



**tu** technische universität  
dortmund

# **Anwendungen der *geminalen* Hydrierung von Alkinen:**

## **Hydrierende Cyclopropanierung und Metathese Hydrierende Furan- und Butenolid-Synthese**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von  
M. Sc. Sebastian Peil  
geboren am 01.05.1991  
in Stade

an der  
Fakultät für Chemie und Chemische Biologie  
der Technischen Universität Dortmund

Mülheim an der Ruhr, 16.04.2021

Dissertation

Eingereicht an der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie  
der Technischen Universität Dortmund

# Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Peil, Sebastian Aljoscha

Name, Vorname  
(Surname, first name)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

209373

Matrikel-Nr.  
(Enrolment number)

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Mülheim a. d. Ruhr, 16.04.2021

Ort, Datum  
(Place, date)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift  
(Signature)

Titel der Dissertation:  
(Title of the thesis):

**Anwendungen der geminalen Hydrierung von Alkinen**

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.\*

\*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Mülheim a. d. Ruhr, 16.04.2021

Ort, Datum  
(Place, date)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift  
(Signature)





**1. Berichterstatter:** Prof. Dr. Alois Fürstner

**2. Berichterstatter:** Prof. Dr. Norbert Krause

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von Prof. Dr. Alois Fürstner in der Zeit von März 2018 bis Februar 2021 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

T. Biberger, C. P. Gordon, M. Leutzsch, S. Peil, A. Guthertz, C. Copéret, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8845 – 8850; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 8937 - 8942

S. Peil, A. Guthertz, T. Biberger, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8851 – 8856; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 8943 - 8948

S. Peil, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 18476 – 18481; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 18647 - 18652

S. Peil, G. Bistoni, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 18541 - 18553

Die praktischen Arbeiten erfolgten in enger Zusammenarbeit mit Dr. A. Guthertz, M. Sc. T. Biberger, Dr. G. Bistoni, Dr. R. Goddard und Dr. M. Leutzsch. Teile der spektroskopischen Untersuchungen erfolgten in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kernresonanzspektroskopie. Massenspektrometrische und röntgenkristallographische, sowie Teile der chromatographischen Analysen wurden von den entsprechenden Abteilungen durchgeführt. Die beschriebenen Ergebnisse bilden eine vollständige Darstellung dieser gemeinsamen Arbeiten. Die von diesen Mitarbeitern alleinverantwortlich erzielten Ergebnisse wurden als solche an entsprechender Stelle gekennzeichnet.



## **Danksagung**

Mein großer Dank gilt zuerst Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, das Projekt mit großem gestalterischem Spielraum und dem mir entgegengebrachten Vertrauen, mich in wissenschaftlicher Freiheit zu entwickeln. Erst die wertvollen Hilfestellungen, neuen Impulse und persönliche Unterstützung ermöglichte den angenehmen und produktiven Rahmen, der meiner Arbeit unterlag. Für die freundliche Übernahme des Koreferats danke ich Prof. Dr. Norbert Krause.

Hinsichtlich der freundschaftlichen Zusammenarbeit und des bereichernden wissenschaftlichen Diskurses danke ich in besonderer Weise Dr. Alexandre Guthertz, Tobias Biberger, Dr. Markus Leutzsch, Dr. Giovanni Bistoni und Dr. Richard Goddard für Ihren wesentlichen Beitrag zur Entwicklung des Projekts und die Einbringung neuer Ideen.

Aufrichtiger Dank gebührt zudem allen technischen Mitarbeitern der Gruppe (Christian Wille, Joris Lee, Karin Radkowski, Saskia Schulthoff, Christopher Rustemeier, Roswitha Leichtweiß und Sebastian Auris), sowie dem Sekretariat (Andrea Bosserhoff und Monika Lickfeld), die mit Ihrer unablässigen Unterstützung, Organisation und Instandhaltung die tägliche Laborroutine um ein Wesentliches beschleunigt oder überhaupt erst ermöglicht haben.

Ferner ist die freundliche und kompetente Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der NMR-Abteilung (Dr. Markus Leutzsch, Markus Kochius, Petra Philipps, Sandra Tobegen), der Gaschromatographie (Frank Kohler, Veronika Dietl), der Flüssigchromatographie (Sandra Kestermann) und der Kristallographie (Dr. Richard Goddard, Jörg Rust, Heike Schucht, Elke Dreher, Nils Nöthling) besonders hervorzuheben. Ich danke auch allen weiteren Mitarbeitern des Instituts für die logistische und allgemeine Unterstützung.

Selbstverständlich möchte ich auch allen ehemaligen, aktuellen oder vorübergehenden Kollegen meinen Dank für die ständige Hilfsbereitschaft, angenehme wissenschaftliche Atmosphäre und stete Offenheit zur Diskussion aussprechen.

Auch an die netten, gemeinsamen Unternehmungen außerhalb des Labors werde ich mich sehr gerne zurückerinnern; dafür danke ich besonders Anh, Anna, Julius, Kyria, Lorenz, Rebecca, Stephan und Tobias, sowie allen alten Schul- und Studienfreunden.

Der umfassendsten Dank gilt meiner Familie, besonders meinen Eltern, die mich fortwährend in allen Entscheidungen meines Werdegangs unterstützten und in allen Problemlagen verständnisvolle Ansprechpartner darstellten.

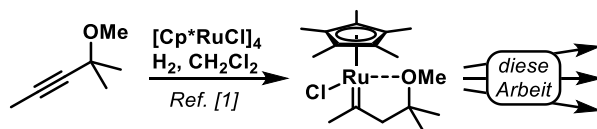
Meiner Frau Rebecca, die mir stets zur Seite stand, mich unermüdlich motivierte und meinem Leben Stabilität gibt, danke ich von Herzen, wie auch meinem Sohn Jonas, der schon jetzt in beispielloser Weise mein Leben bereichert.



All work and no play makes Jack a dull boy.

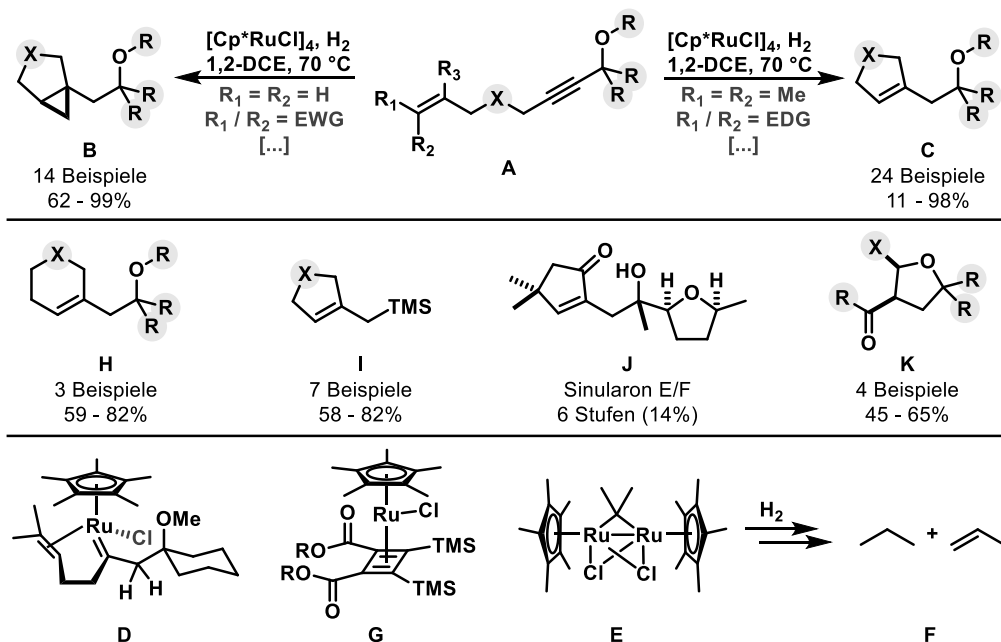
All work and no play makes Jack a dull boy.

**Zusammenfassung:** Basierend auf der unorthodoxen *geminalen* Hydrierung<sup>[1]</sup> von Alkinen (Schema 1) wurden neuartige hydrierende Transformationen entwickelt, deren synthetischer Nutzen an ausgewählten Beispielen demonstriert, und zugrundeliegende mechanistische Fragestellungen experimentell und computergestützt untersucht.



**Schema 1:** *gem*-Hydrierung von Alkinen als Ausgangspunkt

Im ersten Teil wurden Enine (**A**) mittels Ruthenium-Katalysatoren zu Cycloalkenen oder Cyclopropanen umgesetzt, wobei die Selektivität der Reaktion über das Substitutionsmuster des olefinischen Carbenakzeptors kontrolliert werden konnte (Schema 2). Diese *hydrierende Cyclopropanierung* bzw. *hydrierende Metathese* erlaubt den katalytischen Zugang zu bicyclischen Cyclopropanen (**B**) und funktionalisierten Cycloolefinen (**C**) und vereinigt damit die *gem*-Hydrierung zur Erzeugung reaktiver Carben-Intermediate mit der vormals nur eingeschränkt bekannten Reaktivität von Pianostuhl-Rutheniumcarben-Komplexen. Mechanistische Untersuchungen umfassten die Isolation und Charakterisierung des instabilen Modellintermediats **D**, die strukturierte Evaluierung der substituitionsabhängigen Reaktivität alkenylierter Substrate, die Identifikation der sekundären Carbenspezies **E**, sowie den Nachweis volatiler Beiprodukte (**F**) aus der metathetischen Spaltung des Olefinakzeptors.

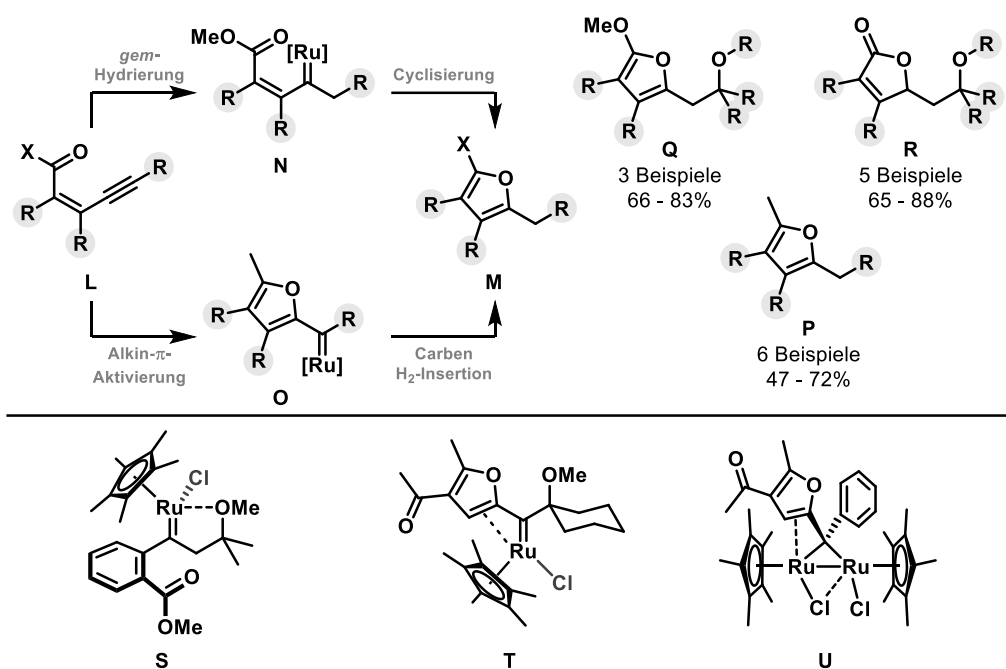


**Schema 2:** Hydrierende Cyclopropanierung und hydrierende Metathese

Diese grundlegenden experimentellen Resultate wurden durch computergestützte Einblicke in die Ursache der mechanistischen Divergenz (Cyclopropanierung / Metathese) erweitert, was zur Erarbeitung eines intuitiven Modells und der Aufstellung eines detaillierten, katalytischen Zyklus führte: Hiernach bestimmt das Substitutionsmuster eines Ruthenacyclobutan-Intermediats, ob es zur reduktiven Eliminierung oder Cycloreversion und der damit verbundenen Bildung von Cyclopropan- bzw. Metatheseprodukten kommt. Einschränkungen in der Anwendbarkeit beider Reaktionstypen wurden systematisch anhand der Strukturaufklärung isolierter Nebenprodukte (bspw. **G**) untersucht, während die rationale Optimierung des Katalysators eine Ausweitung der *hydrierenden Metathese* auf die Darstellung von (Hetero-)Cyclohexenen (**H**) ermöglichte. Weiterhin konnte die *hydrierende Metathese* zur Darstellung einer Reihe cyclischer Allylsilane (**I**) und als Schlüsselschritt in der

konvergenten Totalsynthese der beiden marinen Naturstoffe Sinularon E und F (**J**) eingesetzt werden. Während dieser Studie konnte ferner die hydrierende CH-Insertion katalytisch generierter Acylcarbene als unerwartete Nebenreaktion ( $\rightarrow$  **K**) erstmalig beschrieben werden.

