [142.22]	240 mL	264 mmol	2.3 eq

To a solution of ester **119** (16.1 g, 115 mmol) in CH₂Cl₂ (500 mL) was added DIBAL-H (240 mL, 1.1 M in cyclohexane, 264 mmol) dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -60 °C and then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (600 mL) and sat. aq. *Rochelle's* salt (400 mL). The slurry was stirred for 2 h at RT and then the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4× 300 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 5:1→1:1) to yield alcohol **120** (volatile, p>200 mbar, 11.0 g, 98.9 mmol, 86%) as a yellow oil.

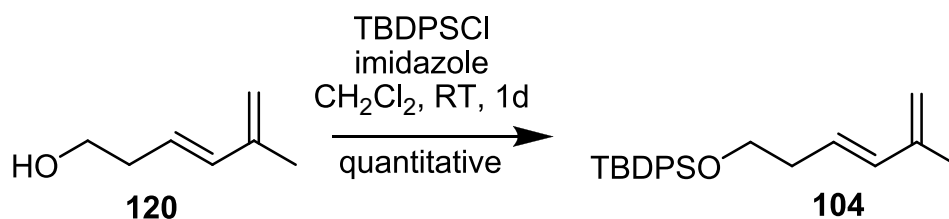
TLC: R_f = 0.24 (pentane/Et₂O 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.75 (s, 1H, OH), 1.83 (s, 3H, C5-CH₃), 2.37 (q, J = 6.6 Hz, 2H, 2-CH₂), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 1-CH₂), 4.90 (s, 2H, 6-CH₂), 5.62 (dt, J = 15.7, 7.4 Hz, 1H, 3-CH), 6.23 (d, J = 15.7 Hz, 1H, 4-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (C5-CH₃), 36.2 (C2), 62.2 (C1), 115.5 (C6), 126.3 (C3), 135.9 (C4), 141.9 (C5).

IR: (film): 3340 (bs), 2922 (m), 1677 (m), 1623 (m), 1609 (m), 1453 (m), 1437 (m), 1376 (m), 1318 (m), 1045 (s), 1023 (s), 964 (s), 882 (s) cm⁻¹.

HRMS: (EI): *m/z* calcd for C₇H₁₂O [M]⁺: 112.0888; found: 112.0892.

(E)-tert-Butyl(5-methylhexa-3,5-dienyloxy)diphenylsilane (104)

alcohol 120 [112.17]	1.42 g	12.7 mmol	1.0 eq
TBDPSCI [274.87]	5.24 g	19.1 mmol	1.5 eq
imidazole [68.08]	2.60 g	38.2 mmol	3.0 eq

To a solution of alcohol **120** (1.42 g, 12.7 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added *tert*-butylchlorodiphenylsilane (TBDPSCI) (5.24 g, 19.1 mmol) and imidazole (2.60 g, 38.2 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 d at RT and then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (100 mL) and sat. aq. NH₄Cl (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 100 mL). The organic layers were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1) to yield protected alcohol **104** (4.75 g, 12.7 mmol, quantitative) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.70$ (pentane/MTBE 10:1).

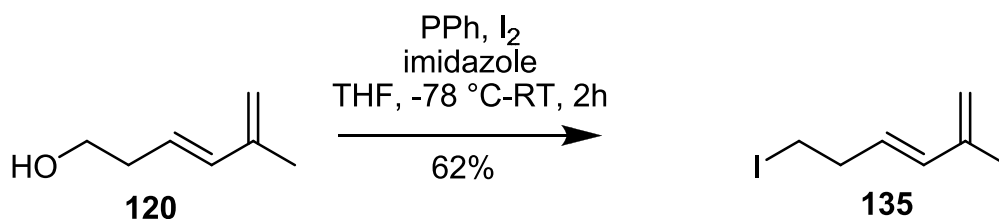
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.11$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.87 (s, 3H, C5-CH₃), 2.43 (dq, $J = 0.9, 6.9$ Hz, 2H, 2-CH₂), 3.78 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 1-CH₂), 4.92 (s, 2H, 6-CH₂), 5.73 (dt, $J = 15.7, 7.1$ Hz, 1H, 3-CH), 6.23 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 4-CH₂), 7.42-7.45 (m, 6H, CH_{arom}), 7.18-7.75 (m, 4H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.7$ (SiC(CH₃)₃), 19.4 (C5-Me), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 36.2 (C2), 63.9 (C1), 114.8 (C6), 127.2 (C3), 127.8, 129.7, 134.2 (8C, C_{ipso,arom}, CH_{arom}), 134.9 (C4), 135.8 (4C, CH_{arom}), 142.2 (C5).

IR: (film): 3071 (m), 2930 (m), 2893 (m), 2857 (m), 1472 (m), 1427 (s), 1389 (m), 1362 (m), 1106 (s), 1088 (s), 964 (s), 937 (m), 883 (s), 822 (s), 736 (s), 699 (s), 612 (s), 502 (s), 487 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_1\text{Si}_1\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 373.1958; found: 373.1957.

(E)-6-Iodo – methylhexa-1,3-diene (135)



alcohol 120 [112.17]	393 mg	3.50 mmol	1.0 eq
triphenylphosphine [262.29]	2.53 g	9.65 mmol	2.8 eq
iodine [253.81]	1.82 g	7.17 mmol	2.0 eq
imidazole [68.08]	629 mg	9.24 mmol	2.6 eq

To a solution of alcohol **120** (393 mg, 3.50 mmol) in THF (60 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added imidazole (629 mg, 9.24 mmol), triphenylphosphine (2.53 g, 9.65 mmol) and iodine (1.82 g, 7.17 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and was then warmed to RT within 1 h. The reaction mixture was stirred for 30 min at RT and was then poured into a mixture of aq. NaHCO_3 (150 mL) and MTBE (200 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE ($2 \times 150\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and dried over MgSO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane) to yield iodoalkene **135** (485 mg, 2.18 mmol, 62%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.83$ (pentane/Et₂O 20:1).

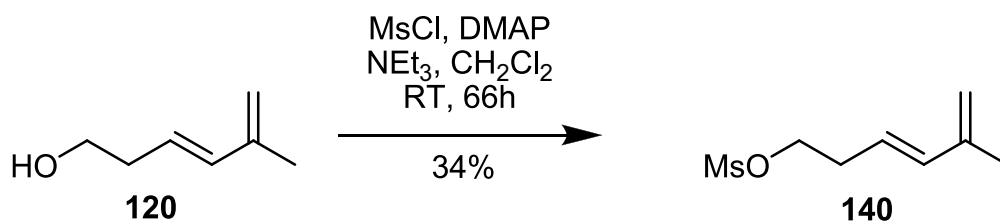
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.85$ (s, 3H, C2-CH₃), 2.68 (dq, $J = 0.8, 7.2$ Hz, 2H, 5-CH₂), 3.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 6-CH₂), 4.95 (s, 1H, 1-CH_{2a}), 4.96 (s, 1H, 1-CH_{2b}), 5.58 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H, 4-CH), 6.21 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 3-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.2$ (C6), 18.7 (C2-CH₃), 36.9 (C5), 116.1 (C1), 128.5 (C4), 135.3 (C3), 141.8 (C2).

IR: (film): 2953 (s), 2923 (s), 2868 (s), 1676 (m), 1652 (m), 1435 (s), 1716 (s), 1240 (s), 1208 (s), 1172 (s), 996 (s) cm⁻¹.

HRMS: (EI): m/z calcd for C₇H₁₂I [M]⁺: 221.9905; found: 221.9906.

(E)-5-Methylhexa-3,5-dienyl methanesulfonate (140)



alcohol 120 [112.17]	1.50 g	13.4 mmol	1.0 eq
methanesulfonyl chloride [114.55; $\rho = 1.48$]	4.2 mL; 6.2 g	54.1 mmol	4.0 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	945 mg	8.43 mmol	0.6 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	46 mL; 33.7 g	331 mmol	25 eq

To a solution of alcohol **120** (1.50 g, 13.4 mmol) in CH₂Cl₂ (75 mL) methanesulfonyl chloride (4.2 mL, 6.2 g, 54.1 mmol), triethylamine (16 mL, 11.7 g, 115 mmol) and

4-dimethylaminopyridine (315 mg, 2.81 mmol) were added at RT. The reaction mixture was stirred for 3 h and then additional triethylamine (15 mL, 11.0 g, 108 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (315 mg, 2.81 mmol) were added. After 3 h triethylamine (15 mL, 11.0 g, 108 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (315 mg, 2.81 mmol) were added again and the reaction mixture was stirred for 60 h. The reaction mixture was poured into a mixture of CH₂Cl₂ (200 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (200 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give mesylated alcohol **140** (870 mg, 4.57 mmol, 34%) as a colorless oil.

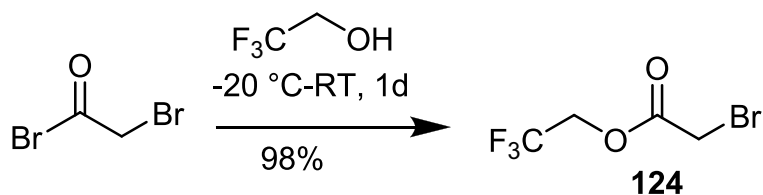
TLC: R_f = 0.40 (pentane/MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (s, 3H, C5-CH₃), 2.68 (dq, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 2H, 2-CH₂), 3.00 (s, 3H, SO₂CH₃), 4.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 1-CH₂), 4.93 (s, 1H, 6-CH_{2a}), 4.95 (s, 1H, 6-CH_{2b}), 5.58 (dt, *J* = 15.7, 7.0 Hz, 1H, 3-CH), 6.25 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 4-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.6 (C5-CH₃), 32.6 (C2), 37.6 (SO₂CH₃), 69.4 (C1), 116.3 (C6), 128.5 (C3), 135.3 (C4), 141.8 (C5).

IR: (film): 3026 (w), 2970 (w), 2942 (w), 1610 (w), 1350 (s), 1333 (s), 1170 (s), 956 (s), 916 (s), 891 (s), 822 (s), 789 (s), 526 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₈H₁₄O₃S₁Na [M+Na]⁺: 213.0556; found: 213.0557.

2,2,2-Trifluoroethyl 2-bromoacetate (124)

bromoacetyl bromide [201.85; $\rho = 2.31$]	11 mL / 25.4 g	126 mmol	1.0 eq
2,2,2-trifluoroethanol [100.04; $\rho = 1.39$]	18 mL / 25.0 g	250 mmol	2.0 eq

2,2,2-Trifluoroethanol (18 mL, 25.0 g, 250 mmol) was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and bromoacetyl bromide (11 mL, 25.4 g, 126 mmol) was added dropwise. The solution was allowed to warm to RT and was stirred for 22 h. The excess of the alcohol was removed by distillation and the residue was distilled to afford 2,2,2-trifluoroethyl 2-bromoacetate (**124**) (27.2 g, 123 mmol, 98%) as a colorless liquid.

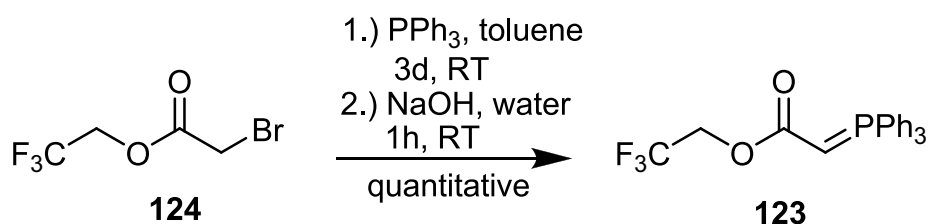
b.p.: $95\text{ }^\circ\text{C}$ (20 mbar).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.89\text{-}3.92$ (m, 2H, 2- CH_2), 4.53 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H, CF_3CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.5$ (C2), 61.5 (q, $J^{13}\text{C-F} = 37.1$ Hz, $\text{CF}_3\text{-CH}_2$), 122.7 (q, $J^{13}\text{C-F} = 276.7$ Hz, CF_3), 166.0 (1C=O).

IR: (film): 2978 (m), 1767 (s), 1415 (s), 1294 (s), 1266 (s), 1171 (s), 1049 (s), 979 (s), 843 (m), 662 (m), 640 (m), 559 (m) cm^{-1} .

HRMS: (EI): m/z calcd for $\text{C}_4\text{H}_4\text{Br}_1\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 219.9347; found: 219.9341.

2,2,2-Trifluoroethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)-acetate (123)

bromoacetate 124 [220.97]	25.7 g	116 mmol	1.0 eq
triphenylphosphine [262.29]	32.4 g	124 mmol	1.1 eq

To a solution of triphenylphosphine (32.4 g, 124 mmol) in toluene (100 mL) was added bromoacetate **124** (25.7 g, 116 mmol) at RT. After 10 min of stirring a white solid precipitated. The reaction mixture was stirred for additional 3 d at RT and the precipitate was filtered and washed with CH_2Cl_2 . The solid was dried *in vacuo* to give 57.3 g as a white solid. The solid was dissolved in water (500 mL) and 56 mL aq. NaOH (8%, 2.0 M, 112 mmol NaOH) was added. A white solid precipitated directly and the solution was stirred for 1 h at RT. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (12 x 500 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to give 2,2,2-trifluoroethyl-2-(triphenylphosphoranylidene)-acetate (**123**) (49.9 g, 116 mmol, quantitative) as a white solid.

m.p.: 164 °C (CHCl_3).

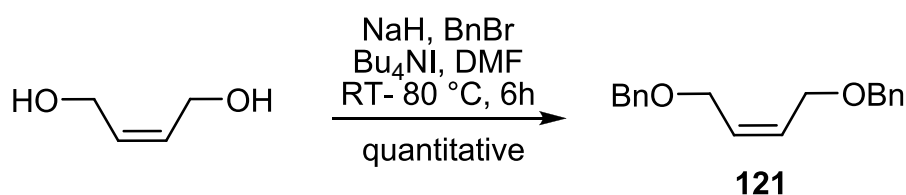
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.97-3.20 (m, 1H, 2CH), 4.23-4.46 (m, 2H, CF_3CH_2), 7.41-7.68 (m, 15H, CH_{arom}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (62 MHz, CDCl_3): δ = 30.8 (d, $J^{13}\text{C-P}$ = 126.4 Hz, C2), 58.5 (q, $J^{13}\text{C-F}$ = 35.1 Hz, $\text{CF}_3\text{-CH}_2$), 124.2 (q, $J^{13}\text{C-F}$ = 278.0 Hz, CF_3), 127.8 (d, $J^{13}\text{C-P}$ = 92.1 Hz, 3C, C_{Ph}), 129.0 (d, $J^{13}\text{C-P}$ = 12.3 Hz, 6C, C_{Ph}), 132.3 (d, $J^{13}\text{C-P}$ = 2.8 Hz, 6C, C_{Ph}), 133.0 (d, $J^{13}\text{C-P}$ = 10.1 Hz, 6C, C_{Ph}), 168.6 (C1=O).

IR: (film): 3058 (m), 1639 (s), 1437 (m), 1402 (m), 1356 (s), 1283 (s), 1265 (s), 1164 (s), 1115 (s), 971 (s), 876 (s), 716 (m), 695 (m), 521 (s), 509 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_2\text{P}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403.1069; found: 403.1067.

(E)-1,4-bis(Benzyloxy)but-2-ene (121)



<i>cis</i> -2-butene-1,4-diol [88.11]	6.00 g	68.1 mmol	1.0 eq
sodium hydride (60% in mineraloil) [24.00]	6.00 g	150 mmol	2.2 eq
benzyl bromide [171.03]	25.6 g	150 mmol	2.2 eq
<i>tetra</i> -butylammonium iodide [369.37]	5.00 g	13.5 mmol	0.2 eq

To a suspension of sodium hydride (6.00 g, 150 mmol) in DMF (250 mL) was added *cis*-butene-1,4-diol (6.00 g, 68.1 mmol) dropwise. After stirring for 30 min at RT a solution of benzylbromide (25.6 g, 150 mmol) in DMF (50 mL) and *tetra*-butylammonium iodide (5.00 g, 13.5 mmol) were added. The suspension was stirred for 6 h at 80 °C, 80 h at RT and was then poured into a mixture of MTBE (500 mL) and sat. aq. NH_4Cl (300 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 500 mL). The combined organic layers were washed with water (5 × 500 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 20:1) to give (*E*)-1,4-bis(benzyloxy)but-2-ene (**121**) (18.3 g, 68.1 mmol, quantitative) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.64$ (pentane/MTBE 2:1).

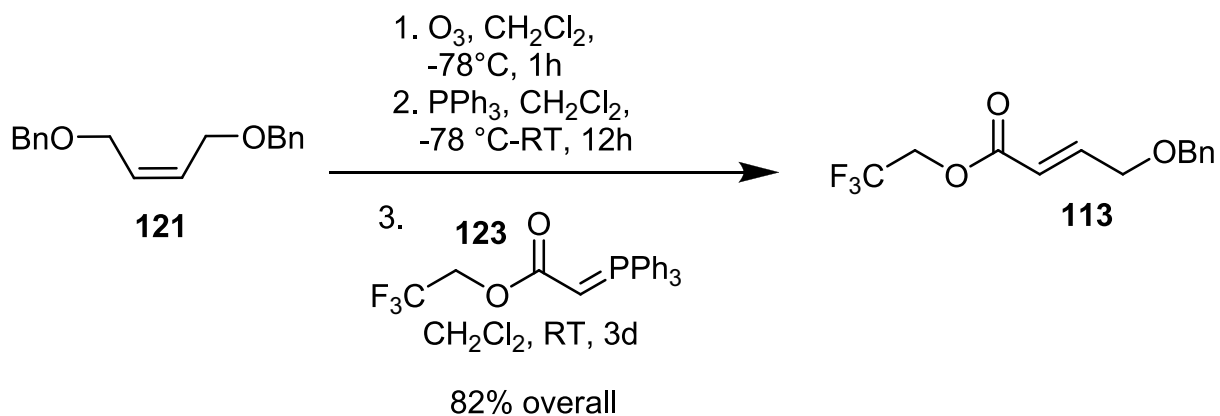
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.00$ (d, $J = 3.8$ Hz, 4H, 1- CH_2), 4.42 (s, 4H, Ph- CH_2), 5.72-5.75 (m, 2H, 2- CH_{olef}), 7.18-7.32 (m, 10H, CH_{arom}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 65.8$ (2C, C1), 72.3 (2C, Ph- CH_2), 127.7, 127.8, 128.4 (10C, CH_{arom}), 129.5 (2C, C2), 138.2 (2C, $\text{C}_{\text{ipso,arom}}$).

IR: (film): 3063 (m), 3029 (m), 2856 (s), 1496 (s), 1454 (s), 1384 (m), 1361 (m), 1329 (m), 1204 (m), 1073 (s), 1028 (s), 736 (s), 698 (s) cm^{-1} .

HRMS: (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 291.1356; found: 291.1358.

(E)-2,2,2-Trifluoroethyl 4-(benzyloxy)but-2-enoate (113)



(E)-1,4-bis(benzyloxy)but-2-ene (121) [268.35]	9.02 g	33.6 mmol	1.0 eq
triphenylphosphine [262.29]	9.66 g	36.8 mmol	1.1 eq
Wittig's salt 123 [402.35]	32.5 g	80.8 mmol	2.4 eq

A solution of (E)-1,4-bis(benzyloxy)but-2-ene (**121**) (9.02 g, 33.6 mmol) in CH_2Cl_2 (500 mL) was cooled to -78°C and a mixture of ozone and oxygen was bubbled through the solution until the color of the reaction mixture changed from colorless to

blue (1 h). Oxygen was bubbled through the solution until the color changed from blue to colorless (15 min). Triphenylphosphine (9.66 g, 36.8 mmol) was added and the solution was warmed to RT within 6 h. The reaction mixture was stirred for 6 h at RT and then *Wittig's* salt **123** (32.5 g, 80.8 mmol) was added. The solution was stirred for 3 d at RT and was then concentrated under reduced pressure (150 mL). The reaction mixture was filtrated over diatomite and rinsed with Et₂O. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 20:1 → 5:1) to give ester **113** (15.1 g, 55.1 mmol, 82%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.32$ (pentane/MTBE 10:1).

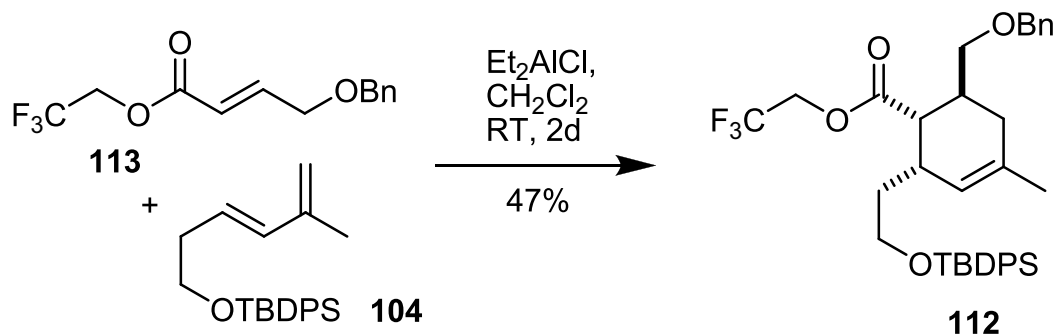
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.22$ (dd, $J = 2.1, 4.1$ Hz, 2H, 4-CH₂O), 4.54 (q, $J^{\text{H}^{19}\text{F}} = 8.5$ Hz, 2H, CF₃-CH₂), 4.59 (s, 2H, Ph-CH₂), 6.23 (dt, $J = 15.7, 2.1$ Hz, 1H, 2-CH_{olef}), 7.12 (dt, $J = 15.8, 4.0$ Hz, 1H, 3-CH_{olef}), 7.30-7.40 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 60.4$ (q, $J^{13\text{C-F}} = 36.6$ Hz, CF₃-CH₂), 68.6 (C4-O), 73.1 (CH₂-Ph), 119.3 (C2), 123.2 (q, $J^{13\text{C-F}} = 277.2$ Hz, CF₃), 127.8, 128.1, 128.7 (5C, CH_{arom}), 137.7 (C_{ipso,arom}), 147.4 (C3), 164.6 (C1).

IR: (film): 3033 (w), 2860 (m), 1742 (s), 1662 (s), 1497 (m), 1454 (m), 1411 (s), 1363 (m), 1307 (s), 1168 (s), 1061 (s), 980 (s), 737 (s), 699 (s) cm⁻¹.

HRMS: (EI): m/z calcd for C₁₃H₁₃F₃O₃ [M]⁺: 274.0817; found: 274.0812.

(1*S,2*S**,6*S**)-2,2,2-Trifluoroethyl-6-(benzyloxymethyl)-2-(2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-4-methylcyclohex-3-enecarboxylate (**112**)**



ester 113 [274.24]	100 mg	0.36 mmol	1.0 eq
diene 104 [350.57]	380 mg	1.08 mmol	3.0 eq
Et ₂ AlCl ₂ (1.1 M in toluene) [120.56]	1.3 mL	1.43 mmol	4.0 eq

To a solution of ester **113** (100 mg, 0.36 mmol) and diene **104** (180 mg, 0.51 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added Et₂AlCl (1.1 M in toluene, 1.43 mmol) at RT. The solution was stirred for 1 d at RT and then additional diene was added (200 mg, 0.57 mmol). The reaction was stirred for 1 d at RT and then slowly poured into a mixture of aq. NaOH (2%) (30 mL) and CH₂Cl₂ (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 20:1) to give Diels-Alder product **112** (106 mg, 0.17 mmol, 47%) as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.29 (pentane/MTBE 20:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44-1.63 (m, 2H, C2-CH₂), 1.61 (s, 3H, C4-CH₃), 1.95 (dd, *J* = 8.0, 18.0 Hz, 1H, 5-CH_{2a}), 2.09 (dd, *J* = 6.3, 18.3 Hz, 1H, 5-CH_{2b}), 2.24-2.34 (m, 1H, 6-CH), 2.62-2.72 (m, 1H, 2-CH), 2.90 (dd, *J* = 5.4, 9.5 Hz, 1H, 1-CH), 3.44 (dd, *J* = 4.3, 9.0 Hz, 1H,

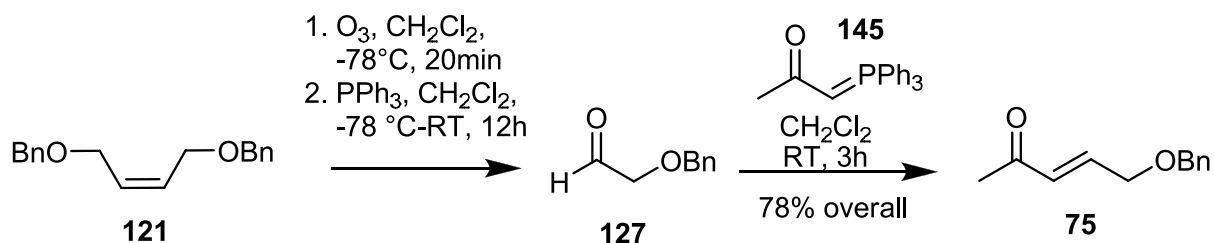
C6-CH_{2a}-OBn), 3.53 (dd, $J = 5.8, 9.1$ Hz, 1H, C6-CH_{2b}-OBn), 3.63-3.74 (m, 2H, SiO-CH₂), 4.28-4.51 (m, 4H, CF₃-CH₂, Ph-CH₂), 5.30-5.34 (m, 1H, 3-CH), 7.27-7.43 (m, 11H, CH_{arom}), 7.63-7.67 (m, 4H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.3$ (SiC(CH₃)₃), 23.6 (C4-CH₃), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 32.2 (C2), 32.5 (2C, C6, C5), 35.2 (C2-CH₂), 44.4 (C1), 59.9 (q, $J^{13\text{C-F}} = 36.4$ Hz, CF₃-CH₂), 61.8 (SiO-CH₂), 72.3 (C6-CH₂O), 73.3 (Ph-CH₂O), 122.6 (C3), 123.2 (q, $J^{13\text{C-F}} = 276.7$ Hz, CF₃), 127.7, 128.5, 129.7 (C_{arom}), 133.0 (C4), 134.0, 134.1, 135.7, 135.8, 138.6 (C_{arom}), 172.4 (C1-C=O).

IR: (film): 3071 (w), 2959 (m), 2931 (m), 2857 (m), 1753 (s), 1428 (m), 1279 (s), 1167 (s), 1136 (s), 1107 (s), 979 (m), 841 (m), 738 (s), 700 (s), 614 (m), 504 (s), 489 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₃₆H₄₃F₃O₄Si₁Na [M + Na]⁺: 647.2775; found: 647.2778.

(E)-5-(Benzyloxy)pent-3-en-2-one (75)



(E)-1,4-bis(benzyloxy)but-2-ene (121) [268.35]	3.08 g	11.5 mmol	1.0 eq
triphenylphosphine [262.29]	3.30 g	12.6 mmol	1.1 eq
Wittig's salt 145 [332.38]	7.12 g	21.4 mmol	1.9 eq

A solution of (*E*)-1,4-bis(benzyloxy)but-2-ene (**121**) (3.08 g, 11.5 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was cooled to -78 °C and a mixture of ozone and oxygen was bubbled through the solution until the color of the reaction mixture changed from colorless to blue (20 min). Oxygen was bubbled through the solution until the color changed from blue to colorless (15 min). Triphenylphosphine (3.30 g, 12.6 mmol) was added and the solution was warmed to RT within 6 h. The reaction mixture was stirred for 6 h at RT and then Wittig's salt **145** (7.12 g, 21.4 mmol, dissolved in 80 mL of CH₂Cl₂) was added. The reaction was stirred for 3 h at RT and then concentrated under reduced pressure. The remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 3:1) to give ketone **75** (3.16 g, 166 mmol, 78%) as a colorless oil.

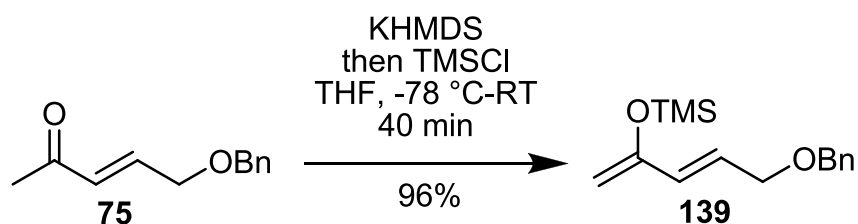
TLC: R_f = 0.23 (pentane/MTBE 10:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.16 (s, 3H, 1-CH₃), 4.09 (dd, *J* = 1.9, 4.3 Hz, 2H, 5-CH₂O), 4.47 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.25 (dt, *J* = 16.0, 1.8 Hz, 1H, 3-CH_{olef}), 6.70 (dt, *J* = 16.0, 4.3 Hz, 1H, 4-CH_{olef}), 7.27-7.40 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.0 (C1), 68.6 (C5), 72.7 (Ph-CH₂), 127.5, 127.6, 128.3 (5C, CH_{arom}), 130.1 (C3), 137.6 (C_{ipso,arom}), 142.9 (C4), 197.8 (C2).

IR: (film): 2856 (m), 1698 (s), 1678 (s), 1634 (s), 1454 (m), 1360 (s), 1255 (s), 1121 (s), 1027 (m), 973 (m), 740 (s), 699 (s) cm⁻¹.

HRMS: (EI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₄O₂ [M]⁺: 213.0886; found: 213.0891.

(E)-5-(Benzyloxy)penta-1,3-dien-2-yloxy)trimethylsilane (139)

ketone 75 [190.24]	82 mg	0.43 mmol	1.0 eq
KHMDS (0.5 M in toluene) [199.48]	1.0 mL	0.50 mmol	1.2 eq
chlorotrimethylsilane [108.64; $\rho = 0.85$]	54 mg	0.50 mmol	1.2 eq

To a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 1.0 mL, 0.5 mmol) in THF (8 mL) at -78 °C was added ketone **75** (82 mg, 0.43 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred for 10 min and then chlorotrimethylsilane (54 mg, 0.50 mmol) was added. The reaction mixture was warmed to RT within 30 min and was then poured into a mixture of aq. NaHCO₃ (10 mL) and MTBE (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure to yield enol ether **139** (108 mg, 0.41 mmol, 96%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.59$ (pentane/MTBE 10:1).

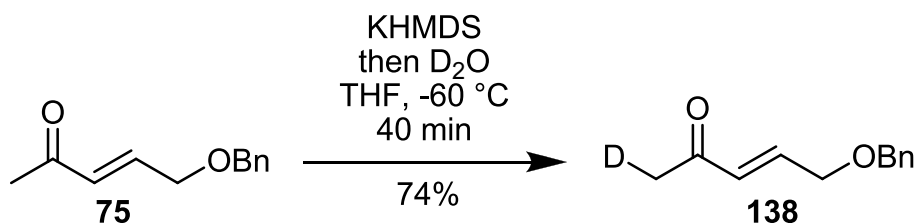
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.24$ (s, 9H, Si(CH₃)₃), 4.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, 5-CH₂), 4.33 (s, 2H, 1-CH₂), 4.53 (s, 2H, Ph-CH₂), 6.01-6.17 (m, 2H, 3-CH_{olef}, 4-CH_{olef}), 7.29-7.37 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.2$ (3C, Si(CH₃)₃), 70.0 (C5), 72.4 (Ph-CH₂), 96.2 (C1), 127.1, 127.7, 127.9, 128.5 (6C, 3-CH_{olef}, CH_{arom}), 130.0 (4-CH_{olef}), 138.6 (C_{ipso,arom}), 154.5 (C2).

IR: (film): 3032 (w), 2959 (w), 2853 (w), 1595 (m), 1315 (s), 1251 (s), 1114 (m), 1072 (m), 1017 (s), 965 (m), 840 (s), 734 (s), 696 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 263.1462; found: 263.1467.

(E)-5-(Benzyloxy)-1-deutero-pent-3-en-2-one (138)



ketone 75 [190.24]	50 mg	0.26 mmol	1.0 eq
KHMDS (0.5 M in toluene) [199.48]	630 μL	0.32 mmol	1.2 eq

To a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 630 μL , 0.32 mmol) in THF (5 mL) at $-60\text{ }^\circ\text{C}$ was added ketone **75** (50 mg, 0.26 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min and then D_2O (1 mL) was added. After 10 min aq. NaHCO_3 (10 mL) and MTBE (15 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE ($2 \times 15\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 3:1) to yield protected deuterio ketone **138** (37 mg, 0.19 mmol, 74%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.23$ (pentane/MTBE 3:1).

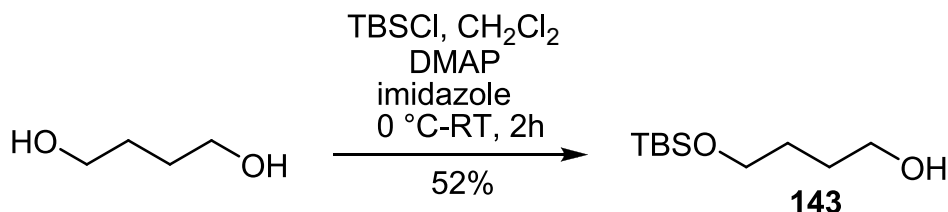
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.26$ (dd, $J = 2.7, 4.9\text{ Hz}$, 2H, 1- CH_2D), 4.21 (dd, $J = 2.0, 4.5\text{ Hz}$, 2H, 5- CH_2), 4.57 (s, 2H, Ph- CH_2), 6.35 (dt, $J = 16.1, 1.9\text{ Hz}$, 1H, 3- CH_{olef}), 6.81 (dt, $J = 16.1, 4.5\text{ Hz}$, 1H, 4- CH_{olef}), 7.29-7.38 (m, 5H, CH_{arom}).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.2 (t, J = 19.5 Hz, C1), 69.0 (C5), 73.1 (Ph- CH_2), 127.8, 128.0, 128.6 (5C, CH_{arom}), 130.5 (4- CH_{olef}), 137.8 ($\text{C}_{\text{ipso,arom}}$), 143.1 (3- CH_{olef}), 198.3 (C2).

IR: (film): 3031 (w), 2916 (w), 2849 (w), 1696 (m), 1669 (s), 1632 (s), 1454 (m), 1360 (m), 1303 (m), 1283 (m), 1208 (m), 1116 (s), 1075 (s), 1026 (s), 971 (s), 798 (m), 737 (s), 697 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{D}_1\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 214.0949; found: 214.0951.

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol (143)



1,4-butane-diol [90.12]	4.00 g	44.4 mmol	1.0 eq
<i>tert</i> -butylchlorodimethylsilane [150.72]	6.60 g	43.8 mmol	1.0 eq
imidazole [68.08]	6.00 g	88.1 mmol	2.0 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	30 mg	0.27 mmol	0.006 eq

To a suspension of 1,4-butane-diol (4.00 g, 44.4 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) was added imidazole (6.00 g, 88.1 mmol), *tert*-butylchlorodimethylsilane (6.60 g, 43.8 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (30 mg, 0.27 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred intensively for 1 h at 0 °C and was then warmed to RT. After 1 h the solution was poured into a mixture of sat. aq. NH_4Cl (500 mL) and CH_2Cl_2 (500 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2

(3 x 200 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 2:1) to give protected alcohol **143** (4.74 g, 23.2 mmol, 52%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.27$ (pentane/MTBE 2:1).