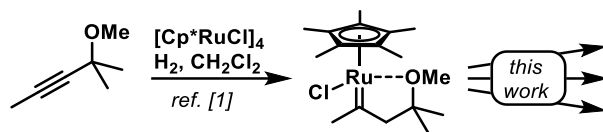
Im zweiten Teil wurden Enine mit angebundener Carbonylfunktionalität (**L**) unter hydrierenden Bedingungen in hochsubstituierte Furan-Derivate (**M**) umgewandelt (Schema 3). Bemerkenswerterweise ist der mechanistische Ablauf dieser Transformation insofern uneinheitlich, als dass Ester und Ketone auf divergierenden Reaktionspfaden zunächst vollkommen andersartige Carben-Intermediate bilden. Im ersten Fall erfolgt die Carbenbildung durch *geminale* Hydrierung des Alkins ( $\rightarrow$  **N**) und anschließendem nucleophilen Angriff des Esters auf das elektrophile Zentrum (Cyclisierung). Demgegenüber cyclisieren die entsprechenden Ketonderivate bereits ohne Inkorporation von H<sub>2</sub> zu intermediären Furylcarben-Komplexen ( $\rightarrow$  **O**,  $\pi$ -Säure-Aktivierung), welche im folgenden Schritt durch Hydrogenolyse des Carbens die Furan-Produkte freisetzen.



**Schema 3:** Hydrierende Synthese von Furanen und Butenoliden

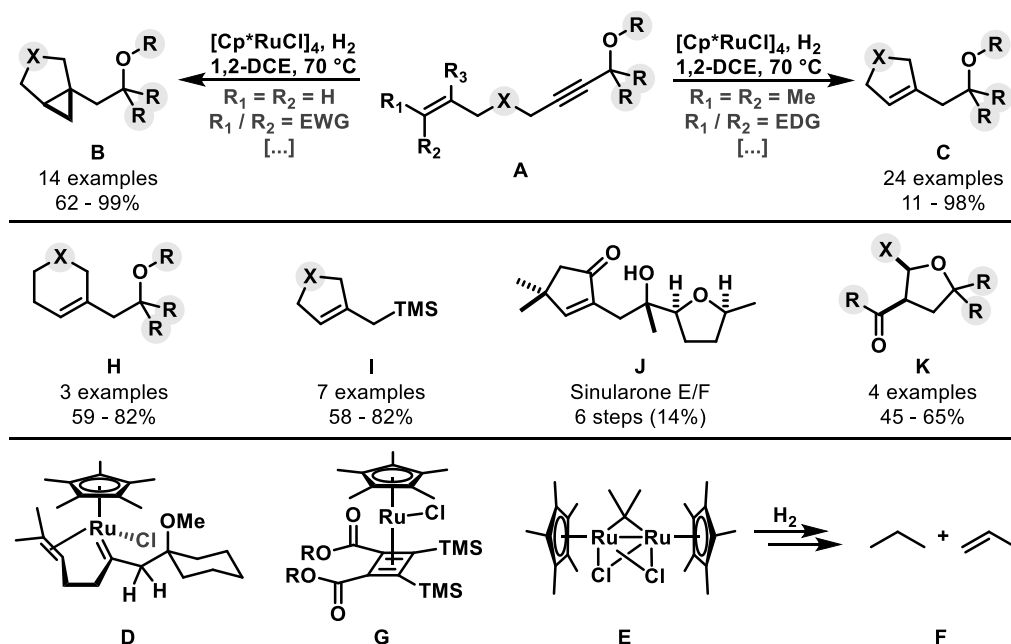
Diese neuartigen Methodik erlaubt den praktischen Zugang zu hochsubstituierten Furanen (**P**), Alkoxyfuranen (**Q**) und Butenoliden (**R**), wobei statt Diazoverbindungen als Carbenvorläufer stabile und leicht zugängliche Alkine eingesetzt wurden. Die kristallographische Analyse des durch *gemiale* Hydrierung gebildeten Modellintermediats **S** erbrachte erstmalig den Nachweis, dass elektrophile Metallcarbene (analog isolobaler Carbonylverbindungen) entlang der Bürgi-Dunitz-Trajektorie von Nucleophilen angegriffen werden. Desweiteren kann der alternative Reaktionspfad über die carbophile Aktivierung des Alkins und anschließender Carben-Hydrogenolyse als das erste Beispiel für die katalytische Anwendung einer H<sub>2</sub>-Insertionsreaktion von Metallcarbenen angesehen werden. Untersuchungen zur Speziierung der Furylcarben-Komplexe **T** und **U** beleuchteten das empfindliche Gleichgewicht zwischen deren Tendenz, verbrückte dinucleare Rutheniumkomplexe auszubilden, und der ihr entgegenwirkenden sterischen Abschirmung des Carbenzentrums. Wie im ersten Teil vermittelt auch hier die Aufklärung zugänglicher Nebenreaktionspfade ein umfassenderes Bild des katalytischen Systems und den damit verbundenen Beschränkungen in der präparativen Anwendbarkeit.

**Abstract:** Based on the unorthodox *geminal* hydrogenation<sup>[1]</sup> of alkynes (Scheme 4) novel hydrogenative transformations were developed, their synthetic utility was demonstrated on selected examples, and underlying mechanistic principles were studied experimentally and computationally.



**Scheme 4:** *gem*-Hydrogenation of alkynes as starting point

During the first project ruthenium catalysts were used to transform enynes **A** into either cycloalkenes or cyclopropanes depending only on the substitution pattern of the olefinic carbene acceptor (Scheme 5). These *hydrogenative cyclopropanation* and *hydrogenative metathesis* reactions grant catalytic access to bicyclic cyclopropanes (**B**) and functionalized cycloolefins (**C**), thereby merging *gem*-hydrogenation as a tool to generate reactive carbene intermediates with previously less well developed reactivity modes of pianostool ruthenium carbene complexes. Mechanistic studies comprised the isolation and characterization of the unstable model intermediate **D**, systematic evaluation of the substitution dependent reactivity of olefinic substrates, the identification of the secondary carbene species **E**, as well as the detection of volatile byproducts (**F**) released upon metathetic scission of the alkene.

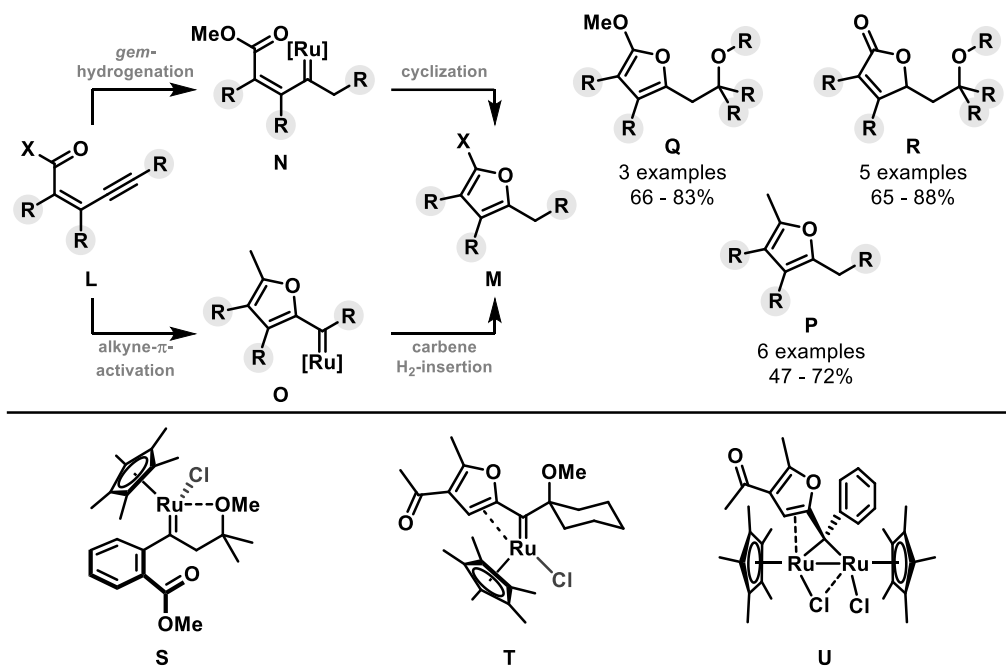


**Scheme 5:** Hydrogenative Cyclopropanation and hydrogenative Metathesis

These fundamental experimental insights were combined with computational studies, dedicated to understand the origin of the mechanistic divergence (cyclopropanation / metathesis), to propose an intuitive model and establish a detailed catalytic cycle: accordingly, the substitution pattern of the ruthenacyclobutane intermediate primarily formed determines whether reductive elimination and formation of the corresponding cyclopropane or cycloreversion to form the metathesis product predominates. Limitations of either reaction mode were systematically studied based on the structure elucidation of isolated side products (e.g. **G**); rational optimization of the catalyst led to an extension of the *hydrogenation metathesis* scope to also cover (hetero-)cyclohexenes **H**. Furthermore, the hydrogenative metathesis reaction could be applied to the synthesis of cyclic allyl silanes (**I**), and as the key step during the total syntheses of the marine natural products Sinularone E and F (**J**). Along these investigations, serendipitous discovery of a novel hydrogenative CH-insertion reaction ( $\rightarrow$  **K**) led to the identification of this unexpected mode of reactivity.



In the second part, enynes with tethered carbonyl substituents **L** were converted into highly substituted furan derivatives (**M**) using  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  as the catalyst under hydrogenative conditions (Scheme 6). Interestingly, this transformation follows two distinctly different reaction mechanisms depending on the exact carbonyl functionality present in the enyne substrate: In the case of enoate esters *gem*-hydrogenation and formation of carbene complex **N** precedes nucleophilic attack of the carbonyl oxygen onto the electrophilic center. In contrast, cyclization of the corresponding ketone derivatives can occur even prior to  $\text{H}_2$  incorporation with concomitant formation of furylcarbene complex **O**, which subsequently undergoes hydrogenolysis to liberate the furan product.



**Scheme 6:** Hydrogenative synthesis of furans and butenolides

This novel method allowed convenient access to highly substituted furans (**P**), alkoxyfurans (**Q**) and butenolides (**R**), in which potentially hazardous diazo compounds as carbene precursors are replaced by stable and readily prepared alkynes. The crystallographic analysis of model intermediate **S**, generated by *geminal* hydrogenation, provides evidence that electrophilic metal carbenes are approached by nucleophiles along the Bürgi-Dunitz-trajectory in analogy to their isolobal carbonyl counterparts. Additionally, the reaction path comprising carbophilic alkyne activation followed by carbene hydrogenolysis can be viewed as the first application of a catalytic  $\text{H}_2$ -insertion reaction of metal carbene complexes. Investigations on the speciation of furyl carbene complexes **T** and **U** highlight the intricate balance between the tendency of these species to form bridged dinuclear ruthenium complexes and the counteracting steric shielding of the carbene center. As in the previous part, understanding of available side reaction channels conveys a more comprehensive picture of the catalytic system and the associated preparative limitations.

# Abkürzungsverzeichnis

1,2-DCE	1,2-Dichlorethan
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
ber.	berechnet
bipy	2,2'-Bipyridin
Bn	Benzyl
ca.	circa
cod	Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
cym	<i>p</i> -Cymol
d	<i>day</i> (Tag)
d	<i>distance</i> (Abstand)
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Dichtefunktionaltheorie)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr.	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
<i>e.g.</i>	<i>exempli gratia</i> (zum Beispiel)
EDG	<i>Electron Donating Group</i> (elektronenschiebende Gruppe)
Elim.	Eliminierung
Et	Ethyl
et al.	<i>et alii.</i> (und andere)
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i> (elektronenziehende Gruppe)
exp.	experimentell
G2	Grubbs-Katalysator zweiter Generation
GC	Gaschromatographie
<i>gem</i>	<i>geminal</i>
h	<i>hour</i> (Stunde)
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
<i>i</i>	<i>iso</i>
Kat.	Katalysator
Konz.	Konzentration
L	Ligand
Lm.	Lösungsmittel
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
M	Metall
M	molar
Me	Methyl
Mes	Mesityl
MHz	Megahertz

min	<i>minute</i> (Minut)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy</i> (Kernspinresonanz Spektroskopie)
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OPSY	<i>Only Parahydrogen Spectroscopy</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
PHIP	<i>Parahydrogen Induced Polarization</i> (Parawasserstoff-induzierte Polarisierung)
ppm	<i>parts per million</i>
Pr	Propyl
pybox	Pyridinbis(oxazolin)
quant.	quantitativ
R	Rest
red.	reduktiv
ref.	<i>reference</i> (Referenz)
RF	Rückfluss
ROMP	<i>Ring Opening Metathesis Polymerization</i> (Ringöffnende Metathesepolymerisation)
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
SEM	[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl
SM	Startmaterial
sorb	Sorbinsäure
t	<i>time</i> (Zeit)
<i>t/tert.</i>	tertiär
TBACl	Tetra- <i>N</i> -butylammoniumchlorid
TBAF	Tetra- <i>N</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflyl
TFA	<i>Trifluoroacetic Acid</i> (Trifluoressigsäure)
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran/Tetrahydropyranyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl
TS	<i>Transition State</i> (Übergangszustand)
vgl.	vergleiche

# Inhalt

Zusammenfassung.....	I
Abstract .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Inhalt.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>trans</i> -Hydrierung .....	2
1.2 <i>geminale</i> Hydrierung.....	3
1.3 Reaktivität von Pianostuhl Ruthenium-Carbenkomplexen .....	7
1.4 Fischer- und Schrock-Carbenkomplexe .....	8
1.5 Cyclopropanierung und Metathese.....	9
2 Zielsetzung.....	12
3 Hydrierende Cyclopropanierung und Metathese .....	13
3.1 Einleitung.....	13
3.2 Olefin-abhängige Reaktivität.....	14
3.3 Erstes Selektivitätsmodell .....	17
3.3.1 Olefin-Polarisations-Hypothese.....	17
3.3.2 Literaturbeschriebene Systeme .....	18
3.4 Einfluss der Reaktionsparameter .....	22
3.5 Das Carben-Alken-Komplex Modellintermediat .....	23
3.5.1 Literaturbekannte Strategien .....	23
3.5.2 Charakterisierung .....	24
3.6 Das verbrückte Sekundärcarbenoid .....	26
3.7 Die Katalysator-Regeneration .....	29
3.8 Theoretische Untersuchungen .....	31
3.9 Zweites Selektivitäts-Modell .....	34
3.9.1 Analyse der involvierten Ruthenacyclobutane.....	36
3.10 Der katalytische Zyklus .....	37
3.11 Anwendung der hydrierenden Cyclopropanierung.....	39
3.12 Anwendung der hydrierenden Metathese.....	40
3.13 Nebenreaktionen.....	42
3.13.1 Cycloisomerisierung .....	42
3.13.2 Koordination ungesättigter Liganden.....	42
3.13.3 Reaktionen alkoholischer Substrate.....	43
3.13.4 Hydrogenative Konkurrenzreaktionen .....	45

3.14 Optimierung des Katalysatorsystems.....	46
3.15 <i>gem</i> -Hydrierung von Silylalkinen.....	47
3.16 Hydrierende Totalsynthese von Sinularon F .....	49
3.16.1 Retrosynthese.....	50
3.16.2 Darstellung des Metathesevorläufers .....	50
3.16.3 Schlüsselschritt .....	52
3.17 CH-Insertionen intermediärer Acylcarben-Komplexe .....	54
3.18 Zusammenfassung und Ausblick .....	55
4 Hydrierende Furan- und Butenolid-Synthese.....	57
4.1 Einleitung.....	57
4.2 Initiale Beobachtungen .....	57
4.3 Darstellung von Alkoxyfuranen und Butenoliden .....	58
4.4 Charakterisierung eines Modellintermediats.....	59
4.5 Carbophile Alkin Aktivierung.....	61
4.6 Der Furylcarben-Komplex.....	62
4.6.1 Darstellung und Charakterisierung.....	62
4.6.2 Einordnung der Ergebnisse.....	64
4.7 H <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> -Kreuzexperimente .....	66
4.8 Hydrierende Furansynthese .....	68
4.9 Der verbrückte Carbenoid-Komplex.....	69
4.9.1 Darstellung und Charakterisierung.....	69
4.9.2 Ligandenaustauschdynamik .....	71
4.10 Zusammenfassung und Ausblick .....	72
5 Nachwort .....	75
6 Experimenteller Teil .....	76
6.1 Hydrogenative Cyclopropanation and Metathesis.....	77
6.1.1 Carbene Alkene Complex 143 .....	77
6.1.2 Secondary Carbenoid Complex 146 .....	82
6.1.3 Headspace GC Analysis.....	90
6.1.4 Computational Details.....	91
6.1.5 Ruthenacyclobutane Analysis.....	98
6.1.6 Substrates.....	100
6.1.7 Cyclopropanation and Metathesis .....	137
6.1.8 Side Reactions .....	149
6.1.9 Total Synthesis of Sinularone E and F.....	158
6.1.10 CH Insertion Reactions .....	169

6.2 Hydrogenative Synthesis of Furans and Butenolides .....	173
6.2.1 Ruthenium Carbene Complex 318.....	173
6.2.2 Furylcarbene Complexes 326 and 342 .....	175
6.2.3 H <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> Crossover Experiments.....	177
6.2.4 Bridged Carbenoid Complex 354.....	178
6.2.5 Substrates.....	182
6.2.6 Synthesis of Furans and Butenolides.....	191
7 Literatur .....	198
8 Appendix.....	206
8.1 Analytical Basis for Condition Screening .....	206
8.2 Crystallographic Data .....	208
8.2.1 Single Crystal Structure Analysis of Carben-Alken-Komplex 143 .....	208
8.2.2 Single Crystal Structure Analysis of Cyclopropan 187 .....	213
8.2.3 Single Crystal Structure Analysis of Cycloalken 199 .....	214
8.2.4 Single Crystal Structure Analysis of Butenolid 254.....	215
8.2.5 Single Crystal Structure Analysis of Cyclobutadien-Komplex 260.....	216
8.2.6 Single Crystal Structure Analysis of THF 270 .....	218
8.2.7 Single Crystal Structure Analysis of THF 271 .....	219
8.2.8 Single Crystal Structure Analysis of AlkoxyTHF 292 .....	220
8.2.9 Single Crystal Structure Analysis of Butenolid 307.....	221
8.2.10 Single Crystal Structure Analysis of Butenolid 312.....	222
8.2.11 Single Crystal Structure Analysis of Carben-Komplex 318 .....	223
8.2.12 Single Crystal Structure Analysis of Furyl-Carben-Komplex 326 .....	224
8.2.13 Single Crystal Structure Analysis of Dimer 349 .....	225
8.2.14 Single Crystal Structure Analysis of Furyl-Carbenoid-Komplex 354 .....	226

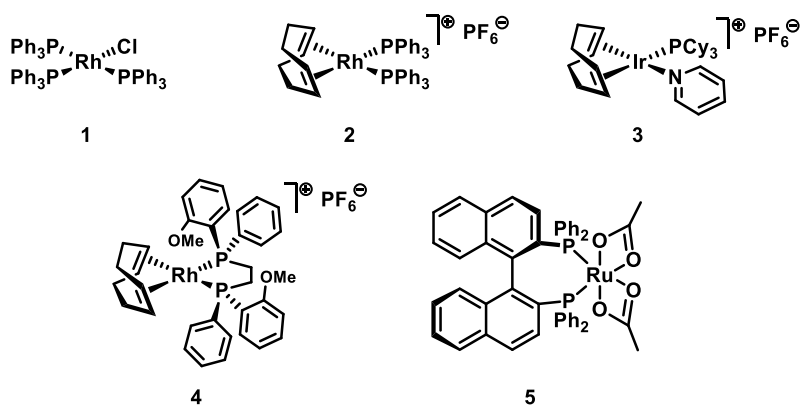
# 1 Einleitung

Katalyse, die Beschleunigung chemischer Reaktionen, ist Grundlage des Lebens und von fundamentaler Wichtigkeit für die Moderne. Als rein kinetisches Phänomen kann sie den Reaktionsverlauf steuern und damit die Bildung bestimmter Produkte (Selektivität) erleichtern, jedoch ohne auf die Thermodynamik der Reaktion Einfluss zu nehmen.<sup>[2]</sup> In biologischen Systemen sorgt sie durch die Selektion einer Reaktion gegenüber einer Vielzahl möglicher Pfade für komplexe Umwege in Richtung des thermodynamischen Minimums.<sup>[2b, 2c, 3]</sup> Die gezielte Nutzung von (bio-)katalytischen Prozessen, ohne Kenntnisse ihrer Grundlagen, reicht mit der Konservierung von Lebensmitteln (Fermentation) zurück bis zum Beginn der Zivilisation. Seit der fortschreitenden Industrialisierung hängt die Produktion von anorganischen und organischen Fein- und Basischemikalien von der ökonomischen und effizienten Fahrweise katalytischer Prozesse ab, die unter stöchiometrischer Reaktionsführung undenkbar wären. Um solche Prozesse rational optimieren zu können, versucht die Katalysatorforschung daher stetig neue Reaktivitäten zu erschließen, die direkteren Zugang zu gesuchten Verbindungen ermöglichen, und Einblicke in die zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen zu erhalten.

Eine der etabliertesten Reaktionstypen stellt die katalytische Hydrierung dar, in der das ansonsten reaktionsträge  $H_2$  an organische Verbindungen addiert wird. Klassischerweise werden hierfür Katalysatoren auf Basis von Übergangsmetallen verwendet. Die Anfänge katalytischer Hydrierungen gehen auf die wegweisenden, mit dem Nobelpreis ausgezeichneten, Einsichten Sabatiers zur Gasphasenhydrierung organischer Verbindungen an Nickel-basierten Festkörpern zurück.<sup>[4]</sup> Darauf aufbauend bildet die Nutzung von Pt ( $PtO_2$ , Adams Katalysator<sup>[5]</sup>), Cu ( $Cu_2Cr_2O_5$ , Adkins Katalysator<sup>[6]</sup>), Ni/Pd/Pt (Raney Metal-Katalysatoren<sup>[7]</sup>) und Rh/Pt ( $PtO_2/Rh_2O_3$ , Nishimura<sup>[8]</sup> Katalysator) als aktivem Metall die stetige Fortentwicklung heterogener Katalysatoren mit zugehörigen Unterschieden ihrer Eigenschaften.<sup>[9]</sup>

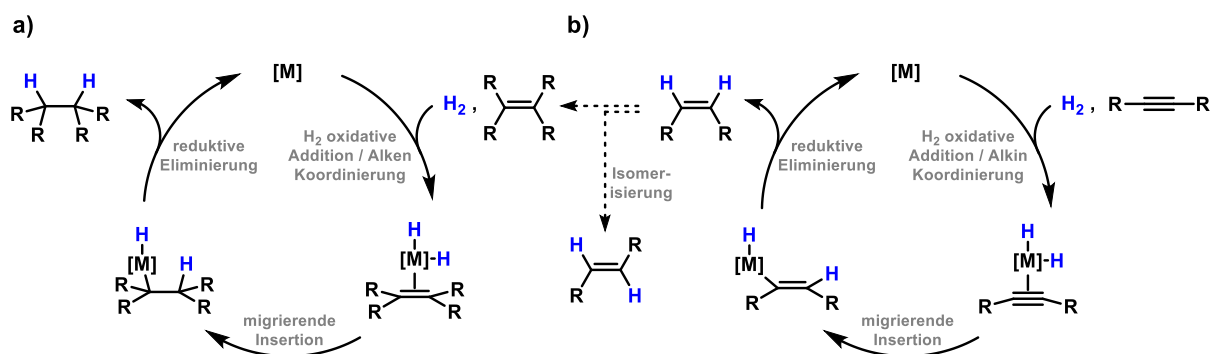
Während heterogenkatalytische Prozesse aufgrund einfacher Separationsschritte in der Großindustrie bevorzugt werden, kann die homogene Katalyse häufig durch gezieltere Modifikation der Metallumgebung eine breite Palette an unterschiedlichen Selektivitäten verwirklichen.<sup>[10]</sup>

Nach der erstmaligen Erwähnung homogener katalytischer Hydrierungsreaktionen durch Calvin<sup>[11]</sup> gewann daher der Einsatz löslicher Übergangsmetallkomplexen ab den 1960er Jahren zunehmend an Bedeutung: als maßgeblichste Entwicklungen im Bereich der Hydrierung ungesättigter Kohlenstoffverbindungen gelten die Katalysatoren von Wilkinson<sup>[12]</sup>, Schrock/Osborn<sup>[13]</sup> und Crabtree<sup>[14]</sup>, durch die sukzessive die Aktivität gesteigert und (Chemo-, Regio- und Diastereo-) Selektivitäten modifiziert wurden (Abbildung 1). Für die Entwicklung von Katalysatoren zur asymmetrischen (enantioselektiven) Hydrierung wurden Knowles<sup>[15]</sup> und Noyori<sup>[16]</sup> mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.



**Abbildung 1:** Strukturen der Wilkinson- (1), Schrock/Osborn- (2) und Crabtree-Katalysatoren (3) zusammen mit enantioselektiven Katalysatoren nach Knowles (4) und Noyori (5)

Detaillierte Untersuchungen zum Mechanismus<sup>[17]</sup> homogenkatalytischer Hydrierungen zeigen, dass, abhängig von Substrat, Metall und Ligandenstruktur, große Unterschiede im Verlauf der Reaktion bestehen. Ein stark verallgemeinerter Reaktionsmechanismus<sup>[12b]</sup> zur Reduktion eines Alkens, der viele Katalysatorsysteme abdeckt, ist in Schema 7a dargestellt. Sonderformen wie Außen-Sphären- („outer sphere“)<sup>[18]</sup> und Monohydrid-Mechanismen<sup>[19]</sup> oder Transfer-Hydrierungen<sup>[20]</sup> sind hier ausgenommen.