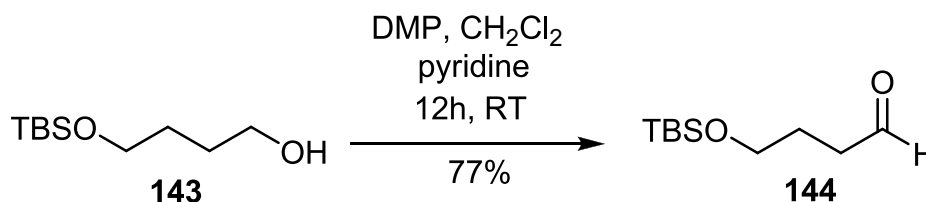
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.05$ (s, 6H, SiMe₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.59-1.64 (m, 4H, 2-CH₂, 3-CH₂), 2.80 (bs, 1H, C1-OH), 3.58-3.66 (m, 4H, 1-CH₂, 4-CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (2C, SiMe₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 29.9, 30.3 (C2, C3), 62.8, 63.4 (C1, C4).

IR: (film): 3344 (brs), 2951 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1472 (m), 1254 (s), 1098 (s), 1060 (s), 832 (s), 773 (s), 661 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₀H₂₄O₂SiNa [M + Na]⁺: 227.1438; found: 227.1447.

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)butanal (**144**)



alcohol 143 [204.38]	2.00 g	9.80 mmol	1.0 eq
<i>Dess-Martin</i> periodinane [424.15]	5.40 g	12.7 mmol	1.3 eq
pyridine [79.10; $\rho = 0.98$]	2.3 mL, 2.3 g	29 mmol	3.0 eq

Alcohol **143** (2.00 g, 9.80 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (80 mL) and pyridine (2.3 mL, 2.3 g, 29 mmol) and *Dess-Martin* periodinane (5.40 g, 12.7 mmol) were added. The reaction was stirred for 12 h at RT and then poured into a mixture of sat. aq. NaHCO₃ (100 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1) to give aldehyde **144** (1.53 g, 7.56 mmol, 77%) as a colorless liquid.

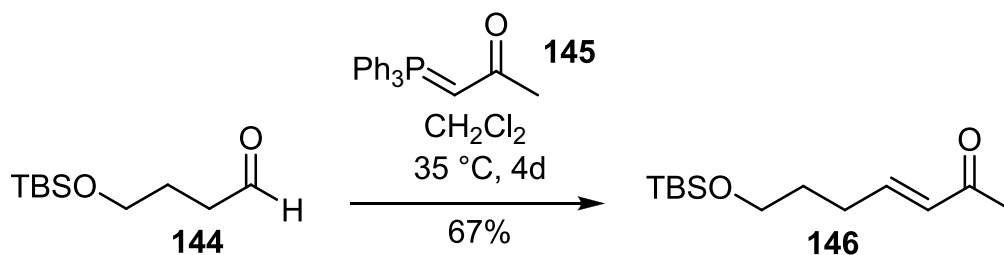
TLC: R_f = 0.45 (pentane/MTBE 10:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 6H, SiMe₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.84 (tt, *J* = 6.0, 7.1 Hz, 2H, 3-CH₂), 2.48 (dt, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 2H, 2-CH₂), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 4-CH₂), 9.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, 1-CHO).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (2C, SiMe₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (C3), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 40.9 (C2), 62.2 (C4), 202.6 (C1).

IR: (film): 2954 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1726 (s), 1472 (m), 1254 (s), 1095 (s), 1017 (m), 1006 (m), 833 (s), 809 (s), 774 (s), 662 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₂₂O₂SiNa [M + Na]⁺: 225.1281; found: 225.1293.

(E)-7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)hept-3-en-2-one (146)

Aldehyde 144 [202.37]	1.00 g	4.94 mmol	1.0 eq
Wittig's salt 145 [318.35]	2.35 g	7.38 mmol	1.5 eq

To a solution of aldehyde **144** (1.00 g, 4.94 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL) was added Wittig's salt **145** (2.35g, 7.38 mmol) and the reaction mixture was stirred 16 h at RT and 3 d at 35 °C. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1) to give ketone **146** (1.20 g, 4.95 mmol, 67%) as a colorless liquid.

TLC: R_f = 0.31 (pentane/MTBE 10:1).

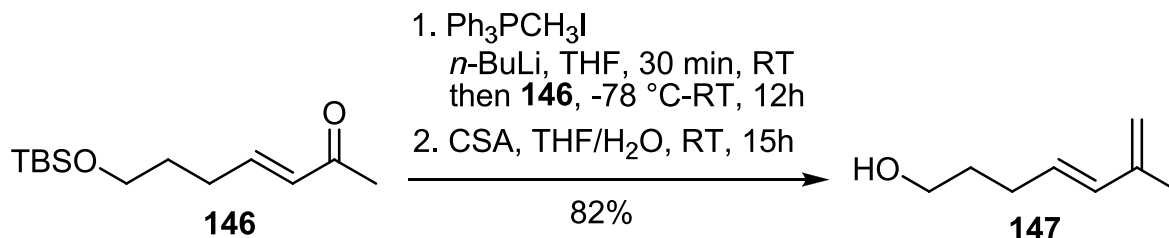
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, SiMe₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.67 (tt, J = 6.1, 7.1 Hz, 2H, 6-CH₂), 2.23 (s, 3H, 1-CH₃), 2.30 (dt, J = 1.4, 7.1 Hz, 2H, 5-CH₂), 3.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H, 4-CH₂), 6.07 (dt, J = 16.0, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 6.82 (dt, J = 16.0, 6.9 Hz, 1H, 4-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.2 (2C, SiMe₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 27.0 (C1), 29.1 (C6), 31.3 (C5), 62.3 (C7), 131.6 (C3), 148.2 (C4), 198.7 (C2).

IR: (film): 2953 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1699 (s), 1628 (m), 1472 (m), 1360 (m), 1252 (s), 1096 (s), 979 (m), 962 (m), 834 (s), 809 (m), 774 (s), 662 (m) 543 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for $C_{13}H_{26}O_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 265.1594; found: 265.1595.

(E)-6-Methylhepta-4,6-dien-1-ol (147)



ketone 146 [242.43]	642 mg	2.65 mmol	1.0 eq
methyl-triphenyl-phosphonium iodide [404.22]	4.34 g	10.7 mmol	4.0 eq
<i>n</i> -buthyllithium (2.5 M in hexane) [64.06]	4.24 mL	10.6 mmol	4.0 eq
camphorsulfonic acid [232.29]	3.20 g	13.8 mmol	5.2 eq

Methyl-triphenyl-phosphonium iodide (4.34 g, 10.7 mmol) was dissolved in THF (500 mL), *n*-buthyllithium (2.5 M in hexane, 4.24 mL, 10.6 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 30 min at RT. The solution was then cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and ketone **146** (642 mg, 2.65 mmol) was added. The solution was warmed to RT within 6 h, was then stirred 6 h at RT and then poured into a mixture of MTBE (500 mL) and sat. aq. NH_4Cl (500 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with MTBE (2×300 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was dissolved in THF/ H_2O (7:1, 100 mL) and camphorsulfonic acid (1.60 g, 6.89 mmol) was added. The solution was stirred for 3 h at RT and then additional camphorsulfonic acid (1.60 g, 6.89 mmol) was added. After 12 h at RT the reaction mixture was poured into a mixture of sat. aq. $NaHCO_3$ (100 mL) and MTBE (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous

layer was extracted with MTBE (2 × 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The resulting crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 2:1) to give alcohol **147** (274 mg, 2.17 mmol, 82%) as a colorless liquid.

TLC: R_f = 0.21 (pentane/MTBE 2:1).

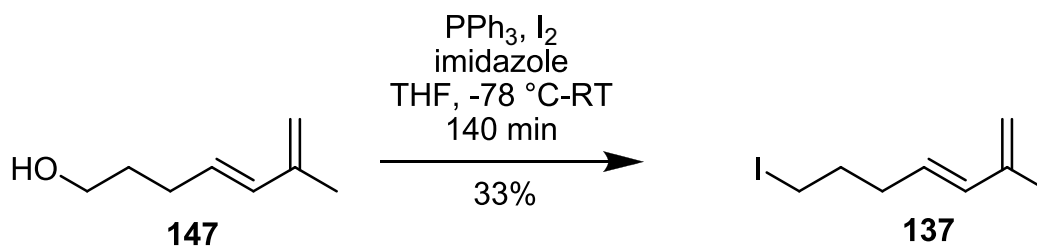
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.64-1.73 (m, 3H, OH, 2-CH₂), 1.83 (s, 3H, C6-CH₃), 2.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H, 3-CH₂), 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 1-CH₂), 4.87 (s, 2H, 7-CH₂), 5.66 (dt, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H, 4-CH), 6.17 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 5-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (C6-CH₃), 29.2 (C2), 32.5 (C3), 62.6 (C1), 114.7 (C7), 130.0 (C4), 133.6 (C5), 142.1 (C6).

IR: (film): 3325 (brs), 3081 (m), 2937 (s), 2874 (s), 1609 (m), 1452 (s), 1438 (s), 1376 (m), 1058 (s), 1030 (s), 965 (s), 882 (s) cm⁻¹.

HRMS: (EI): *m/z* calcd for C₈H₁₄O [M]⁺: 126.1045; found: 126.1047.

(E)-7-Iodo-2-methylhepta-1,3-diene (137)



alcohol 147 [112.17]	100 mg	1.26 mmol	1.0 eq
triphenylphosphine [262.29]	575 mg	2.19 mmol	1.7 eq
iodine [253.81]	415 mg	1.64 mmol	1.3 eq
imidazole [68.08]	142 mg	2.09 mmol	1.7 eq

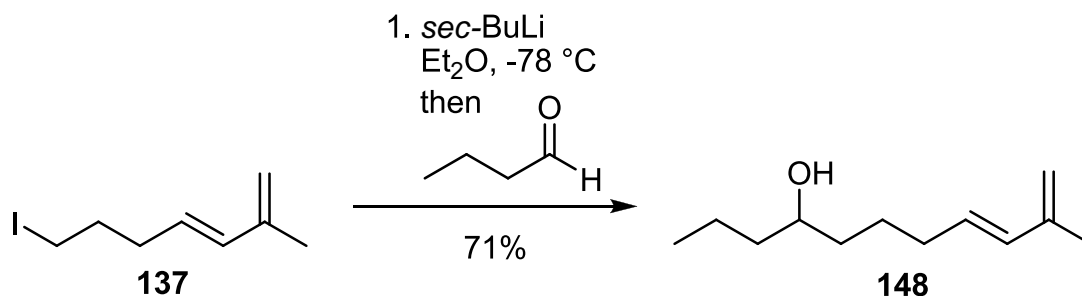
To a solution of alcohol **147** (100 mg, 1.26 mmol) in THF (25 mL) at -78 °C was added imidazole (142 mg, 2.09 mmol), triphenylphosphine (575 mg, 2.19 mmol) and iodine (415 mg, 1.64 mmol). The reaction mixture was stirred for 20 min at -78 °C and was then warmed to RT within 1 h. The reaction mixture was stirred for 1 h at RT and was then poured into a mixture of aq. NaHCO₃ (150 mL) and MTBE (200 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane) to yield alkene **137** (100 mg, 0.42 mmol, 33%) as a yellow oil.

TLC: R_f = 0.34 (pentane).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (s, 3H, C2-CH₃), 1.93 (tt, J = 6.9, 7.1 Hz, 2H, 6-CH₂), 2.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, 5-CH₂), 3.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 7-CH₂), 4.89 (s, 2H, 1-CH₂), 5.58 (dt, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H, 4-CH), 6.20 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 3-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 6.5 (C7), 18.8 (C2-CH₃), 33.1, 33.4 (C5, C6), 115.2 (C1), 128.3 (C4), 134.4 (C3), 142.0 (C2).

IR: (film): 3069 (w), 3052 (w), 2928 (w), 1648 (w), 1608 (w), 1478 (m), 1433 (s), 1211 (m), 1069 (m), 999 (m), 966 (s), 884 (s), 740 (s), 693 (s) cm⁻¹.

(E)-10-Methylundeca-8,10-dien-4-ol (148)

alkene 137 [236.09]	40 mg	0.17 mmol	1.0 eq
<i>sec</i> -butyllithium (1.3 M in hexane) [262.29]	143 μ L	0.19 mmol	1.1 eq
butyraldehyde [72.11]	14 mg	0.19 mmol	1.1 eq

To a solution of alkene **137** (40 mg, 0.17 mmol) in Et₂O (2 mL) at -78 °C was added *sec*-butyllithium (143 μ L, 1.3 M in hexane, 0.19 mmol) and the reaction mixture was stirred for 20 min at -78 °C. Butyraldehyde (14 mg, 0.19 mmol) was added and the mixture was warmed to RT within 1 h. The reaction mixture was stirred for 30 min at RT and was then poured into a mixture of aq. NH₄Cl (5 mL) and MTBE (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 \times 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1) to yield alcohol **148** (22 mg, 0.12 mmol, 71%) as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.19 (pentane/MTBE 10:1).

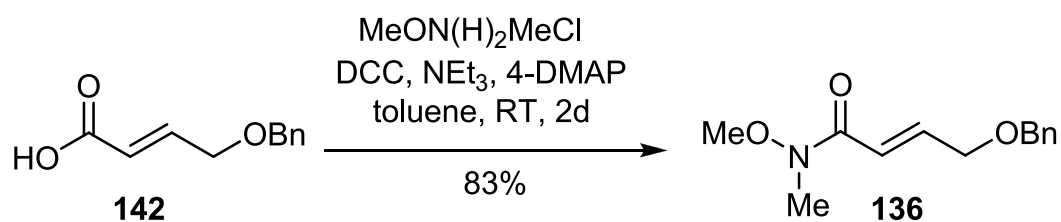
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90-0.95 (m, 4H, 1-CH₃, C4H-OH), 1.33-1.51 (m, 8H, 2-CH₂, 3-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.83 (t, J = 1.0 Hz, 3H, C10-CH₃), 2.08-2.17 (m, 2H, 7-CH₂), 3.61 (bs, 1H, 4-CHOH), 4.86 (s, 2H, C10-CH₂), 5.65 (dt, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H, 8-CH), 6.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 9-CH).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (C1), 18.8, 19.0, 25.6 (C2, C6, C10- CH_3), 32.9 (C7), 37.2, 39.8 (C5, C3), 71.7 (C4), 114.4 (C10- CH_2), 130.7 (C8), 133.3 (C9), 142.3 (C10).

IR: (film): 3354 (brs), 2957 (s), 2928 (s), 2871 (s), 1609 (w), 1456 (m), 1437 (m), 1377 (m), 1127 (m), 1064 (m), 1022 (m), 995 (m), 963 (s), 880 (s) cm^{-1} .

HRMS: (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 182.1671; found: 182.1675.

(E)-4-(Benzyloxy)-N-methoxy-N-methylbut-2-enamide (136)



acid 142 [192.21]	528 mg	2.75 mmol	1.0 eq
<i>N,N</i> -dicyclohexylcarbodiimide [206.33]	617 mg	2.99 mmol	1.1 eq
<i>Weinreb's</i> salt [97.54]	800 mg	8.21 mmol	3.0 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	1.14 mL; 832 mg	8.22 mmol	3.0 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	265 mg	2.17 mmol	0.8 eq

To a solution of acid **142** (528 mg, 2.75 mmol) in toluene (200 mL) was added *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (617 mg, 2.99 mmol), *Weinreb's* salt (*N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride, 800 mg, 8.21 mmol), triethylamine (1.14 mL, 832 mg, 8.22 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (265 mg, 2.17 mmol) and the reaction mixture was stirred for 2 d at RT. The mixture was then filtered through

a short plug of diatomite, which was washed with toluene (200 mL). The filtrate was poured into a mixture of CH₂Cl₂ (500 mL) and sat. aq. NH₄Cl (500 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give *Weinreb* amide **136** (534 mg, 2.27 mmol, 83%) as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.15 (pentane/MTBE 1:1).

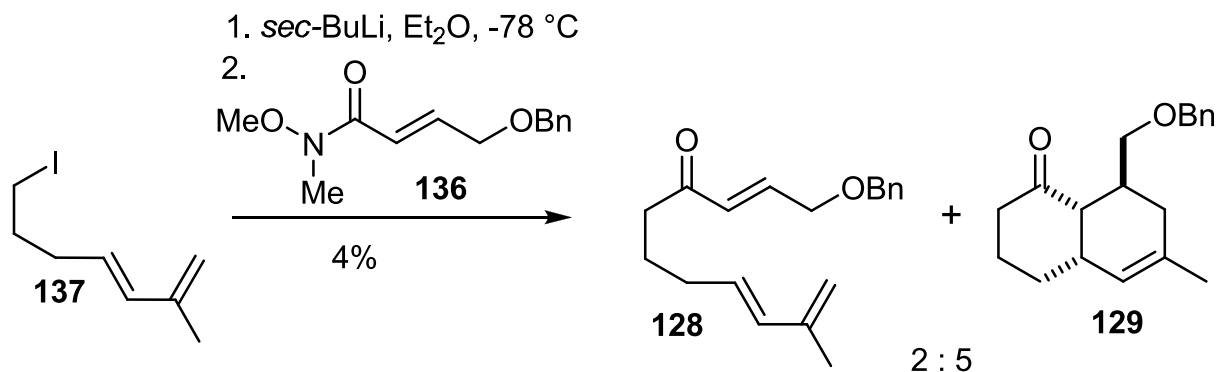
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.26 (s, 3H, NMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.22 (dd, J = 2.0, 4.3 Hz, 2H, 4-CH₂), 4.59 (s, 2H, Ph-CH₂), 6.70 (dt, J = 15.6, 1.9 Hz, 1H, 2-CH), 7.01 (dt, J = 15.6, 4.3 Hz, 1H, 3-CH), 7.28-7.37 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 32.5 (NMe), 61.9 (OMe), 69.2 (C4), 72.8 (Ph-CH₂), 119.0 (C2), 127.8, 127.9, 128.6 (5C, CH_{arom}), 138.1 (C_{ipso,arom}), 142.9 (C3), 166.6 (C1).

IR: (film): 2933 (m), 2851 (m), 1667 (s), 1634 (s), 1496 (s), 1453 (s), 1415 (s), 1381 (s), 1178 (m), 1121 (s), 1096 (m), 1006 (m), 966 (m), 740 (m), 699 (m), 440 (w) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₇N₁O₃Na [M + Na]⁺: 258.1101; found: 258.1100.

(1S*,6S*,10S*)-10-Benzyloxymethyl-8-methyl-2-oxo-bicyclo[4.4.0]dec-7-en (129) and 1-benzyloxy-10-methyl-undeca-2,8,10-trien-4-one (128)



alkene 137 [236.09]	75 mg	0.32 mmol	1.2 eq
<i>sec</i> -butyllithium (1.3 M in hexane) [262.29]	268 μL	0.35 mmol	1.3 eq
Weinreb amide 136 [235.28]	60 mg	0.26 mmol	1.0 eq

To a solution of alkene **137** (75 mg, 0.32 mmol) in Et₂O (10 mL) at -78 °C was added *sec*-butyllithium (268 μL, 1.3 M in hexane, 0.35 mmol) and the reaction mixture was stirred for 20 min at -78 °C. Weinreb amide **136** (60 mg, 0.26 mmol, dissolved in 2 mL Et₂O) was added and the mixture was warmed to RT within 1h. The reaction mixture was stirred for 30 min at RT. The reaction was heated to reflux for 30 min, cooled down to RT, and was then poured into a mixture of aq. NH₄Cl (20 mL) and Et₂O (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 10:1 → 3:1 → Et₂O) to yield dienophile **128** and racemic Diels-Alder product **129** as unseparable mixture (3 mg, 0.011 mmol, 4%) as a colorless oil. Dienophile **128** has a half-life of 1d at RT in CDCl₃ in which the Diels-Alder product **129** is formed. The analytical data of the *cis*-bicyclus matches the data reported by Frassetto.^[57]

The ketodienophile **128** has the following significant signals in the $^1\text{H-NMR}$ -spectra: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.87$ (s, 2H, $\text{C}_q\text{-CH}_{2,\text{olef}}$), 5.61 (dt, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef}}\text{-CH-C}_q$), 6.14 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef}}\text{-C}_q$), 6.38 (dt, $J = 16.0, 1.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef}}\text{-C=O}$), 6.83 (dt, $J = 16.0, 4.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef}}\text{-CH}_2\text{-O-Bn}$). The other signals eluded assignment because the keto dienophile **128** was only a minor component.

Analytical data for **129**:

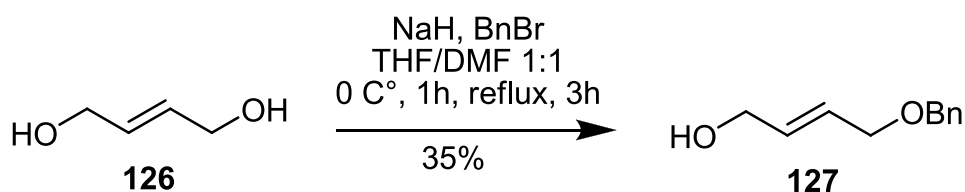
TLC: $R_f = 0.33$ (pentane/MTBE 5:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.54\text{-}1.73$ (m, 3H, 4- CH_2 , 9- CH_{2a}), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.75-1.88 (m, 2H, 5- CH_2), 2.10-2.29 (m, 2H, 3- CH_{2a} , 9- CH_{2b}), 2.38-2.51 (m, 2H, 1- CH , 3- CH_{2b}), 2.52-2.67 (m, 2H, 6- CH , 10- CH), 3.29 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{C10-CH}_{2a}\text{-O}$), 3.39 (dd, $J = 5.7, 9.3$ Hz, 1H, $\text{C10-CH}_{2b}\text{-O}$), 4.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_{2a}\text{-Ph}$), 4.44 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_{2b}\text{-Ph}$), 5.22-5.27 (m, 1H, 7- CH), 7.24-7.38 (m, 5H, CH_{arom}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.5$ (CH_3), 24.5 (C_5), 29.7 (C_4), 31.6 (C_9), 32.4 (C_{10}), 37.0 (C_6), 40.9 (C_3), 51.8 (C_1), 72.8 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_2\text{-O}$), 73.1 ($\text{O-CH}_2\text{-Ph}$), 124.0 (C_7), 127.5, 127.7, 128.3 (5C, CH_{arom}), 133.9 (C_8), 138.3 ($\text{C}_{\text{ipso,arom}}$), 213.5 (CO).

IR: (film): 2928 (s), 2859 (s), 1704 (s), 1453 (m), 1362 (m), 1314 (m), 1256 (m), 1152 (m), 1104 (s), 1028 (m), 738 (s), 699 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 307.1668; found: 307.1669.

(E)-4-(Benzyloxy)-but-2-en-1-ol (127)

diol 126 [88.05]	9.97 g	113 mmol	1.0 eq
sodium hydride (60% in mineral oil) [24.00]	4.93 g	123 mmol	1.1 eq
benzyl bromide [171.0, $\rho = 1.43$]	13.5 mL / 19.3 g	113 mmol	1.0 eq

To a suspension of sodium hydride (4.93 g, 123 mmol) in THF/DMF (700 mL) was added diol **126** (9.97 g, 113 mmol). The suspension was stirred for 30 min at RT and then benzyl bromide (13.5 mL, 19.3 g, 113 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was warmed to RT and then heated to reflux for 3 h at 100 °C. The reaction mixture was cooled to RT and then slowly poured into a mixture of aq. NH_4Cl (700 mL) and MTBE (700 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 400 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give alcohol **127** (7.1 g, 39.8 mmol, 35%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.23$ (pentane/MTBE 1:1).

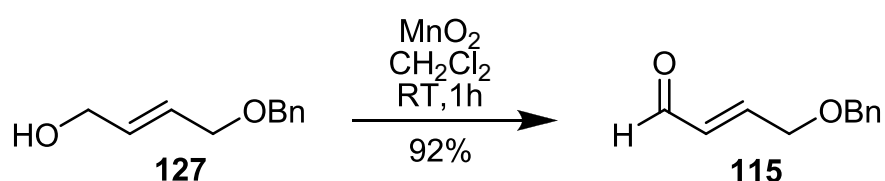
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.32$ (bs, 1H, OH), 4.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, 1- CH_2), 4.12 (s, 2H, 4- CH_2), 4.52 (s, 2H, Ph- CH_2), 5.78-5.94 (m, 2H, CH_{olef}), 7.27-7.36 (m, 5H, CH_{arom}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 62.9$ (C1), 70.2 (C4), 127.7 (3C, CH_{arom} , C2), 127.8, 128.5 (3C, CH_{arom}), 132.5 (C3), 138.3 ($\text{C}_{\text{ipso,arom}}$).

IR: (film): 3395 (brs), 3030 (m), 2925 (m), 2857 (m), 1496 (m), 1454 (s), 1361 (s) 1207 (m), 1095 (s), 1065 (s) 1005 (s), 973 (s), 738 (s), 698 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 201.0886; found: 201.0888.

(E)-4-(Benzyloxy)but-2-enal (115)



alcohol 127 [178.23]	2.90 g	16.3 mmol	1.0 eq
manganese dioxide [86.94]	84 g	964 mmol	59 eq

To a solution of alcohol **127** (2.90 g, 16.3 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) was added manganese dioxide (56 g, 644 mmol). The resulting suspension was stirred for 30 min at RT and additional manganese dioxide (14 g, 160 mmol) was added. This procedure was repeated until TLC control showed complete conversion of **127** (1x). The reaction mixture was then filtered over a short plug of diatomite, which was washed with CH_2Cl_2 (700 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to give (E)-4-(benzyloxy)but-2-enal (**115**) (2.64 g, 15.0 mmol, 92%) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.52$ (pentane/MTBE 1:1).

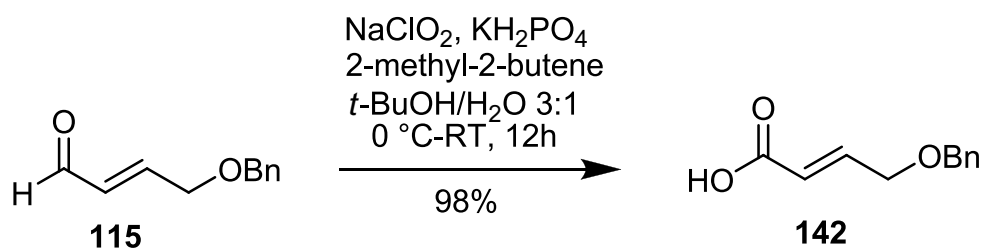
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.19$ (dd, $J = 1.8, 3.9$ Hz, 2H, 4- CH_2), 4.49 (s, 2H, Ph- CH_2), 6.30 (dd, $J = 7.9, 15.8$ Hz, 1H, 2-CH), 6.75 (dt, $J = 15.8, 4.1$ Hz, 1H, 3-CH), 7.21-7.28 (m, 5H, CH_{arom}), 9.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 1-CHO).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 68.7 (C4), 73.2 (Ph-CH₂), 127.8, 128.1, 128.7 (5C, CH_{arom}), 132.0 (C2), 137.6 (C_{ipso,arom}), 153.0 (C3), 193.2 (C1).

IR: (film): 3031 (w), 2840 (w), 2729 (w), 1683 (s), 1642 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1390 (m), 1139 (s), 1106 (s), 1025 (s), 966 (s), 736 (s), 697 (s), 589 (w), 545 (w) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₁₂O₂Na [M + Na]⁺: 199.0730; found: 199.0730.

(E)-4-(Benzyloxy)but-2-enoic acid (142)



aldehyde 115 [176.21]	2.64 g	15.0 mmol	1.0 eq
2-methyl-2-butene [70.13]	1.72 g	24.5 mmol	1.6 eq
sodium chlorite (80%) [90.44]	2.21 g	19.5 mmol	1.3 eq
KH ₂ PO ₄ [136.09]	2.94 g	21.6 mmol	1.4 eq

To a solution of (*E*)-4-(benzyloxy)but-2-enal (**115**) (2.64 g, 15.0 mmol) in *t*-BuOH/H₂O (3:1, 200 mL) were added 2-methyl-2-butene (1.72 g, 24.5 mmol) and KH₂PO₄ (2.94 g, 21.6 mmol). The solution was cooled to 0 °C and sodium chlorite (2.21 g, 80% NaClO₂, 19.5 mmol) was added slowly. The solution was warmed to RT over 2 h and was stirred for additional 10 h. The solvents were removed under reduced pressure and water (200 mL) and EtOAc (200 mL) were added to the residue. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 100 mL).

The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed to give acid **142** (2.83 g, 14.7 mmol, 98%) as a white solid.

TLC: $R_f = 0.22$ (pentane/MTBE 1:1).

m.p.: 48 °C (EtOAc).

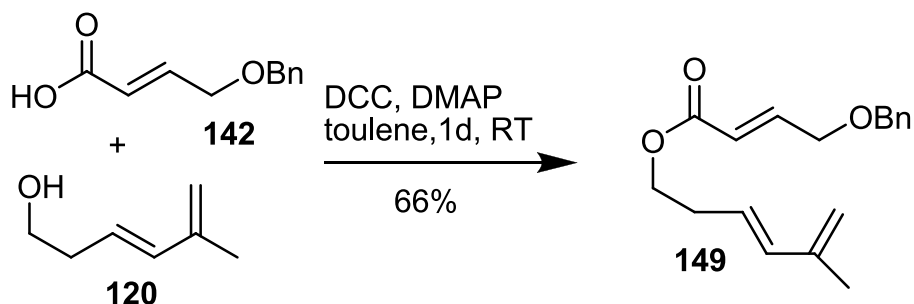
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.22$ (dd, $J = 2.1, 4.2$ Hz, 2H, 4-CH₂), 4.59 (s, 2H, Ph-CH₂), 6.17 (dt, $J = 15.6, 2.1$ Hz, 1H, 2-CH), 7.10 (dt, $J = 15.7, 4.1$ Hz, 1H, 3-CH), 7.30-7.37 (m, 5H, CH_{arom}), 11.4 (bs, 1H, 1-COOH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 68.6$ (C₄), 73.0 (Ph-CH₂), 120.7 (C₂), 127.8, 128.0, 128.6 (5C, CH_{arom}), 137.7 (C_{ipso,arom}), 147.2 (C₃), 171.8 (C₁).

IR: (film): 2839 (brs), 2668 (w), 2543 (w), 1679 (s), 1655 (s), 1638 (s), 1445 (m), 1356 (m), 1306 (s), 1285 (s), 1271 (s), 1207 (m), 1131 (s), 1043 (s), 999 (s), 921 (s), 905 (s), 731 (s), 695 (s), 534 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₁H₁₁O₃ [M + H]⁺: 191.0714; found: 191.0723.

(E)-((E)-5-Methylhexa-3,5-dienyl) 4-(benzyloxy)but-2-enoate (149)



acid 142 [192.21]	170 mg	0.88 mmol	2.0 eq
<i>N,N</i> -dicyclohexylcarbodiimide [206.33]	180 mg	0.87 mmol	2.0 eq
alcohol 120 [112.17]	50 mg	0.45 mmol	1.0 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	10 mg	0.08 mmol	0.2 eq

To a solution of acid **142** (170 mg, 0.88 mmol) and alcohol **120** (50 mg, 0.45 mmol) in toluene (20 mL) was added *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (180 mg, 0.87 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (10 mg, 0.08 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 d at RT. The mixture was then filtered through a short plug of diatomite, which was washed with toluene (15 mL). The filtrate was then poured into a mixture of toluene (20 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with toluene (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1) to give ester **149** (92 mg, 0.30 mmol, 66%) as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.23 (pentane/MTBE 10:1).

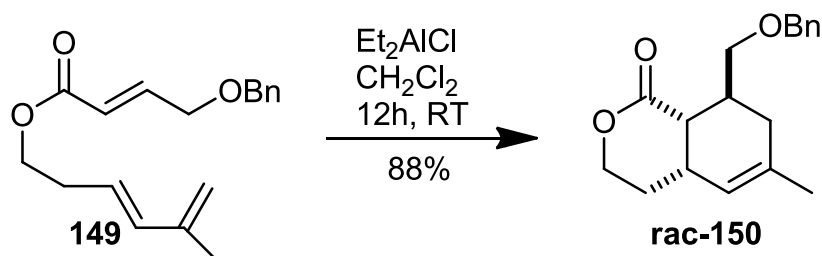
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (s, 3H, C5'-CH₃), 2.48 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, 2'-CH₂), 4.18 (dd, *J* = 2.1, 4.2 Hz, 2H, 4-CH₂), 4.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 1'-CH₂), 4.57 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.91 (s, 2H, 6'-CH₂), 5.62 (dt, *J* = 15.7, 7.0 Hz, 1H, 3'-CH), 6.14 (dt, *J* = 15.7, 2.0 Hz, 1H, 2-CH), 6.22 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 4'-CH), 7.00 (dt, *J* = 15.8, 4.3 Hz, 1H, 3-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (C5'-Me), 32.2 (C2'), 63.9 (C1'), 68.8 (C4), 73.0 (Ph-CH₂), 115.5 (C6'), 121.4 (C2), 125.5 (C3'), 127.8, 128.0, 128.6 (5C, CH_{arom}), 135.5 (C4'), 137.9 (C_{ipso,arom}), 141.9 (C5'), 144.5 (C3), 166.4 (C1).

IR: (film): 2930 (m), 2854 (m), 2117 (s), 1718 (s), 1662 (m), 1453 (m), 1361 (m), 1298 (s), 1268 (s), 1167 (s), 1118 (s), 1024 (s), 965 (s), 889 (m), 837 (m), 735 (s), 697 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 309.1461; found: 309.1465.

(4a*S**,8*S**,8a*S**)-8-(Benzyloxymethyl)-6-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-1*H*-isochromen-1-one (**150** and ent-**150**)



ester 149 [286.37]	400 mg	1.40 mmol	1.0 eq
Et_2AlCl (1.1 M in toluene) [120.56]	6.4 mL	7.04 mmol	5.0 eq

To a solution of ester **149** (400 mg, 1.40 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added diethylaluminum chloride (6.4 mL, 1.1 M in toluene, 7.04 mmol) at RT. The reaction was stirred for 12 h and was then poured into a mixture of CH_2Cl_2 (100 mL) and sat. aq. NaHCO_3 (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 2:1) to give lactone **rac-150** (351 mg, 1.23 mmol, 88%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.20$ (pentane/MTBE 2:1).