**Schema 7:** a) genereller Reaktionsmechanismus der Hydrierung eines Alkens; und b) eines Alkynes

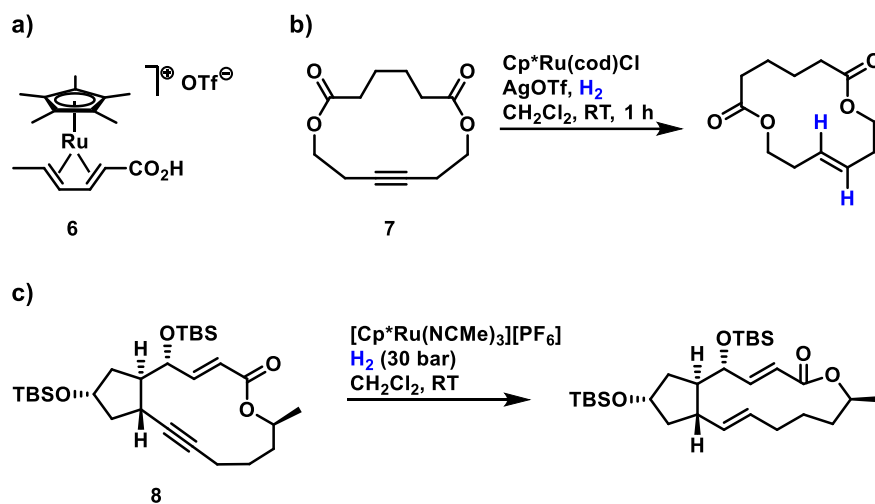
## 1.1 *trans*-Hydrierung

Eine besondere Problemstellung in Bezug auf Chemo- und Diastereoselektivität ist bei der Semihydrierung von Alkinen<sup>[21]</sup> relevant. Zum einen soll die Weiterreduktion des Alkens zum Alkan nach vollständiger Reaktion unterbunden und zum anderen nur eines der beiden möglichen Diastereomere gebildet werden (Schema 7b). Die meist höhere Affinität von Alkinen zu Übergangsmetallen sorgt für einen deutlich schnelleren Umsatz des Substrats als des Alken Produkts, was Chemo Selektion ermöglicht.<sup>[21]</sup> Andererseits sind Hydrometallierungen von Alkinen grenzorbital-kontrolliert, was initial zur ausschließlichen Bildung von *Z*-Alken führen sollte. Eine Reihe von Methoden liefern so synthetisch wertvolle *Z*-Alkene.<sup>[22]</sup> Hydrierungen, die ausgehend von Alkinen *E*-Alkene liefern, laufen meist über intermediäres *Z*-Alken, welches in einem separaten Schritt zum *E*-Produkt isomerisiert.<sup>[23]</sup> Eine Ausnahme hiervon bilden [CpRu]-Katalysatorsysteme, die die direkte Reduktion zum *E*-Alken vermitteln.<sup>[1, 24]</sup>



Während mechanistischer Untersuchungen zur Hydrierung von Dienen stellte die Gruppe um Bargon fest, dass interne Alkine mittels  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{sorb})][\text{OTf}]$  (**6**, Schema 8a) direkt und stereoselektiv zum *E*-Alken hydrogeniert werden.<sup>[25]</sup> Dieses Resultat wurde anfänglich durch einen binuclearen Reaktionsmechanismus erklärt, in dem die Wasserstoffatome von gegenüberliegenden Metallzentren auf das Alkin übertragen werden und so die Orbitalkontrolle einer Hydrometallierung (migrierende Insertion) umgangen wird.

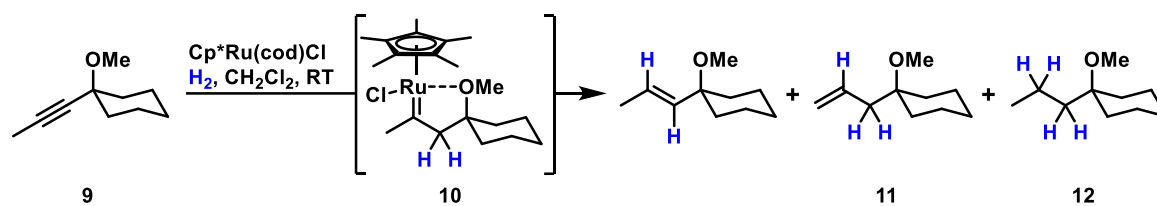
Anschließend konnte von Fürstner *et al.* gezeigt werden, dass diese Reaktivität nicht auf den obigen Katalysator beschränkt und außerdem auf eine breite Palette von internen Alkinen übertragbar ist.<sup>[24a]</sup> Beispielhaft gelang durch Einsatz von  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}] / \text{AgOTf}$  die *trans*-Reduktion des makrocyclischen Alkins **7** bei Raumtemperatur und 10 bar  $\text{H}_2$  (Schema 8b). Die Anwendbarkeit und Toleranz verschiedener funktioneller Gruppen dieser Methodik wurde wenig später durch die Totalsynthese von Brefeldin A verdeutlicht,<sup>[26]</sup> in deren Schlüsselschritt mehr als ein Gramm des Substrats **8** umgesetzt werden konnte (Schema 8c). Konzeptionell stellte diese Kombination aus ringschließender Alkinmetathese und direkter *trans*-Hydrierung eine entscheidende Neuerung für den stereoselektiven Zugang zu makrocyclischen *E*-Alkenen dar.



**Schema 8:** a)  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{sorb})][\text{OTf}]$ , b) katalytische *trans*-Hydrierung, c) Schlüsselschritt der Brefeldin A Totalsynthese

## 1.2 geminale Hydrierung

Unter Zuhilfenahme von PHIP-NMR<sup>[27]</sup> als hochsensitive analytische Methode wurden daraufhin Ruthenium-Carbenkomplexe bei der Hydrierung von tertiären Propargylethern (**9**) detektiert und als Intermediate der *trans*-Hydrierung identifiziert (Schema 9).<sup>[1]</sup> Durch Wahl geeigneter Alkine konnten Carben-Komplexe dieses Typs zur kristallographischen Strukturaufklärung dargestellt und so die *geminale* Hydrierung von internen Alkinen eindeutig belegt werden. Carbenkomplexe als Intermediate anzuführen erklärt auch die Bildung von vormals beobachteten Isomerisations- (**11**) und Überreduktions-Nebenprodukten (**12**) der *trans*-Hydrierung durch Folgereaktionen der reaktiven Spezies **10**.

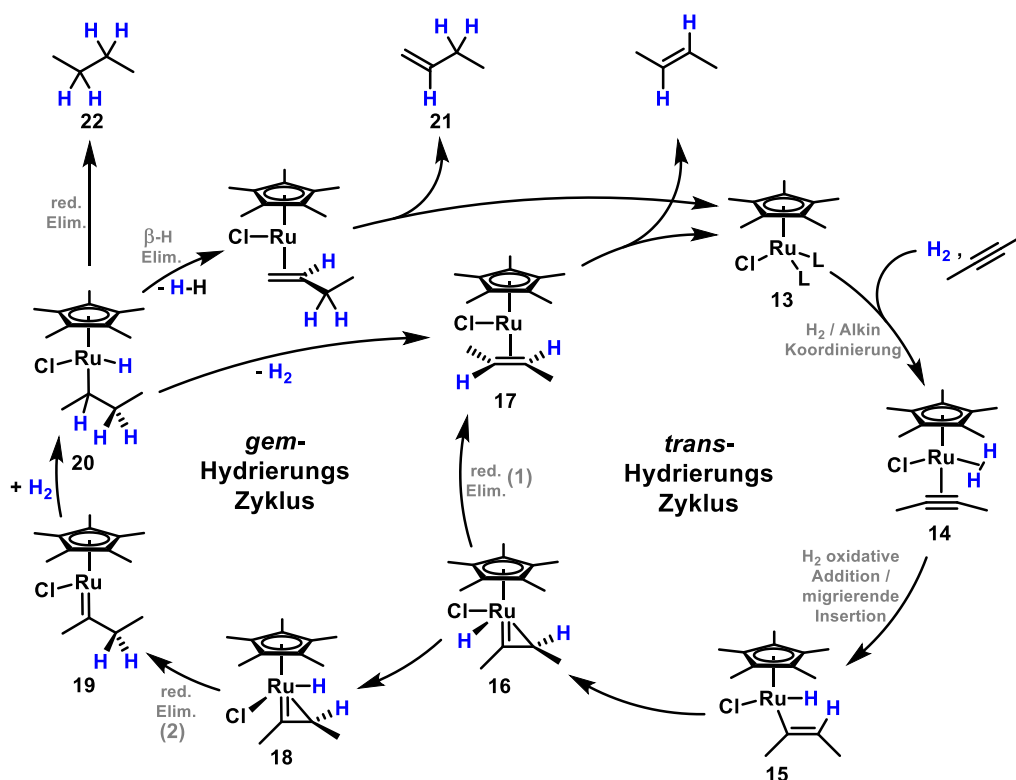


**Schema 9:** *geminale* Hydrierung von Propargylether **9**

Der Mechanismus der Bildung dieses unorthodoxen Zwischenprodukts und des gesamten Reaktionsverlaufs wurde in Kooperation mit der Gruppe von Thiel *in silico* untersucht.<sup>[1]</sup> Durch diese und parallel geführte PHIP Studien zeigte sich, dass die *trans*-Hydrierung über zwei unterschiedliche, aber eng miteinander kommunizierende Reaktionspfade verläuft (Schema 10).

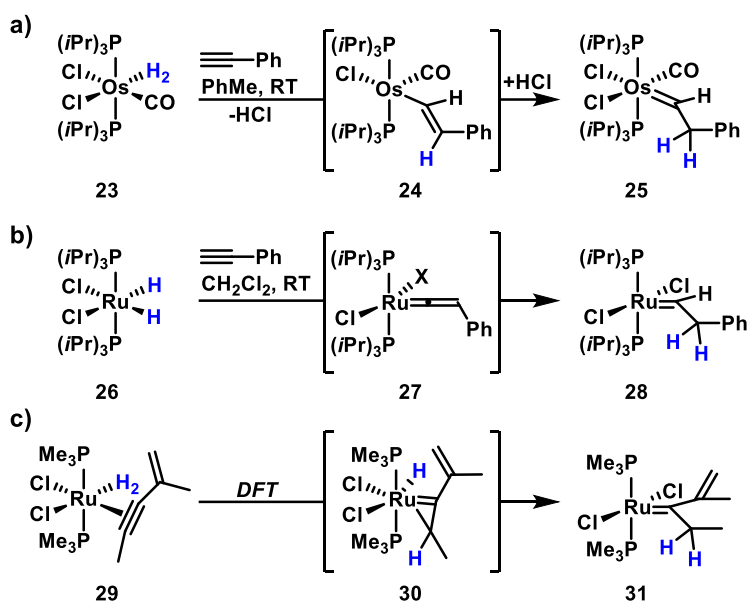
Hiernach wird zunächst  $\text{H}_2$  und Alkin vom Katalysator (**13**) gebunden (**13**  $\rightarrow$  **14**) und anschließend der Wasserstoff über oxidative Addition und barrierelose reduktive Eliminierung auf den Kohlenstoff unter Ausbildung von Alkenyl-Ruthenium-Spezies **15** ( $\eta^1$ -Alkenylkomplex) übertragen. Rotation des Alkenyl-Rests zur Positionierung der alkenylischen  $\pi$ -Bindung und Koordination jener an das ungesättigte Metall führt zur Bildung des Ruthenacyclopropens **16** ( $\eta^2$ -Alkenylkomplex). Diese barrierelose Rotation ist ausschlaggebend für die hohe *E*-Diastereoselektivität der Hydrierung. Die Drehung in die entgegengesetzte Richtung ( $\Delta G^\ddagger \sim 3 \text{ kcal/mol}$ ) würde das *Z*-Alken liefern.

Der weitere Verlauf der Reaktion orientiert sich nach der Regioselektivität der reduktiven Eliminierung: Läuft diese (wie in Schema 10 gezeigt) in einer Weise ab, dass beide Wasserstoff Atome an *vicinalen* Positionen enden (1), wird direkt Ruthenium-ligiertes *E*-Alken **17** gebildet, das nach Dissoziation des Produkts den Katalysator regeneriert. Die alternative reduktive Eliminierung (2) an den schon H-tragenden, vormalig acetylenischen, Kohlenstoff führt zum Carben-Komplex **19** durch *geminale* Hydrierung der Dreifachbindung. Durch  $\text{H}_2$ -katalysierte Isomerisierung (*via* Alkyl-Hydrid-Rutheniumkomplex **20**) entsteht aus **19** der schon beschriebene Produkt-Komplex **17**.



**Schema 10:** Katalytischer Zyklus der *trans*-Hydrierung und Bildung des *gem*-Hydrierungs-Intermediats **19**

Eine detaillierte Analyse des berechneten Mechanismus zeigt, dass die relative Konfiguration des Ruthenacyclopropen-Intermediats (**16** vs. **18**) bestimmt, welcher der beiden Reaktionspfade eingeschlagen wird: durch Rotation der Ru=C Bindung ( $\Delta G^\ddagger \sim 5$  kcal/mol) wird die Ru-H Bindung in die jeweils adäquate Position für eine reduktive Eliminierung gebracht (*syn* zur entsprechenden Ru-C Bindung). Metallacyclopropene als (reaktive) Spezies sind mehrfach in der Literatur beschrieben,<sup>[28]</sup> in einigen Fällen charakterisiert<sup>[29]</sup> und als Intermediate in Reaktionen angenommen worden,<sup>[30]</sup> was den postulierten Mechanismus stützt. Die Bildung intermediärer Carbene führt bei der Hydrierung von dafür prädestinierten Alkinen zum Auftreten von verschiedenen Nebenprodukten, nämlich isomerisiertem Alken (**21**) und überreduziertem Alkan (**22**) (*via* Ruthenium-Hydrid **20**). Der Carben Reaktionspfad wird vor allem dann beschriftet, wenn dirigierende Gruppen im Alkin Substrat den Komplex durch Chelatbildung stabilisieren (s. Schema 9). Vergleichbare Reaktivität anderer Metallkomplexe mit terminalen Alkinen wurde bereits von Esteruelas *et al.*<sup>[31]</sup> und Werner *et al.*<sup>[32]</sup> beschrieben und theoretisch von Onate *et al.*<sup>[33]</sup> behandelt (Schema 11a-c). Allerdings ist in diesen Fällen zu beachten, dass die gezeigten formalen *gem*-Hydrierungen nicht notwendigerweise nach obigem Mechanismus ablaufen müssen.



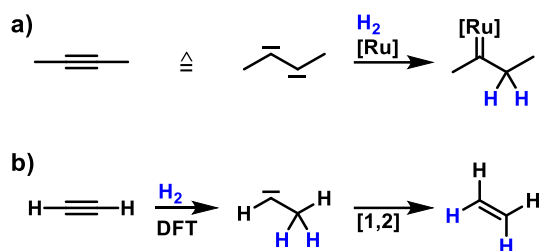
**Schema 11:** beschriebene, formale *gem*-Hydrierungen

Wie von den Autoren angenommen<sup>[31]</sup> wird, bildet sich bei der Umsetzung des Dihydrogenkomplexes **23** mit Phenylacetylen nach Eliminierung von HCl und Hydrometallierung des Alkins zunächst  $\eta^1$ -Alkenylkomplex **24** (Schema 11a). Die nucleophile vinylische  $\beta$ -Position wird daraufhin von freigesetztem HCl protoniert und der entstandene kationische Carbenkomplex durch Cl<sup>-</sup> abgesättigt. Dieser Mechanismus ist konsistent mit der Beobachtung, dass isolierter Komplex **24** mit HCl zum selben Carben **25** reagiert. Hier laufen also Teile der Hydrierung über ionische Außen-Sphären Schritte ab, während bei der *gem*-Hydrierung mittels [CpRu]-Komplexen solche Intermediate nicht durchlaufen werden.

Im Fall der Reaktion von Dihydridkomplex **26** mit Phenylacetylen wurde die Bildung des Carbenkomplexes **28** (Schema 11b) von den Autoren mechanistisch untersucht, wobei gezeigt werden konnte, dass die intermediäre Alkenyliden-Spezies **27**<sup>[34]</sup> durch schrittweise Protonierung in Carbenkomplex **28** umgewandelt wird (also eine rein formale *gem*-Hydrierung vorliegt).<sup>[32b]</sup>

Der von Onate theoretisch untersuchte Mechanismus<sup>[33]</sup> zur Bildung des Alkenylcarben-Komplexes **31** ausgehend vom internen Alkin-Komplex **29** deckt sich gut mit dem von Thiel *et al.* vorgeschlagenen Reaktionspfad<sup>[1]</sup> und verläuft ebenfalls über eine analoge  $\eta^2$ -Alkenylspezies (**30**) und durchgängig Innen-Sphären Prozesse (Schema 11c).

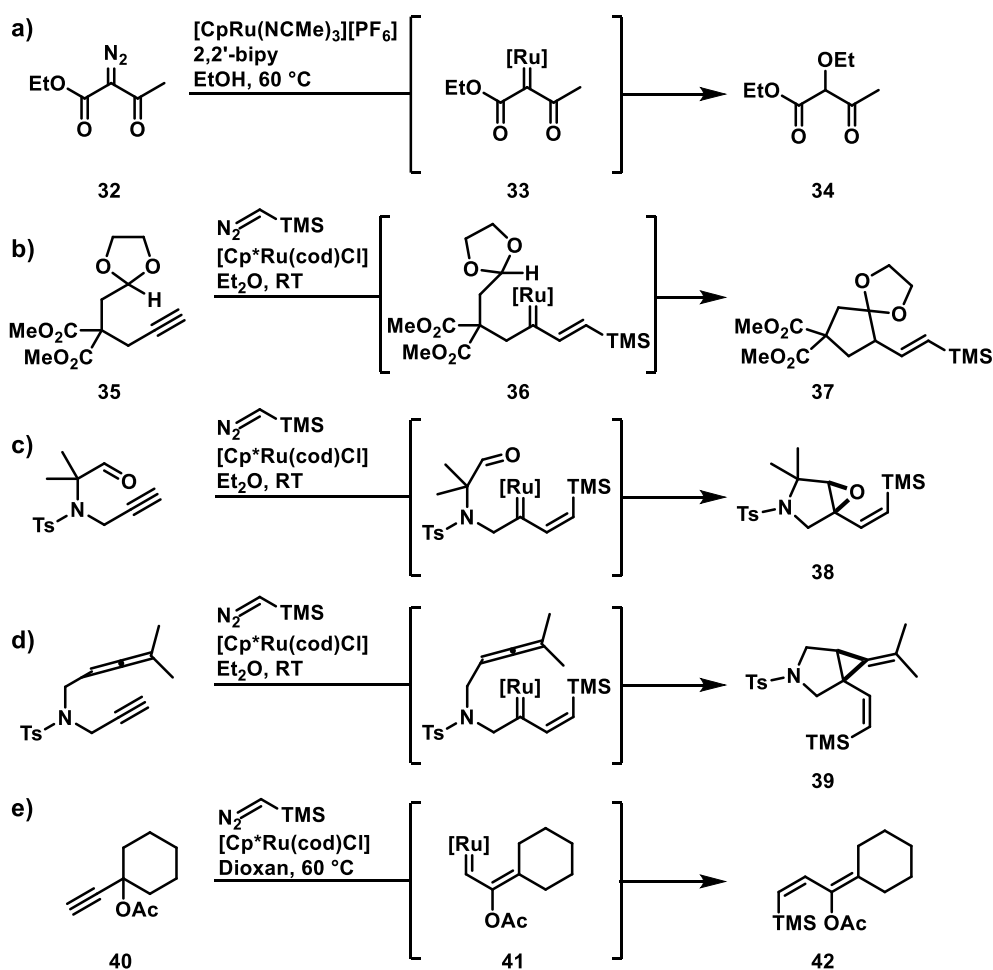
Wie obige Beispiele verdeutlichen, tritt das Alkin hier formal als 1,2-Dicarbon Äquivalent auf: während der eine acetylenische Kohlenstoff schrittweise in eine H-H Bindung insertiert, wird der andere durch Komplexierung stabilisiert (Schema 12a). Dieser Formalismus wurde bereits für stark gespannte Cycloalkine beschrieben<sup>[35]</sup> und bildet interessanterweise auch den energetisch günstigsten Reaktionspfad bei der unkatalysierten Hydrierung eines Alkins wie DFT Berechnungen zeigen (Schema 12b).<sup>[36]</sup> Hier läuft die Reaktion zum Carben über einen Übergangszustand, in dem Acetylen in stark angewinkelter (dicarbenoider) Form vorliegt, und so mit der  $\sigma$ -H-H-Bindung interagiert. Im anschließenden Schritt isomerisiert das freie  $\alpha$ -Methyl-Carbon über eine [1,2]-H Umlagerung (siehe **19**  $\rightarrow$  **21**) zu Ethylen.



**Schema 12:** a) 1,2-Dicarbene Formalismus, b) Reaktionsmechanismus der unkatalysierten Alkin Hydrierung

### 1.3 Reaktivität von Pianostuhl Ruthenium-Carbenkomplexen

Vom synthetischen Standpunkt ist das Auftreten dieser Pianostuhl Ruthenium-Carbenkomplexe<sup>[37]</sup> sehr interessant, da Spezies dieses Typs vielfältige Reaktivität besitzen.<sup>[38]</sup> Beispielsweise wurde gezeigt, dass Komplexe dieser Art O-H-Insertionen, C-H-Insertionen, Epoxid Bildungen, Cyclopropanierungen und Carben-Carben Kupplungen eingehen können (Schema 13a-e).



**Schema 13:** Reaktivität von Pianostuhl Ruthenium-Carbenkomplexen

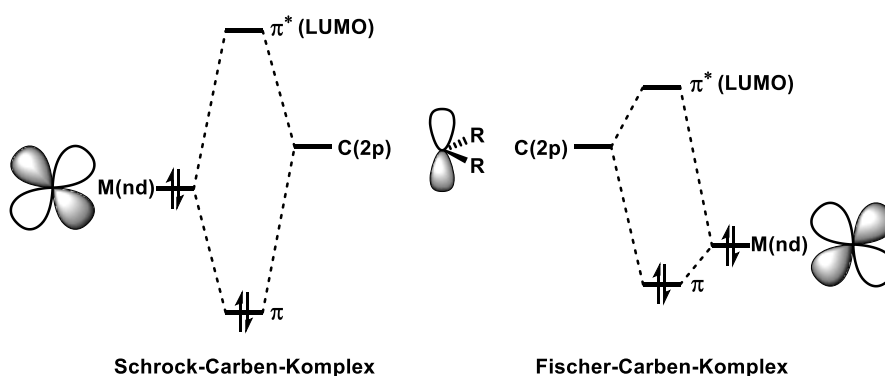
Wie die Gruppe von Lacour zeigte, können klassische Diazo-Carbenvorläufer eine Reihe von O-H-Insertionen und Kondensationsreaktionen mit Nitrilen und Ketonen eingehen.<sup>[39]</sup> Wird Diazoketon **32** in alkoholischen Lösungsmitteln mit  $[(\text{CpRu}(\text{bipy}))(\text{NCMe})][\text{PF}_6]$  zur Reaktion gebracht, entsteht durch

O-H-Insertion des intermediären Akzeptorcarben-Komplexes **33** das entsprechende  $\alpha$ -Alkoxy-Keton **34**. Ru-Alkenylcarbenkomplexe (**36**), zugänglich aus der Carben-Alkin Metathese von Silyldiazomethan und funktionalisiertem Alkin **35**, liefert nach Insertion in aktivierte C-H Bindungen spirocyclische Ketale (**37**).<sup>[40]</sup> Analoge Aldehyde und Allene reagieren intramolekular zu bicyclischen Epoxiden (**38**)<sup>[41]</sup> und Cyclopropanen (**39**)<sup>[42]</sup>. Auch andere Carbenvorläufer neben bewährten Diazoalkanen, wie etwa durch Rautenstrauch-Umlagerung<sup>[43]</sup> aktivierte Propargylacetate (**40**), sind zur Darstellung intermediärer [CpRu]-Carbenkomplexe (**41**) nutzbar. Diese dimerisieren zum Homokopplungsprodukt, können aber auch durch Zusatz eines weiteren Carben-Vorläufers in das gemischte Carben-Carben Produkt **42** überführt werden.<sup>[38g]</sup>

Für den Fall der [CpRu]-katalysierten Hydrierung tertiärer Propargylether wurde gezeigt, dass das entscheidende Ru-Carben in einer intramolekularen Cyclopropanierungsreaktion mit einem Alken abgefangen werden kann (siehe Schema 17).<sup>[24b]</sup> Diese Reaktionen lassen darauf schließen, dass der chemische Charakter dieser Carbenkomplexe denen von Fischer-Carbene entspricht.

## 1.4 Fischer- und Schrock-Carbenkomplexe

Generell werden Metall-Carbenkomplexe oft anhand ihrer Struktur, elektronischen Konfiguration und Reaktivität in zwei Gruppen eingeteilt:<sup>[44]</sup> Klassischerweise sind Fischer-Carbene<sup>[45]</sup> niedervalente, 18-Elektronen-Komplexe mit starken  $\pi$ -Akzeptorliganden; sie sind elektrophil am Carben-Kohlenstoff. Demgegenüber reagieren die hochvalenten, ungesättigten Schrock-Carbene<sup>[46]</sup> (Schrock-*Alkyliden*) als C-Nucleophil und tragen  $\pi$ -Donorliganden. Dieses elektronische Verhalten ist eine direkte Konsequenz aus der  $\pi$ -Interaktion zwischen besetztem Metal nd-Orbital und unbesetztem Carben 2p-Orbital (Abbildung 2).<sup>[44b]</sup>



**Abbildung 2:** Orbitalschema der Metall-Carben Interaktion bei Schrock- und Fischer-Komplexen

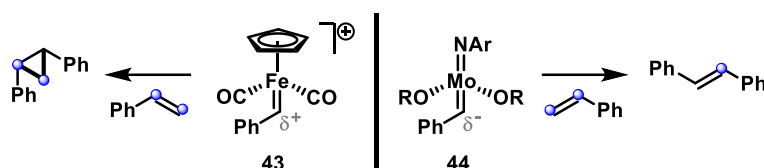
Das elektronenreiche Metallfragment in Schrock-Komplexen ( $\pi$ -Donorliganden) besitzt ein energetisch hoch liegendes d-Orbital und damit gute Wechselwirkung zum vakanten p-Orbital des Carbens. Dies führt zu einem sehr hoch liegenden LUMO ( $\pi^*$ ), was dieses Orbital energetisch unerreichbar für Nucleophile macht. Gleichzeitig induziert ein effektiver Transfer von Elektronendichte vom Metall zum Carben Nucleophilie an dieser Position.