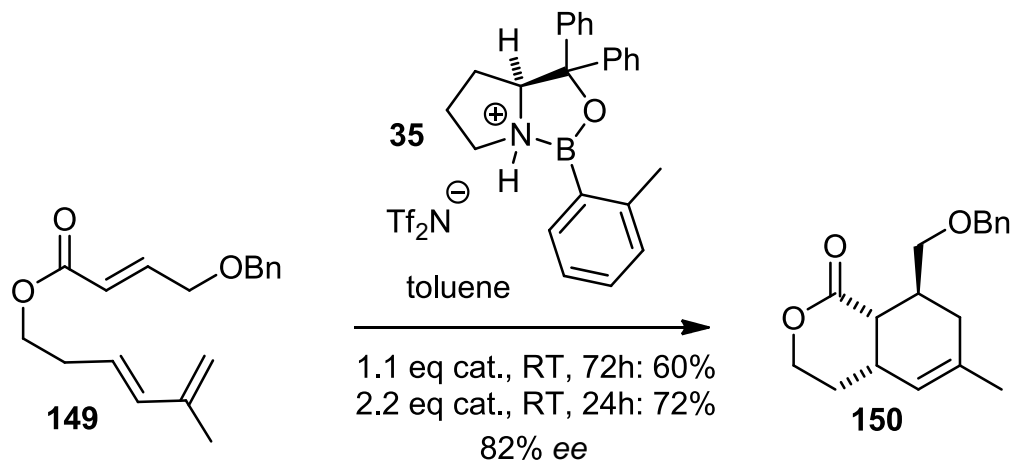
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.59 (s, 1H, 7-CH_{2a}), 1.65 (s, 3H, C6-CH₃), 1.72 (dq, J = 13.9, 4.7 Hz, 1 H, 4-CH_{2a}), 2.03-2.14 (m, 1H, 4-CH_{2b}), 2.26 (d, J = 18.1 Hz 1H, 7-CH_{2b}), 2.60-2.68 (m, 1H, 4a-CH), 2.88 (dd, J = 3.2, 6.4 Hz, 1H, 8a-CH), 2.91-2.98 (m, 1H, 8-CH), 3.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H, C8-CH_{2a}O), 3.41 (d, J = 0.7 Hz, 1H, C8-CH_{2b}O), 4.22-4.59 (m, 2H, 3-CH₂), 4.47 (d, J = 12.1 Hz, 1H, Ph-CH_{2a}), 4.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H, Ph-CH_{2b}), 5.17 (s, 1H, 5-CH_{olef}), 7.29-7.38 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.9 (C6-Me), 28.0 (C4a), 28.7, 28.9 (C4, C7), 33.0 (C8), 39.7 (C8a), 66.4 (C3), 70.1 (C8-CH₂O), 73.0 (CH₂-Ph), 121.7 (C5), 127.8, 128.5 (5C, CH_{arom}), 135.8 (C6), 138.5 (C_{ipso,arom}), 173.6 (C1).

IR: (film): 2919 (s), 2857 (s), 1726 (s), 1473 (m), 1453 (m), 1282 (m), 1252 (s), 1167 (s), 1144 (s), 1106 (s), 1089 (s), 739 (m), 699 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₈H₂₂O₃Na [M + Na]⁺: 309.1461; found: 309.1459.

(4a*S*,8*S*,8a*S*)-8-(Benzyloxymethyl)-6-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-1*H*-isochromen-1-one (150)



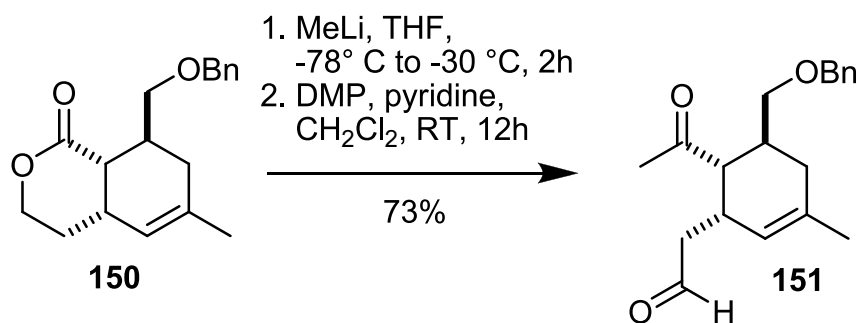
ester 149 [286.37]	100 mg	0.35 mmol	1.0 eq
(S)-(-)-CBS-cat. (0.5 M in toluene) [120.56]	930 μ L	0.46 mmol	1.3 eq
bis(trifluoromethanesulfonyl)imide [281.15]	108 mg	0.39 mmol	1.1 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	60 μ L, 44 mg	0.43 mmol	1.2 eq

To a solution of the oxazaborolidine precursor ((S)-(-)-CBS-catalyst, 930 μ L, 0.5 M in toluene, 0.46 mmol) was added bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (108 mg, 0.39 mmol) in toluene (2 mL) dropwise at -25 $^{\circ}$ C. The solution was stirred for 10 min and ester **149** was added (100 mg, 0.35 mmol). The reaction mixture was warmed to RT over 6 h and was stirred for additional 66 h at RT. Triethylamine (60 μ L, 44 mg, 0.43 mmol) was added and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 3:1) to give bicyclus **150** (60 mg, 0.21 mmol, 60%, 82% *ee*) as a colorless liquid. When the reaction was conducted with 2.2 equivalents of catalyst the reaction was finished after 24 h and the yield increased to 72%. The analytical data is in accordance with the data that was received with Et₂AlCl as catalyst.

spec. rot. $c = 1.0$ (CHCl₃); $\vartheta = 21$ $^{\circ}$ C

$[\alpha]_{\text{D}} = -5.96$; $[\alpha]_{578} = -6.23$; $[\alpha]_{546} = -7.13$; $[\alpha]_{436} = -12.67$; $[\alpha]_{365} = -20.65$.

2-((1S,5S,6S)-6-Acetyl-5-(benzyloxymethyl)-3-methylcyclohex-2-enyl)acetaldehyde (151)



lactone 150 [286.37]	208 mg	0.73 mmol	1.0 eq
methylolithium (1.6 M in Et ₂ O) [21.98]	500 μ L	0.80 mmol	1.1 eq
<i>Dess-Martin</i> periodinane [424.15]	444 mg	1.05 mmol	1.4 eq
pyridine [79.10; $\rho = 0.98$]	185 μ L; 181 mg	2.29 mmol	3.1 eq

Lactone **150** (208 mg, 0.73 mmol) was dissolved in THF (20 mL) and the solution was cooled to -78 °C. Methylolithium (1.6 M in Et₂O, 500 μ L, 0.80 mmol) was added dropwise and the solution was warmed to -30 °C over 2 h. The reaction mixture was then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (100 mL) and sat. aq. NH₄Cl (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give the ketone (162 mg, NMR shows mixture ketone/hemiketal) as a colorless liquid (R_f (silica)= 0.10 (pentane/MTBE 1:1)). The ketone was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), then pyridine (185 μ L, 181 mg, 2.29 mmol) and *Dess-Martin* periodinane (444 mg, 1.05 mmol) were added. The reaction was stirred for 12 h at RT and was then poured into a mixture of sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) and CH₂Cl₂ (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 3:1) to give aldehyde **151** (159 mg, 0.53 mmol, 73%) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.22$ (pentane/MTBE 3:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.64$ (s, 3H, C3'-CH₃), 1.92-2.06 (m, 2H, 4'-CH_{2a}, 5'-CH), 2.14 (s, 3H, C=OCH₃), 2.15-2.23 (m, 1H, 4'-CH_{2b}), 2.31 (dd, $J = 0.9, 6.4$ Hz, 1H, 2-CH_{2a}), 2.64 (ddd, $J = 0.8, 6.5, 18.3$ Hz, 1H, 2-CH_{2b}),

3.02 (dd, $J = 5.1, 10.1$ Hz, 1H, 6'-CH), 3.07-3.13 (m, 1H, 1'-CH), 3.37 (dd, $J = 3.2, 9.0$ Hz, 1H, C5'-CH_{2a}O), 3.47 (dd, $J = 5.1, 9.0$ Hz, 1H, C5'-CH_{2b}O), 4.42 (s, 2H, Ph-CH₂), 5.33-5.38 (m, 1H, 2'-CH_{olef}), 9.67 (s, 1H, 1-CHO).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.4$ (C3'-CH₃), 30.1 (C1'), 31.4 (C=OCH₃), 32.1 (C4'), 33.2 (C5'), 46.4 (C2), 50.7 (C6), 71.9 (C5'-CH₂O), 73.4 (Ph-CH₂), 123.0 (C2'), 127.7, 128.5 (5C, CH_{arom}), 134.3 (C3'), 138.6 (C_{ipso,arom}), 201.2 (C1), 212.1 (CH₃C=O).

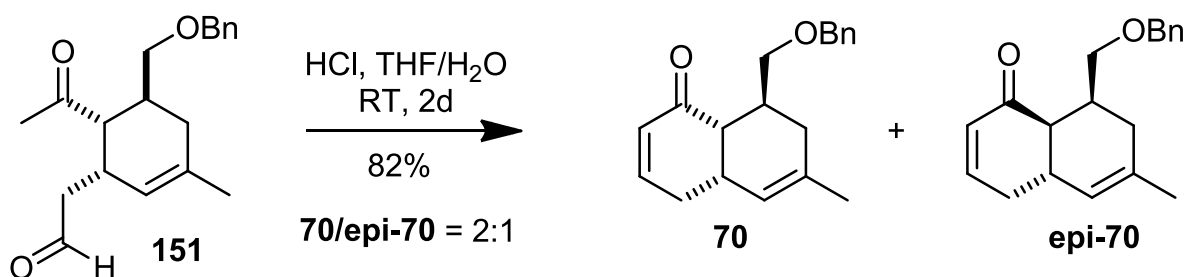
IR: (film): 2912 (m), 2854 (m), 2723 (m), 1720 (s), 1704 (s), 1453 (m), 1378 (m), 1354 (s), 1163 (m), 1093 (s), 1004 (m), 817 (m), 737 (s), 698 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₄O₃Na [M + Na]⁺: 323.1618; found: 323.1623.

spec. rot. $c = 1.0$ (CHCl₃); $\vartheta = 19$ °C

$[\alpha]_D = +11.06$; $[\alpha]_{578} = +11.54$; $[\alpha]_{546} = +13.12$; $[\alpha]_{436} = +21.83$; $[\alpha]_{365} = +30.53$.

(4*aS*,8*S*,8*aS*)-8-(Benzyloxymethyl)-6-methyl-4,4*a*,8,8*a*-tetrahydro-naphthalen-1(7*H*)-one (71) and (4*aS*,8*S*,8*aR*)-8-(Benzyloxymethyl)-6-methyl-4,4*a*,8,8*a*-tetrahydro-naphthalen-1(7*H*)-one (epi-71)



aldehyde 151 [300.39]	61 mg	0.20 mmol	1.0 eq
hydrochloric acid (18%) [36.46]	1 mL; 180 mg	4.94 mmol	25 eq

To a solution of aldehyde **151** (61 mg, 0.20 mmol) in THF (7 mL) was added aq. HCl (1 mL, 18% HCl, 4.94 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 d at RT and was then poured into a mixture of MTBE (40 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1) to give the product as an unseparable mixture of *cis*-(**71**) and *trans*-(**epi-71**) bicyclus (46 mg, 0.16 mmol, 82%) as a colorless oil.

Analytical data of **71**:

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (s, 3H, C6-CH₃), 1.61-1.71 (m, 1H, 7-CH_{2a}), 2.12-2.23 (m, 1H, 7-CH_{2b}), 2.25-2.30 (m, 1H, 4-CH_{2a}), 2.50-2.60 (m, 2H, 8a-CH, 4-CH_{2b}), 2.66-2.82 (m, 2H, 4a-CH, 8-CH), 3.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, C8-CH₂-O), 4.47 (s, 2H, Ph-CH₂), 5.22 (bs, 1H, 5-CH_{olef}), 5.96 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H, 2-CH_{olef}), 6.76 (dt, *J* = 10.1, 4.1 Hz, 1H, 3-CH_{olef}), 7.24-7.35 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.6 (C6-CH₃), 31.4 (2C, C4, C7), 31.6, 32.3 (C4a, C8), 47.3 (C8a), 72.3 (C8-CH₂-O), 73.0 (Ph-CH₂), 123.4 (C5), 127.6, 127.8, 128.4 (5C, CH_{arom}), 129.5 (C2), 135.4 (C6), 138.6 (C_{ipso,arom}), 147.1 (C3), 201.1 (C1).

Analytical data of **epi-71**:

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.68 (s, 3H, C6-CH₃), 2.00-2.99 (m, 7H, 8a-CH, 4-CH₂, 4a-CH, 8-CH, 7-CH₂), 3.29-3.45 (m, 2H, C8-CH₂-O), 4.43 (d, J = 12.2 Hz, 1H, Ph-CH_{2a}), 4.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H, Ph-CH_{2b}), 5.22 (bs, 1H, 5-CH_{olef}), 6.02 (dd, J = 2.6, 10.0 Hz, 1H, 2-CH_{olef}), 6.91 (ddd, J = 2.1, 5.8, 10.1 Hz, 1H, 3-CH), 7.24-7.35 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.7 (C6-CH₃), 30.4, 32.7, 33.4, 34.4 (C4, C4a, C7, C8), 50.6 (C8a), 69.0 (C8-CH₂-O), 72.8 (Ph-CH₂), 123.1 (C5), 127.4, 127.6 (5C, CH_{arom}), 130.6 (C2), 134.2 (C6), 139.0 (C_{ipso,arom}), 148.6 (C3), 199.4 (C1).

Analytical data of mixture **71/epi-71**:

TLC: R_f = 0.53 (pentane/MTBE 1:1).

IR: (film): 2910 (m), 2857 (m), 1668 (s), 1496 (m), 1453 (m), 1430 (m), 1387 (m), 1254 (m), 1206 (m), 1190 (m), 1095 (s), 1027 (m), 820 (m), 735 (s), 697 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₂O₂Na [M + Na]⁺: 305.1512; found: 305.1514.

chiral *Chiralcel OJ (Daicel)*, eluent: 1% *i*-PrOH in *n*-hexane, T = 30 °C.

HPLC: racemic 71: Flow: 0.7 mL/ min, λ = 254 nm.

ent-71: t_{ret} = 59 min.

71: t_{ret} = 84 min.

chiral 71/epi-71: Flow: 0.7 mL/ min, λ = 254 nm.

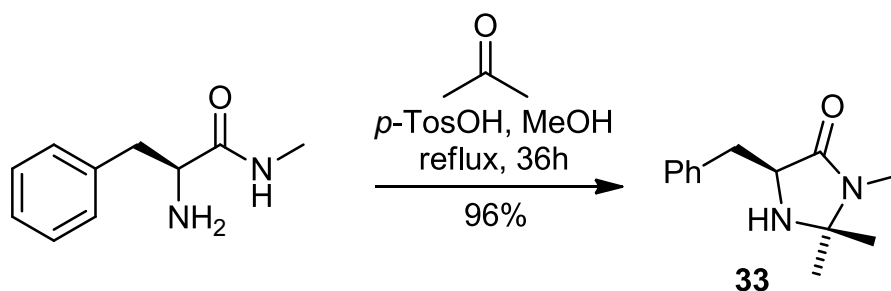
ent-71: t_{ret} = 59 min (area: 9%).

71: t_{ret} = 88 min (area: 91%).

spec. rot. $c = 1.0$ (CHCl₃); $\vartheta = 19$ °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -6.75$; $[\alpha]_{578} = -7.06$; $[\alpha]_{546} = -8.30$; $[\alpha]_{436} = -17.06$; $[\alpha]_{365} = -34.74$.

(S)-5-Benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-one (**39**)^[45]



(2S)-2-amino- <i>N</i> -methyl-3-phenylpropionamide [178.23]	4.00 g	22.4 mmol	1.0 eq
acetone [58.08; $\rho = 0.79$]	10 mL; 7.90 g	136 mmol	6.1 eq
<i>para</i> -toluenesulfonic acid [190.21]	50 mg	0.26 mmol	0.01 eq

To a solution of (2S)-2-amino-*N*-methyl-3-phenylpropionamide^[44-45] (4.00 g, 22.4 mmol) in methanol (200 mL) was added acetone (10 mL, 7.90 g, 136 mmol) and *para*-toluenesulfonic acid (50 mg, 0.26 mmol). The reaction was heated to reflux for 36 h and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH 40:1) to give *N,N*-ketal **39** (4.68 g, 21.4 mmol, 96%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.66$ (CHCl₃/MeOH 10:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.14$ (s, 3H, C2-Me_{2a}), 1.25 (s, 3H, C2-Me_{2b}), 1.66 (bs, 1H, 1-NH), 2.74 (s, 3H, 3-NMe), 2.99 (dd, $J = 6.8, 14.1$ Hz, 1H, Ph-CH_{2a}), 3.13 (dd, $J = 4.4, 14.1$ Hz, 1H, Ph-CH_{2b}), 3.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-CH), 7.21-7.31 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.3 (C2-Me_{2a}), 25.4 (C2-Me_{2b}), 27.3 (3-NMe), 37.4 (Ph-CH₂), 59.4 (C5), 75.6 (C2), 126.8, 128.6, 129.6 (5C, CH_{arom}), 137.3 (C_{ipso,arom}), 173.5 (C4).

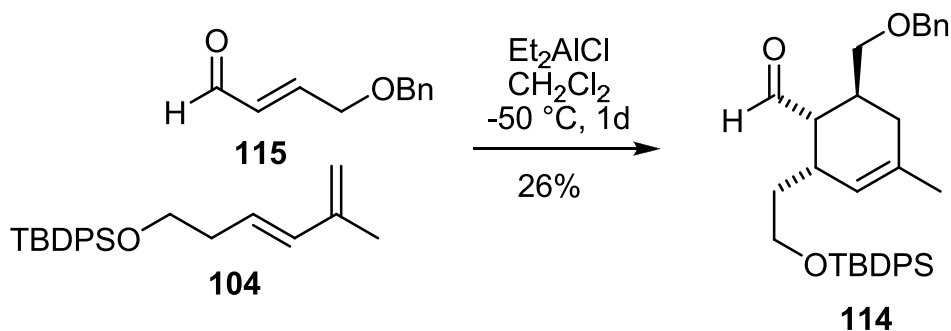
IR: (film): 3476 (brs), 2974 (w), 2927 (w), 1679 (s), 1425 (s), 1397 (s), 1367 (s), 1263 (m), 1147 (m), 1089 (m) 745 (s), 699 (s), 613 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₈N₂O₁Na [M + Na]⁺: 241.1311; found: 241.1312.

spec. rot. *c* = 1.0 (CHCl₃); ϑ = 25 °C

$[\alpha]_D = -8.00$; $[\alpha]_{578} = -8.38$; $[\alpha]_{546} = -9.58$; $[\alpha]_{436} = -16.4$; $[\alpha]_{365} = -25.1$.

(1*S,2*S**,6*S**)-6-(Benzyloxymethyl)-2-(2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-4-methylcyclohex-3-enecarbaldehyde (114)**



aldehyde 115 [176.21]	120 mg	0.68 mmol	1.0 eq
diene 104 [350.57]	350 mg	1.00 mmol	1.5 eq
Et ₂ AlCl (1.1 M in toluene) [120.56]	1.1 mL	1.21 mmol	1.8 eq

To a solution of aldehyde **115** (120 mg, 0.68 mmol) and diene **104** (350 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added diethylaluminum chloride (1.1 mL, 1.1 M in toluene, 1.21 mmol) at -50 °C. The reaction was stirred for 24 h and was then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (30 mL) and aq. NaOH (2%, 30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 20:1) to give Diels-Alder product **114** (94 mg, 0.18 mmol, 26%) as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.14 (pentane/MTBE 20:1).

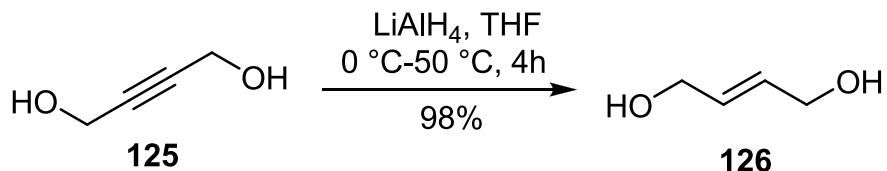
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.61 (s, 3H, C4-CH₃), 1.65-1.80 (m, 3H, C2-CH₂, 5-CH_{2a}), 2.08 (dd, *J* = 6.0, 18.1 Hz, 1H, 5-CH_{2b}), 2.46-2.66 (m, 3H, 6-CH, 2-CH, 1-CH), 3.37 (dd, *J* = 7.0, 9.1 Hz, 1H, C6-CH_{2a}-OBn), 3.47 (dd, *J* = 6.0, 9.1 Hz, 1H, C6-CH_{2b}-OBn), 3.70-3.78 (m, 2H, SiO-CH₂), 4.46 (s, 1H, OCH_{2a}-Ph), 4.47 (s, 1H, OCH_{2b}-Ph), 5.34 (bs, 1H, 3-CH), 7.27-7.43 (m, 11H, CH_{arom}), 7.63-7.68 (m, 4H, CH_{arom}), 9.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, C1-CHO).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (SiC(CH₃)₃), 23.7 (C4-CH₃), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 30.6, 30.9 (C2, C6), 32.5 (C5), 35.2 (C2-CH₂), 51.4 (C1), 61.9 (SiO-CH₂), 72.6 (C6-CH₂O), 73.3 (Ph-CH₂O), 123.5 (C3), 127.8, 128.5, 129.8 (10C, C_{arom}), 133.2 (C4), 133.9, 135.7, 138.4 (8C, C_{arom}), 205.8 (C1-C=O).

IR: (film): 2929 (m), 2856 (m), 1717 (m), 1472 (w), 1453 (w), 1427 (m), 1361 (m), 1092 (s), 1028 (m), 938 (w), 822 (m), 736 (s), 698 (s), 612 (s), 503 (s), 487 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for $C_{34}H_{42}O_3Si_1Na$ $[M + Na]^+$: 549.2795; found: 549.2795.

(E)-But-2-ene-1,4-diol (126)



but-2-yne-1,4-diol (125) [86.09]	18.0 g	209 mmol	1.0 eq
lithium aluminium hydride [37.95]	10.0 g	264 mmol	1.3 eq

To a suspension of lithium aluminium hydride (10.0 g, 264 mmol) in THF (700 mL) was added but-2-yne-1,4-diol (125) (18.0 g, 209 mmol) in THF (250 mL) at 0 °C dropwise within 2 h. The reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred for additional 2 h. It was then cooled to 0 °C and 2.0 M aq. NaOH was added slowly until pH 8 was reached. The organic layer was decanted and the residue was mixed with EtOAc (300 mL). The resulting suspension was stirred for 5 min and the organic layer was decanted again. This procedure was repeated 7 times and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the resulting crude product was purified on a short plug of silica gel (EtOAc, 10 g silica gel) to give (E)-but-2-ene-1,4-diol (126) (18 g, 204 mmol, 98%) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.10$ (EtOAc).

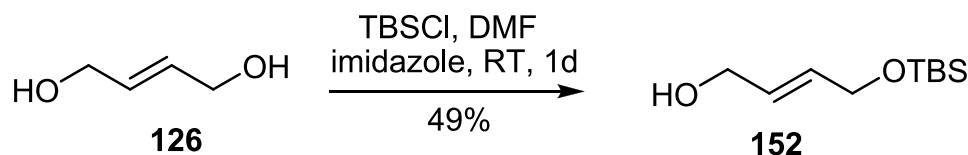
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.99$ -3.03 (m, 4H, 2 x 1-CH₂), 3.75 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, OH), 4.75-4.77 (m, 2H, 2x 2-CH_{olef}).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 61.1 (2C, C2), 130.0 (2C, C1).

IR: (film): 3299 (brs), 2864 (m), 1416 (w), 1367 (w), 1230 (w), 1081 (s), 968 (s), 607 (m), 549 (m), 454 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₄H₈O₂Na [M + Na]⁺: 111.0417; found: 111.0418.

(E)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-ol (152)



diol 126 [88.11]	10.5 g	119 mmol	1.0 eq
<i>tert</i> -butylchlorodimethylsilane [150.72]	20.0 g	132 mmol	1.1 eq
imidazole [68.08]	17.3 g	254 mmol	2.1 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	1.48 g	12.1 mmol	0.1 eq

To a suspension of diol **126** (10.5 g, 119 mmol) in DMF (1 L) was added imidazole (17.3 g, 254 mmol), *tert*-butylchlorodimethylsilane (20.0 g, 132 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (1.48 g, 12.1 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred intensively for 1 h at 0 °C and was then warmed to RT. After 1 d the solution was poured into a mixture of sat. aq. NaHCO₃ (500 mL) and EtOAc (500 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 500 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 5:1→1:1) to give protected alcohol **152** (11.8 g, 58 mmol, 49%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.16$ (pentane/EtOAc 5:1).

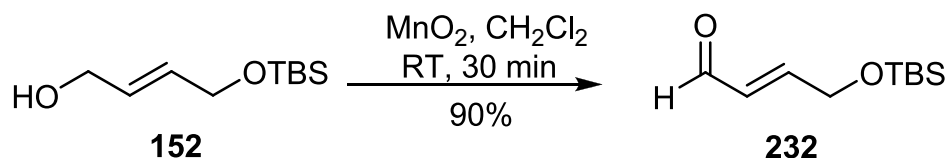
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55 (s, 1H, OH), 4.12-4.22 (m, 4H, 2 x CH_2O), 5.76-5.90 (m, 2H, 2 x CH_{olef}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 63.3 (2C, C1, C4), 129.1, 131.2 (C2, C3).

IR: (film): 3330 (brs), 2954 (m), 2929 (m), 2885 (m), 2857 (s), 1472 (w), 1463 (w), 1254 (s), 1128 (s), 1094 (s), 1061 (m), 1005 (m), 983 (m), 834 (s), 775 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}_1\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 225.1281; found: 225.1282.

(E)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (235)

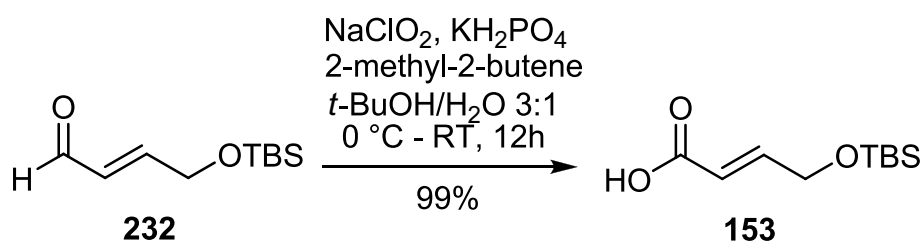


alcohol 152 [202.37]	730 mg	3.61 mmol	1.0 eq
manganese dioxide [86.94]	7.82 g	90.0 mmol	24.9 eq

To a solution of alcohol **152** (730 mg, 3.61 mmol) in CH_2Cl_2 (130 mL) was added manganese dioxide (7.82 g, 90.0 mmol). The resulting suspension was stirred for 30 min at RT and then filtered over a short plug of diatomite, which was washed with CH_2Cl_2 (400 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to give (E)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (**232**) (652 mg, 3.25 mmol, 90%) as a colorless liquid.

- TLC:** $R_f = 0.39$ (pentane/EtOAc 5:1).
- $^1\text{H-NMR}$:** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.09$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.45 (dd, $J = 2.2, 3.3$ Hz, 2H, 4- CH_2), 6.41 (ddt, $J = 8.1, 15.6, 2.2$ Hz, 1H, 2-CH), 6.89 (dt, 15.5, 3.3 Hz, 1H, 3-CH), 9.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 1-CHO).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 62.4 (C4), 130.8 (C2), 156.5 (C3), 193.5 (C1).
- IR:** (film): 2955 (m), 2930 (m), 2887 (m), 1690 (s), 1255 (m), 1147 (m), 1113 (s), 966 (s), 836 (s), 778 (s) cm^{-1} .
- HRMS:** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}_1\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 223.1125; found: 223.1127.

(*E*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-enoic acid (153**)**



aldehyde 232 [200.35]	9.88 g	49.3 mmol	1.0 eq
2-methyl-2-butene [70.13]	14.5 g	207 mmol	4.2 eq
sodium chlorite (80%) [90.44]	6.68 g	59.1 mmol	1.2 eq
KH_2PO_4 [136.09]	10.2 g	75.0 mmol	1.5 eq

To a solution of (*E*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (**232**) (9.88 g, 49.3 mmol) in *t*-BuOH/ H_2O (3:1, 500 mL) were added 2-methyl-2-butene (14.5 g, 207 mmol) and KH_2PO_4 (10.2 g, 75.0 mmol). The solution was cooled to 0 °C and sodium chlorite

(6.68 g, 80% NaClO₂, 59.1 mmol) was added slowly. The solution was warmed to RT within 2 h and was stirred for additional 10 h. The solvents were removed under reduced pressure and water (400 mL) and EtOAc (400 mL) were added to the residue. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The aqueous layer was acidified to pH 4 with 2.0 M aq. HCl and EtOAc (200 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 200 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed to give acid **153** (10.6 g, 49.0 mmol, 99%) as a white solid.

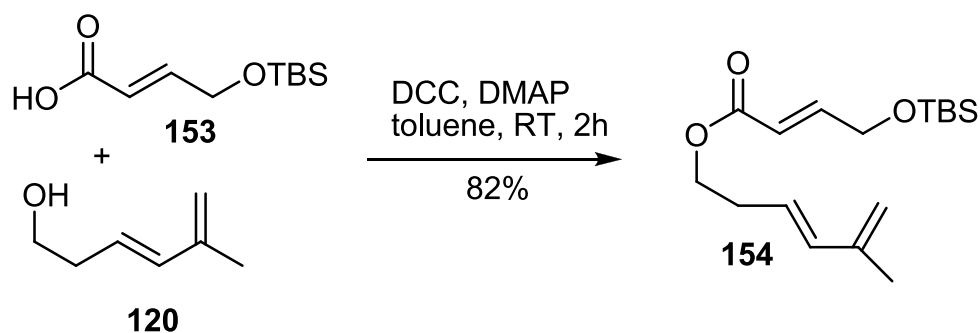
TLC: R_f = 0.28 (pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.37 (dd, *J* = 2.4, 3.4 Hz, 2H, 4-CH₂), 6.12 (dt, *J* = 15.6, 2.4 Hz, 1H, 2-CH), 7.12 (dt, *J* = 15.4, 3.3 Hz, 1H, 3-CH), 11.0 (bs, 1H, 1-COOH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (2C, Si(CH₃)₂), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 62.3 (C4), 119.0 (C2), 150.4 (C3), 170.8 (C1).

IR: (film): 2955 (m), 2930 (m), 2858 (m), 1700 (s), 1659 (m), 1301 (m), 1253 (s), 1137 (s), 967 (m), 940 (m), 835 (s), 778 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₂₁O₃Si [M + H]⁺: 217.1254; found: 217.1256.

(E)-((E)-5-Methylhexa-3,5-dienyl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)but-2-enoate (154)

acid 153 [216.34]	3.24 g	15.0 mmol	1.5 eq
<i>N,N</i> -dicyclohexylcarbodiimide [206.33]	3.09 g	15.0 mmol	1.5 eq
alcohol 120 [112.17]	1.12 g	9.98 mmol	1.0 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	448 mg	3.67 mmol	0.4 eq

To a solution of acid **153** (3.24 g, 15.0 mmol) and alcohol **120** (1.12 g, 9.98 mmol) in toluene (250 mL) was added *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (3.09 mg, 15.0 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (448 mg, 3.67 mmol) and the reaction mixture was stirred for 2 h at RT. The mixture was then filtered through a short plug of diatomite, which was washed with toluene (150 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give ester **154** (2.53 g, 8.15 mmol, 82%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.22$ (pentane/EtOAc 33:1).

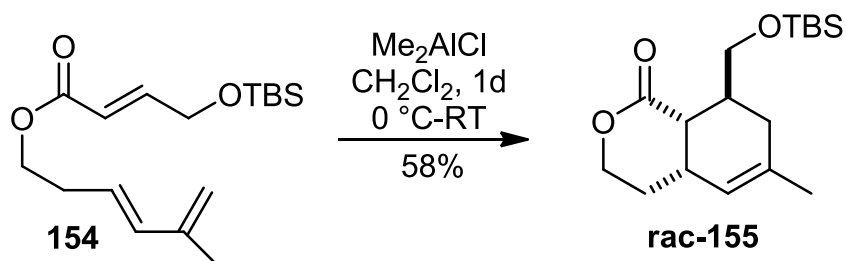
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.08$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.83 (s, 3H, C5'-CH₃), 2.48 (dq, $J = 1.1, 6.9$ Hz, 2H, 2'-CH₂), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 1'-CH₂), 4.34 (dd, $J = 2.3, 3.4$ Hz, 2H, 4-CH₂), 4.90 (s, 2H, 6'-CH₂), 5.62 (dt, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1H, 3'-CH), 6.10 (dt, $J = 15.5, 2.3$ Hz, 1H, 2-CH), 6.22 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 4'-CH), 7.00 (dt, $J = 15.5, 3.5$ Hz, 1H, 3-CH).

¹³C-NMR: (63 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (2C, Si(CH₃)₂), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 18.7 (C5'-Me), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 32.3 (C2'), 62.4 (C4), 63.8 (C1'), 115.5 (C6'), 119.7 (C2), 125.5 (C3'), 135.5 (C4'), 141.9 (C5'), 147.7 (C3), 166.7 (C1).

IR: (film): 2930 (s), 2856 (s), 2118 (s), 1721 (s), 1662 (w), 1449 (w), 1294 (m), 1277 (m), 1253 (s), 1160 (s), 1135 (s), 963 (s), 887 (w), 833 (s), 776 (s), 730 (w), 667 (w) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₃₀O₃Si₁Na [M + Na]⁺: 333.1856; found: 333.1857.

(4a*S,8*S**,8a*S**)-8-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-6-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-1*H*-isochromen-1-one (155 and ent-155)**



ester 154 [310.50]	104 mg	0.33 mmol	1.0 eq
Me ₂ AlCl (1.0 M in hexane) [92.50]	130 μL	0.13 mmol	0.4 eq

To a solution of ester **154** (104 mg, 0.33 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dimethylaluminum chloride (0.13 mL, 1.0 M in hexane, 0.13 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to RT within 2 h and was stirred for additional 22 h. The reaction mixture was then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (10 mL) and sat. aq. NH₄Cl (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining solid was purified by

flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 10:1) to give lactone **rac-155** (60 mg, 0.19 mmol, 58%) as a white solid.

TLC: $R_f = 0.33$ (pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 44 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.04 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.58 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, 7-CH_{2a}), 1.67 (s, 3H, C6-CH₃), 1.72 (dq, $J = 14.2, 4.5$ Hz, 1 H, 4-CH_{2a}), 2.04-2.16 (m, 1H, 4-CH_{2b}), 2.17-2.27 (m, 1H, 7-CH_{2b}), 2.66-2.78 (m, 2H, 8-CH, 4a-CH), 2.89 (dd, $J = 3.1, 6.6$ Hz, 1H, 8a-CH), 3.46 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, C8-CH_{2a}O), 3.53 (dd, $J = 6.9, 10.1$ Hz, 1H, C8-CH_{2b}O), 4.22-4.66 (m, 2H, 3-CH₂), 5.18 (s, 1H, 5-CH_{olef}).

¹³C-NMR: (63 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (2C, SiMe_{2a}), -5.2 (SiMe_{2b}), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 24.0 (C6-Me), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 27.9 (C4a), 28.5, 28.8 (C4, C7), 35.6 (C8), 39.5 (C8a), 63.8 (C8-CH₂O), 66.3 (C3), 121.7 (C5), 136.0 (C6), 171.9 (C1).

IR: (film): 2953, (m), 2928 (m), 2893 (m), 2856 (m), 1727 (s), 1472 (m), 1282 (s), 1162 (s), 1141 (s), 1104 (s), 834 (s), 774 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₇H₃₀O₃Si₁Na [M + Na]⁺: 333.1856; found: 333.1858.

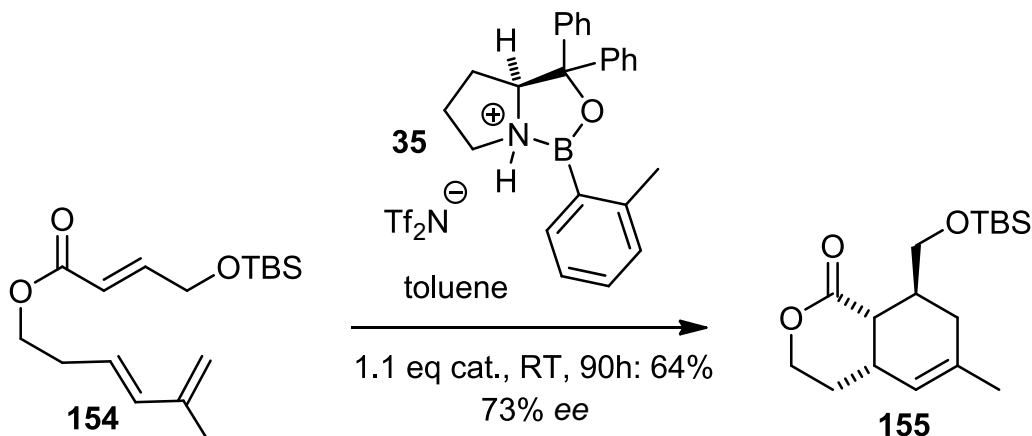
chiral *Chiralpack IB (Daicel)*, eluent: 1% *i*-PrOH in *n*-hexane, T = 30 °C.

HPLC: racemic 155: Flow: 0.7 mL/ min, $\lambda = 254$ nm.

ent-155: $t_{ret} = 13.4$ min.

155: $t_{ret} = 14.4$ min.

(4*aS*,8*S*,8*aS*)-8-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-6-methyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydro-1*H*-isochromen-1-one (**155**)



ester 154 [310.20]	160 mg	0.52 mmol	1.0 eq
(<i>S</i>)-(-)-CBS-cat. (0.5 M in toluene) [120.56]	1.3 mL	0.65 mmol	1.3 eq
bis(trifluoromethanesulfonyl)imide [281.15]	160 mg	0.57 mmol	1.1 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	85 μL , 62 mg	0.61 mmol	1.2 eq

To a solution of the oxazaborolidine precursor ((*S*)-(-)-CBS-catalyst, 1.3 mL, 0.5 M in toluene, 0.65 mmol) was added bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (160 mg, 0.57 mmol) in toluene (2 mL) dropwise at -25 °C. The solution was stirred for 10 min and ester **154** was added (160 mg, 0.52 mmol). The reaction mixture was warmed to RT within 6 h and was stirred for additional 84 h at RT. Triethylamine (85 μL , 62 mg, 0.61 mmol) was added and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 10:1) to give lactone **155** (103 mg, 0.33 mmol, 64%) as a colorless liquid. The analytical data is in accordance with the data that was received with Et₂AlCl as catalyst.

spec. rot. $c = 1.0$ (CHCl₃); $\vartheta = 23$ °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -4.33$; $[\alpha]_{578} = -4.54$; $[\alpha]_{546} = -5.15$; $[\alpha]_{436} = -9.10$; $[\alpha]_{365} = -14.8$.

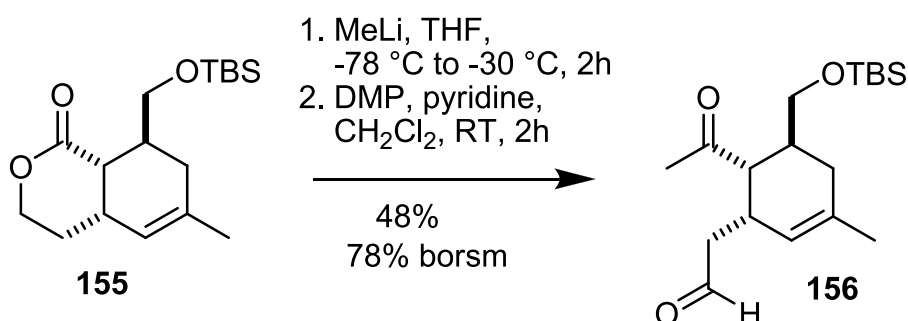
chiral *Chiralpack IB (Daicel)*, eluent: 1% *i*-PrOH in *n*-hexane, T = 30 °C.

HPLC: racemic 155/ent-155: Flow: 0.7 mL/ min, λ = 254 nm.

ent-155: t_{ret} = 13.9 min (area 14%).

155: t_{ret} = 15.0 min (area 86%).

2-((1*S*,5*S*,6*S*)-6-Acetyl-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methylcyclohex-2-enyl)acetaldehyde (156)



lactone 155 [310.50]	321 mg	1.04 mmol	1.0 eq
methylolithium (1.6 M in Et ₂ O) [21.98]	700 μ L	1.12 mmol	1.1 eq
<i>Dess-Martin</i> periodinane [424.15]	443 mg	1.04 mmol	1.0 eq
pyridine [79.10; ρ = 0.98]	170 μ L; 167 mg	2.11 mmol	2.0 eq

Lactone **155** (321 mg, 1.04 mmol) was dissolved in THF (40 mL) and the solution was then cooled to -78 °C. Methylolithium (1.6 M in Et₂O, 700 μ L, 1.12 mmol) was added dropwise and the solution was warmed to -30 °C within 2 h. The reaction mixture was then poured into a mixture of MTBE (100 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 \times 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give the ketone (222 mg, NMR shows mixture ketone/hemiketal) as a colorless liquid.

$R_f = 0.20$ (pentane/MTBE 1:1). It was also possible to isolate 98 mg of the starting material **155** (0.31 mmol). The ketone was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL), then pyridine (170 μL , 167 mg, 2.11 mmol) and *Dess-Martin* periodinane (443 mg, 1.04 mmol) were added. The reaction was stirred for 2 h at RT and then poured into a mixture of sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and CH_2Cl_2 (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 10:1) to give aldehyde **156** (162 mg, 0.50 mmol, 48%, 78% borsm.) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.18$ (pentane/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.03$ (s, 3H, SiCH_{3a}), -0.01 (s, 3H, SiCH_{3b}), 0.85 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.63 (s, 3H, $\text{C}3'-\text{CH}_3$), 1.82-1.88 (m, 1H $4'-\text{CH}_{2a}$), 1.96-2.02 (m, 2H, $4'-\text{CH}_{2b}$, $5'-\text{CH}$), 2.14 (s, 3H, $\text{C}=\text{OCH}_3$), 2.32 (dd, $J = 6.5, 18.4$ Hz, 1H, $2-\text{CH}_{2a}$), 2.59 (dd, $J = 6.5, 18.3$ Hz, 1H, $2-\text{CH}_{2b}$), 2.96 (dd, $J = 5.1, 9.9$ Hz, 1H, $6'-\text{CH}$), 3.05-3.11 (m, 1H, $1'-\text{CH}$), 3.42 (dd, $J = 1.3, 9.8$ Hz, 1H, $\text{C}5'-\text{CH}_{2a}\text{O}$), 3.61 (dd, $J = 3.7, 9.8$ Hz, 1H, $\text{C}5'-\text{CH}_{2b}\text{O}$), 5.32-5.35 (m, 1H, $2'-\text{CH}_{\text{olef}}$), 9.65 (s, 1H, 1-CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$: (63 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ (2C, SiMe_2), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.5 ($\text{C}3'-\text{CH}_3$), 26.0 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.1 ($\text{C}1'$), 31.3 ($\text{C}=\text{OCH}_3$), 32.6 ($\text{C}4'$), 33.5 ($\text{C}5'$), 46.5 (C2), 50.3 (C6), 63.9 ($\text{C}5'-\text{CH}_2\text{O}$), 122.9 ($\text{C}2'$), 134.5 ($\text{C}3'$), 201.3 (C1), 212.3 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$).

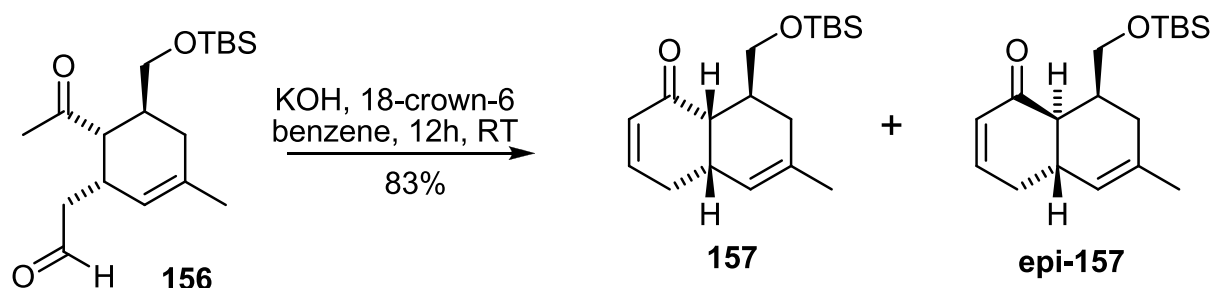
IR: (film): 2954 (m), 2928 (m), 2857 (m), 1708 (s), 1472 (m), 1379 (m), 1360 (m), 1252 (s), 1159 (m), 1092 (m), 834 (s), 775 (s), 668 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $C_{18}H_{32}O_3Si_1Na$ $[M + Na]^+$: 347.2013; found: 347.2014.

spec. rot. $c = 1.0$ ($CHCl_3$); $\vartheta = 22$ °C

$[\alpha]_D = +9.87$; $[\alpha]_{578} = +10.3$; $[\alpha]_{546} = +11.7$; $[\alpha]_{436} = +19.2$; $[\alpha]_{365} = +26.2$.

(4a*S*,8*S*,8a*S*)-8-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-6-methyl-4,4a,8,8a-tetrahydronaphthalen-1(7*H*)-one (157) and (4a*S*,8*S*,8a*R*)-8-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-methyl)-6-methyl-4,4a,8,8a-tetrahydronaphthalen-1(7*H*)-one (epi-157)



aldehyde 156 [324.53]	114 mg	0.35 mmol	1.0 eq
potassium hydroxide [56.11]	20 mg	0.36 mmol	1.0 eq
18-crown-6 [264.32]	10 mg	0.04 mmol	0.1 eq

To a solution of aldehyde **156** (114 mg, 0.35 mmol) in benzene (8 mL) were added potassium hydroxide powder (20 mg, 0.36 mmol) and 18-crown-6 (10 mg, 0.04 mmol). The reaction mixture was stirred for 12 h at RT and was then poured into a mixture of sat. aq. $NaHCO_3$ (10 mL) and MTBE (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL) and then dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1→1:1) to give the α,β -unsaturated ketone **157/epi-157** (80 mg, 0.26 mmol, 75%) and the aldoladdition product (20 mg, 0.06 mmol, 18%) as colorless liquids. The procedure

described was repeated for the aldoladdition product to yield additional α,β -unsaturated ketone **157/epi-157** (0.03 mmol, 8%) as product.

Analytical data for **157**:

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.02 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.52-1.62 (m, 4H, C6-CH₃, 7-CH_{2a}), 2.08-2.22 (m, 2H, 7-CH_{2b}, 4-CH_{2a}), 2.49-2.62 (m, 3H, 8a-CH, 8-CH, 4-CH_{2b}), 2.78-2.85 (m, 1H, 4a-CH), 3.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H, C8-CH₂-O), 5.19 (bs, 1H, 5-CH_{olef}), 5.94 (ddd, J = 1.9, 2.3, 10.1 Hz, 1H, 2-CH_{olef}), 6.76 (ddd, J = 3.7, 4.5, 10.2-Hz, 1H, 3-CH_{olef}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (2C, SiMe₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 23.7 (C6-CH₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 30.7, 31.5, 31.9, 33.8 (4C, C4, C7, C4a, C8), 46.6 (C8a), 64.8 (C8-CH₂-O), 123.4 (C5), 129.6 (C2), 135.7 (C6), 146.9 (C3), 201.3 (C1).

Analytical data for **epi-157**:

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3H, SiCH_{3a}), 0.02 (s, 3H, SiCH_{3b}), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.68 (s, 3H, C6-CH₃), 1.98-2.49 (m, 6H, 8a-CH, 4-CH₂, 8-CH, 7-CH₂), 2.66-2.75 (m, 1H, 4a-CH), 3.38 (t, J = 3.6 Hz, 1H, C8-CH_{2a}-O), (ddd, J = 0.6, 4.6, 9.5 Hz, 1H, C8-CH_{2b}-O), 5.22 (bs, 1H, 5-CH_{olef}), 6.00 (dd, J = 2.5, 10.0 Hz, 1H, 2-CH_{olef}), 6.90 (ddd, J = 2.2, 6.0, 10.0 Hz, 1H, 3-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.3, -5.2 (SiMe₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 23.8 (C6-CH₃), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 30.7, 33.0, 33.5, 34.5 (C4, C4a, C7, C8), 50.7 (C8a), 61.3 (C8-CH₂-O), 123.1 (C5), 130.7 (C2), 134.4 (C6), 148.5 (C3), 199.6 (C1).

Analytical data for the mixture of **157/epi-157**:

TLC: $R_f = 0.34$ (pentane/MTBE 10:1).

IR: (film): 2953 (m), 2928 (m), 2884 (m), 2856 (m), 1673 (s), 1471 (m), 1431 (m), 1388 (s), 1251 (s), 1093 (s), 1080 (s), 1006 (m), 834 (s), 774 (s), 720 (m), 671 (m) cm^{-1} .

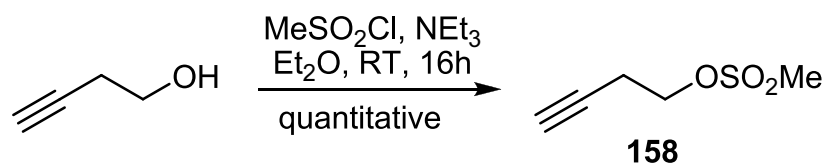
HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}_1\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 329.1907; found: 329.1904.

spec. rot. $c = 1.0$ (CHCl_3); $\vartheta = 22$ °C

$[\alpha]_D = -5.71$; $[\alpha]_{578} = -6.01$; $[\alpha]_{546} = -7.03$; $[\alpha]_{436} = -14.4$.

10.2 Synthesis of the pyrrolopyrrole substructure

But-3-ynyl methanesulfonate (**158**)^[57, 102-103]



but-3-in-1-ol [70.09; $\rho = 0.93$]	23.0 g	328 mmol	1.0 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	47 mL	339 mmol	1.0 eq
methane sulfonylchloride [114.55]	26 mL; 38.5 g	336 mmol	1.0 eq

To a solution of but-3-in-1-ol (23 g, 328 mmol) and triethylamine (47 mL, 339 mmol) in Et_2O (300 mL) was added methane sulfonylchloride (26 mL, 38.5 g, 336 mmol) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 16 h at RT and then poured into a mixture of water (100 mL) and Et_2O (100 mL). The organic layer was separated

and the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 x 500 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give mesylated alcohol **158** (48.8 g, 328 mmol, quantitative) as a colorless oil.

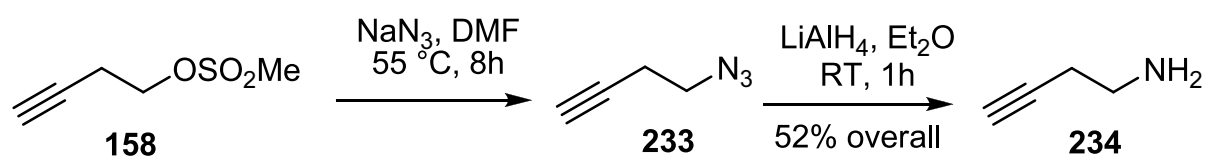
TLC: R_f = 0.50 (MTBE).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (t, J = 2.6 Hz, 1H, 4-CH), 2.66 (dt, J = 2.6, 6.8 Hz, 2H, 2-CH₂), 3.06 (s, 3H, SO₂Me), 4.31 (t, J = 6.7 Hz, 1-CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.7 (C2), 37.7 (SO₂Me), 67.0 (C1), 70.9 (C4), 78.6 (C3).

IR: (NaCl) 3289 (m), 3030 (w), 2941 (w), 1470 (w), 1418 (w), 1355 (s), 1223 (w), 1175 (s), 1071 (w), 1031 (w), 965 (s), 906 (s), 831 (m), 802 (m), 731 (w), 662 (m), 563 (w), 529 (s), 460 (w) cm⁻¹.

But-3-yn-1-amine (234)^[57, 102-103]



methanesulfonate 158 [148.18]	15.0 g	101 mmol	1.0 eq
sodium azide [65.01]	26.0 g	400 mmol	4.0 eq
lithium aluminium hydride [37.95]	3.70 g	97 mmol	1.0 eq

To a solution of methanesulfonate **158** (15.0 g, 101 mmol) in DMF (150 mL) was added sodium azide (26.0 g, 400 mmol) and the reaction mixture was stirred for 8 h

at 55 °C. The solution was cooled to RT and water (150 mL) was added. The mixture was extracted with Et₂O (3 × 100 mL) and the combined organic layers were washed with water (100 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was concentrated to 30 mL. This solution was added dropwise at 0 °C to a suspension of lithium aluminium hydride (3.70 g, 97 mmol) in Et₂O (100 mL). The reaction mixture was warmed to RT and stirred for additional 1 h. Then water (3.5 mL) was added dropwise. After 30 min aq. NaOH (15%, 3.5 mL) was added dropwise and the reaction was stirred for additional 30 min. Again water (3.5 mL) was added and the precipitate was removed by filtration. The product was distilled to give the amine **234** (3.65 g, 53 mmol, 52%) as a colorless oil. To make sure that azide **233** is converted into the amine completely it is sensible to measure an IR-spectra of the crude product before distillation (azide **233** has a strong IR-band at 2100 cm⁻¹).

TLC: R_f (**232**) = 0.28 (MTBE).

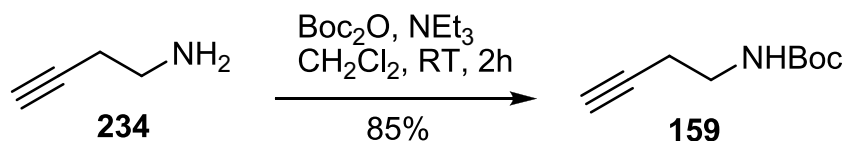
TLC: R_f (**233**) = 0.29 (EtOH + 1% NEt₃).

b.p.: 100 °C (1 bar).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (brs, 2H, NH₂), 2.00 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, 4-CH), 2.31 (td, *J* = 2.6, 6.3 Hz, 2H, 2-CH₂), 2.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 1-CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.4 (C2), 40.9 (C1), 69.6 (C4), 82.4 (C3).

IR: (NaCl) 3293 (brs), 2939 (s), 2874 (s), 2114 (w), 1595 (m), 1458 (w), 1429 (m), 1385 (w), 1358 (w), 1326 (w), 1151 (w), 1082 (m), 1021 (m), 907 (s), 637 (s) cm⁻¹.

tert-Butyl but-3-ynylcarbamate (**159**)^[57]

amine 234 [69.11]	5.68 g	82.2 mmol	1.0 eq
di- <i>tert</i> -butyldicarbonate [218.25]	21.5 g	98.5 mmol	1.2 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	14 mL	101 mmol	1.2 eq

To a solution of amine **234** (5.68 g, 82.2 mmol) and triethylamine (14 mL, 101 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added di-*tert*-butyldicarbonate (21.5 g, 98.5 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was then warmed to RT and stirred for 2 h and aq. NH_3 (25%, 5 mL) was added. The mixture was stirred for additional 20 min, then sat. aq. NH_4Cl (50 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 2:1) to give carbamate **159** (11.8 g, 69.7 mmol, 85%) as a colorless oil.

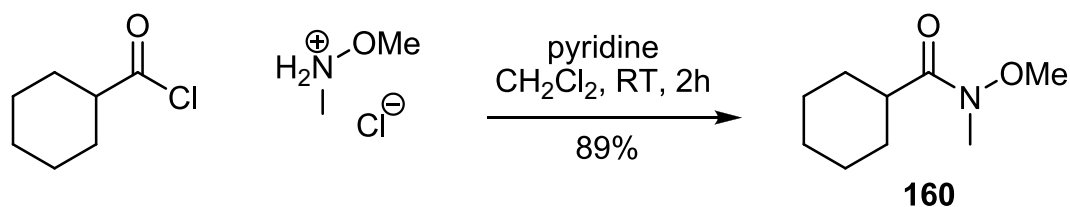
TLC: $R_f = 0.59$ (pentane/MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.00 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, 4-CH), 2.38 (dt, $J = 2.7, 6.4$ Hz, 2H, 2- CH_2), 3.28 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H, 1- CH_2), 4.38 (brs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.9$ (C2), 28.3 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.2 (C1), 69.8 (C4), 79.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.6 (C3), 155.7 (CO).

IR: (NaCl) 3309 (m), 2979 (m), 2934 (m), 2121 (w), 1699 (s), 1521 (s), 1456 (w), 1393 (w), 1367 (m), 1252 (m), 1172 (s), 1075 (w), 973 (w), 870 (w), 782 (w), 636 (w), 532 (w) cm^{-1} .

***N*-Methoxy-*N*-methylcyclohexanecarboxamide (160)**^[57]



Cyclohexanecarboxylic acid chloride [146.61]	5.00 g	34.1 mmol	1.0 eq
<i>Weinreb's</i> salt [97.54]	3.54 g	36.3 mmol	1.1 eq
pyridine [79.10; $\rho = 0.98$]	5.6 mL, 5.49 g	69.4 mmol	2.0 eq

To a solution of cyclohexanecarboxylic acid chloride (5.00 g, 34.1 mmol) and *N*-methoxy-*N*-methylamine hydrochloride (*Weinreb's* salt, 3.54 g, 36.3 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) was added pyridine (5.6 mL, 5.49 g, 69.4 mmol) dropwise at 0 °C. A white precipitate was formed. The reaction mixture was warmed to RT, stirred for 2 h at RT and then aq. NaOH (10%, 75 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×100 mL). The combined organic layers were washed with aq. HCl (10%, 75 mL) and sat. aq. NaHCO_3 (100 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to give *Weinreb* amide **160** (5.16 g, 30.1 mmol, 89%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.26$ (pentane/MTBE 1:1).

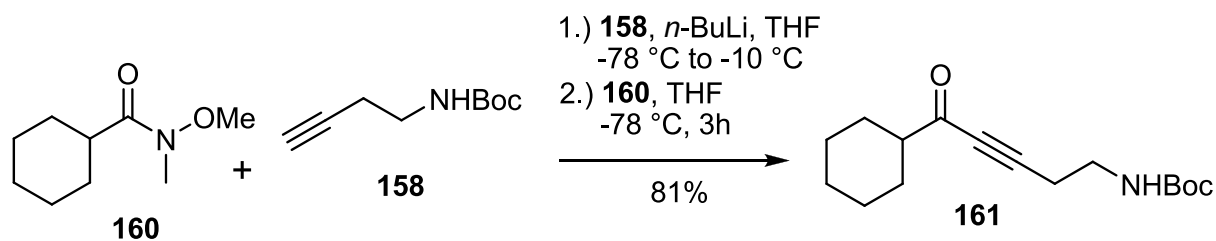
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20-1.36 (m, 3H, CH(CH₂CH_{2a}CH_{2a})₂), 1.40-1.54 (m, 2H, CH(CH_{2b}CH₂CH₂)₂), 1.63-1.84 (m, 5H, CH(CH_{2b}CH_{2b}CH_{2b})₂), 2.67 (t, J = 11.2 Hz, 1H, COCH), 3.17 (s, 3H, NMe), 3.69 (s, 3H, OMe).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.7 (3C, CH(CH₂CH₂CH₂)₂), 28.9 (2C, CH(CH₂)₂), 32.2 (NMe), 39.9 (C=OCH), 61.4 (OMe), 177.3 (C=O).

IR: (NaCl) 3498 (brs), 2931 (s), 2857 (m), 1663 (s), 1453 (m), 1388 (m), 1349 (m), 1292 (w), 1179 (m), 995 (m), 931 (w), 892 (w), 857 (w), 811 (w), 717 (w), 626 (w), 535 (w), 435 (w) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₉H₁₇N₁O₂Na [M + Na]⁺: 194.1152; found: 194.1154.

5-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-1-cyclohexyl-pent-2-in-1-one (161)^[57]



Weinreb amide 160 [171.24]	2.30 g	13.4 mmol	1.0 eq
Carbamate 158 [169.22]	2.50 g	14.8 mmol	1.1 eq
<i>n</i> -butyllithium (2.5 M in <i>n</i> -hexane) [64.06]	12.2 mL	30.5 mmol	2.3 eq

To a solution of *tert*-butyl but-3-ynylcarbamate (**158**) (2.30 g, 13.4 mmol) in THF (200 mL) at -78 °C was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, 12.2 mL, 30.5 mmol) dropwise. The solution was warmed to -10 °C in order to dissolve the white

precipitate that was formed after addition of the base. The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of *Weinreb* amide **160** (2.50 g, 14.8 mmol, dissolved in 20 mL THF) was added dropwise. The solution was warmed to RT within 3 h and then poured into a mixture of MTBE (400 mL) and water (300 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE ($2 \times 300\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 5:1 \rightarrow 2:1) to give ketone **161** (3.04 g, 10.9 mmol, 81%) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.44$ (pentane/MTBE 1:1).

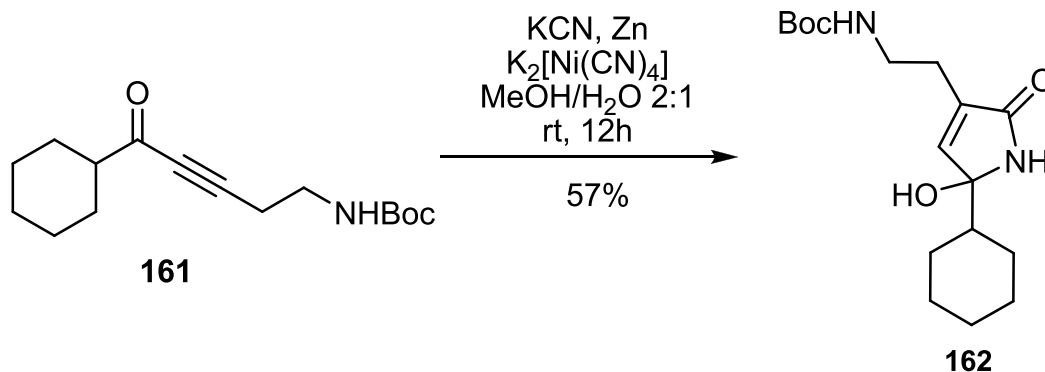
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20\text{-}1.41$ (m, 5H, $\text{CH}(\text{CH}_{2a}\text{CH}_{2a}\text{CH}_{2a})_2$), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60-1.69 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2b})_2$), 1.73-1.82 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_{2a})_2$), 1.92-2.01 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_{2b})_2$), 2.37 (tt, $J = 3.5, 10.9\text{ Hz}$, 1H, C1-CH), 2.58 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H, 4- CH_2), 3.33 (q, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2H, 5- CH_2), 4.84 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.4$ (C4), 25.2 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 25.6 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 28.1 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 28.2 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.6 (C5), 52.1 (C1-CH), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.8 (C2), 91.4 (C3), 155.5 (NHC=OO), 191.3 (C1).

IR: (NaCl) 3364 (brs), 2977 (m), 2933 (s), 2856 (m), 2214 (m), 1698 (s), 1669 (s), 1519 (s), 1450 (m), 1392 (w), 1366 (m), 1331 (w), 1251 (m), 1167 (s), 1072 (w), 968 (m), 869 (w), 778 (w) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 302.1727; found: 302.1730.

3-[(2'-*tert*-Butoxycarbonylamino)-ethyl]-5-cyclohexyl-5-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-one (162)^[57, 64-65, 104]



ketone 161 [279.37]	587 mg	2.10 mmol	1.0 eq
potassium cyanide [65.12]	260 mg	4.00 mmol	2.0 eq
zinc [65.41]	130 mg	1.99 mmol	1.0 eq
$\text{K}_2[\text{Ni}(\text{CN})_4]$ [240.96]	479 mg	2.00 mmol	1.0 eq

Potassium cyanide (260 mg, 4.00 mmol), zinc dust (130 mg, 1.99 mmol) and $\text{K}_2[\text{Ni}(\text{CN})_4]$ (479 mg, 2.00 mmol) were stirred as solids for 20 min under argon atmosphere. Degassed water (12 mL) was added and the resulting suspension was stirred for 150 min whereupon the color of the solution changed from grey to red. Ketone **161** (587 mg, 2.10 mmol) dissolved in degassed methanol (24 mL) was added and the solution was stirred for 12 h at RT whereupon the color of the solution changed to grey. The reaction mixture was poured into a mixture of EtOAc (40 mL) and water (40 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 40:1 \rightarrow 15:1$) to give lactam **162** (390 mg, 1.20 mmol, 57%) as a colorless solid.

TLC: $R_f = 0.37$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 10:1$).

m.p.: 177 °C (CH₂Cl₂).

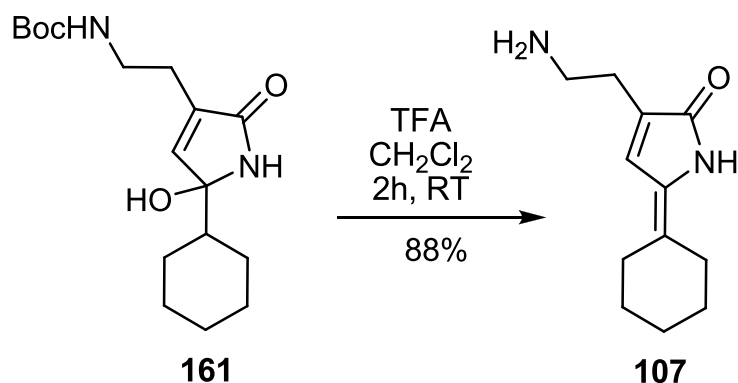
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.85-1.21 (m, 5H, C₆H₁₁), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.46-1.80 (m, 6H, C₆H₁₁), 2.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 1'-CH₂), 3.09 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2'-CH₂), 5.54 (s, 1H, OH), 6.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, 4-CH_{olef}), 6.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NHC=O), 8.20 (s, 1H, NH-C=O-C3).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 25.1 (C1'), 25.8, 25.9, 26.5, 27.1 (5C, C₆H₁₁), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 38.1 (C2'), 44.6 (C₆H₁₁), 77.5 (C(CH₃)₃), 89.0 (C5), 134.9 (C3), 143.7 (C4), 155.4 (N-C=O-O), 171.5 (C2).

IR: (KBr) 3329 (brs), 3207 (m), 3078 (w), 2927 (m), 2853 (w), 1696 (s), 1647 (w), 1541 (m), 1452 (w), 1392 (w), 1365 (w), 1288 (m), 1274 (m), 1251 (w), 1172 (m), 1136 (w), 1074 (w), 1043 (m), 1000 (w), 985 (w), 895 (w), 856 (w), 808 (w), 786 (w) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₈N₂O₄Na [M + Na]⁺: 347.1941; found: 347.1948.

3-(2-Aminoethyl)-5-cyclohexylidene-1H-pyrrol-2(5H)-one (107)^[57]



amide 161 [324.42]	93 mg	0.29 mmol	1.0 eq
trifluoroacetic acid [114.02; ρ = 1.54]	1.06 mL; 1.64 g	14.3 mmol	49.5 eq

To a suspension of amide **161** (93 mg, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added trifluoroacetic acid (531 μL, 818 mg, 7.17 mmol) dropwise at RT. During addition of the acid the amide dissolves completely. After 30 min additional trifluoroacetic acid (531 μL, 818 mg, 7.17 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at RT and then sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) was added dropwise. With 2 M aq. NaOH the pH of the solution was adjusted to 8. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH 10:1 → CHCl₃/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) to give amine **107** (52 mg, 0.25 mmol, 88%) as a white solid.

TLC: R_f = 0.14 (CHCl₃/MeOH 10:1).

m.p.: 52 °C (CHCl₃).

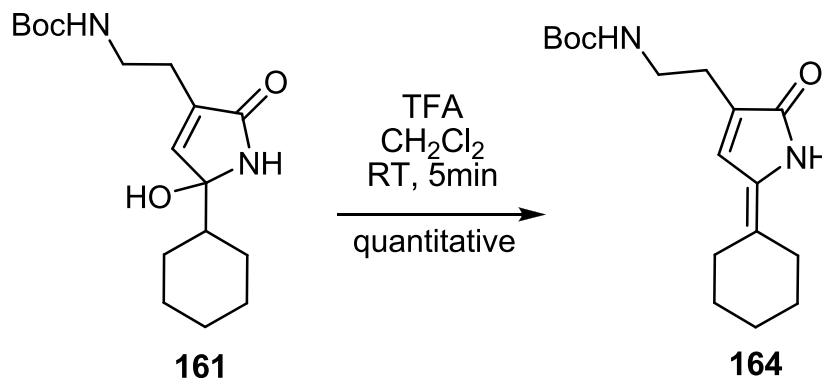
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60-1.66 (m, 6H, C₅H₁₀), 2.27-2.32 (m, 2H, C₅H₁₀), 2.35-2.40 (m, 2H, C₅H₁₀), 2.51 (dt, J = 0.6, 6.7 Hz, 2H, 1'-CH₂), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 2'-CH₂), 7.01 (s, 1H, 4-CH_{olef}), 8.19 (s, 1H, 1-NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 26.5, 27.6, 28.3 (3C, C₅H₁₀), 30.2 (C1'), 30.3, 30.5 (2C, C₅H₁₀), 41.1 (C2'), 128.4 (C4), 128.9 (C5-C_q), 130.2 (C5), 134.8 (C3), 172.2 (C2).