Umgekehrt führt ein elektronenarmes Metallzentrum zu einem erniedrigten d-Orbital Niveau in Fischer-Carbenkomplexen, was ein niedrigeres LUMO und wenig Ladungstransfer zur Folge hat. Das Resultat ist ein energetisch gut erreichbares Akzeptororbital für Nucleophile bei geringer

Elektronendichte am Carben.<sup>[44b]</sup> Dieses Rational wurde spektroskopisch mittels DFT gestützter Analyse des <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungstensors verschiedener Carbenkomplexe untermauert.<sup>[47]</sup>

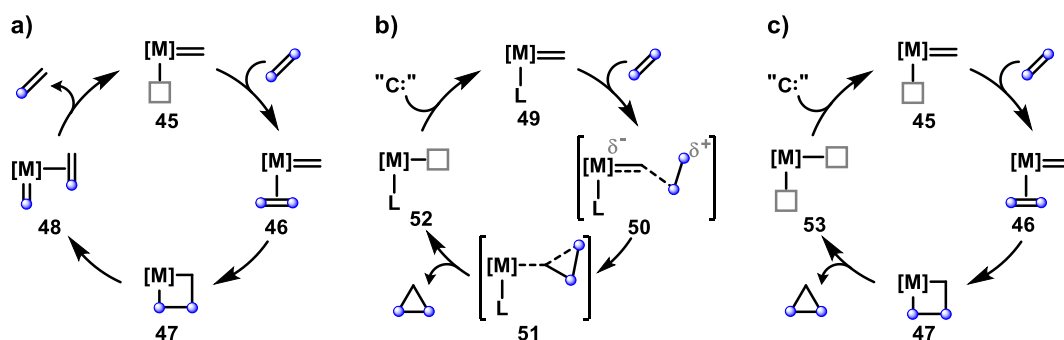
## 1.5 Cyclopropanierung und Metathese

Der charakteristischste Unterschied dieser gegensätzlichen Spezies ist in ihrer Reaktion mit Alkenen zu erkennen. Während Fischer-Carbene (beispielhaft **43**) stöchiometrisch mit olefinischen Akzeptoren unter Bildung von Cyclopropanen reagieren<sup>[48]</sup> katalysieren Schrock-Alkylide (**44**) die Doppelbindungs-Reorganisation durch Olefin-Metathese (Schema 14).<sup>[49]</sup>



**Schema 14:** Reaktivität von Fischer- und Schrock-Komplexen

Allerdings ist eine solch klare Trennung zwischen diesen beiden Typen in ihrer Charakterisierung und Reaktivität nicht völlig eindeutig, da ein weites Spektrum zwischen diesen gegensätzlichen Spezies existiert.<sup>[50]</sup> Die einschlägige Analogie zwischen Cyclopropanen und Alkenen,<sup>[51]</sup> die sich in ihrer parallelen Reaktivität (Hydrierung,<sup>[52]</sup> Bromierung,<sup>[53]</sup> konjugierte Addition,<sup>[54]</sup> etc.) und Struktur (z.B. Isosterie<sup>[55]</sup>) manifestiert, spiegelt sich also auch in fundamentaler Weise in der Carbenchemie wieder, in der Cyclopropanierung und Metathese in enger Beziehung zueinander stehen.<sup>[56]</sup> Grundlegend für die Erklärung divergenter Reaktivität sind die unterschiedlichen Reaktionsmechanismen der Metathese und Cyclopropanierungsreaktionen (Schema 15a-c).<sup>[44b, 57]</sup>



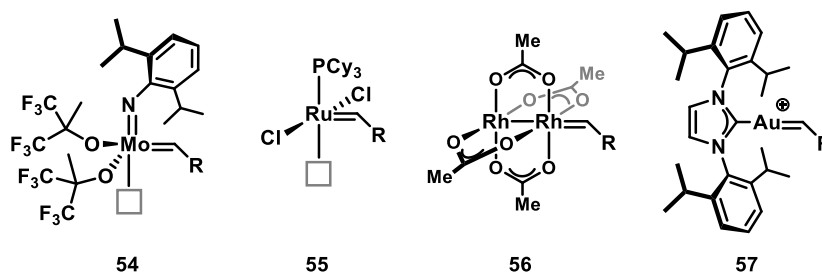
**Schema 15:** katalytischer Zyklus der Alken-Metathese (a), außer-Sphären Cyclopropanierung (b) und inner-Sphären Cyclopropanierung (c)

Metathese-aktive Alkyldenkomplexe (**45**) besitzen notwendigerweise mindestens eine unbesetzte Koordinationsstelle zur Bindung des olefinischen Reaktionspartners in einem Carben-Alken-Komplex (**46**).<sup>[58]</sup> Dieser bildet durch Cycloaddition ein Metallacyclobutan-Intermediat (**47**), welches durch anschließende Cycloreversion in den isomeren Carben-Alken-Komplex **48** überführt wird, in dem die olefinischen Kohlenstoffatome metathetisch ausgetauscht vorliegen. Im Folgenden regeneriert Produkt-Dissoziation den kompetenten Carben-Komplex **45**.

Demgegenüber ist eine freie Koordinationsstelle für die gängige Außen-Sphären Cyclopropanierung nicht notwendig, weshalb etwaige Liganden am Carbenkomplex **49** nicht dissoziieren müssen.<sup>[48, 59]</sup> Der nucleophile Angriff des Alkens auf das elektrophile (Fischer-)Carben, mit oder ohne partieller

Ladungsseparation,<sup>[60]</sup> führt über **50** und **51** zur direkten Bildung des Cyclopropan Produkts und dem ungesättigten Metallkomplex **52**. Die Identität (Intermediat oder Übergangszustand) der zwitterionischen Spezies **50** ist abhängig von den speziellen Gegebenheiten des Systems. In einem separaten Schritt wird der Carben-Komplex **49** durch Reaktion mit einem geeigneten Carben-Vorläufer ("C:") regeneriert.

Vergleichend liegt also der fundamentale strukturelle Unterschied in der An- bzw. Abwesenheit einer verfügbaren Koordinationsstelle am Carben-Komplex.<sup>[44b, 61]</sup> Da die Labilität dativer Liganden in elektronenreichen, Schrock-artigen Komplexen prinzipiell höher ist und damit leicht freie Koordinationsstellen generiert werden können, steht in diesen Fällen Metathese als Reaktionspfad offen. Andererseits ist die Dissoziation von starken  $\pi$ -Akzeptorliganden (z.B. CO) in elektronenarmen Fischer-artigen Komplexen thermisch nicht bevorzugt.<sup>[62]</sup> Beispielhaft für dieses Verhalten sind die metatheseaktiven Komplexe **54**<sup>[63]</sup> und **55**<sup>[64]</sup> mit verfügbarer Koordinationsstelle und cyclopropanierungsaktive Komplexe **56**<sup>[65]</sup> und **57**<sup>[66]</sup> ohne eine solche (Abbildung 3).

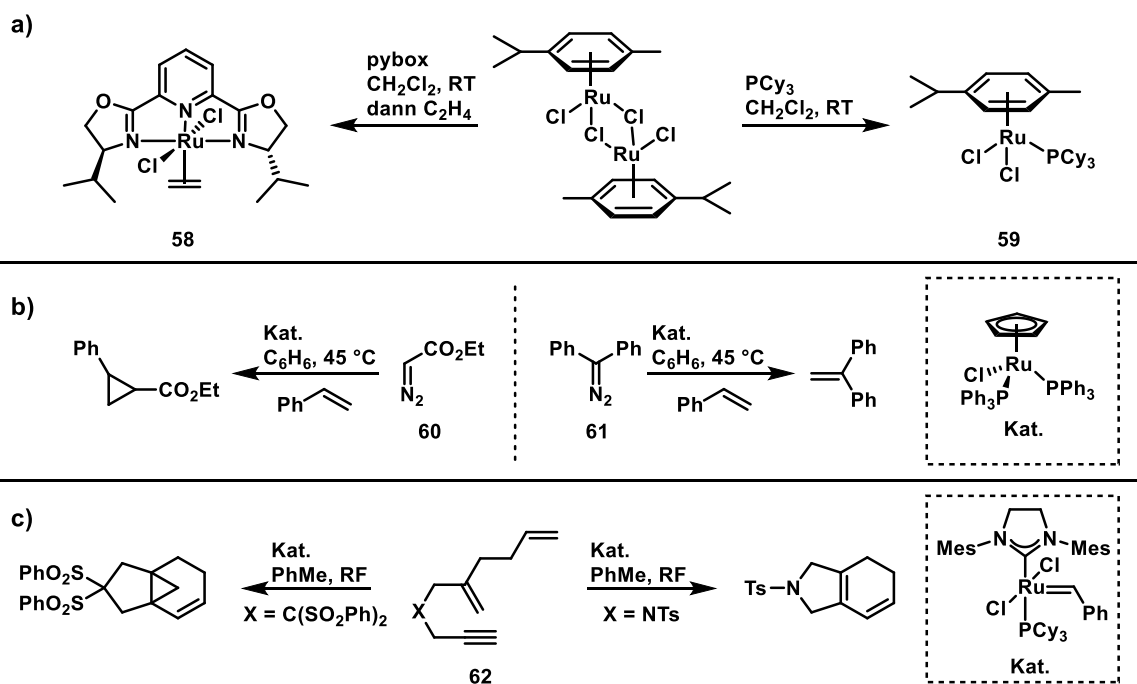


**Abbildung 3:** Carbenkomplexe mit und ohne freier Koordinationsstelle

Allerdings wurde auch beschrieben, dass Fischer-Carbene Metathesereaktionen eingehen<sup>[45, 67]</sup> und nucleophile Carbenkomplexe mit Alkenen zu Cyclopropanen reagieren können.<sup>[68]</sup> In diesen Fällen wird ein inner-Sphären Cyclopropanierungsmechanismus (Schema 15c) angenommen, der sich die ersten Schritte mit dem Metathesecyclus teilt (**45**→**46**→**47**). Durch reduktive Eliminierung vom gemeinsamen Metallacyclobutan-Intermediat (**47**)<sup>[59, 69]</sup> bildet sich so ein Cyclopropan sowie eine ungesättigte Spezies **53**, die Komplex **45** durch Reaktion mit einem Carben-Vorläufer regeneriert (oder zum Abbruch der katalytischen Metathesereaktion führt). Der Ausgang der Reaktionen wird in diesen Fällen vermutlich von der relativen Stabilität der involvierten Carbenkomplexe bestimmt (s. unten).

Diese mechanistische Ambiguität<sup>[70]</sup> führt in unten aufgeführten Systemen mit Rutheniumkomplexen als Katalysator sowohl zu Metathese- als auch Cyclopropanierungsaktivität, abhängig von Ligandensystem, Carbensubstitution und jeweiliger Substratstruktur (Schema 16).





**Schema 16:** Divergente Reaktivität des Katalysators (a), des Carbens (b) und des Substrats (c)

Durch Wahl eines geeigneten Liganden kann der Vorläufer  $[\text{Ru}(\text{cym})\text{Cl}_2]_2$  sowohl in den selektiven Cyclopropanierungskatalysator **58** überführt werden<sup>[71]</sup> als auch Komplex **59** bilden, der nach Aktivierung mit Diazoalkan die ringöffnende Metathese-Polymerisation (ROMP) von Norbornen katalysiert (Schema 16a).<sup>[72]</sup> Dieser Reaktivitätsunterschied kann, wie oben erläutert, durch die Verfügbarkeit freier Koordinationsstellen erklärt werden.

Carben-abhängige divergente Reaktivität wird im Fall von  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$  als Katalysator beobachtet. Während Ethyl-Diazoacetat (**60**) als Carben-Vorläufer Styren in guter Ausbeute cyclopropaniert, wird das analoge Produkt bei Zersetzung von Diphenyldiazomethan (**61**) nicht gebildet (Schema 16b).<sup>[73]</sup> Stattdessen entsteht unter anderem auch 1,1-Diphenylethen als direktes Metatheseprodukt.