IR: (film): 3190 (brs), 2927 (s), 2853 (m), 1655 (s), 1446 (m), 1349 (m), 907 (s), 860 (s), 726 (s), 643 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₉N₂O₁ [M + H]⁺: 207.1492; found: 207.1490.

tert-Butyl-2-(5-cyclohexylidene-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)ethylcarbamate
(164)



amide 161 [324.42]	160 mg	0.49 mmol	1.0 eq
trifluoroacetic acid [114.02; $\rho = 1.54$]	300 μL ; 462 mg	4.05 mmol	8.3 eq

To a suspension of alcohol **161** (160 mg, 0.49 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added trifluoroacetic acid (300 μL , 462 mg, 4.05 mmol) dropwise at RT. During addition of the acid the amide dissolves completely. The reaction mixture was stirred for 5 min at RT and then poured into a mixture of CH_2Cl_2 (50 mL) and sat. aq. NaHCO_3 (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to give amide **164** (151 mg, 0.49 mmol, quantitative) as a white solid.

TLC: $R_f = 0.18$ (MTBE).

m.p.: 202 $^\circ\text{C}$ (CHCl_3).

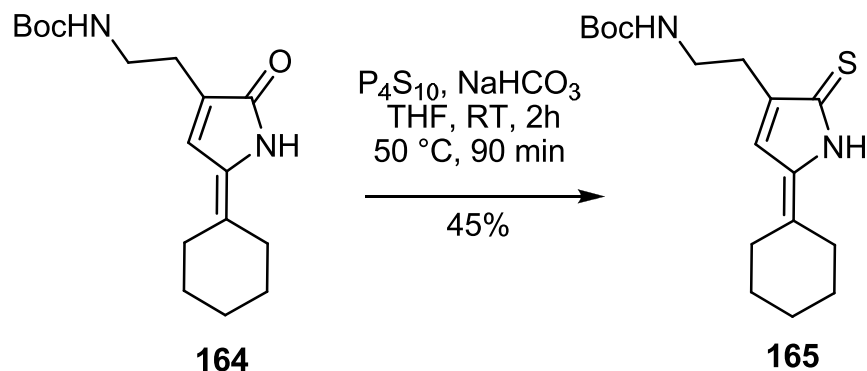
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.59-1.66 (m, 6H, C_6H_{10}), 2.33-2.39 (m, 4H, C_6H_{10}), 2.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 2- CH_2), 3.35 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H, 1- CH_2), 5.12 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, NHBoc), 7.03 (s, 1H, 4'- CH_{olef}), 9.08 (s, 1H, 1'-NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 26.5 (C2), 27.1, 27.7, 28.4 (3C, C₅H₁₀), 28.5 (3C, C(CH₃)₃), 30.4, 30.5 (2C, C₅H₁₀), 39.6 (C1), 79.2 (C(CH₃)₃), 129.1 (C4'), 130.1, 130.5 (C5'-C_q, C5), 134.0 (C3'), 156.2 (N-CO-O), 172.8 (C2').

IR: (film): 3193 (brs), 1668 (s), 1511 (s), 1449 (m), 1364 (m), 1249 (s), 1164 (s), 730 (s), 463 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₆N₂O₃Na [M + Na]⁺: 329.1836; found: 329.1835.

***tert*-Butyl-2-(5-cyclohexylidene-2-thioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)ethylcarbamate (165)**



amide 164 [306.40]	100 mg	0.33 mmol	1.0 eq
phosphorus pentasulfide [444.50]	130 mg	0.29 mmol	0.9 eq
NaHCO ₃ [84.00]	100 mg	1.19 mmol	3.6 eq

To a solution of amide **164** (100 mg, 0.33 mmol) in THF (12 mL) was added phosphorus pentasulfide (130 mg, 0.29 mmol) and NaHCO₃ (100 mg, 1.19 mmol) and the resulting suspension was stirred for 2 h at RT. The suspension was stirred for

additional 90 min at 50 °C, cooled to RT, and was then poured into a mixture of EtOAc (30 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 3:1) two times to give thioamide **165** (49 mg, 0.15 mmol, 45%) as a yellow solid, which is sensitive to air.

TLC: R_f = 0.22 (pentane/MTBE 3:1).

m.p.: 171 °C (MTBE) (decomposition).

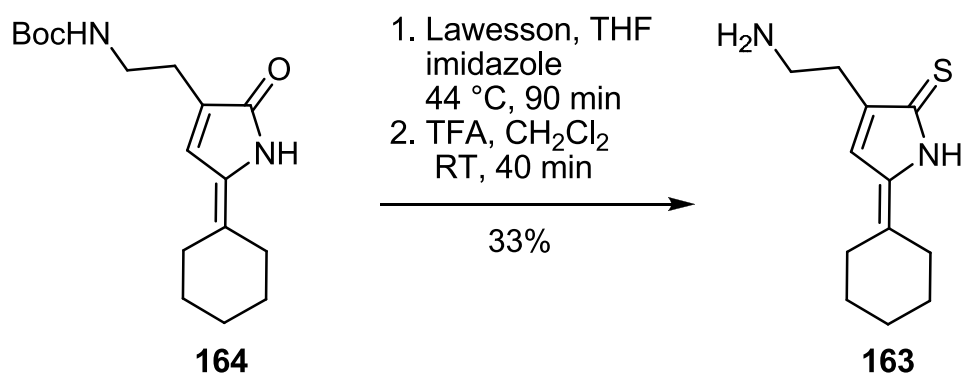
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.62-1.73 (m, 6H, C₆H₁₀), 2.38-2.46 (m, 4H, C₆H₁₀), 2.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 2-CH₂), 3.35 (q, J = 6.4 Hz, 2H, 1-CH₂), 4.79 (t, J = 4.6 Hz, 1H, NHBoc), 7.08 (s, 1H, 4'-CH_{olef}), 10.08 (s, 1H, 1'-NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 26.3, 28.5 (2C, C₅H₁₀), 27.6 (C2), 27.9 (C₅H₁₀), 28.5 (3C, C(CH₃)₃), 31.5, 31.9 (2C, C₅H₁₀), 39.8 (C1), 79.3 (C(CH₃)₃), 126.1 (C4'), 135.6, 136.6 (C5'-C_q, C5), 141.4 (C3'), 156.1 (N-CO-O), 191.1 (C2'=S).

IR: (film): 3214 (brs), 2928 (s), 2854 (s), 1683 (s), 1508 (m), 1464 (s), 1365 (s), 1350 (s), 1248 (s), 1167 (s), 868 (m), 852 (m), 731 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₇N₂O₃S [M + H]⁺: 323.1788; found: 323.1789.

3-(2-Aminoethyl)-5-cyclohexylidene-1H-pyrrole-2(5H)-thione (163)



amide 164 [306.40]	100 mg	0.33 mmol	1.0 eq
<i>Lawesson's</i> reagent [404.45]	145 mg	0.36 mmol	1.1 eq
imidazole [68.08]	10 mg	0.15 mmol	0.5 eq
trifluoroacetic acid [114.02; $\rho = 1.54$]	700 μ L; 1.08 g	9.47 mmol	29 eq

To a solution of amide **164** (100 mg, 0.33 mmol) in THF (12 mL) was added *Lawesson's* reagent (145 mg, 0.36 mmol) and imidazole (10 mg, 0.15 mmol). The resulting suspension was stirred for 90 min at 45 °C. The reaction mixture was then poured into a mixture of MTBE (30 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 \times 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the remaining crude product was dissolved in 100 mL CH₂Cl₂. Trifluoroacetic acid (700 μ L, 1.08 g, 9.47 mmol) was added dropwise at RT to the solution. The reaction mixture was stirred for 40 min at RT and then sat. aq. NaHCO₃ (40 mL) was added slowly. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) to give amine **163** (24 mg, 0.11 mmol, 33%) as a yellow solid, which is sensitive to air.

TLC: $R_f = 0.32$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 10:1:0.1).

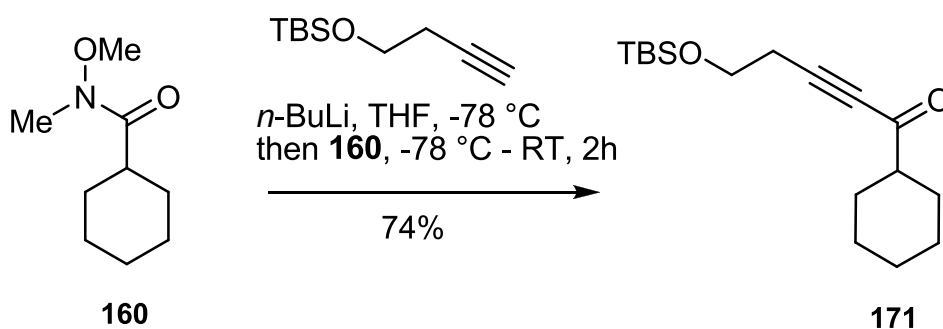
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.59\text{-}1.76$ (m, 6H, C_6H_{10}), 2.34-2.43 (m, 4H, C_6H_{10}), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 1'- CH_2), 2.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 2'- CH_2), 7.05 (s, 1H, 4- CH_{olef}), 9.62 (s, 1H, 1-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.3, 27.8, 28.5$ (3C, C_5H_{10}), 31.4, 31.6, 31.8 (3C, $\text{C}1'$, C_5H_{10}), 41.4 ($\text{C}2'$), 125.8 ($\text{C}4$), 134.2, 136.4 ($\text{C}5\text{-C}_q$, $\text{C}5$), 142.3 ($\text{C}3$), 191.7 ($\text{C}2$).

IR: (film): 3076 (brs), 2925 (s), 2859 (s), 1580 (m), 1461 (s), 1447 (s), 1349 (m), 1249 (s), 1213 (s), 908 (s), 800 (m), 731 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 223.1263; found: 223.1267.

5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-cyclohexylpent-2-yn-1-one (171)



Weinreb amide 160 [171.24]	5.86 g	34.3 mmol	1.0 eq
(but-3-yn-1-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilane [184.35]	6.95 g	37.7 mmol	1.1 eq
<i>n</i> -butyllithium (2.5 M in hexane) [64.06]	15.3 mL	38.3 mmol	1.1 eq

To a solution of (but-3-ynoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (6.95 g, 37.7 mmol) in THF (400 mL) at -78 °C was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, 15.3 mL, 38.3 mmol) dropwise. The solution was stirred for 30 min and then a solution of *Weinreb* amide **160** (5.86 g, 34.3 mmol) in 50 mL THF was added dropwise. The solution was warmed to RT over 2 h and then poured into a mixture of MTBE (400 mL) and sat. aq. NH₄Cl (300 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 400 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane → pentane/MTBE 10:1) to give ketone **171** (7.50 g, 25.5 mmol, 74%) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.55$ (pentane/MTBE 10:1).

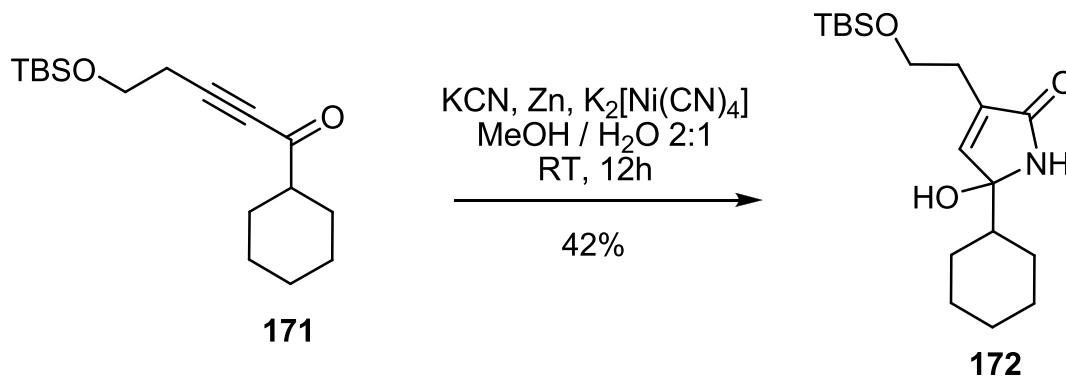
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07$ (s, 6H, SiMe₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15-1.46 (m, 5H, C₅H₁₀), 1.60-2.00 (m, 5H, C₅H₁₀), 2.35 (tt, $J = 3.5, 10.9$ Hz, 1H, C1=O-CH), 2.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 4-CH₂), 3.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 5-CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.2$ (2C, SiMe₂), 18.4 (SiCMe₃), 23.6 (C4), 25.5 (2C, C₅H₁₀), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 28.4 (3C, C₅H₁₀), 52.4 (C1-CH), 61.0 (C5), 81.0 (C2), 91.9 (C3), 191.6 (C1).

IR: (film): 2929 (s), 2856 (s), 2214 (m), 1670 (s), 1472 (m), 1463 (m), 1450 (m), 1252 (s), 1165 (m), 1106 (s), 914 (m), 836 (s), 810 (s), 776 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₇H₃₀O₂Si₁Na [M + Na]⁺: 317.1907; found: 317.1906.

3-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-5-cyclohexyl-5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one (172)



ketone 171 [294.50]	1.34 g	4.55 mmol	1.0 eq
potassium cyanide [65.12]	594 mg	9.11 mmol	2.0 eq
zinc [65.41]	297 mg	4.55 mmol	1.0 eq
$\text{K}_2[\text{Ni}(\text{CN})_4]$ [240.96]	1.10 g	4.57 mmol	1.0 eq

Potassium cyanide (594 mg, 9.11 mmol), zinc dust (297 mg, 4.55 mmol) and $\text{K}_2[\text{Ni}(\text{CN})_4]$ (1.10 g, 4.57 mmol) were stirred as solids for 20 min under argon atmosphere. Degassed water (25 mL) was added and the resulting suspension was stirred for 150 min whereupon the color of the solution changed from grey to red. Ketone **171** (1.34 g, 4.55 mmol) dissolved in degassed methanol (50 mL) was added and the solution was stirred for 12 h at RT whereupon the color of the solution changed to grey. The reaction mixture was poured into a mixture of EtOAc (80 mL) and water (80 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 80 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give lactam **172** (761 mg, 1.90 mmol, 42%) as a colorless solid.

TLC: $R_f = 0.18$ (pentane/MTBE 1:1).

m.p.: 71-73 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.05 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96-1.24 (m, 5H, C₅H₁₀), 1.63-1.89 (m, 7H, 5-CH, C5-CH_{ali}, C₅H₁₀), 2.41 (dt, *J* = 1.5, 6.2 Hz, 2H, 1'-CH₂), 3.45 (s, 1H, OH), 3.69-3.87 (m, 2H, 2'-CH₂), 6.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 4-CH_{olef}), 6.69 (s, 1H, NH).

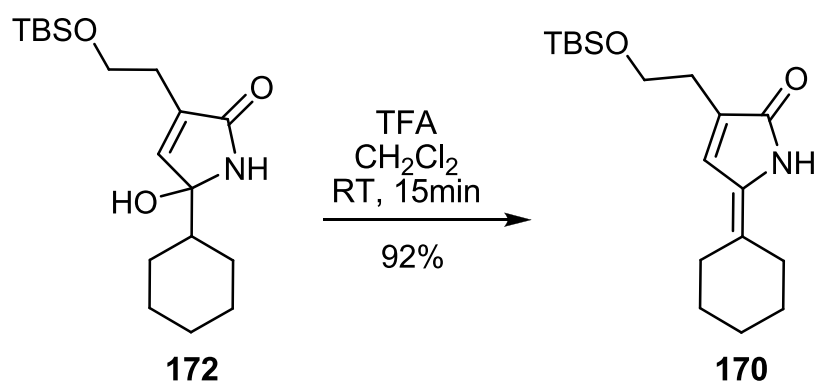
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.2 (2C, SiMe₂), 18.4 (SiCMe₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.2, 26.3, 27.3, 27.7 (5C, C₅H₁₀), 28.6 (C1'), 44.8 (C5-CH_{ali}), 60.8 (C2'), 90.0 (C5), 135.8 (C3), 145.1 (C4), 172.8 (C2).

IR: (film): 3302 (brs), 2927 (s), 2855 (s), 1698 (s), 1255 (m), 1097 (s), 1041 (m), 1836 (s), 776 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₃₃N₁O₃Si₁Na [M + Na]⁺: 362.2122; found: 362.2123.

3-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-5-cyclohexylidene-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one

(170)



alcohol 172 [339.55]	415 mg	1.22 mmol	1.0 eq
trifluoroacetic acid [114.02; ρ = 1.54]	200 μL; 308 mg	2.70 mmol	2.2 eq

To a solution of alcohol **172** (415 mg, 1.22 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added trifluoroacetic acid (200 μL, 308 mg, 2.70 mmol) dropwise at RT. The reaction mixture was stirred for 15 min at RT and was then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (100 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give lactam **170** (361 mg, 1.12 mmol, 92%) as a colorless solid.

TLC: R_f = 0.22 (pentane/MTBE 1:1).

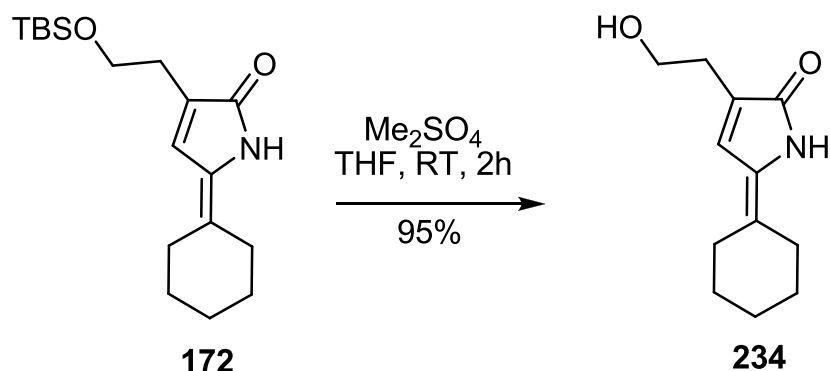
m.p.: 103-105 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, SiMe₂), 0.87 (s, 9H, C(Me)₃), 1.59-1.67 (m, 6H, C₆H₁₀), 2.34-2.39 (m, 4H, C₆H₁₀), 2.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1'-CH₂), 3.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 2'-CH₂), 7.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 4-CH_{olef}), 9.26 (s, 1H, 1-NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.2 (2C, SiMe₂), 18.4 (CMe₃), 26.0 (3C, CMe₃), 26.5, 27.7, 28.4 (3C, C₅H₁₀), 29.0 (C1'), 30.4, 30.5 (2C, C₅H₁₀), 61.6 (C2'), 129.4 (C4), 129.6, 130.7 (C5-C_q, C5), 133.7 (C3), 172.9 (C2).

IR: (film): 3189 (brs), 2927 (s), 2855 (m), 1674 (s), 1256 (s), 1092 (s), 1039 (m), 924 (s), 809 (s), 775 (m), 732 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₃₂N₁O₂Si [M + H]⁺: 322.2197; found: 322.2195.

5-Cyclohexylidene-3-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one (**234**)

amide 172 [321.53]	26 mg	0.081 mmol	1.0 eq
dimethyl sulfate [126.13; $\rho = 1.33$]	50 μL ; 66 mg	0.53 mmol	6.5 eq

To a solution of amide **172** (26 mg, 0.081 mmol) in THF (4 mL) was added dimethyl sulfate (50 μL , 66 mg, 0.53 mmol) and the reaction mixture was stirred for 2h at RT. 10 mL aq. NH_3 (10%) was added and the reaction mixture was stirred for 1h at RT. MTBE (20 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with MTBE (2 \times 15 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (MTBE) to give alcohol **234** (16 mg, 0.077 mmol, 95%) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.15$ (MTBE).

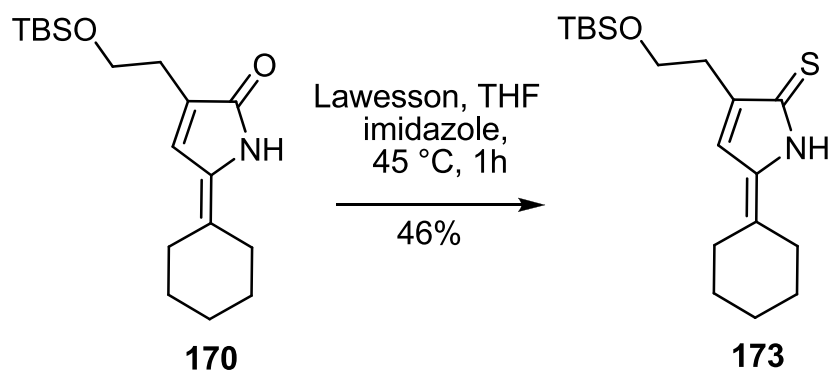
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60\text{-}1.71$ (m, 6H, C_6H_{10}), 2.35-2.41 (m, 4H, C_6H_{10}), 2.68 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, 1'- CH_2), 3.80 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H, 2'- CH_2), 4.12 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 7.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4- CH_{olef}), 9.25 (s, 1H, 1-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.4, 27.7, 28.4$ (3C, C_5H_{10}), 30.5 ($\text{C}1'$), 30.6 (2C, C_5H_{10}), 61.8 ($\text{C}2'$), 129.7 ($\text{C}4$), 130.5, 131.4 ($\text{C}5\text{-C}_q$, $\text{C}5$), 135.0 ($\text{C}3$), 173.6 ($\text{C}2$).

IR: (film): 3216 (brs), 2926 (s), 2853 (s), 1653 (s), 1442 (m), 1349 (m), 1260 (m), 1235 (m), 1195 (m), 1045 (s), 862 (s), 780 (m), 729 (m), 699 (m), 664 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 230.1152; found: 230.1153.

3-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-5-cyclohexylidene-1*H*-pyrrole-2(5*H*)-thione
(**173**)



amide 170 [321.53]	100 mg	0.31 mmol	1.0 eq
<i>Lawesson's</i> reagent [404.45]	138 mg	0.34 mmol	1.1 eq
imidazole [68.08]	10 mg	0.15 mmol	0.5 eq

To a solution of amide **170** (100 mg, 0.31 mmol) in THF (12 mL) was added *Lawesson's* reagent (138 mg, 0.34 mmol) and imidazole (10 mg, 0.15 mmol). The resulting suspension was stirred for 1 h at RT and 1 h at 45 °C. The reaction mixture was then poured into a mixture of MTBE (30 mL) and sat. aq. NaHCO_3 (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1) to give thioamide **173** (48 mg, 0.14 mmol, 46%) as a yellow solid, which is sensitive to air.

TLC: $R_f = 0.23$ (pentane/MTBE 1:1).

m.p.: 119 °C (CHCl₃).

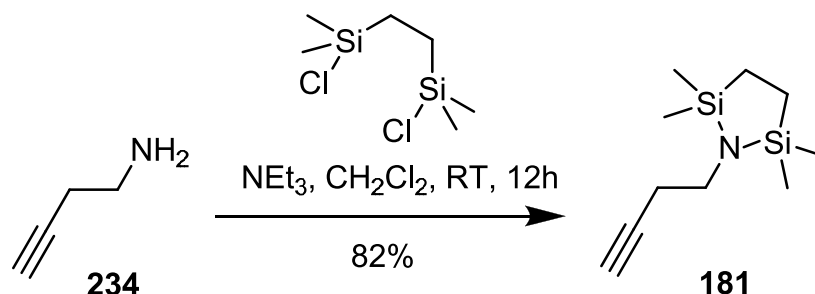
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.02$ (s, 6H, SiMe₂), 0.87 (s, 9H, C(Me)₃), 1.65-1.73 (m, 6H, C₆H₁₀), 2.37-2.43 (m, 4H, C₆H₁₀), 2.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 1'-CH₂), 3.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 2'-CH₂), 7.10 (s, 1H, 4-CH_{olef}), 9.47 (s, 1H, 1-NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.2$ (2C, SiMe₂), 18.4 (CMe₃), 26.1 (3C, CMe₃), 26.3, 27.9, 28.5 (3C, C₅H₁₀), 30.6 (C1'), 31.4, 31.8 (2C, C₅H₁₀), 61.8 (C2'), 126.6 (C4), 134.1, 136.4 (C5-C_q, C5), 141.6 (C3), 191.6 (C2).

IR: (film): 2928 (m), 2856 (m), 1463 (m), 1448 (m), 1257 (s), 1087 (s), 1016 (s), 908 (s), 834 (s), 794 (s), 730 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₈H₃₁N₁O₁Si₁Si₁Na [M + Na]⁺: 360.1803; found: 360.1792.

1-(But-3-ynyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidine (181)



but-3-yn-1-amine (234) [69.06]	858 mg	12.4 mmol	1.0 eq
1,2-bis(chlorodimethylsilyl)ethane [215.27]	2.86 g	13.3 mmol	1.1 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	3.86 mL/2.82 g	27.8 mmol	2.2 eq

To a solution of but-3-yn-1-amine (**234**) (858 mg, 12.4 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) was added triethylamine (3.86 mL, 27.8 mmol) and 1,2-bis(chlorodimethylsilyl)ethane (2.86 g, 13.3 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). The reaction was stirred for 12 h at RT and was then poured into a mixture of sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) and CH₂Cl₂ (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL) and then dried over K₂CO₃. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by kugelrohr distillation (100 °C, 0.1 mbar) to give azadisilolidine **181** (2.18 g, 10.2 mmol, 82%) as a colorless liquid.

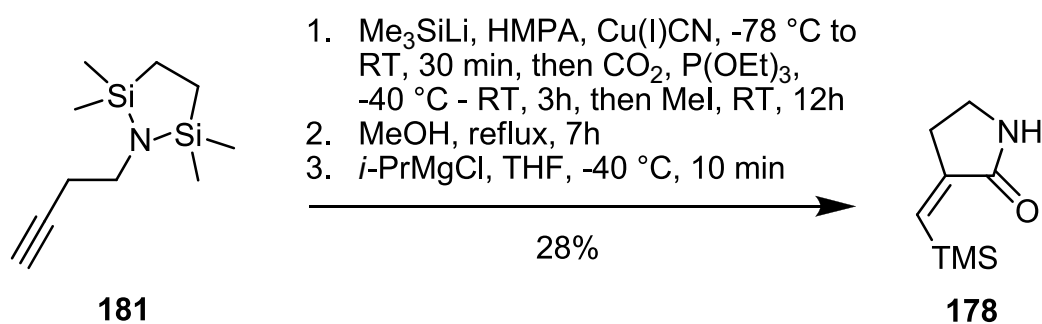
TLC: R_f = 0.18 (pentane/EtOAc 10:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 12H, 2 x Si(Me₂)), 0.69 (s, 4H, 2 x SiCH₂), 1.97 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 4-CH), 2.18-2.24 (m, 2H, 2-CH₂), 2.97-3.02 (m, 2H, 1-CH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (4C, SiCH₃), 8.11 (2C, SiCH₂), 24.2 (C2), 42.1 (C1), 69.1 (C4), 83.2 (C3).

IR: (film): 3313 (m), 2950 (m), 2919 (m), 2891 (m), 1247 (s), 1137 (s), 1069 (m), 1029 (m), 880 (s), 847 (s), 808 (s), 776 (s), 629 (s), 456 (m).

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₃₂O₃Si₁Na [M + Na]⁺: 212.1285; found: 212.1288.

(Z)-3-((Trimethylsilyl)methylene)pyrrolidin-2-one (178)

alkyne 181 [211.45]	160 mg	0.76 mmol	1.0 eq
hexamethyldisilane [146.38; $\rho = 0.71$]	190 μL / 135 mg	0.92 mmol	1.2 eq
HMPA [179.20; $\rho = 0.73$]	375 μL / 274 mg	1.53 mmol	2.0 eq
methylolithium (1.6 M in Et_2O) [21.98]	480 μL	0.77 mmol	1.0 eq
copper(I) cyanide [89.56]	30 mg	0.33 mmol	0.4 eq
triethyl phosphite [166.16]	21 mg	0.13 mmol	0.2 eq
iodomethane [141.94; $\rho = 2.28$]	47 μL / 107 mg	0.75 mmol	1.0 eq
<i>i</i> -PrMgCl (2.0 M in THF) [102.85]	2.1 mL	4.20 mmol	5.5 eq

To a solution of hexamethyldisilane (190 μL , 135 mg, 0.92 mmol) and HMPA (375 μL , 274 mg, 1.53 mmol) in THF (1 mL) was added methylolithium (480 μL , 1.6 M in Et_2O , 0.77 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 15 min and became red. Copper(I) cyanide (30 mg, 0.33 mmol) was added and the solution was stirred for additional 20 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$ whereupon the color of the solution changed to brown. The reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and alkyne **181** (160 mg, 0.76 mmol) was added. The solution was stirred for 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$. THF (7 mL) was added and the reaction mixture was cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$. CO_2 was bubbled through the solution for 1h at $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 1h at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and 1h at RT. Iodomethane (47 μL , 107 mg, 0.75 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 12 h at RT and then poured into a mixture of sat. aq. NaHCO_3 (15 mL) and Et_2O (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 15 mL). The organic layers were combined and the solvent was removed under reduced pressure.

The remaining crude product was heated to reflux in MeOH for 7 h to remove the protecting group. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in THF (30 mL). The solution was cooled to -40 °C and *i*-PrMgCl (2.1 mL, 2.0 M in THF, 4.2 mmol) was added. The reaction was stirred for 10 min and then poured into a mixture of sat. aq. NH₄Cl (15 mL) and MTBE (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 x 15 mL). The organic layers were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give amide **178** (44 mg, 0.21 mmol, 28%) as a yellow solid. The analytical data matches the data reported by *Taddei*.^[84]

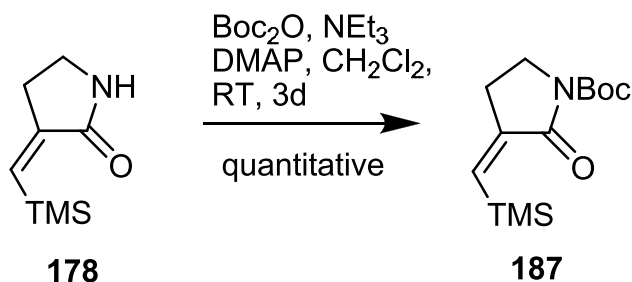
TLC: R_f = 0.17 (pentane/MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 9H, SiMe₃), 2.85 (dt, *J* = 2.3, 6.7 Hz, 2H, 4-CH₂), 3.41 (dt, *J* = 0.7, 6.7 Hz, 2H, 5-CH₂), 6.03 (dt, *J* = 0.9, 2.3 Hz, 1H, C3-CH_{olef}).

¹³C-NMR: (75MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (3C, SiMe₃), 30.1 (C4), 39.15 (C5), 136.4 (CH_{olef}), 145.7 (C3), 171.0 (2-CON).

IR: (film): 3193 (brs), 3091 (m), 2952 (m), 2897 (m), 1696 (s), 1685 (s), 1631 (m), 1317 (s), 1275 (s), 1241 (s), 858 (s), 833 (s), 685 (s), 646 (m), 613 (m), 483 (m) cm⁻¹.

HRMS: HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₈H₁₅N₁O₁Si₁Na [M + Na]⁺: 192.0815; found: 192.0818.

(Z)-tert-Butyl-2-oxo-3-((trimethylsilyl)methylene)pyrrolidine-1-carboxylate (187)

amide 178 [211.45]	21 mg	0.10 mmol	1.0 eq
Boc anhydride [218.25]	60 mg	0.27 mmol	2.7 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	30 mg	0.30 mmol	3.0 eq
4-dimethyldiaminopyridine [122.17]	3 mg	0.02 mmol	0.02 eq

To a solution of amide **178** (21 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was added triethylamine (30 mg, 0.30 mmol), Boc anhydride (60 mg, 0.27 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (3 mg, 0.02 mmol). The reaction was stirred for 3 d at RT and then NH_3 (100 μL , 25%) was added. The solution was stirred for additional 15 min and was then poured into a mixture of sat. aq. NH_4Cl (15 mL) and CH_2Cl_2 (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 10:1) to give carbamate **187** (41 mg, 0.10 mmol, quantitative, contaminated with Boc anhydride (10%) and silicon grease) as a yellow solid.

TLC: $R_f = 0.28$ (pentane/MTBE 10:1).

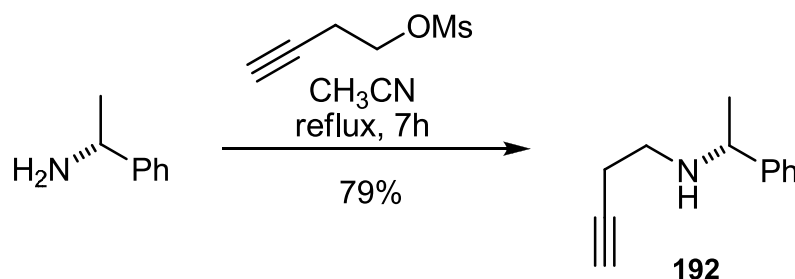
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.18$ (s, 9H, SiMe_3), 1.52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.71 (dt, $J = 2.4, 7.3$ Hz, 2H, 4- CH_2), 3.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 5- CH_2), 6.20 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, C3- CH_{olef}).

¹³C-NMR: (75MHz, CDCl₃): δ = -0.33 (3C, SiMe₃), 26.7 (C4), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 43.3 (C5), 82.7 (C(CH₃)₃), 141.9 (CH_{olef}), 145.4 (CO_{Boc}), 150.7 (C3), 166.8 (C2).

IR: (film): 2953 (m), 1775 (s), 1736 (s), 1714 (s), 1366 (s), 1295 (s), 1256 (s), 1244 (s), 1151 (s), 979 (s), 860 (s), 838 (s), 798 (s), 777 (s), 686 (m), 616 (m) cm⁻¹.

HRMS: HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₃N₁O₃Si₁Na [M + Na]⁺: 292.1339; found: 292.1343.

***N*-(1-Phenylethyl)but-3-yn-1-amine (192)**



but-3-ynyl methanesulfonate [148.18]	6.80 g	45.9 mmol	1.0 eq
(<i>R</i>)-1-phenylethylamine [121.18]	14.3 g	118 mmol	2.6 eq

A solution of but-3-ynyl methanesulfonate (6.80 g, 45.9 mmol) and (*R*)-1-phenylethylamine (14.3 g, 118 mmol) in acetonitrile (40 mL) was heated to reflux for 7 h. The reaction mixture was then poured into a mixture of EtOAc (100 mL) and sat. aq. Na₂CO₃ (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil

was purified by distillation to give secondary amine **192** (6.25 g, 36.1 mmol, 79%) as a colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.50$ (MTBE).

b.p.: 103 °C (5 mbar).

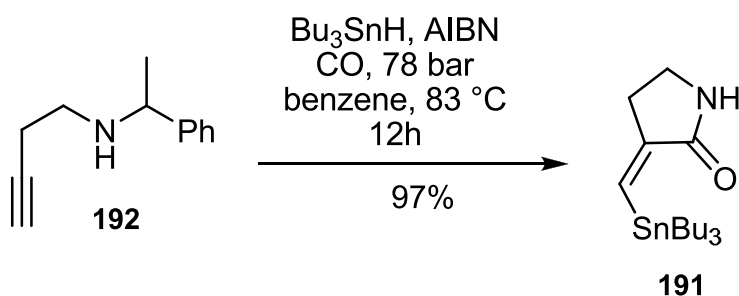
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Me), 1.58 (bs, 1H, NH), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 4-CH), 2.32-2.37 (m, 2H, 2-CH₂), 2.56-2.71 (m, 2H, 1-CH₂), 3.80 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, Ph-CH), 7.22-7.33 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR: (75MHz, CDCl₃): $\delta = 19.8$ (C2), 24.6 (Me), 45.9 (C1), 57.9 (C4), 69.6 (C3), 82.7 (Ph-CH), 126.7, 127.1, 128.6 (5C, CH_{arom}), 145.6 (C_{ipso,arom}).