Dass auch der bekannte G2-Katalysator<sup>[74]</sup> unter bestimmten Bedingungen Cyclopropanierungsreaktionen eingeht, wurde von Diver *et al.* gezeigt (Schema 16c).<sup>[75]</sup> Hier hängt das resultierende Produkt der Tandem-Ringschussmetathese von der genauen Struktur des Dienin Substrats **62** ab. Aus diesem Beispiel geht auch ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen katalytischer Cyclopropanierung und Metathese hervor: Während eine Cyclopropanierungsreaktion inhärent stöchiometrisch im Bezug auf das Carben verläuft (der Carben-Komplex nach einmaligem Umsatz also stets durch einen geeigneten Carben-Vorläufer regeneriert werden muss) ist eine Metathesereaktion hierdurch nicht limitiert. Mikroskopische Reversibilität gebietet in diesem Fall, dass katalytische Mengen an Carben-Komplex zumindest theoretisch vollständigen Umsatz liefern können. Eine adäquate Katalysator-Regeneration in Systemen, die sowohl Carben- als auch nicht-Carbene Zwischenstufen durchlaufen, ist dementsprechend wichtig (s. Abschnitt 3.7).

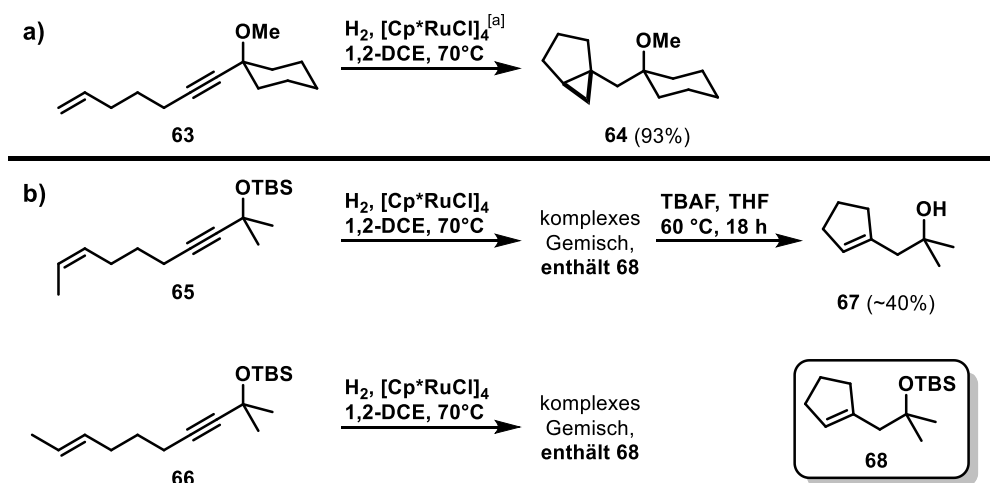
## 2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit stellt die Untersuchung der *geminalen* Hydrierung in Bezug auf ihre Anwendbarkeit in der organischen Synthese dar. Im Speziellen soll die Reaktivität der durch *geminale* Hydrierung gebildeten Ruthenium-Carbenkomplexe analysiert und deren Folgereaktionen untersucht werden. Da die hieraus abgeleiteten hydrierenden Reaktionen neuartige Transformationen darstellen, ist auch die Aufklärung der zugrundeliegenden Reaktionsmechanismen und Beschreibung reaktiver organometallischer Zwischenstufen von Bedeutung.

## 3 Hydrierende Cyclopropanierung und Metathese

### 3.1 Einleitung

Als Vorlage zur weiteren Untersuchung der Reaktivität von intermediären Ruthenium-Carbenkomplexen diente die intramolekulare hydrierende Cyclopropanierung, die in Form weniger Vorversuche kurz vor Beginn dieser Arbeit etabliert wurde (Schema 17a).<sup>[24b]</sup> In dieser Modellreaktion setzte sich das gebildete Carben in intramolekularer Reaktion mit angebindenem terminalen Olefin zum bicyclischen Produkt **64** um.<sup>1</sup> Das Abfangen des durch *geminale* Hydrierung gebildeten reaktiven Intermediats demonstriert, dass diese Art von zweistufiger Reaktion realisierbar ist. Bemerkenswert ist zusätzlich die hohe Selektivität sowohl der Carben-Bildung, als auch der Reaktion des Carbens mit dem Alken, aus der die hohe isolierte Ausbeute des bicyclischen Cyclopropan resultiert und so den präparativen Nutzen dieser Transformation darlegt.



**Schema 17:** Prototypische hydrierende Cyclopropanierung (a) und Identifizierung des Metatheseprodukts **68** bei Einsatz der methylsubstituierten olefinischen Substrate **65** und **66** (b); Reagenzien und Bedingungen: [a] H<sub>2</sub> (1 atm, Ballon), 2 mol% [Cp\*RuCl]<sub>4</sub>, 1,2-DCE (0.1 M), 3 h

Als Auftakt zur detaillierten Untersuchung dieser hydrierenden Cyclopropanierung wurde versucht, die dargestellte Reaktion auf höher substituierte olefinische Carbenakzeptoren zu übertragen. Zum einen würde auf diese Weise Zugang zu hochsubstituierten Cyclopropanen erhalten und zum anderen die Stereospezifität des Cyclopropanierungsschritts evaluiert werden. Hierzu wurden die isomeren Substrate **65** und **66**<sup>2</sup> unter identischen Bedingungen mit H<sub>2</sub> und katalytischen Mengen [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> umgesetzt (Schema 17b). Wider Erwarten lieferten diese Reaktionen jedoch komplexe Produktgemische zunächst unbekannter Zusammensetzung, die aufgrund der Kopolarität ihrer Konstituenten chromatographisch nicht aufgeschlossen werden konnten. Erst nach Desilylierung und

<sup>1</sup> Die Planung und Umsetzung dieses Experiments erfolgte durch Dr. A. Guthertz

<sup>2</sup> Zur strukturellen Aufklärung unbekannter Reaktionsprodukte sind Verbindungen mit propargylichen TBS-ethern vorzuziehen, da von diesen mittels GC-(EI)MS zuverlässig das Molekulargewicht bestimmt werden kann (selektive Fragmentierung zu [M-tBu]<sup>+</sup>). Demgegenüber bilden die entsprechenden Methylether nur das unspezifische Ionisationsprodukt aus  $\alpha$ -Spaltung.

anschließender chromatographischer Reinigungen konnte Cycloalken **67** als Hauptbestandteil (~40%) des Gemisches identifiziert werden. Reinspektion der analytischen Daten bestätigte das Vorhandensein von Cycloalken **68** in den Produktgemischen<sup>3</sup> ausgehend von beiden Substraten **65** und **66**. Versuche, die Selektivität dieser Reaktionen durch Zusatz von Additiven oder modifizierte Reaktionsbedingungen zu verbessern, waren nicht erfolgreich. Beispielsweise wurde durch Zugabe von Benzochinonen (zur Unterdrückung potentiell störender Ruthenium-Hydrid-Spezies<sup>[76]</sup>) oder Triphenylphosphin der Umsatz des Substrats **65** vollständig unterbunden. Auch der Einsatz von H<sub>2</sub>/Ethylen Gasgemischen<sup>[77]</sup> erbrachte keinen Vorteil im Bezug auf die Menge des gebildeten Cycloalkens **68**.

Produkt **68** ist insofern bemerkenswert, als dass dieses durch metathetischen Austausch des Ruthenium-Carbens mit angeheftetem, internen Olefin entstanden sein muss (ringschließende Carbenmetathese). Im Gegensatz zu den in Schema 16 dargestellten Reaktionen ist die divergente Reaktivität des intermediären Ruthenium-Carbens anscheinend ausschließlich auf den olefinischen Substitutionsgrad der Substrate **63** und **65/66** zurückzuführen (der Einfluss des propargylischen Ethers ist diesbezüglich ohne Konsequenz, s. unten).

### 3.2 Olefin-abhängige Reaktivität

Um den mechanistischen Ursprung dieser ungleichen Reaktivität besser zu verstehen und die hydrierende Metathese zu optimieren, wurde eine Reihe unterschiedlich substituierter Substrate dargestellt<sup>4</sup> und den etablierten Reaktionsbedingungen unterworfen (Schema 18). Wie im beschriebenen Fall des terminalen Olefins **63** führt hiernach 2,2-disubstituiertes Substrat **69** in guter Ausbeute zu Methylcyclopropan **70**. Demgegenüber ist eine zunehmend höhere Substitution des Alkenterminus (**74, 75** (Methyl-) → **76** (Ethyl-) → **73** (Isopropyl) → **71** (Dimethyl)) mit einer fortlaufend höheren Ausbeute an Metatheseprodukt **72** verbunden. Wie im initial untersuchten System (Schema 17) werden bei Umsatz von Methyl-Olefinen **74** und **75** vor allem Produkte aus konkurrierender Cyclopropanierung, Enyn-Cycloisomerisierung und *trans*-Hydrierung (mit oder ohne Isomerisierung des entstandenen Alkens) als Nebenkomponenten gebildet. Während diese Reaktionspfade in geringerem Maße auch Substrat **76** offen stehen, verläuft der hydrierende Ringschluss der Olefine **71** und **73** mit hoher Selektivität und führt zu hohen Ausbeuten des Cycloalkens **72**. Einen Sonderfall stellt das sterisch überfrachtete, tetrasubstituierte Alken **77** dar, das fast ausschließlich zum entsprechenden *trans*-Hydrierungsprodukt abreagiert. Wie weiter unten beschrieben (s. Schema 39), ist dies vermutlich auf die sterisch bedingte Unfähigkeit zur Bildung eines produktiven Carben-Alken-Komplexes zurückzuführen, was nachfolgend zur kinetisch begünstigten Isomerisierung des initial gebildeten Ruthenium-Carbenkomplexes führt. Erst der Einsatz eines auf Carben-Stabilität optimierten Katalysators (s. Abschnitt 3.14) ermöglicht die Bildung des Metatheseprodukts **78** in geringer Ausbeute.

<sup>3</sup> Im Verlauf des Untersuchungen wurden weitere Nebenprodukte als Cyclopropane, *E*- und *Z*-Alkene und Überreduktions- und Cycloisomerisationsprodukte identifiziert (s. unten).

<sup>4</sup> Die olefinischen Teilstrukturen der aliphatischen Alkene wurden in der Regel durch Claisen-Umlagerung dargestellt und die der funktionalisierten Alkene durch Umsetzung des entsprechenden Aldehyds mit verschiedenen Wittig-Reagenzien (s. Experimenteller Teil)

In Anbetracht dieser unerwarteten Ergebnisse wurde im Weiteren auch der Einfluss der elektronischen Natur des Alkens auf den Verlauf der Reaktion untersucht (Schema 18). Diese Analyse zeigte, dass Substrate mit terminal angebrachten elektronenziehenden Gruppen zur Bildung der entsprechenden Cyclopropane tendieren. *E*- und *Z*-Enoate **79** und **81** wurden unter Standardbedingungen stereospezifisch zu den *trans*- und *cis*-Cyclopropanderivaten **80** und **82** umgesetzt. Auch die Bildung der analogen Produkte ausgehend von Enon **83** und Aldehyd **85** gelang in moderater bis guter Ausbeute. Einzig der Umsatz des entsprechenden Nitrils **87** gelang nicht vollständig<sup>5</sup> und führte zusätzlich in hohem Maße zur Bildung des Enyn-Cycloisomerisationsprodukts (31%, NMR).

Im Gegensatz hierzu wurde bei der Umsetzung der Substrate **89** – **94** Metatheseprodukt **72** (bzw. **95**) als ausschließliches oder zumindest überwiegendes Produkt erhalten. Interessant ist vor allem die sehr stark unterschiedliche Natur der angehefteten Alkene, die mit dem intermediären Ruthenium-Carben eine Metathesereaktion eingehen. Sowohl die sehr elektronenreichen Olefine des Enolethers **89** und Allylsilans **91**, das Difluoralken **90**, wie auch die elektronenarmen Alkene in Enoat **92**, Alkenylchlorid **93** und Enon **94** reagieren in (hoch-) selektiven Metathesereaktionen zu entsprechenden Cycloalkenen **72** und **95**. Während allerdings alle bisher diskutierten Reaktionen vollständig katalytisch in Bezug auf den eingesetzten Ruthenium-Komplex verliefen, mussten zur metathetischen Umsetzung der Substrate **89**, **90** und **93** stöchiometrische Mengen an [Cp\**Ru*Cl]<sub>4</sub> eingesetzt werden. Dies ist wahrscheinlich auf die Instabilität des gebildeten Sekundärcarbens<sup>6</sup> nach erfolgter Cycloreversion zurückzuführen, die die Rückführung zur katalytisch aktiven Spezies nicht ermöglicht (s. Schema 33).