IR: (film): 3295 (s), 2962 (m), 2924 (m), 2838 (m), 1450 (s), 1352 (s), 1325 (m), 1127 (s), 994 (m), 761 (s), 699 (s), 632 (s), 594 (s), 536 (s) cm⁻¹.

HRMS: HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₁₆N [M + H]⁺: 174.1277; found: 174.1277.

(Z)-3-((Tributylstannyl)methylene)pyrrolidin-2-one (191)



<i>N</i> -(1-phenylethyl)but-3-yn-1-amine (192) [173.25]	86 mg	0.50 mmol	1.0 eq
tri- <i>n</i> -butyltin hydride [291.06; $\rho = 1.08$]	180 μL	0.67 mmol	1.3 eq
2,2'-azobisisobutyronitrile [164.21]	17 mg	0.10 mmol	0.2 eq

Amine **192** (86 mg, 0.50 mmol), tri-*n*-butyltin hydride (180 μ L, 0.67 mmol), AIBN (2,2'-azobisisobutyronitrile, 17 mg, 0.10 mmol) and benzene (50 mL) were given in a 100 mL stainless steel autoclave with glass inlet. The autoclave was closed, purged three times with carbon monoxide, pressurized with 78 bar of CO and then heated to 83 °C for 12 h. Excess CO was discharged at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane \rightarrow pentane/EtOAc 2:1) to give lactam **191** (186 mg, 0.48 mmol, 97%) as a colorless oil. The reaction can also be conducted on larger scale (600 mg [3.46 mmol] amine **192**, 1.20 mL tri-*n*-butyltin hydride, 70 mg AIBN, 100 mL benzene) with lower yield (900 mg lactam **191**, 2.33 mmol, 67%).

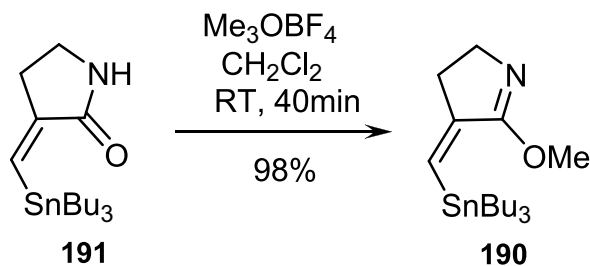
TLC: $R_f = 0.67$ (pentane/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84\text{-}0.95$ (m, 15H, (1'- CH_2)₃, (4'- CH_3)₃), 1.29 (se, $J = 7.3$ Hz, 6H, (3'- CH_2)₃), 1.43-1.55 (m, 6H, (2'- CH_2)₃), 2.87 (dt, $J = 2.1, 6.8$ Hz, 4- CH_2), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 5- CH_2), 6.52 (s, $J^{\text{H-Sn}} = 61.2$ Hz, 1H, CH_{olef}), 7.26 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75MHz, CDCl_3): $\delta = 11.7$ (3C, C1'), 13.9 (3C, C4'), 27.5 ($J^{13\text{C-Sn}} = 58.5$ Hz, 3C, C3'), 29.0 (C4), 29.4 ($J^{13\text{C-Sn}} = 20.1$ Hz, 3C, C2'), 38.7 (C5), 137.5 (CH_{olef}), 144.6 (C3), 172.1 (5-CON).

IR: (film): 3201 (bs), 2953 (s), 2918 (s), 2870 (s), 2851 (s), 1690 (s), 1454 (m), 1375 (s), 1303 (s), 1070 (m), 1042 (m), 857 (s), 791 (s), 698 (s), 655 (m), 587 (m), 481 (m) cm^{-1} .

HRMS: HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_1\text{Sn}_1\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺: 410.1476; found: 410.1489.

(Z)-5-Methoxy-4-((tributylstannyl)methylene)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (190)

lactam 191 [386.16]	3.81 g	9.84 mmol	1.0 eq
trimethyloxonium tetrafluoroborate [147.91]	1.61 g	10.9 mmol	1.1 eq

To a solution of lactam **191** (3.81 g, 9.84 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) was added trimethyloxonium tetrafluoroborate (1.61 g, 10.9 mmol). The resulting suspension was stirred vigorously for 40 min. The reaction mixture was then poured into sat. aq. NaHCO_3 (150 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO_4 . Solvent removal at reduced pressure gave iminoether **190** (3.88 g, 9.67 mmol, 98%) as a pale yellow oil.

TLC: R_f (alox) = 0.78 (pentane/MTBE 1:1).

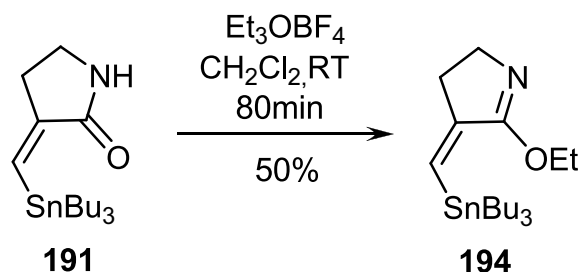
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.86-0.91 (m, 15H, ($1'$ - CH_2)₃, ($4'$ - CH_3)₃), 1.29 (se, J = 7.2 Hz, 6H, ($3'$ - CH_2)₃), 1.42-1.53 (m, 6H, ($2'$ - CH_2)₃), 2.76-2.81 (m, 2H, 3- CH_2), 3.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H, 2- CH_2), 3.85 (se, 3H, OCH_3), 6.21 (t, J = 2.3 Hz, $J^1\text{H-Sn}$ = 53.6 Hz, 1H, CH_{olef}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75MHz, CDCl_3): δ = 11.4 (3C, $J^{13}\text{C-Sn}$ = 348.3 Hz, $1'$ -C), 13.8 (3C, $4'$ -C), 27.5 (3C, $J^{13}\text{C-Sn}$ = 57.3 Hz, $3'$ -C), 29.3 (3C, $J^{13}\text{C-Sn}$ = 20.8 Hz, $2'$ -C), 33.8 (3- CH_2), 50.9 (2- CH_2), 55.1 (OCH_3), 126.9 (CH_{olef}), 148.8 (4 - C_q), 170.5 (5- CON).

IR: (film): 2954 (s), 2921 (s), 2871 (m), 1627 (m), 1607 (s), 1444 (m), 1360 (s), 1076 (m), 1030 (m), 836 (m) cm^{-1} .

HRMS: HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{NOSn}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 402.1811; found: 402.1814.

(Z)-5-Ethoxy-4-((tributylstannyl)methylene)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (194)



lactam 191 [386.16]	52 mg	0.137 mmol	1.0 eq
triethyloxonium tetrafluoroborate (1.0 M in CH_2Cl_2) [189.99]	170 μL	0.170 mmol	1.2 eq

To a solution of lactam **191** (52 mg, 0.137 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added triethyloxonium tetrafluoroborate (170 μL , 1.0 M in CH_2Cl_2 , 0.170 mmol). The resulting solution was stirred for 80 min at RT. The reaction mixture was then poured into a mixture of sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and CH_2Cl_2 (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on basic aluminium oxide (pentane \rightarrow pentane/MTBE 3:1) to give iminoether **194** (28 mg, 0.068 mmol, 50%) as a colorless liquid.

TLC: R_f (alox) = 0.24 (pentane/MTBE 20:1).

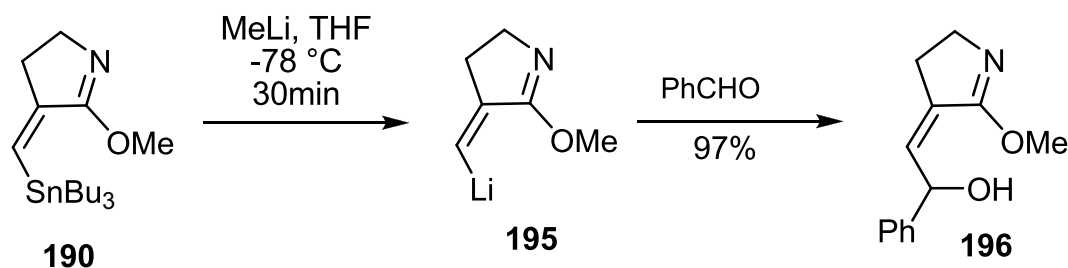
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.84-0.94 (m, 15H, ($1'$ - CH_2) $_3$, ($4'$ - CH_3) $_3$), 1.29 (se, J = 7.3 Hz, 6H, ($3'$ - CH_2) $_3$), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.42-1.53 (m, 6H, ($2'$ - CH_2) $_3$), 2.74-2.80 (m, 2H, 3- CH_2), 3.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H, 2- CH_2), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 6.18 (t, J = 2.3 Hz, $J^1\text{H-Sn}$ = 53.4 Hz, 1H, CH_{olef}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75MHz, CDCl_3): δ = 11.5 (3C, $1'$ -C), 13.9 (3C, $4'$ -C), 14.7 (OCH_2CH_3), 27.5 (3C, $J^{13}\text{C-Sn}$ = 57.3 Hz, $3'$ -C), 29.3 (3C, $J^{13}\text{C-Sn}$ = 20.8 Hz, $2'$ -CH), 33.9 (3- CH_2), 50.8 (2- CH_2), 64.1 (OCH_2), 126.2 (CH_{olef}), 149.3 (4- C_q), 169.9 (5-CON).

IR: (film): 2953 (s), 2921 (s), 2870 (s), 2853 (s), 1624 (m), 1604 (s), 1462 (s), 1374 (s), 1339 (s), 1304 (s), 1074 (s), 1035 (s), 878 (m), 836 (m), 692 (m), 666 (m), 595 (m) cm^{-1} .

HRMS: HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_1\text{O}_1\text{Sn}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 416.1970; found: 416.1972.

(Z)-2-(5-Methoxy-2H-pyrrol-4(3H)-ylidene)-1-phenylethanol (196)



iminoether 190 [400.19]	212 mg	0.53 mmol	1.4 eq
methylolithium (1.6 M in Et_2O) [21.98]	330 μL	0.53 mmol	1.4 eq
benzaldehyde [106.12]	40 mg	0.38 mmol	1.0 eq

Iminoether **190** (212 mg, 0.53 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and the solution was cooled to -78 °C. Methyllithium (330 μ L, 1.6 M in Et₂O, 0.53 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 30 min. Benzaldehyde (40 mg, 0.38 mmol) was added rapidly. The reaction mixture was then poured into a mixture of sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) and MTBE (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (Et₂O) to give alcohol **196** (80 mg, 0.37 mmol, 97%) as a colorless liquid.

TLC: R_f (silica)= 0.19 (Et₂O).

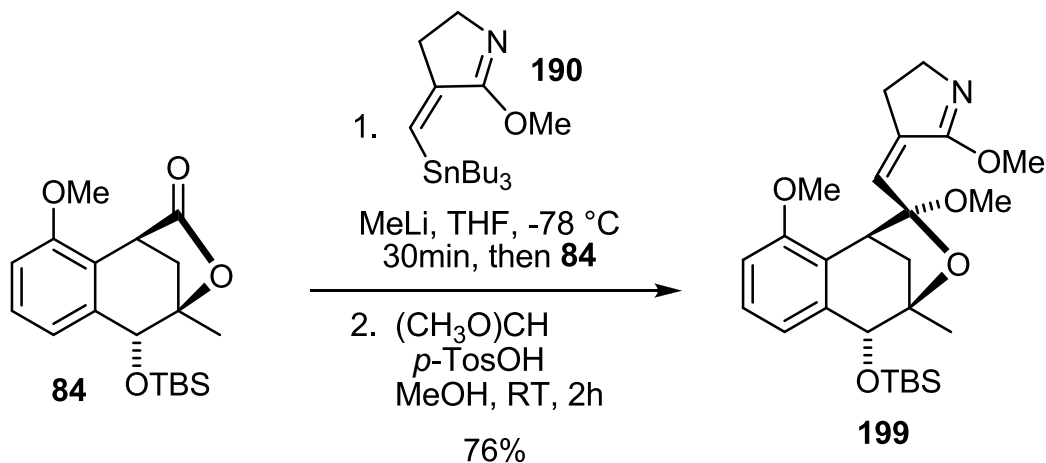
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.66-2.72 (m, 2H, 3'-CH₂), 3.59-3.68 (m, 3H, 2'-CH₂, OH), 3.90 (s, 3H, C5'-OMe), 5.81 (dt, *J* = 2.3, 9.2 Hz, 1H, 2-CH_{olef}), 6.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, 1-CH), 7.25-7.41 (m, 5H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): 31.7 (C3'), 51.1 (C2'), 55.5 (OMe), 68.6 (C1), 126.0, 127.4, 128.6 (5C, CH_{arom}), 129.8 (C2), 132.4 (C4'), 143.7 (C_{ipso,arom}), 169.7 (C5')

IR: (film): 3259 (brs), 2954 (w), 2872 (w), 1609 (s), 1492 (s), 1445 (s), 1378 (s), 1034 (s), 1013 (m), 980 (s), 909 (m), 728 (s), 769 (s), 603 (m), 531 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₆NO₂ [M + H]⁺: 218.1176; found: 218.1176.

(Z)-4-(((1S*,2R*,4R*,5R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-2,9-dimethoxy-4-methyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxepin-2-yl)methylene)-5-methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole (199)



iminoether 190 [400.19]	350 mg	0.87 mmol	1.5 eq
methylolithium (1.6 M in Et ₂ O) [21.98]	540 μL	0.86 mmol	1.5 eq
lacton 84 [106.12]	202 mg	0.58 mmol	1.0 eq
trimethyl orthoformate [106.12; ρ = 0.97]	230 μL	2.10 mmol	3.6 eq
<i>p</i> -toluenesulfonic acid [190.24]	17 mg	0.09 mmol	0.2 eq

Iminoether **190** (350 mg, 0.87 mmol) was dissolved in THF (70 mL) and the solution was then cooled to -78 °C. Methylolithium (540 μL, 1.6 M in Et₂O, 0.86 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 30 min. Lactone **84**^[62-63] (202 mg, 0.58 mmol, dissolved in 1 mL THF) was added rapidly. The solution was warmed to -20 °C within 4 h and was then poured into a mixture of MTBE (100 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on only 4 g of silica gel (MTBE → CHCl₃/MeOH 10:1 [mixed fractions were purified on 1 g silica gel (MTBE)]) to give a ketone (204 mg, ketone/hemiacetal 5:3 (NMR)) as a colorless liquid. R_f = 0.14 (MTBE). The ketone was dissolved in methanol (15 mL) and

trimethyl orthoformate (230 μ L, 2.10 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (17 mg, 0.09 mmol) were added. The solution was stirred for 2 h, then the reaction mixture was poured into a mixture of sat. aq. NaHCO₃ (75 mL) and EtOAc (75 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 \times 75 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄. Solvent removal at reduced pressure gave mixed ketal **199** (210 mg, 0.44 mmol, 76%) as a yellow oil.

TLC: R_f = 0.26 (MTBE).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.16 (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.17 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.84 (s, 9H, Si^tBu), 1.47 (s, 3H, C4-Me), 2.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H, C1-CH_{2a}-C4), 2.25-2.37 (m, 2H, C1-CH_{2b}-C4, 3'-CH_{2a}), 2.51-2.63 (m, 1H, 3'-CH_{2b}), 3.22 (s, 3H, C2-OMe), 3.52-3.60 (m, 2H, 2'-CH₂), 3.62 (s, 3H, C9-OMe), 3.98 (s, 3H, C5'-OMe), 4.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 1-CH), 4.35 (s, 1H, 5-CH), 5.09 (t, J = 2.5 Hz, 1H, C2-CH_{olef}), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 8-CH), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 6-CH), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH).

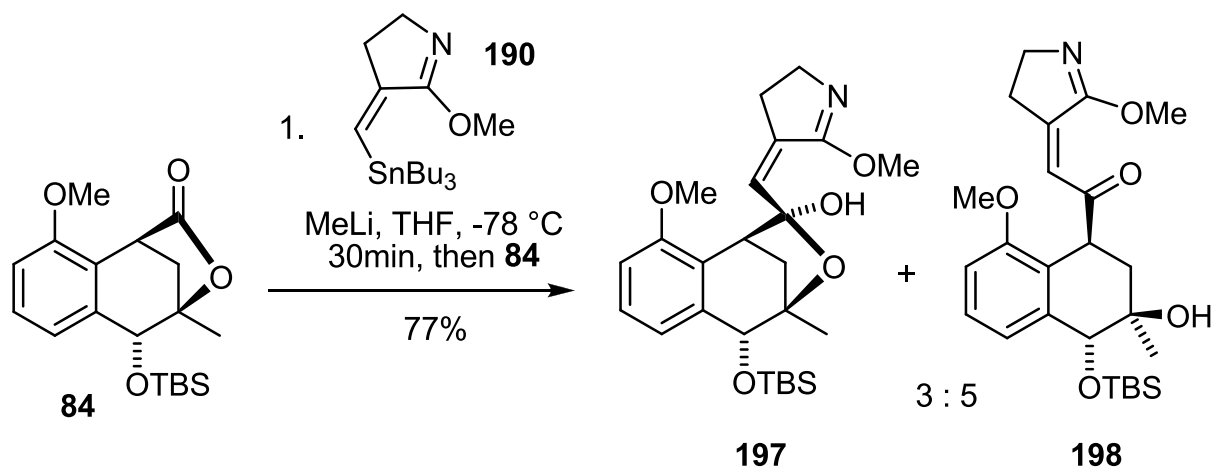
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): -3.5 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.4 (SiCMe₃), 24.5 (C4-Me), 26.2 (3C, SiCMe₃), 33.1 (C3'), 35.1 (C1-CH₂-C4), 44.6 (C1), 50.0 (C2'), 50.9 (C2-OMe), 55.1 (C9-OMe), 55.5 (C5'-OMe), 75.5 (C5), 83.9 (C4), 107.9 (C8), 110.0 (C2), 122.7 (C6), 125.1 (C2-CH_{olef}), 127.1, 127.3 (C9a, C7), 135.7 (C4'), 139.7 (C5a), 155.7 (C9), 169.7 (C5').

IR: (film): 2951 (m), 2930 (m), 2857 (s), 1606 (s), 1473 (m), 1269 (m), 1252 (m), 1064 (s), 972 (s), 889 (s), 852 (s), 773 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₂₆H₄₀NO₅Si [M + H]⁺: 474.2665; found: 474.2670.

(*Z*)-4-(((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-9-methoxy-2-((*Z*)-(5-methoxy-2*H*-pyrrol-4(3*H*)-ylidene)methyl)-4-methyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxepin-2-ol (197) and

(*Z*)-1-(((1*S**,3*R**,4*R**)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(5-methoxy-2*H*-pyrrol-4-(3*H*)-ylidene)ethanone (198)



iminoether 190 [400.19]	350 mg	0.87 mmol	1.5 eq
methylithium (1.6 M in Et ₂ O) [21.98]	540 μL	0.86 mmol	1.5 eq
lacton 84 [106.12]	202 mg	0.58 mmol	1.0 eq

Iminoether **190** (350 mg, 0.87 mmol) was dissolved in THF (70 mL) and the solution was then cooled to -78 °C. Methylithium (540 μL, 1.6 M in Et₂O, 0.86 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 30 min. Lactone **84**^[62-63] (202 mg, 0.58 mmol, dissolved in 1 mL THF) was added rapidly. The solution was warmed to -20 °C within 4 h and was then poured into a mixture of MTBE (100 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on only 4 g of silica gel (MTBE → CHCl₃/MeOH 10:1 [mixed fractions were purified on 1 g

silica gel (MTBE)) to give an unseparable mixture of hemiketal **197** and ketone **198** (204 mg, ketone/hemiacetal 5:3 (NMR), 0.44 mmol, 77%) as a colorless liquid.

Analytical data for **198**:

TLC: $R_f = 0.14$ (MTBE).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.17$ (s, 6H, SiMe_2), 0.87 (s, 9H, Si^tBu), 1.23 (s, 3H, C3-Me), 1.98 (dd, $J = 4.2, 14.1$ Hz, 1H, 2- CH_{2a}), 2.28 (dd, $J = 8.6, 14.1$ Hz, 1H, 2- CH_{2b}), 2.80-2.83 (m, 2H, 3'- CH_2), 2.92 (bs, 1H, 3-OH), 3.74-3.78 (m, 5H, C8-OMe, 2'- CH_2), 3.86 (s, 3H, C5'-OMe), 4.18 (dd, $J = 4.2, 8.5$ Hz, 1H, 1-CH), 4.46 (s, 1H, 4-CH), 6.39 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{olef}), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 7-CH), 6.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5-CH), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 6-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): -4.1 (SiMe_{2a}), -3.9 (SiMe_{2b}), 18.4 (SiCMe_3), 24.5 (C3-Me), 26.1 (3C, SiCMe_3), 32.6 (2C, C3', C2), 45.5 (C1), 51.5 (C2'), 55.4, 55.6 (C5'-OMe, C8-OMe), 71.7 (C4), 76.3 (C3), 109.5 (C7), 121.9 (C5), 124.6 (CH_{olef}), 127.5 (C8a), 128.1 (C6), 139.9 (C4'), 140.5 (C4a), 156.6 (C8), 168.4 (C5'), 205.0 (C=O).

Analytical data for **197**:

TLC: $R_f = 0.14$ (MTBE).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.03$ (s, 6H, SiMe_2), 0.84 (s, 9H, Si^tBu), 1.53 (s, 3H, C4-Me), 2.09 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, C1- CH_{2a} -C4), 2.35 (dd, $J = 3.9, 11.6$ Hz, 1H, C1- CH_{2b} -C4), 2.38-2.42 (m, 1H, 3'- CH_{2a}), 2.54-2.60 (m, 1H, 3'- CH_{2b}), 3.58-3.63 (m, 2H, 2'- CH_2), 3.71 (s, 3H, C9-OMe), 3.91 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, 1-CH), 3.92 (s, 3H, C5'-OMe), 4.36 (s, 1H, 5-CH), 5.09 (s, 1H, OH), 5.30

(t, $J = 2.4$ Hz, 1H, C2-CH_{olef}), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 8-CH), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6-CH), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 7-CH).

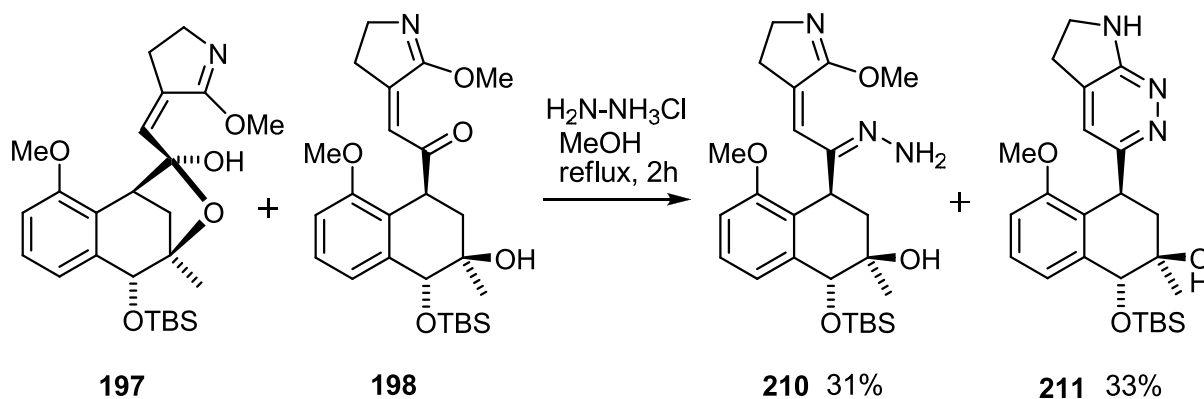
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): -3.4 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.3 (SiCMe₃), 24.7 (C4-Me), 26.2 (3C, SiCMe₃), 32.8 (C3'), 34.3 (C1-CH₂-C4), 45.7 (C1), 51.4 (C2'), 55.3 (C9-OMe), 56.2 (C5'-OMe), 75.1 (C5), 84.6 (C4), 105.4 (C2), 108.3 (C8), 122.4 (C6), 123.0 (C2-CH_{olef}), 126.9 (C9a), 128.5 (C7), 133.3 (C4'), 139.4 (C5a), 155.5 (C9), 167.8 (C5').

IR: (film): 3454 (bw), 2952 (m), 2930 (m), 2856 (m), 1691 (m), 1650 (w), 1612 (s), 1586 (m), 1471 (s), 1442 (s), 1374 (m), 1311 (m), 1257 (s), 1118 (m), 1060 (s), 983 (m), 854 (s), 835 (s), 774 (s), 733 (s), 701 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₂₅H₃₈NO₅Si [M + H]⁺: 460.2514; found: 460.2506.

(1*R,2*R**,4*S**)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-((1*Z*,2*Z*)-1-hydrazono-2-(5-methoxy-2*H*-pyrrol-4(3*H*)-ylidene)ethyl)-5-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol (210) and**

(1*R,2*R**,4*S**)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridazin-3-yl)-5-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol (211)**



ketone/hemiketal 197/198 [459.24]	48 mg	0.10 mmol	1.0 eq
hydrazine monohydrochloride [68.01]	107 mg	1.57 mmol	16 eq

To a solution of the ketone/hemiketal **197/198** (48 mg, 0.10 mmol) in methanol (5 mL) was added hydrazine monohydrochloride (107 mg, 1.57 mmol) and the solution was heated to reflux for 2 h. The reaction mixture was then poured into a mixture of Et₂O (30 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH 10:1) to give hydrazone **210** (15 mg, 0.032 mmol, 31%) and pyridazine **211** (15 mg, 0.034 mmol, 33%) as white solids.

Analytical data for **211**:

TLC: R_f = 0.13 (CHCl₃/MeOH 10:1).

m.p.: 248 °C (decomposition) (CHCl₃).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.08 (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.17 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.87 (s, 9H, Si^tBu), 1.25 (s, 3H, C2-Me), 2.00 (d, J = 14.2 Hz, 1H, 3-CH_{2a}), 2.43 (dd, J = 8.1, 14.2 Hz, 1H, 3-CH_{2b}), 3.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H, 5'-CH₂), 3.63-3.67 (m, 5H, C5-OMe, 6'-CH₂), 4.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 4-CH), 4.52 (s, 1H, 1-CH), 5.34 (s, 1H, 1'-NH), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 6-CH), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 8-CH), 7.07 (s, 1H, 4'-CH_{olef}), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH).

¹³C-NMR: (63 MHz, CDCl₃/CD₃OD): -4.6 (2C, SiMe₂), 18.1 (SiCMe₃), 24.5 (C2-Me), 25.7 (3C, SiCMe₃), 26.9 (C3'), 37.1 (C3), 39.3 (C4), 43.2 (C6), 54.9 (C5-OMe), 71.1 (C2), 76.4 (C1), 109.6 (C6), 121.7 (C8), 124.2 (C4'), 124.7

(C4a), 127.4 (C7), 132.5 (C4a'), 140.0 (C8a), 156.4 (C5), 159.2 (C3'), 163.4 (C7a').

IR: (film): 3183 (brs), 2957 (m), 2928 (s), 2880 (m), 2855 (m), 1584 (m), 1506 (m), 1467 (s), 1324 (m), 1258 (s), 1077 (s), 1071 (s), 927 (m), 864 (m), 852 (m), 835 (s), 771 (s), 736 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 442.2520; found: 442.2515.

Analytical data for **210**:

TLC: $R_f = 0.34$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1).

m.p.: 88 °C (CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.10$ (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.17 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.84 (s, 9H, Si^tBu), 1.21-1.27 (bs, 1H, OH), 1.30 (s, 3H, C2-Me), 1.92 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 3- CH_{2a}), 2.59 (dd, $J = 8.3, 14.3$ Hz, 1H, 3- CH_{2b}), 2.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 3'- CH_2), 3.03 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2'- CH_2), 3.52 (s, 3H, C5-OMe), 4.03 (s, 3H, C5'-OMe), 4.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 4-CH), 4.51 (s, 1H, 1-CH), 6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 6-CH), 6.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 8-CH), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 7-CH), 7.26 (s, 1H, C4'- CH_{olef}).

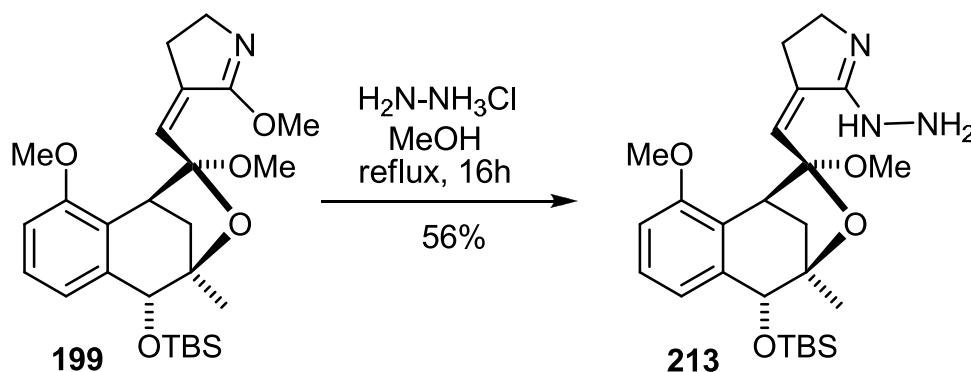
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): -4.1 (SiMe_{2a}), -3.9 (SiMe_{2b}), 18.4 (SiCMe_3), 25.8 (C2-Me), 26.1 (3C, SiCMe_3), 32.2 (C3'), 36.4 (C3), 39.3 (C4), 40.1 (C2'), 54.9 (C5'-OMe), 55.2 (C5-OMe), 71.0 (C1), 76.6 (C2), 110.0 (C6), 122.8 (C8), 124.9 (C4a), 127.8 (C7), 128.9 (C4'), 130.6 (C4'- CH_{olef}), 140.0 (C8a), 156.6 (C5), 162.7 (C5), 164.1 (C=N-NH₂).

IR: (film): 2953 (m), 2929 (m), 2887 (m), 2856 (m), 1586 (m), 1462 (s),

1439 (m), 1398 (s), 1324 (s), 1255 (s), 1136 (m), 1063 (s), 1017 (m), 924 (m), 910 (m), 883 (m), 854 (s), 835 (s), 774 (s), 730 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 474.2783; found: 474.2776.

(Z)-4-(((1S*,2R*,4R*,5R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-2,9-dimethoxy-4-methyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxepin-2-yl)methylene)-5-hydrazinyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole (213)

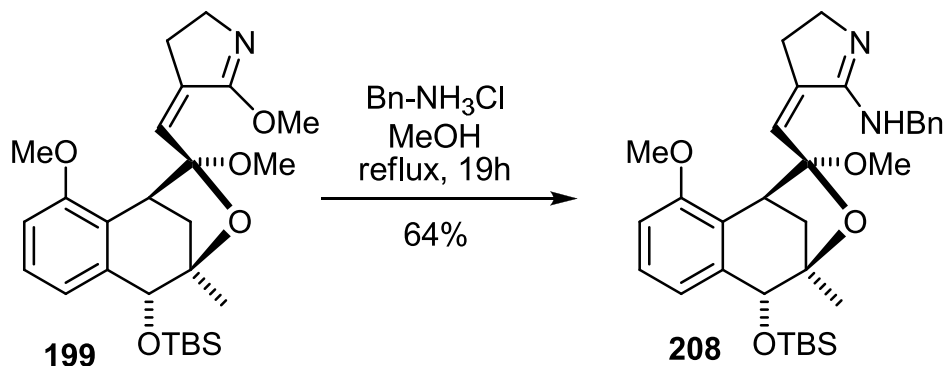


mixed ketal 199 [473.68]	25 mg	0.053 mmol	1.0 eq
Hydrazine monohydrochloride [68.01]	60 mg	0.88 mmol	16.6 eq

To a solution of the mixed ketal **199** (25 mg, 0.053 mmol) in methanol (3 mL) was added hydrazine monohydrochloride (60 mg, 0.88 mmol) and the solution was heated to reflux for 16 h. The reaction mixture was then poured into a mixture of CH_2Cl_2 (20 mL) and sat. aq. Na_2CO_3 (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 \rightarrow $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 10:2:0.1) to give hydrazinylpyrrole **213** (14 mg, 0.030 mmol, 56%) as a yellow liquid.

- TLC:** $R_f = 0.11$ (CHCl₃/MeOH/NH₃ 10:1:0.1).
- ¹H-NMR:** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.16$ (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.18 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.84 (s, 9H, Si^tBu), 1.49 (s, 3H, C4-Me), 2.10 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, C1-CH_{2a}-C4), 2.22 (dd, $J = 0.9, 11.3$ Hz, 1H, C1-CH_{2b}-C4), 2.27-2.37 (m, 1H, 3'-CH_{2a}), 2.49-2.60 (m, 1H, 3'-CH_{2b}), 3.26 (s, 3H, C2-OMe), 3.44-3.60 (m, 2H, 2'-CH₂), 3.66 (s, 3H, C9-OMe), 4.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, 1-CH), 4.37 (s, 1H, 5-CH), 5.08 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, C2-CH_{olef}), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 8-CH), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6-CH), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 7-CH).
- ¹³C-NMR:** (75 MHz, CDCl₃): -3.5 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.3 (SiCMe₃), 24.2 (C4-Me), 26.1 (3C, SiCMe₃), 34.3, 34.4 (C3', C1-CH₂-C4), 44.6 (C1), 50.0 (C2-OMe), 51.3 (C2'), 55.2 (C9-OMe), 75.1 (C5), 85.6 (C4), 108.1 (C8), 109.8 (C2), 122.6 (C6), 123.5 (C2-CH_{olef}), 126.1 (C9a), 127.7 (C7), 137.7 (C4'), 139.1 (C5a), 155.7 (C9), 164.2 (C5').
- IR:** (film): 3365 (brs), 2953 (m), 2930 (m), 2895 (m), 2857 (m), 1586 (s), 1473 (s), 1322 (m), 1270 (s), 1254 (s), 1144 (m), 1099 (s), 1065 (s), 1022 (m), 987 (m), 970 (m), 853 (s), 835 (s), 730 (s), 671 (s) cm⁻¹.
- HRMS:** (ESI): m/z calcd for C₂₅H₄₀N₃O₄Si [M + H]⁺: 474.2783; found: 474.2774.

(*Z*)-*N*-Benzyl-4-(((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-2,9-dimethoxy-4-methyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxepin-2-yl)methylene)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-amine (**208**)



mixed ketal 199 [473.68]	35 mg	0.074 mmol	1.0 eq
benzylamine hydrochloride [143.62]	60 mg	0.42 mmol	5.6 eq

To a solution of the mixed ketal **199** (35 mg, 0.074 mmol) in methanol (3 mL) was added benzylamine hydrochloride (60 mg, 0.42 mmol) and the solution was heated to reflux for 19 h. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH 10:1) to give amidine **208** (26 mg, 0.047 mmol, 64%) as a pale yellow liquid.

TLC: $R_f = 0.21$ (CHCl₃/MeOH 10:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.12$ (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.13 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.80 (s, 9H, Si^tBu), 1.26 (s, 3H, C4-Me), 2.06 (s, 1H, C1-CH_{2a}-C4), 2.07 (s, 1H, C1-CH_{2b}-C4), 2.40-2.49 (m, 1H, 3'-CH_{2a}), 2.56-2.86 (m, 1H, 3'-CH_{2b}), 3.21 (s, 3H, C2-OMe), 3.54-3.62 (m, 1H, 2'-CH_{2a}), 3.70-3.78 (m, 4H, 2'-CH_{2b}, C9-OMe), 3.86 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1-CH), 4.20 (s, 1H, 5-CH), 4.86 (dd, $J = 4.8, 14.8$ Hz, 1H, Ph-CH_{2a}), 5.00 (dd, $J = 5.4, 14.8$ Hz, 1H, Ph-CH_{2b}), 5.56 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, C2-CH_{olef}), 6.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 8-CH), 6.86 (d,

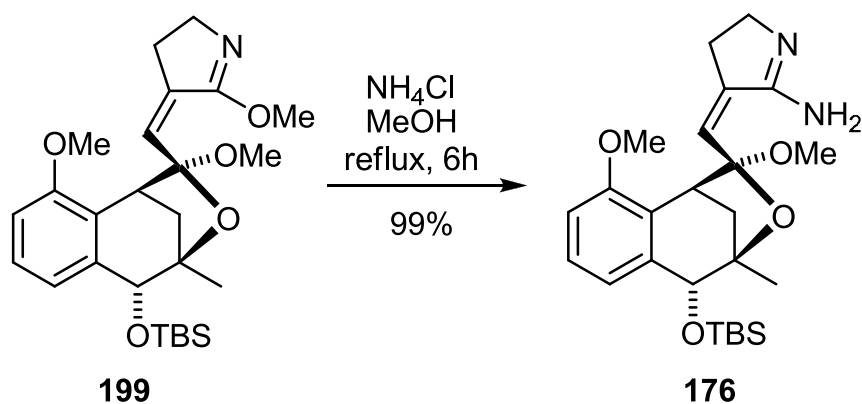
$J = 7.7$ Hz, 1H, 6-CH), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 7-CH), 7.35-7.49 (m, 5H, Ph), 9.62 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): -3.5 (SiMe_{2a}), -3.2 (SiMe_{2b}), 18.2 (SiCMe₃), 23.7 (C4-Me), 26.0 (3C, SiCMe₃), 30.0 (C3'), 33.9 (C1-CH₂-C4), 44.5, 44.6 (C1, C2'), 49.6 (Ph-CH₂), 50.4 (C2-OMe), 55.7 (C9-OMe), 74.6 (C5), 87.3 (C4), 108.8 (C8), 109.3 (C2), 123.1 (C6), 124.5 (C9a), 128.6, 128.7, 129.3 (6C, C7, CH_{arom}), 133.3 (C2-CH_{olef}), 135.0, 135.2 (C4', C5a), 138.7 (C_{ipso,arom}), 155.2 (C9), 159.1 (C5').

IR: (film): 2954 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1681 (m), 1660 (m), 1585 (m), 1473 (m), 1326 (m), 1269 (m), 1253 (m), 1098 (m), 1064 (s), 1025 (m), 990 (m), 923 (m), 910 (m), 890 (m), 852 (s), 835 (s), 835 (s), 774 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ [M + H]⁺: 549.3143; found: 549.3149.

(Z)-4-(((1S*,2R*,4R*,5R*)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-2,9-dimethoxy-4-methyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]oxepin-2-yl)methylene)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-amine (176)



mixed ketal 199 [473.68]	244 mg	0.52 mmol	1.0 eq
ammonium chloride [53.49]	338 mg	6.38 mmol	12.3 eq

To a solution of the mixed ketal **199** (244 mg, 0.52 mmol) in methanol (15 mL) was added ammonium chloride (338 mg, 6.38 mmol) and the solution was heated to reflux for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) to give amidine **176** (236 mg, 0.51 mmol, 99%) as a pale yellow liquid.

TLC: $R_f = 0.16$ (CHCl₃/MeOH/NH₃ 10:1:0.1).

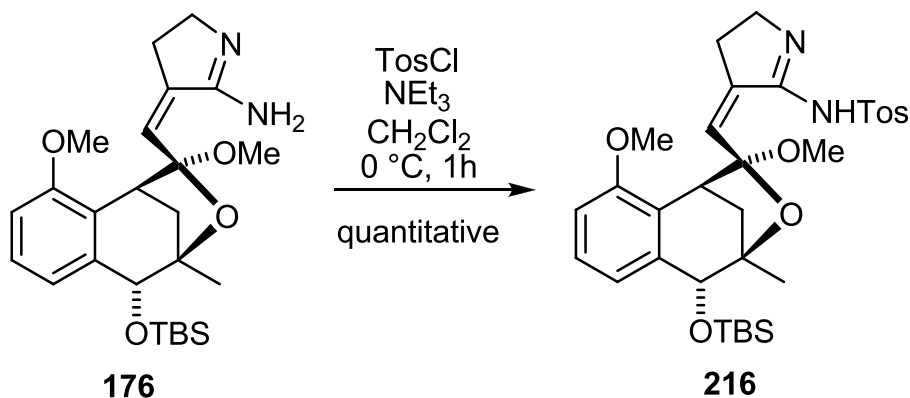
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.17$ (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.19 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.84 (s, 9H, Si^tBu), 1.49 (s, 3H, C4-Me), 2.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, C1-CH_{2a}-C4), 2.21 (dd, $J = 0.9, 4.2$ Hz, 1H, C1-CH_{2b}-C4), 2.26-2.36 (m, 1H, 3'-CH_{2a}), 2.56 (dddd, $J = 2.8, 2.8, 4.2, 16.7$ Hz, 1H, 3'-CH_{2b}), 3.29 (s, 3H, C2-OMe), 3.40-3.58 (m, 2H, 2'-CH₂), 3.70 (s, 3H, C9-OMe), 4.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1-CH), 4.37 (s, 1H, 5-CH), 5.24 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, C2-CH_{olef}), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 8-CH), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6-CH), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 7-CH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): -3.5 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.3 (SiCMe₃), 24.1 (C4-Me), 26.1 (3C, SiCMe₃), 31.2 (C3'), 34.3 (C1-CH₂-C4), 44.6 (C1), 47.0 (C2'), 50.3 (C2-OMe), 55.3 (C9-OMe), 74.9 (C5), 86.4 (C4), 108.5 (C8), 109.5 (C2), 122.9 (C6), 125.4 (C9a), 128.1 (C7), 131.5 (C2-CH_{olef}), 134.9 (C4'), 139.0 (C5a), 155.5 (C9), 163.0 (C5').

IR: (film): 3302 (w), 2954 (w), 2930 (m), 2857 (w), 1691 (w), 1585 (m), 1468 (s), 1257 (s), 1063 (s), 841 (s), 771 (m), 728 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₂₅H₃₉N₂O₄Si [M + H]⁺: 459.2670; found: 459.2674.

N-((*Z*)-4-(((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-2,9-dimethoxy-4-methyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxepin-2-yl)methylene)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**216**)



amidine 176 [458.67]	64 mg	0.14 mmol	1.0 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.73$]	38 μ L	0.27 mmol	1.9 eq
<i>p</i> -toluenesulfonyl chloride [190.65]	33 mg	0.17 mmol	1.2 eq

To a solution of amidine **176** (64 mg, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) were added triethylamine (38 μ L, 0.27 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (33 mg, 0.17 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (50 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give tosylated amidine **216** (86 mg, 0.14 mmol, quantitative) as a white solid.

TLC: $R_f = 0.24$ (pentane/MTBE 1:1).

m.p.: 96-98 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.13 (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.16 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.82 (s, 9H, Si^tBu), 1.46 (s, 3H, C4-Me), 2.07 (d, J = 11.3 Hz, 1H, C1-CH_{2a}-C4), 2.17-2.28 (m, 2H, 3'-CH_{2a}, C1-CH_{2b}-C4), 2.32-2.41 (m, 1H, 3'-CH_{2b}), 2.44 (s, 3H, C4-Me_{Tos}), 3.15 (s, 3H, C2-OMe), 3.62-3.67 (m, 5H, 2'-CH₂, C9-OMe), 4.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 1-CH), 4.31 (s, 1H, 5-CH), 5.15 (t, J = 2.1 Hz, 1H, C2-CH_{olef}), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 8-CH), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 6-CH), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 7-CH), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 3-CH_{Tos}), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2-CH_{Tos}), 9.63 (s, 1H, Tos-NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): -3.6 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.3 (SiCMe₃), 21.8 (C4-Me_{Tos}), 24.1 (C4-Me), 26.1 (3C, SiCMe₃), 29.7 (C3'), 34.3 (C1-CH₂-C4), 43.7 (C1), 45.8 (C2'), 50.1 (C2-OMe), 55.3 (C9-OMe), 75.0 (C5), 85.7 (C4), 108.3 (C8), 109.6 (C2), 122.8 (C6), 126.0 (C9a), 127.7 (C7), 128.7 (2C, C2_{Tos}), 129.3 (2C, C3_{Tos}), 132.2 (C2-CH_{olef}), 133.6 (C4'), 136.2 (C1_{Tos}), 139.1 (C5a), 144.1 (C4_{Tos}), 155.8 (C9), 157.2 (C5').

IR: (film): 3298 (m), 2933 (m), 1637 (m), 1347 (s), 1254 (s), 1165 (s), 1057 (s), 887 (s), 851 (s), 658 (s), 598 (m), 540 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₃₂H₄₅N₂O₆Si₁Si [M + H]⁺: 613.2756; found: 613.2762.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 6H, SiMe₂), 0.83 (s, 9H, Si^tBu), 1.52 (s, 3H, C4-Me), 2.06-2.15 (m, 3H, C1-CH_{2a}-C4, 2'-CH₂), 2.26 (dd, J = 0.9, 11.3 Hz, C1-CH_{2b}-C4), 2.44 (s, 3H, C4-Me_{Tos}), 2.68-2.79 (m, 1H, 1'-CH_{2a}), 2.81-3.01 (m, 1H, 1'-CH_{2b}), 3.22 (s, 3H, C2-OMe), 3.86-3.90 (m, 4H, C9-OMe, 1-CH), 4.13 (t, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 4.61 (s, 1H, 5-CH), 5.70 (s, 1H, 4'-CH_{olef}), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 8-CH), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 6-CH), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 3-CH_{Tos}), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2-CH_{Tos}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): -3.5 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.3 (SiCMe₃), 21.7 (C4-Me_{Tos}), 24.1 (C4-Me), 26.1 (3C, SiCMe₃), 34.6 (C1-CH₂-C4), 36.4 (C2'), 40.7 (C1'), 44.8 (C1), 50.5 (C2-OMe), 56.3 (C9-OMe), 74.5 (C5), 86.7 (C4), 108.6 (C2), 110.0 (C8), 113.5 (C3'), 116.5 (CN), 123.9 (C6), 126.1 (C9a), 127.1 (2C, C2_{Tos}), 128.0 (C7), 130.0 (2C, C3_{Tos}), 137.3 (C1_{Tos}), 140.0 (C5a), 143.8 (C4_{Tos}), 146.3 (C4'), 155.3 (C9).

IR: (film): 3272 (w), 2955 (m), 2931 (m), 1586 (m), 1473 (s), 1329 (s), 1268 (s), 1254 (s), 1160 (s), 1095 (s), 1070 (s), 855 (s), 837 (s), 775 (s), 730 (s), 665 (s), 551(m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₃₂H₄₄N₂NaO₆Si₁Si [M + Na]⁺: 635.2582; found: 635.2578.

Analytical data for **217**:

TLC: R_f = 0.28 (pentane/MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.20 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.83 (s, 9H, Si^tBu), 1.52 (s, 3H, C4-Me), 2.12 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C1-CH_{2a}-C4), 2.18-2.32 (m, 2H, 2'-CH_{2a}, C1-CH_{2b}-C4), 2.42 (s, 3H, C4-Me_{Tos}), 2.56 (qi,

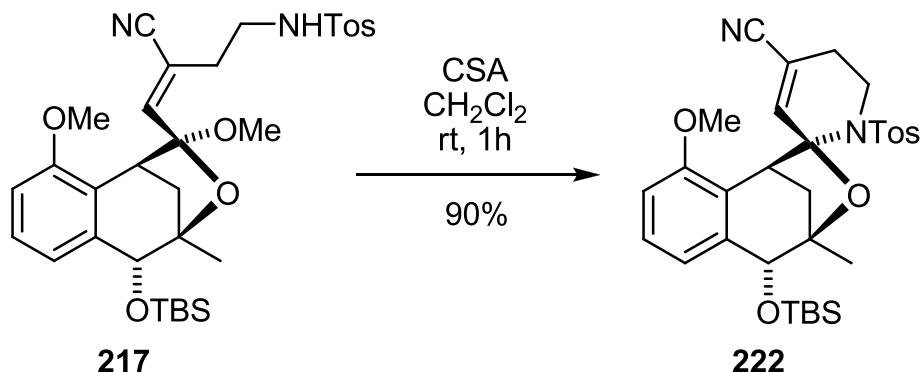
$J = 7.1$ Hz, 1H, 2'-CH_{2b}), 2.83 (se, $J = 6.4$ Hz, 1H, 1'-CH_{2a}), 2.98 (se, $J = 6.4$ Hz, 1H, 1'-CH_{2b}), 3.19 (s, 3H, C2-OMe), 3.79 (s, 3H, C9-OMe), 3.84 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-CH), 4.45 (s, 1H, 5-CH), 4.66 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH), 5.92 (s, 1H, 4'-CH_{olef}), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 8-CH), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6-CH), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 7-CH), 7.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, 3-CH_{Tos}), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2-CH_{Tos}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): -3.6 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.3 (SiCMe₃), 21.7 (C4-Me_{Tos}), 24.1 (C4-Me), 26.1 (3C, SiCMe₃), 29.3 (C2'), 33.7 (C1-CH₂-C4), 40.9 (C1'), 44.6 (C1), 50.6 (C2-OMe), 55.7 (C9-OMe), 74.7 (C5), 86.8 (C4), 109.2, 109.4 (C8, C2), 115.6 (C3'), 118.5 (CN), 123.2 (C6), 125.1 (C9a), 127.3 (2C, C2_{Tos}), 128.4 (C7), 129.9 (2C, C3_{Tos}), 136.9 (C1_{Tos}), 139.3 (C5a), 143.6 (C4_{Tos}), 146.4 (C4'), 155.6 (C9).

IR: (film): 3280 (w), 2956 (m), 2931 (m), 1586 (m), 1473 (s), 1327 (s), 1254 (s), 1160 (s), 1094 (s), 1064 (s), 854 (s), 836 (s), 774 (s), 730 (s), 625 (s), 529 cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₃₂H₄₄N₂NaO₆Si₁Si [M + Na]⁺: 635.2582; found: 635.2589.

(1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-9-methoxy-4-methyl-1'-tosyl-4,5,5',6'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-spiro[benzo[*d*]oxepine-2,2'-pyridine]-4'-carbonitrile (**222**)



(<i>E</i>)-nitrile 217 [612.85]	13 mg	0.021 mmol	1.0 eq
camphorsulfonic acid [232.29]	6 mg	0.026 mmol	1.2 eq

(*E*)-nitrile **217** (13 mg, 0.021 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂, then camphorsulfonic acid (6 mg, 0.026 mmol) was added. The reaction was stirred for 1 h at RT and then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (20 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 2:1) to give *N,O*-ketal **222** (11 mg, 0.019 mmol, 90%) as a white solid.

TLC: R_f = 0.28 (pentane/MTBE 1:1).

m.p.: 119-121 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.17 (s, 6H, SiMe₂), 0.83 (s, 9H, Si^{*t*}Bu), 1.46 (s, 3H, C4-Me), 1.96-2.12 (m, 3H, C1-CH_{2a}-C4, 5'-CH₂), 2.34-2.41 (m, 4H, C1-CH_{2b}-C4, C4-Me_{Tos}), 3.86-3.93 (m, 4H, 6'-CH_{2a}, C9-OMe), 4.23-4.32

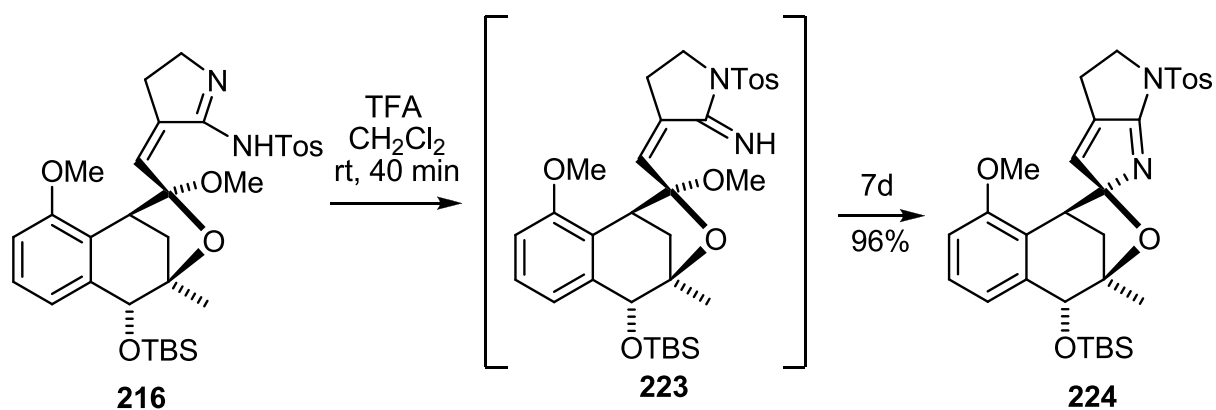
(m, 2H, 6'-CH_{2b}, 5-CH), 4.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 1-CH), 5.26 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, 3'-CH_{olef}), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 8-CH), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 6-CH), 7.22-7.27 (m, 3H, 7-CH, 3-CH_{Tos}), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2-CH_{Tos}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): -3.4 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.3 (SiCMe₃), 21.7 (C4-Me_{Tos}), 22.7 (C4-Me), 24.1 (C5'), 26.1 (3C, SiCMe₃), 34.1 (C1-CH₂-C4), 42.5 (C6'), 44.6 (C1), 55.8 (C9-OMe), 74.8 (C5), 88.5 (C4), 95.3 (C2'), 109.3 (C8), 112.9 (C3'), 117.2 (CN), 123.2 (C6), 124.3 (C9a), 127.9 (2C, C2_{Tos}), 128.7 (C7), 129.5 (2C, C3_{Tos}), 138.7 (C1_{Tos}), 139.2 (C5a), 143.9 (C4_{Tos}), 145.0 (C3'), 155.5 (C9).

IR: (film): 2955 (m), 2930 (m), 1588 (m), 1474 (m), 1347 (s), 1329 (s), 1268 (s), 1255 (s), 1162 (s), 1068 (s), 853 (s), 836 (s), 775 (s), 764 (s), 687 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₃₁H₄₀N₂NaO₅Si₁Si [M + Na]⁺: 603.2319; found: 603.2324.

(1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-9-methoxy-4-methyl-6'-tosyl-4,5,5',6'-tetrahydro-1*H*,4'*H*-spiro[benzo[*d*]oxepine-2,2'-pyrrolo[2,3-*b*]pyrrole] (224) and (*Z*)-3-(((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-2,9-dimethoxy-4-methyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxepin-2-yl)methylene)-1-tosylpyrrolidin-2-imine (223)



(<i>E</i>)-nitrile 216 [612.85]	55 mg	0.090 mmol	1.0 eq
trifluoroacetic acid [114.02; $\rho = 1.54$]	56 mg	0.49 mmol	5.4 eq

To a solution of tosylamidine **216** (55 mg, 0.090 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) was added trifluoroacetic acid (56 mg, 0.49 mmol). The reaction mixture was stirred for 7 d at RT and then poured into a mixture of CH₂Cl₂ (25 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (25 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 25 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining solid was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/MTBE 1:1) to give pyrrolopyrrole **224** (50 mg, 0.086 mmol, 96%) as a slightly yellow solid. $R_f = 0.19$ (pentane/MTBE, 1:1); ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS and IR data matches literature data.^[62-63]

TLC: $R_f = 0.19$ (pentane/MTBE, 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.17$ (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.19 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.86 (s, 9H, Si^tBu), 1.57 (s, 3H, 4-Me), 2.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, C1-CH_{2a}-C4), 2.42 (s, 3H, 4-Me_{Tos}), 2.47-2.65 (m, 2H, 4'-CH₂), 2.73 (dd, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H, C1-CH_{2b}-C4), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.80-3.85 (m, 2H, 1-H, 5'-CH_{2a}), 4.20 (dt, $J = 4.1, 9.4$ Hz, 1H, 5'-CH_{2b}), 4.38 (s, 1H, 5-CH), 5.27 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, 3'-CH), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 8-CH), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6-CH), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 7-CH), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 3-CH_{Tos}), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2-CH_{Tos}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) $\delta = -3.5$ (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.4 (SiCMe₃), 20.5 (C4'), 21.8 (4-Me_{Tos}), 24.2 (4-Me), 26.2 (3C, SiCMe₃), 36.0 (C1-CH₂-C4), 43.0 (C1), 53.0 (C5'), 55.7 (OMe), 75.5 (C5), 85.6 (C4), 109.0 (C8), 122.5 (C2/2'), 123.0 (C6), 127.4 (C7), 128.3 (C9a), 128.5 (2C, C2_{Tos}), 129.5 (2C, C3_{Tos}), 134.5 (C1_{Tos}), 137.5 (C3a'), 138.1 (C3'), 139.5 (C5a), 145.0 (C4_{Tos}), 155.2

(C9), 166.4 (C5').

IR: (film): 2954 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1677 (w), 1619 (m), 1585 (w), 14730 (m), 1366 (m), 1316 (w), 1264 (m), 1168 (m), 1062 (s), 975 (w), 909 (m), 890 (m), 814 (s), 756 (s), 705 (m), 666 (s), 584 (s), 546 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₃₁H₄₁N₂O₅SSi [M + H]⁺: 581.2500; found: 581.2504.

(*Z*)-3-(((1*S**,2*R**,4*R**,5*R**)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,4-methano-2,9-dimethoxy-4-methyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxepin-2-yl)methylene)-1-tosylpyrrolidin-2-imine (**223**):

The hemiacetal **223** with the tosylgroup at the nitrogen inside the ring could be obtained as a white solid in quantitative yield when the reaction is stopped after 45 min. The workup is the same as for the pyrrolopyrrole **224**.

TLC: R_f = 0.19 (pentane/MTBE 1:1).

m.p.: 86-88 °C (CHCl₃).

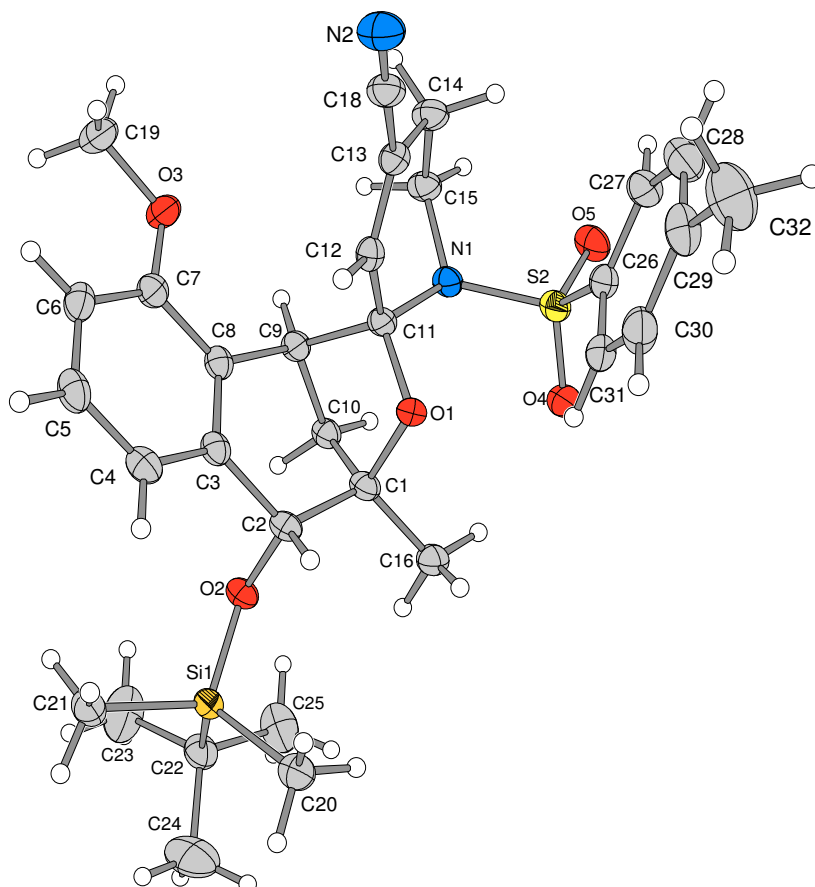
¹H-NMR: δ = 0.13 (s, 3H, SiMe_{2a}), 0.17 (s, 3H, SiMe_{2b}), 0.83 (s, 9H, Si^{*t*}Bu), 1.46 (s, 3H, C4-Me), 2.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, C1-CH_{2a}-C4), 2.18-2.22 (m, 2H, 3'-CH_{2a}, C1-CH_{2b}-C4), 2.46 (s, 3H, C4-Me_{Tos}), 2.61-2.70 (m, 1H, 3'-CH_{2b}), 3.15 (s, 3H, C2-OMe), 3.26-3.33 (m, 1H, 2'-CH_{2a}), 3.43-3.52 (m, 4H, 2'-CH_{2b}, C9-OMe), 3.79 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 1-CH), 4.33 (s, 1H, 5-CH), 5.93 (s, 1H, C2-CH_{olef}), 6.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 8-CH), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6-CH), 6.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, 7-CH), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 3-CH_{Tos}), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2-CH_{Tos}).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): -3.6 (SiMe_{2a}), -3.1 (SiMe_{2b}), 18.3 (SiCMe₃), 21.8 (C4-Me_{Tos}), 24.0, 24.2 (C4-Me, C3'), 26.1 (3C, SiCMe₃), 34.0 (C1-CH₂-C4), 44.6 (C1), 46.4 (C2'), 50.2 (C2-OMe), 55.3 (C9-OMe), 75.2 (C5), 85.7 (C4), 108.7 (C8), 110.4 (C2), 122.6 (C6), 126.1 (C9a), 127.7, 127.8 (3C, C7, C2_{Tos}), 129.3 (C2-CH_{olef}), 129.8 (2C, C3_{Tos}), 134.8, 134.9 (C4', C1_{Tos}), 139.2 (C5a), 144.9 (C4_{Tos}), 155.8 (C9), 157.8 (C5').

IR: (film): 2955 (m), 2930 (m), 1473 (m), 1356 (m), 1299 (s), 1268 (s), 1057 (s), 1091 (s), 1066 (s), 854 (s), 837 (s), 774 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1\text{Si}$ [M + H]⁺: 613.2756; found: 613.2751.

11.1 Röntgenstrukturanalyse des Nitrils 222



Habitus, colour	prism, colourless	
Crystal size	0.38 x 0.30 x 0.16 mm ³	
Crystal system	Triclinic	
Space group	$P \bar{1}$	$Z = 2$
Unit cell dimensions	$a = 10.6719(7) \text{ \AA}$	$\alpha = 79.724(6)^\circ$
	$b = 12.0517(8) \text{ \AA}$	$\beta = 89.131(6)^\circ$
	$c = 13.6594(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 71.349(5)^\circ$
Volume	1636.19(19) Å ³	
Cell determination	16455 peaks with Theta 4.5 to 25°.	
Empirical formula	C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₆ S Si	
Formula weight	624.85	
Density (calculated)	1.268 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.181 mm ⁻¹	
F(000)	668	
Data collection:		
Diffractionmeter type	STOE IPDS 2T	
Wavelength	0.71073 Å	
Temperature	100(2) K	
Theta range for data collection	4.64 to 25.00°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 16	
Data collection software	STOE X-AREA	
Cell refinement software	STOE X-AREA	
Data reduction software	STOE X-AREA	
Solution and refinement:		
Reflections collected	16685	
Independent reflections	5729 [R(int) = 0.0423]	
Completeness to theta = 25.00°	99.3 %	
Observed reflections	4707 [I > 2(I)]	
Reflections used for refinement	5729	
Extinction coefficient	X = 0.0068(17)	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.0003 and 0.9089	
Largest diff. peak and hole	0.301 and -0.328 e.Å ⁻³	
Solution	Direct methods	
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²	
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, riding model	
Programs used	SUPERFLIP (Palatinus & Chapuis, 2007) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 STOE IPDS2 software	
Data / restraints / parameters	5729 / 0 / 420	
Goodness-of-fit on F ²	1.044	
R index (all data)	wR2 = 0.0893	
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0336	

Table 1: Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for **222**.
 $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.85027(15)	0.30573(13)	0.46079(11)	0.0210(3)	1
C2	0.72435(15)	0.31825(13)	0.51986(11)	0.0206(3)	1
C3	0.61114(15)	0.31123(13)	0.45843(11)	0.0208(3)	1
C4	0.48173(16)	0.35020(14)	0.48975(12)	0.0251(4)	1
C5	0.37896(16)	0.34163(15)	0.43453(13)	0.0277(4)	1
C6	0.40232(16)	0.29552(14)	0.34760(13)	0.0265(4)	1
C7	0.53064(16)	0.25839(13)	0.31503(12)	0.0229(3)	1
C8	0.63648(15)	0.26547(13)	0.37078(12)	0.0203(3)	1
C9	0.77450(15)	0.23736(13)	0.33145(11)	0.0206(3)	1
C10	0.88076(15)	0.19416(14)	0.41587(12)	0.0220(3)	1
C11	0.79403(15)	0.35870(13)	0.28690(11)	0.0198(3)	1
C12	0.67680(15)	0.45042(13)	0.22851(11)	0.0201(3)	1
C13	0.66893(15)	0.47791(14)	0.12925(12)	0.0220(3)	1
C14	0.77314(16)	0.41707(15)	0.06340(12)	0.0261(4)	1
C15	0.87811(16)	0.31252(15)	0.12572(12)	0.0247(3)	1
C16	0.95904(16)	0.32087(15)	0.52131(12)	0.0264(4)	1
C18	0.55595(17)	0.57286(15)	0.08050(12)	0.0252(4)	1
C19	0.45573(19)	0.21133(17)	0.16900(14)	0.0348(4)	1
C20	0.75130(19)	0.35989(16)	0.75646(13)	0.0318(4)	1
C21	0.55388(16)	0.22379(15)	0.74594(13)	0.0278(4)	1
C22	0.84576(17)	0.08364(15)	0.79357(13)	0.0291(4)	1
C23	0.8034(2)	-0.02289(17)	0.78188(19)	0.0505(6)	1
C24	0.8469(2)	0.0929(2)	0.90436(15)	0.0542(6)	1
C25	0.98604(19)	0.06354(18)	0.75707(17)	0.0435(5)	1
C26	0.92477(16)	0.56737(14)	0.19639(12)	0.0238(3)	1
C27	0.90648(17)	0.62800(15)	0.09823(13)	0.0284(4)	1
C28	0.82805(18)	0.74597(16)	0.07771(14)	0.0339(4)	1
C29	0.76821(18)	0.80545(16)	0.15316(14)	0.0334(4)	1
C30	0.79089(18)	0.74364(16)	0.25107(14)	0.0321(4)	1
C31	0.86827(17)	0.62540(15)	0.27328(13)	0.0265(4)	1
C32	0.6814(2)	0.93388(17)	0.13015(18)	0.0476(5)	1
N1	0.91240(12)	0.33640(11)	0.22310(10)	0.0215(3)	1
N2	0.46790(15)	0.64956(13)	0.04069(11)	0.0330(3)	1
O1	0.81587(10)	0.40245(9)	0.37284(7)	0.0200(2)	1
O2	0.75717(11)	0.22174(9)	0.60373(8)	0.0223(2)	1
O3	0.56265(11)	0.21600(10)	0.22828(8)	0.0275(3)	1
O4	1.07890(11)	0.38687(11)	0.31837(8)	0.0297(3)	1
O5	1.09711(11)	0.38682(11)	0.13825(9)	0.0300(3)	1
Si1	0.72553(4)	0.22581(4)	0.72216(3)	0.02091(12)	1
S2	1.01643(4)	0.41377(4)	0.22162(3)	0.02344(12)	1
O100	0.5896(5)	0.9498(4)	0.3756(4)	0.1033(15)	0.50
O101	0.5000	1.0000	0.5000	0.0619(7)	1
C101	0.7382(9)	0.9446(7)	0.5046(5)	0.0559(19)	0.50
C102	0.6090(4)	0.9625(3)	0.4554(3)	0.0364(9)	0.50
C103	0.3729(4)	1.0124(3)	0.4739(3)	0.0313(8)	0.50
C104	0.2669(8)	1.0606(6)	0.5433(5)	0.0465(16)	0.50

Table 2: Bond lengths [Å] and angles [°] for **222**.

C1-O1	1.4754(18)	C21-H21C	0.9800
C1-C16	1.511(2)	C22-C23	1.525(3)
C1-C10	1.516(2)	C22-C25	1.529(3)
C1-C2	1.536(2)	C22-C24	1.538(3)
C2-O2	1.4367(18)	C22-Si1	1.8892(17)
C2-C3	1.514(2)	C23-H23A	0.9800
C2-H2	1.0000	C23-H23B	0.9800
C3-C8	1.393(2)	C23-H23C	0.9800
C3-C4	1.396(2)	C24-H24A	0.9800
C4-C5	1.381(2)	C24-H24B	0.9800
C4-H4	0.9500	C24-H24C	0.9800
C5-C6	1.385(3)	C25-H25A	0.9800
C5-H5	0.9500	C25-H25B	0.9800
C6-C7	1.391(2)	C25-H25C	0.9800
C6-H6	0.9500	C26-C31	1.389(2)
C7-O3	1.369(2)	C26-C27	1.392(2)
C7-C8	1.405(2)	C26-S2	1.7683(17)
C8-C9	1.515(2)	C27-C28	1.380(3)
C9-C10	1.528(2)	C27-H27	0.9500
C9-C11	1.557(2)	C28-C29	1.391(3)
C9-H9	1.0000	C28-H28	0.9500
C10-H10A	0.9900	C29-C30	1.393(3)
C10-H10B	0.9900	C29-C32	1.507(3)
C11-O1	1.4205(19)	C30-C31	1.380(2)
C11-C12	1.502(2)	C30-H30	0.9500
C11-N1	1.5035(19)	C31-H31	0.9500
C12-C13	1.334(2)	C32-H32A	0.9800
C12-H12	0.9500	C32-H32B	0.9800
C13-C18	1.441(2)	C32-H32C	0.9800
C13-C14	1.506(2)	C32-H32D	0.9800
C14-C15	1.520(2)	C32-H32E	0.9800
C14-H14A	0.9900	C32-H32F	0.9800
C14-H14B	0.9900	N1-S2	1.6605(13)
C15-N1	1.485(2)	O2-Si1	1.6536(11)
C15-H15A	0.9900	O4-S2	1.4254(12)
C15-H15B	0.9900	O5-S2	1.4377(12)
C16-H16A	0.9800	O100-C102	1.157(6)
C16-H16B	0.9800	O101-C102	1.292(4)
C16-H16C	0.9800	O101-C102#1	1.292(4)
C18-N2	1.146(2)	O101-C103#1	1.362(4)
C19-O3	1.430(2)	O101-C103	1.362(4)
C19-H19A	0.9800	C101-C102	1.479(9)
C19-H19B	0.9800	C101-H10C	0.9600
C19-H19C	0.9800	C101-H10D	0.9600
C20-Si1	1.8612(18)	C101-H10E	0.9600
C20-H20A	0.9800	C103-C104	1.504(8)
C20-H20B	0.9800	C103-H10F	0.9601
C20-H20C	0.9800	C103-H10J	0.9600
C21-Si1	1.8627(17)	C104-H10G	0.9600
C21-H21A	0.9800	C104-H10H	0.9600
C21-H21B	0.9800	C104-H10I	0.9600
O1-C1-C16	107.99(12)	C3-C2-C1	112.21(13)
O1-C1-C10	103.24(12)	O2-C2-H2	109.5
C16-C1-C10	118.13(13)	C3-C2-H2	109.5
O1-C1-C2	107.02(11)	C1-C2-H2	109.5
C16-C1-C2	111.27(13)	C8-C3-C4	120.12(15)
C10-C1-C2	108.40(13)	C8-C3-C2	119.84(14)
O2-C2-C3	109.18(12)	C4-C3-C2	120.05(14)
O2-C2-C1	106.84(12)	C5-C4-C3	119.92(16)

C5-C4-H4	120.0	H19B-C19-H19C	109.5
C3-C4-H4	120.0	Si1-C20-H20A	109.5
C4-C5-C6	120.81(15)	Si1-C20-H20B	109.5
C4-C5-H5	119.6	H20A-C20-H20B	109.5
C6-C5-H5	119.6	Si1-C20-H20C	109.5
C5-C6-C7	119.60(16)	H20A-C20-H20C	109.5
C5-C6-H6	120.2	H20B-C20-H20C	109.5
C7-C6-H6	120.2	Si1-C21-H21A	109.5
O3-C7-C6	123.80(15)	Si1-C21-H21B	109.5
O3-C7-C8	115.87(14)	H21A-C21-H21B	109.5
C6-C7-C8	120.32(15)	Si1-C21-H21C	109.5
C3-C8-C7	119.22(14)	H21A-C21-H21C	109.5
C3-C8-C9	119.38(14)	H21B-C21-H21C	109.5
C7-C8-C9	121.04(14)	C23-C22-C25	108.64(17)
C8-C9-C10	111.70(13)	C23-C22-C24	109.23(17)
C8-C9-C11	106.91(12)	C25-C22-C24	108.66(17)
C10-C9-C11	99.21(12)	C23-C22-Si1	110.33(13)
C8-C9-H9	112.7	C25-C22-Si1	111.37(11)
C10-C9-H9	112.7	C24-C22-Si1	108.57(13)
C11-C9-H9	112.7	C22-C23-H23A	109.5
C1-C10-C9	100.06(12)	C22-C23-H23B	109.5
C1-C10-H10A	111.8	H23A-C23-H23B	109.5
C9-C10-H10A	111.8	C22-C23-H23C	109.5
C1-C10-H10B	111.8	H23A-C23-H23C	109.5
C9-C10-H10B	111.8	H23B-C23-H23C	109.5
H10A-C10-H10B	109.5	C22-C24-H24A	109.5
O1-C11-C12	107.52(12)	C22-C24-H24B	109.5
O1-C11-N1	111.88(12)	H24A-C24-H24B	109.5
C12-C11-N1	109.69(12)	C22-C24-H24C	109.5
O1-C11-C9	103.06(11)	H24A-C24-H24C	109.5
C12-C11-C9	115.61(13)	H24B-C24-H24C	109.5
N1-C11-C9	108.96(12)	C22-C25-H25A	109.5
C13-C12-C11	123.39(14)	C22-C25-H25B	109.5
C13-C12-H12	118.3	H25A-C25-H25B	109.5
C11-C12-H12	118.3	C22-C25-H25C	109.5
C12-C13-C18	119.07(14)	H25A-C25-H25C	109.5
C12-C13-C14	123.99(14)	H25B-C25-H25C	109.5
C18-C13-C14	116.93(14)	C31-C26-C27	120.65(16)
C13-C14-C15	110.01(13)	C31-C26-S2	120.27(12)
C13-C14-H14A	109.7	C27-C26-S2	119.04(13)
C15-C14-H14A	109.7	C28-C27-C26	119.13(16)
C13-C14-H14B	109.7	C28-C27-H27	120.4
C15-C14-H14B	109.7	C26-C27-H27	120.4
H14A-C14-H14B	108.2	C27-C28-C29	121.32(16)
N1-C15-C14	113.70(13)	C27-C28-H28	119.3
N1-C15-H15A	108.8	C29-C28-H28	119.3
C14-C15-H15A	108.8	C28-C29-C30	118.42(16)
N1-C15-H15B	108.8	C28-C29-C32	121.07(17)
C14-C15-H15B	108.8	C30-C29-C32	120.51(18)
H15A-C15-H15B	107.7	C31-C30-C29	121.25(17)
C1-C16-H16A	109.5	C31-C30-H30	119.4
C1-C16-H16B	109.5	C29-C30-H30	119.4
H16A-C16-H16B	109.5	C30-C31-C26	119.19(16)
C1-C16-H16C	109.5	C30-C31-H31	120.4
H16A-C16-H16C	109.5	C26-C31-H31	120.4
H16B-C16-H16C	109.5	C29-C32-H32A	109.5
N2-C18-C13	178.53(18)	C29-C32-H32B	109.5
O3-C19-H19A	109.5	C29-C32-H32C	109.5
O3-C19-H19B	109.5	H32A-C32-H32B	109.5
H19A-C19-H19B	109.5	C29-C32-H32C	109.5
O3-C19-H19C	109.5	H32A-C32-H32C	109.5
H19A-C19-H19C	109.5	H32B-C32-H32C	109.5
		C29-C32-H32D	109.5

H32A-C32-H32D	141.1	O5-S2-C26	107.94(7)
H32B-C32-H32D	56.3	N1-S2-C26	108.73(7)
H32C-C32-H32D	56.3	C102-O101-C102#1	180.000(1)
C29-C32-H32E	109.5	C102-O101-C103#1	48.9(2)
H32A-C32-H32E	56.3	C102#1-O101-C103#1	131.1(2)
H32B-C32-H32E	141.1	C102-O101-C103	131.1(2)
H32C-C32-H32E	56.3	C102#1-O101-C103	48.9(2)
H32D-C32-H32E	109.5	C103#1-O101-C103	180.0(3)
C29-C32-H32F	109.5	C102-C101-H10C	108.5
H32A-C32-H32F	56.3	C102-C101-H10D	110.1
H32B-C32-H32F	56.3	H10C-C101-H10D	109.5
H32C-C32-H32F	141.1	C102-C101-H10E	109.8
H32D-C32-H32F	109.5	H10C-C101-H10E	109.5
H32E-C32-H32F	109.5	H10D-C101-H10E	109.5
C15-N1-C11	110.38(12)	O100-C102-O101	111.7(4)
C15-N1-S2	116.53(10)	O100-C102-C101	127.4(5)
C11-N1-S2	121.16(10)	O101-C102-C101	120.9(5)
C11-O1-C1	110.55(11)	O101-C103-C104	117.7(4)
C2-O2-Si1	128.72(10)	O101-C103-H10F	108.0
C7-O3-C19	116.73(14)	C104-C103-H10F	107.7
O2-Si1-C20	109.93(7)	O101-C103-H10J	107.9
O2-Si1-C21	110.25(7)	C104-C103-H10J	107.9
C20-Si1-C21	111.30(8)	H10F-C103-H10J	107.3
O2-Si1-C22	104.96(7)	C103-C104-H10G	110.1
C20-Si1-C22	111.62(8)	C103-C104-H10H	109.1
C21-Si1-C22	108.60(8)	H10G-C104-H10H	109.5
O4-S2-O5	118.86(7)	C103-C104-H10I	109.3
O4-S2-N1	108.17(7)	H10G-C104-H10I	109.5
O5-S2-N1	104.80(7)	H10H-C104-H10I	109.5
O4-S2-C26	107.99(8)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+2,-z+1

Table 3: Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for **222**.The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0.0204(8)	0.0231(8)	0.0172(8)	0.0001(6)	0.0004(6)	-0.0058(6)
C2	0.0221(8)	0.0202(7)	0.0167(8)	-0.0002(6)	0.0011(6)	-0.0046(6)
C3	0.0198(8)	0.0184(7)	0.0217(8)	0.0015(6)	0.0011(6)	-0.0057(6)
C4	0.0230(8)	0.0256(8)	0.0229(8)	-0.0012(6)	0.0043(7)	-0.0047(7)
C5	0.0181(8)	0.0281(8)	0.0325(9)	0.0020(7)	0.0040(7)	-0.0055(7)
C6	0.0206(8)	0.0262(8)	0.0318(9)	0.0015(7)	-0.0029(7)	-0.0098(7)
C7	0.0254(9)	0.0194(7)	0.0236(8)	-0.0007(6)	0.0000(7)	-0.0083(6)
C8	0.0197(8)	0.0170(7)	0.0228(8)	0.0000(6)	0.0015(6)	-0.0058(6)
C9	0.0193(8)	0.0221(7)	0.0205(8)	-0.0052(6)	0.0029(6)	-0.0061(6)
C10	0.0178(8)	0.0250(8)	0.0210(8)	-0.0019(6)	0.0019(6)	-0.0053(6)
C11	0.0181(8)	0.0250(8)	0.0170(8)	-0.0049(6)	0.0031(6)	-0.0075(6)
C12	0.0171(8)	0.0213(7)	0.0230(8)	-0.0048(6)	0.0029(6)	-0.0074(6)
C13	0.0187(8)	0.0258(8)	0.0220(8)	-0.0039(6)	-0.0002(6)	-0.0081(6)
C14	0.0233(8)	0.0346(9)	0.0197(8)	-0.0067(7)	0.0016(7)	-0.0074(7)
C15	0.0226(8)	0.0316(8)	0.0196(8)	-0.0075(7)	0.0032(6)	-0.0069(7)
C16	0.0243(9)	0.0339(9)	0.0212(8)	-0.0020(7)	-0.0006(7)	-0.0112(7)
C18	0.0255(9)	0.0314(9)	0.0188(8)	-0.0057(7)	0.0011(7)	-0.0088(8)
C19	0.0345(10)	0.0410(10)	0.0318(10)	-0.0050(8)	-0.0092(8)	-0.0164(8)
C20	0.0401(10)	0.0339(9)	0.0263(9)	-0.0078(7)	0.0061(8)	-0.0177(8)
C21	0.0255(9)	0.0328(9)	0.0249(9)	-0.0036(7)	0.0046(7)	-0.0100(7)
C22	0.0283(9)	0.0306(9)	0.0254(9)	0.0026(7)	-0.0015(7)	-0.0096(7)
C23	0.0431(12)	0.0272(10)	0.0740(16)	0.0082(10)	-0.0128(11)	-0.0098(9)
C24	0.0532(14)	0.0659(14)	0.0271(11)	0.0076(10)	-0.0088(9)	-0.0046(11)
C25	0.0270(10)	0.0400(11)	0.0518(13)	0.0090(9)	-0.0009(9)	-0.0041(8)
C26	0.0194(8)	0.0310(8)	0.0238(8)	-0.0025(7)	0.0012(6)	-0.0132(7)
C27	0.0286(9)	0.0341(9)	0.0239(9)	-0.0039(7)	0.0049(7)	-0.0130(7)
C28	0.0333(10)	0.0348(9)	0.0311(10)	0.0028(8)	0.0032(8)	-0.0126(8)
C29	0.0281(9)	0.0311(9)	0.0426(11)	-0.0032(8)	0.0076(8)	-0.0139(8)
C30	0.0339(10)	0.0339(9)	0.0365(10)	-0.0122(8)	0.0108(8)	-0.0192(8)
C31	0.0278(9)	0.0329(9)	0.0254(9)	-0.0064(7)	0.0036(7)	-0.0184(7)
C32	0.0452(12)	0.0320(10)	0.0600(14)	-0.0013(9)	0.0134(10)	-0.0091(9)
N1	0.0173(7)	0.0271(7)	0.0197(7)	-0.0050(5)	0.0039(5)	-0.0063(5)
N2	0.0308(8)	0.0375(8)	0.0260(8)	-0.0033(6)	-0.0031(7)	-0.0058(7)
O1	0.0217(6)	0.0227(5)	0.0160(5)	-0.0023(4)	0.0003(4)	-0.0084(4)
O2	0.0240(6)	0.0218(5)	0.0183(6)	0.0006(4)	0.0013(4)	-0.0057(4)
O3	0.0257(6)	0.0318(6)	0.0269(6)	-0.0077(5)	-0.0028(5)	-0.0106(5)
O4	0.0188(6)	0.0440(7)	0.0246(6)	0.0004(5)	-0.0027(5)	-0.0115(5)
O5	0.0206(6)	0.0392(7)	0.0275(6)	-0.0036(5)	0.0081(5)	-0.0077(5)
Si1	0.0217(2)	0.0232(2)	0.0182(2)	-0.00227(17)	0.00199(17)	-0.00861(18)
S2	0.0162(2)	0.0320(2)	0.0210(2)	-0.00193(16)	0.00255(15)	-0.00785(16)
O100	0.119(4)	0.096(3)	0.105(4)	-0.031(3)	0.033(3)	-0.043(3)
O101	0.0478(14)	0.0400(12)	0.0914(18)	-0.0001(11)	0.0116(13)	-0.0121(10)
C101	0.057(4)	0.046(3)	0.069(5)	0.001(4)	0.004(4)	-0.028(3)
C102	0.049(3)	0.035(2)	0.029(2)	-0.0101(17)	0.0104(19)	-0.0174(18)
C103	0.029(2)	0.0302(18)	0.035(2)	-0.0032(16)	-0.0034(17)	-0.0108(16)
C104	0.044(3)	0.033(2)	0.061(4)	-0.011(3)	0.010(4)	-0.010(2)

Table 4: Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for **222**.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H2	0.6972	0.3958	0.5439	0.025	1
H4	0.4644	0.3826	0.5490	0.030	1
H5	0.2912	0.3677	0.4564	0.033	1
H6	0.3311	0.2893	0.3104	0.032	1
H9	0.7900	0.1823	0.2825	0.025	1
H10A	0.8702	0.1263	0.4642	0.026	1
H10B	0.9711	0.1714	0.3904	0.026	1
H12	0.6045	0.4910	0.2641	0.024	1
H14A	0.8147	0.4745	0.0280	0.031	1
H14B	0.7317	0.3884	0.0130	0.031	1
H15A	0.8461	0.2429	0.1377	0.030	1
H15B	0.9592	0.2915	0.0874	0.030	1
H16A	0.9291	0.3999	0.5397	0.040	1
H16B	1.0378	0.3129	0.4817	0.040	1
H16C	0.9809	0.2596	0.5818	0.040	1
H19A	0.3900	0.2909	0.1526	0.052	1
H19B	0.4144	0.1560	0.2064	0.052	1
H19C	0.4896	0.1839	0.1075	0.052	1
H20A	0.6892	0.4318	0.7168	0.048	1
H20B	0.8422	0.3585	0.7432	0.048	1
H20C	0.7360	0.3599	0.8274	0.048	1
H21A	0.5360	0.1648	0.7122	0.042	1
H21B	0.4907	0.3028	0.7203	0.042	1
H21C	0.5446	0.2028	0.8177	0.042	1
H23A	0.8687	-0.0963	0.8168	0.076	1
H23B	0.7976	-0.0264	0.7110	0.076	1
H23C	0.7167	-0.0144	0.8104	0.076	1
H24A	0.8988	0.0158	0.9436	0.081	1
H24B	0.7559	0.1155	0.9266	0.081	1
H24C	0.8867	0.1535	0.9135	0.081	1
H25A	0.9877	0.0530	0.6875	0.065	1
H25B	1.0470	-0.0079	0.7982	0.065	1
H25C	1.0134	0.1327	0.7621	0.065	1
H27	0.9475	0.5887	0.0460	0.034	1
H28	0.8147	0.7874	0.0107	0.041	1
H30	0.7524	0.7836	0.3035	0.039	1
H31	0.8827	0.5842	0.3403	0.032	1
H32A	0.6482	0.9604	0.1922	0.071	0.50
H32B	0.6066	0.9417	0.0857	0.071	0.50
H32C	0.7331	0.9831	0.0976	0.071	0.50
H32D	0.6771	0.9631	0.0582	0.071	0.50
H32E	0.7186	0.9817	0.1646	0.071	0.50
H32F	0.5922	0.9404	0.1527	0.071	0.50
H10C	0.8067	0.9167	0.4600	0.084	0.50
H10D	0.7517	0.8866	0.5649	0.084	0.50
H10E	0.7409	1.0185	0.5198	0.084	0.50
H10F	0.3697	0.9357	0.4660	0.038	0.50
H10J	0.3508	1.0638	0.4099	0.038	0.50
H10G	0.1820	1.0653	0.5171	0.070	0.50
H10H	0.2662	1.1386	0.5504	0.070	0.50
H10I	0.2854	1.0088	0.6072	0.070	0.50

Table 5: Torsion angles [°] for **222**. Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
 #1 -x+1,-y+2,-z+1

O1-C1-C2-O2	178.24(11)	C14-C15-N1-C11	63.24(16)
C16-C1-C2-O2	-64.01(16)	C14-C15-N1-S2	-80.12(15)
C10-C1-C2-O2	67.49(15)	O1-C11-N1-C15	-169.56(12)
O1-C1-C2-C3	58.61(15)	C12-C11-N1-C15	-50.32(16)
C16-C1-C2-C3	176.37(12)	C9-C11-N1-C15	77.14(15)
C10-C1-C2-C3	-52.14(16)	O1-C11-N1-S2	-28.15(16)
O2-C2-C3-C8	-101.84(15)	C12-C11-N1-S2	91.08(14)
C1-C2-C3-C8	16.41(19)	C9-C11-N1-S2	-141.45(11)
O2-C2-C3-C4	77.97(17)	C12-C11-O1-C1	139.32(12)
C1-C2-C3-C4	-163.79(13)	N1-C11-O1-C1	-100.18(13)
C8-C3-C4-C5	1.0(2)	C9-C11-O1-C1	16.74(14)
C2-C3-C4-C5	-178.80(13)	C16-C1-O1-C11	139.50(13)
C3-C4-C5-C6	-0.5(2)	C10-C1-O1-C11	13.65(15)
C4-C5-C6-C7	-0.6(2)	C2-C1-O1-C11	-100.62(13)
C5-C6-C7-O3	-177.41(14)	C3-C2-O2-Si1	-105.92(14)
C5-C6-C7-C8	1.2(2)	C1-C2-O2-Si1	132.52(12)
C4-C3-C8-C7	-0.4(2)	C6-C7-O3-C19	0.4(2)
C2-C3-C8-C7	179.38(13)	C8-C7-O3-C19	-178.25(13)
C4-C3-C8-C9	172.75(13)	C2-O2-Si1-C20	-40.23(14)
C2-C3-C8-C9	-7.4(2)	C2-O2-Si1-C21	82.84(13)
O3-C7-C8-C3	178.02(13)	C2-O2-Si1-C22	-160.39(12)
C6-C7-C8-C3	-0.7(2)	C23-C22-Si1-O2	-73.59(15)
O3-C7-C8-C9	5.0(2)	C25-C22-Si1-O2	47.14(15)
C6-C7-C8-C9	-173.72(13)	C24-C22-Si1-O2	166.74(13)
C3-C8-C9-C10	33.57(18)	C23-C22-Si1-C20	167.37(14)
C7-C8-C9-C10	-153.38(14)	C25-C22-Si1-C20	-71.89(16)
C3-C8-C9-C11	-73.95(17)	C24-C22-Si1-C20	47.70(16)
C7-C8-C9-C11	99.10(16)	C23-C22-Si1-C21	44.31(16)
O1-C1-C10-C9	-38.51(14)	C25-C22-Si1-C21	165.04(14)
C16-C1-C10-C9	-157.56(13)	C24-C22-Si1-C21	-75.37(15)
C2-C1-C10-C9	74.76(14)	C15-N1-S2-O4	-156.42(11)
C8-C9-C10-C1	-64.83(14)	C11-N1-S2-O4	64.40(13)
C11-C9-C10-C1	47.60(13)	C15-N1-S2-O5	-28.67(12)
C8-C9-C11-O1	76.12(14)	C11-N1-S2-O5	-167.85(11)
C10-C9-C11-O1	-40.04(14)	C15-N1-S2-C26	86.55(12)
C8-C9-C11-C12	-40.88(17)	C11-N1-S2-C26	-52.63(13)
C10-C9-C11-C12	-157.03(13)	C31-C26-S2-O4	-31.81(15)
C8-C9-C11-N1	-164.92(12)	C27-C26-S2-O4	150.33(13)
C10-C9-C11-N1	78.93(14)	C31-C26-S2-O5	-161.50(13)
O1-C11-C12-C13	141.20(14)	C27-C26-S2-O5	20.64(15)
N1-C11-C12-C13	19.3(2)	C31-C26-S2-N1	85.33(14)
C9-C11-C12-C13	-104.34(17)	C27-C26-S2-N1	-92.53(14)
C11-C12-C13-C18	-175.90(14)	C102#1-O101-C102-O100	-80(100)
C11-C12-C13-C14	2.8(2)	C103#1-O101-C102-O100	-171.1(5)
C12-C13-C14-C15	6.4(2)	C103-O101-C102-O100	8.9(5)
C18-C13-C14-C15	-174.80(14)	C102#1-O101-C102-C101	98(100)
C13-C14-C15-N1	-39.02(18)	C103#1-O101-C102-C101	6.9(4)
C12-C13-C18-N2	124(7)	C103-O101-C102-C101	-173.1(4)
C14-C13-C18-N2	-55(7)	C102-O101-C103-C104	-179.4(4)
C31-C26-C27-C28	-1.9(2)	C102#1-O101-C103-C104	0.6(4)
S2-C26-C27-C28	175.95(13)	C103#1-O101-C103-C104	-44(100)
C26-C27-C28-C29	0.6(3)		
C27-C28-C29-C30	1.0(3)		
C27-C28-C29-C32	-179.31(18)		
C28-C29-C30-C31	-1.5(3)		
C32-C29-C30-C31	178.89(17)		
C29-C30-C31-C26	0.2(2)		
C27-C26-C31-C30	1.5(2)		
S2-C26-C31-C30	-176.33(12)		

11 Literatur

- [1] Celmer, W. D.; Murai, K.; Rao, K. V.; Tanner, F. W.; Marsh, W. S.; *Antibiotics Annual 1957-1958*; Medical Encyclopedia Inc.: New York, 1958, 484-492.
- [2] Martin, J. H.; Shay, A. J.; Pruess, L. M.; Porter, J. N.; Mowat, J. H.; Bohonos, N.; *Antibiotics Annual 1954-1955*; Medical Encyclopedia Inc.: New York, 1955; 1020-1024.
- [3] McBride, T. J.; English, A. R.; *Antibiotics Annual 1957-1958*; Medical Encyclopedia Inc.: New York, 1955; 493-501.
- [4] Tulinsky, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5368-5369.
- [5] Webb, J. S.; Broschard, R.W.; Cosulich, D. B.; Mowat, J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3183-3184.
- [6] Cosulich, D. B.; Mowat, J. H.; Broschard, R. W.; Patrick, J. B.; Meyer, W. E.; *Tetrahedron Lett.* **1963**, *7*, 453-458; Erratum *Tetrahedron Lett.* **1964**, *13*, 750.
- [7] a) Igarashi, Y.; Higuchi, H.; Oki, T.; Furumai, T.; *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 134-140; Die Stereochemie der Alkoholfunktion in β -Position zur Ketofunktion im Glykosid von Kosinostatin wurde in b korrigiert: b) Corrections Igarashi, Y.; Higuchi, H.; Oki, T.; Furumai, T.; *J. Antibiot.* **2003**, *56*, C1 (Erratum).
- [8] Furumai, T.; Igarashi, Y.; Higuchi, H.; Saito, N.; Oki, T.; *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 128-133.
- [9] El-Naggar, M. Y.; *J. Microbiol.* **2007**, *45*, 262-267.
- [10] Baumann, M.; Bacendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.
- [11] Roth, B. D.; Blankley, C. J.; Chucholowski, A. W.; Ferguson, E.; Hoefle, M. L.; Ortwine, D. F.; Newton, R. S.; Sekereke, C. S.; Sliskoviv, D. R.; Wilson, M.; *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 357-366.
- [12] Butler, D. E.; Le, T. V.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Process for the synthesis of (5R)-1,1-Dimethylethyl-6-cyano-5-hydroxy-3-oxohexanoate. U. S. Patent 5,155,251, Oct 13, 1992.
- [13] Oedig, H.; Möller, F.; Eiter, K.; *Synthesis* **1972**, 591-598.

- [14] Yano, S.; Kazuno, H.; Sato, T.; Suzuki, N.; Emura, T.; Wierzba, K.; Yamashita, J.; Tada, Y.; Yamada, Y.; Fukushima, M.; Asao, T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3443-3450.
- [15] Receveur, J.-M.; Murray, A.; Linget, J.-M.; Norregaard, P. K.; Cooper, M.; Bjurling, E.; Nielsen, P. A.; Högberg, T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 453-457.
- [16] Ribecai, A.; Bacchi, S.; Delpogetto, M.; Guelfi, S.; Manzo, A. M.; Perboni, A.; Stabile, P.; Westerduin, P.; Hourdin, M.; Rossi, S.; Provera, S.; Turco, L.; *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 895-901.
- [17] Yoon, Y. A.; Park, C. S.; Cha, M. H.; Choi, H.; Sim, J. Y.; Kim, J. G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5735-5738.
- [18] Lindner, A.; Schmidt, A.; *Synlett* **2008**, *19*, 2961-2964.
- [19] El Ashry, S. H.; Abdel Rahman, A. A.-H.; El Kilany, Y.; Schmidt, R. R.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2381-2388.
- [20] Liu, H.; Gao, J.; Kool, E. T.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 639-647.
- [21] Gulevich, A. V.; Balenko, E. S.; Nenadjenko, V. G.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7878-7885.
- [22] Nii, Y.; Okano, K.; Kobayashi, S.; Ohno, M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *20*, 2517-2520.
- [23] Barker, P. L.; Gendler, P. L.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2455-2465.
- [24] Jagodzinski, T. S.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197-227.
- [25] Pastine, S. J.; Gribkov, D. V.; Sames, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220-14221.
- [26] Poschenrieder, H.; Stachel, H.-D.; Höfner, G.; Mayer, P.; *Eu. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 391-400.
- [27] Watanabe, Y.; Usui, H.; Kobayashi, S.; Yoshiwara, H.; Shibano, T.; Tanaka, T.; Morishima, Y.; Yasuoka, M.; Kanao, M.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 189-194.
- [28] Yde, B.; Yousif, N. M.; Pederson, U.; Thomsen, I.; Lawesson, S. O.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2047-2052.
- [29] Bose, A. K.; Fahey, J. L.; Manhans, M. S.; *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3-9.
- [30] Sheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F.; *Synthesis* **1973**, *2*, 149-151.
- [31] Perl, N. R.; Ide, N. D.; Prajapati, S.; Perfect, H. H.; Duro'n, S. G.; Gin, D. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1802-1803.
- [32] O'Gorman, P. A.; Chen, T.; Cross, H. E.; Naeem, S.; Pitard, A.; Qamar, M. I.; Hemming, K.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6316-6319.

- [33] Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2476-2484.
- [34] Yoon, C. H.; Flanigan, D. L.; Yoo, K. S.; Jung, K. W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *1*, 37-39.
- [35] Edmondson, S. D.; Mastracchio, A.; Cox, J. M.; Eiermann, G. J.; Lyons, K. A.; Patel, R. A.; Patel, S. B.; Petrov, A.; Scapin, G.; Wu, J. K.; Xu, S.; Zhu, B. Thornberry, N.; Roy, A. M.; R. S.; Weber, A. E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4097-4101.
- [36] Saeki, M.; Toyota, M.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4620-4622.
- [37] Kotljarov, A.; Irgashev, R. A.; Iaroshenko, V. O.; Svenard, D. V.; Sosnovskikh, V. Y.; *Synthesis* **2009**, *19*, 3233-3242.
- [38] Sakai, N.; Aoki, Y.; Sasada, T.; Konakahara T.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4705-4708.
- [39] Godula, K.; Sames, D.; *Science* **2006**, *312*, 67-72.
- [40] Ahrendt, K. A.; Bergmann, R. G.; Ellman, J. A.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1301.
- [41] Brückner, R.; *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin, **2003**, 637-682.
- [42] Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Organische Chemie* VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1995**, 1027-1056.
- [43] Streitwieser, A.; Heathcock, C. H.; Kosower, E. M.; *Organische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft, **1994**, 604-613.
- [44] Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.
- [45] Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [46] Corey, E. J.; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2134-2151. Corey, E. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2100-2117.
- [47] Hu, Q.-Y.; Rege, P. D.; Corey, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984-5986.
- [48] Yeung, Y.-Y.; Chein, R. J.; Corey, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10346-10347.
- [49] Matern, U.; Grisebach, H.; Karl, W.; Achenbach, H.; *Eur. J. Biochem.* **1972**, *29*, 1-4.
- [50] Matern, U.; Grisebach, H.; *Eur. J. Biochem.* **1972**, *29*, 5-11.
- [51] Paulsen, H.; Sinwell, V.; *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 869.
- [52] König, C. M.; Harms, K.; Koert, U.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4777-4779.
- [53] König, C. M.; Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2005**.
König, C. M.; Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **2009**.

- [54] Iguchi, S.; Nakai, H.; Hayashi, M.; Yamamoto, H.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1363-1364.
- [55] Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.
- [56] Fürst, A.; Plattner, P.; *Helv. Chim. Acta.* **1949**, *32*, 275.
- [57] Frassetto, T.; Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2007**.
- [58] Lee, Y. S.; Valle, L. D.; Larson, G. L.; *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 385.
- [59] Mitchell, A. S.; Russel, R. A.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5207.
- [60] Mal, D.; Pahari, P.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1892-1918.
- [61] Freskos, J. N.; Morrow, G. W.; Swenton, J. S.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 805.
- [62] Cordes, J.; Harms, K.; Koert, U.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3808-3811.
- [63] Cordes, J.; Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2007**.
Cordes, J.; Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **2011**.
- [64] Arzoumanian, H.; Jean, M.; Nuel, D.; Garcia, J. L.; Rosas, N.; *Organometallics* **1997**, *16*, 2726-2729.
- [65] Arai, T.; Suemitsu, Y.; Ikematsu, Y.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 333-335
- [66] Fürstner, A.; Larionov, O.; Flügge, S.; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5641-5644.
Fürstner, A.; Larionov, O.; Flügge, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5545-5548.
- [67] Schmidt-Leithoff, J.; Brückner, R.; *Synlett* **2006**, *16*, 2641-2645.
- [68] Ryu, D. H.; Lee, T. W.; Corey, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992-9993.
- [69] Ryu, D. H.; Corey, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388-6390.
- [70] Zhang, P.; Morken, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12550-12551.
- [71] Schmidt, B.; Pohler, M.; Costisella, B.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7951-958.
- [72] Stipa, P.; Finet, J.-P.; Le Moigne, F.; Tordo, P.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4465-4468.
- [73] Breuning, M. A.; Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2007**.
- [74] Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 634-641.
- [75] Lindsay, K. B.; Skrydstrup, T.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4766-4777.
- [76] Nguyen, V. T. H.; Bellur, E.; Appel, B.; Langer, P.; *Synthesis* **2006**, *17*, 2865-2872.
- [77] Posner, G. H.; Halford, B. A.; Peleg, S.; Dolan, P.; Kensler, T. W.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1723-1730.
- [78] Chandrasekhar, S.; Rambabu, C.; Shyamsunder, T.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4683-4685.

- [79] Jakobsche, C. E.; Peris, G.; Miller, S. J.; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6809-6813.
Jakobsche, C. E.; Peris, G.; Miller, S. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6707-6711.
- [80] Dischmann, M.; Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2009**.
Dischmann, M.; Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **in progress**.
- [81] Liu, F.; Park, J.-E.; Lee, K. S.; Burke Jr., T. R.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9673-9679.
- [82] Avi, M.; Gaisberger, R.; Feichtenhofer, S.; Griengl, H.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5418-5426.
- [83] Paquette, L. A.; Guevel, R.; Sakamoto, S.; Kim, I. H.; Crawford, J.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096-6107.
- [84] Capella, L.; Degl'Innocenti, A.; Reginato, G; Ricci, A.; Taddei, M.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1473-1476.
- [85] Trost, B. M.; Yang, H.; Probst, G. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 48-49.
- [86] Stamos, D. P.; Taylor, G. A.; Kishi, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647-8650.
- [87] Valer, J.; Micalizio, C. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11422-11424.
- [88] Uenoyama, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 935-937.
- [89] Tojino, M.; Uenoyama, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I.; *Chem. Commun.* **2004**, *21*, 2482-2483.
- [90] a) Piers, E.; Karunaratne, V.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1774-1776. b) Piers, E.; Yeung, B. W. A.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4567-4569.
- [91] Johnson, C. R.; Penning, T. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5655-5656.
- [92] Vaswani, R. G.; Chamberlin, R. A.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661-1681.
- [93] Forsyth, C. J.; Hao, J.; Aiguade, J.; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3775-3779.
Forsyth, C. J.; Hao, J.; Aiguade, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3663-3667.
- [94] David, M.; Dhimane, H.; Vanucci-Bacqué, C.; Lhomme, G.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8402-8405.
- [95] Miethchen, R.; Hager, R.; Hein, R.; *Synthesis* **1997**, *2*, 159-161.
- [96] Abdelaal, S. M.; Bauer, L.; *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *25*, 1849-1856.
- [97] Anderson, W. K.; Raju, N.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2237-2242.
- [98] Boshta, N. M.; Bomkamp, M.; Waldvogel, S. R.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3773-3779.
- [99] Wright, K.; Dutot, L.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Toniolo, C; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4416-4426.
- [100] Carlier, P. R.; Zhang, Y; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1319-1322.

-
- [101] Breuning, M. A.; Harms, K.; Koert, U.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1402-1403.
- [102] Roychowdhury, A.; Illangkoon, H.; Hendrickson, C. L.; Benner, S. A.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 489-492.
- [103] Taylor, E. C.; Macor, E. J.; Pont, J. L.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5145-5158.
- [104] Funabiki, T.; Sato, H.; Tanaka, N.; Yamazaki, Y.; Yoshida, S.; *J. Mol. Catal.* **1990**, *62*, 157-169.