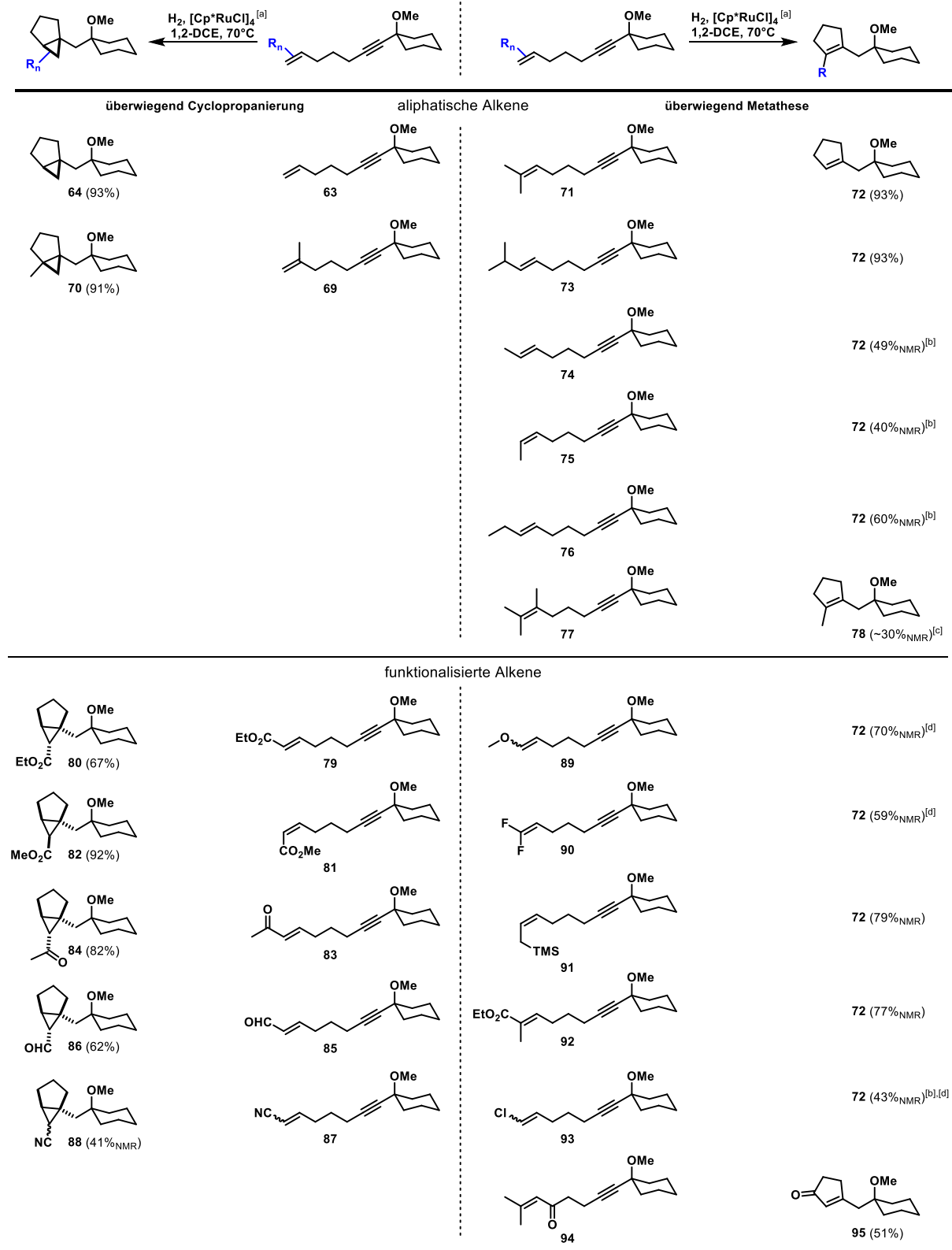
Durch diese strukturierte Evaluation der substituitionsabhängigen Reaktivität wurde sowohl ein Zugang zu funktionalisierten Cyclopropanen erhalten, als auch die Selektivität der hydrierenden Metathese erhöht. Zusätzlich bietet die gezeigte Untersuchung eine solide Grundlage für die mechanistische Diskussion über den Ursprung der olefinabhängigen, divergenten Reaktivität (s. Abschnitt 3.9). Die Prenyl-Gruppe in Substrat **71** vereinigt hiernach die beste erreichbare Ausbeute in der Metathesereaktion mit einem akzeptablen synthetischen Aufwand zur Darstellung des entsprechenden Metathesevorläufers. Interessanterweise wurde passend hierzu die Prenyl-Gruppe in der Ringschlussmetathese durch Grubbs-Katalysatoren letztlich als äußerst kompetentes Strukturmotiv identifiziert.<sup>[78]</sup>

---

<sup>5</sup> Vermutlich aufgrund teilweiser Inaktivierung des Katalysators durch Koordination des starken Nitril-Liganden. So wird zum Beispiel die Reaktivität der beschriebenen Reaktionen in Acetonitril als Lösungsmittel vollständig unterbunden (s. Tabelle 1).

<sup>6</sup> Die Instabilität heterosubstituierter Carbenen im Grubbs-System ist dokumentiert.<sup>[115]</sup>

## Hydrierende Cyclopropanierung und Metathese

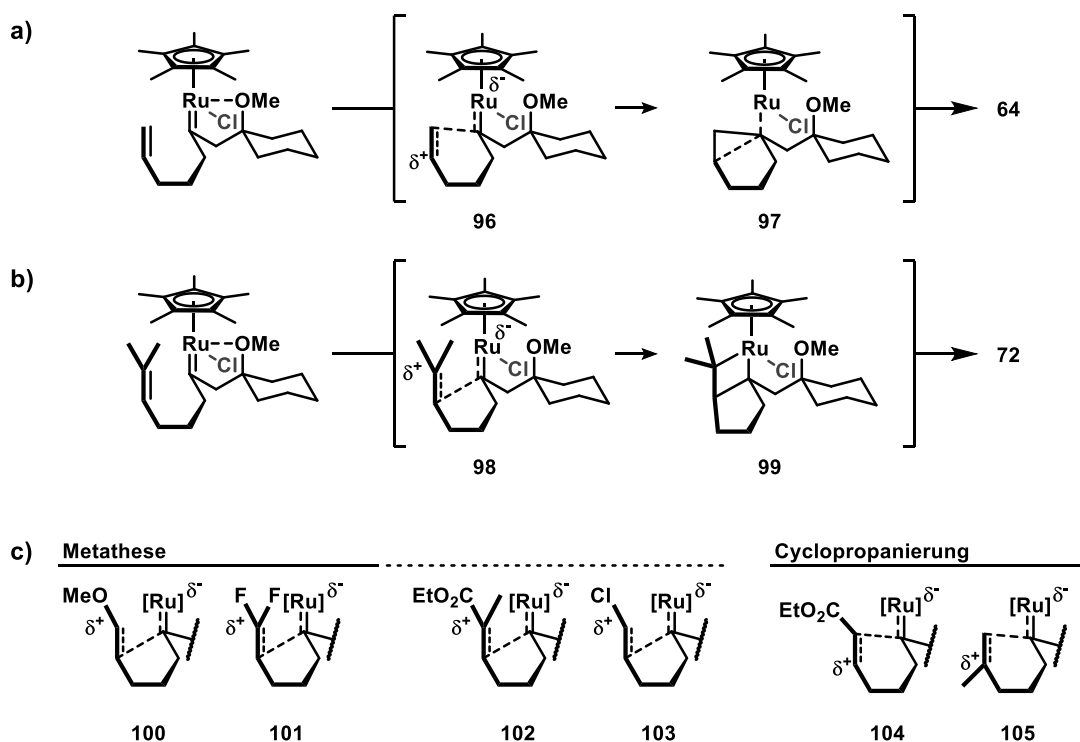


**Scheme 18:** Einfluss der olefinischen Substitution auf das Resultat der Reaktion; [a] H<sub>2</sub> (1 atm, Ballon), 2 mol% [Cp\*RuCl]<sub>4</sub>, 1,2-DCE (0.1 M), 3 h; [b] komplexes Gemisch; [c] mit 10 mol% [Cp<sup>F</sup>(NCMe)<sub>3</sub>][PF<sub>6</sub>] + 11 mol% TBACl, 8 h; [d] mit 25 mol% [Cp\*RuCl]<sub>4</sub>

## 3.3 Erstes Selektivitätsmodell

### 3.3.1 Olefin-Polarisations-Hypothese

Als ersten Erklärungsversuch für das verblüffend ambivalente Verhalten der intermediären Ruthenium-Carbenkomplexe in Bezug auf deren Reaktivität mit Olefinen wurde ein Modell auf Grundlage der Alkenpolarisation postuliert (Schema 19). Hiernach wird das elektrophile Zentrum des Fischer-Carbenkomplexes<sup>[79]</sup> unter zumindest partieller Ladungsseparation durch das angeheftete Alken nucleophil angegriffen (siehe auch Schema 15b). Diese Annahme wird durch diverse Publikationen gestützt, nach denen der Angriff von adäquat substituierten Olefinen auf elektrophile Carbene reaktive Intermediate mit signifikant carbokationischem Charakter erzeugen kann.<sup>[60, 80]</sup> Je nach Polarisation des Olefins erfolgt dieser Angriff durch den terminalen (**96**) oder internen (**98**) Kohlenstoff (analog der Regel von Markownikow), was im Falle der Spezies **96** einen raschen, ladungsausgleichenden Ringschluss (*via* **97**) in der äußeren Sphäre des Metallkomplexes zur Folge hat (Cyclopropanierung; Schema 19a). Demgegenüber ist die partielle Ladungstrennung in Spezies **98** geometrisch dazu prädisponiert zum Ruthenacyclobutan **99** zu kollabieren, das in beschriebener Weise<sup>[58b]</sup> durch Cycloreversion zum Metatheseprodukt **72** führen sollte (Schema 19b). An dieser Stelle sei auf die Ähnlichkeit zur kürzlich erstmals beschriebenen Carbonyl-Olefin-Metathese hingewiesen, die nach diesem Mechanismus ein übergangsmetallfreies Analogon dieser Reaktion darstellt.<sup>[81]</sup> Auf Grundlage dieses Modells konnte die korrekte Vorhersage für die zur Kontrolle entwickelten Substrate **100**, **101** und **104** getroffen werden (Schema 19c). Als spektroskopisch zugänglicher Parameter zur Identifizierung der nucleophileren olefinischen Position diene hierbei der Vergleich beider alkenylischer <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen<sup>[82]</sup> (die Zulässigkeit dieser Abschätzung ist gut dokumentiert<sup>[83]</sup>). Während Enolether **89** und Difluorolefin **90** eine ausgeprägte Nucleophilie an der internen Position besaßen und dementsprechend zu Cycloalken **72** reagieren sollten, wird im Falle der Verbindungen **79** und **69** aufgrund der umgekehrten Polarisation die Bildung der entsprechenden Cyclopropane **80** und **70** prognostiziert. Nicht schlüssig erklärt werden konnten jedoch Resultate nach denen Spezies **102** und **103** eine Metathesereaktion eingehen. In diesen Fällen sagte die Interpretation der <sup>13</sup>C-Verschiebungen ein gegensätzliches Ergebnis (Cyclopropanierung) voraus, was dieses vorläufige Modell entkräftet. Reinspektion der Literatur in Kombination mit computergestützten Berechnungen zum Reaktionsmechanismus lieferte letztendlich eine konsistente Theorie über den Ursprung der divergenten Reaktivität (s. Abschnitt 3.9).



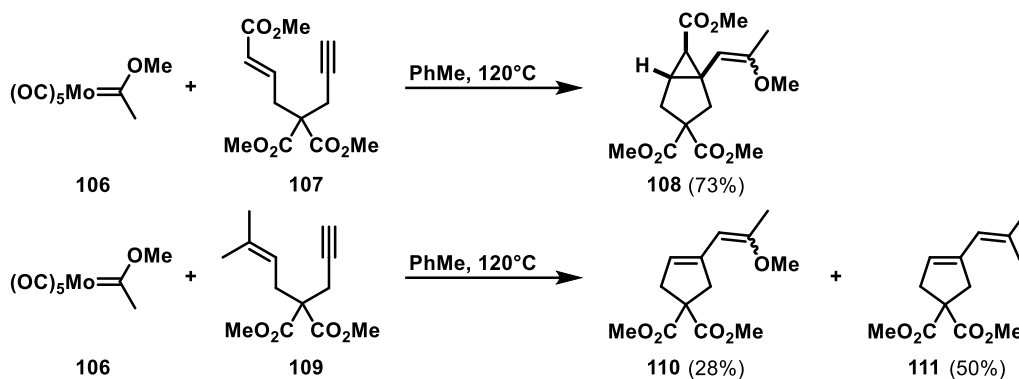
**Schema 19:** Erster Vorschlag zur Erklärung der olefinabhängigen divergenten Reaktivität durch Markownikow-Regel (a, b); Versagen der Erklärung bei funktionalisierten Alkenen **92** und **93** (c)

### 3.3.2 Literaturbeschriebene Systeme

Die beobachtete, akzeptorabhängige Reaktivität wurde aufgrund gegensätzlich laufender Literaturbeispiele zunächst nicht erwartet, da in eng verwandten Ruthenium-katalysierten Reaktionen hauptsächlich die Cyclopropanierung von diversen Alkenen beschrieben wurde.<sup>[67i, 84]</sup> Beispiele für einen vergleichbaren, olefinabhängigen Wechsel des Reaktionsverlaufs sind vor allem in stöchiometrischen Reaktionen von vorgebildeten Fischer-Carbenen zu finden.

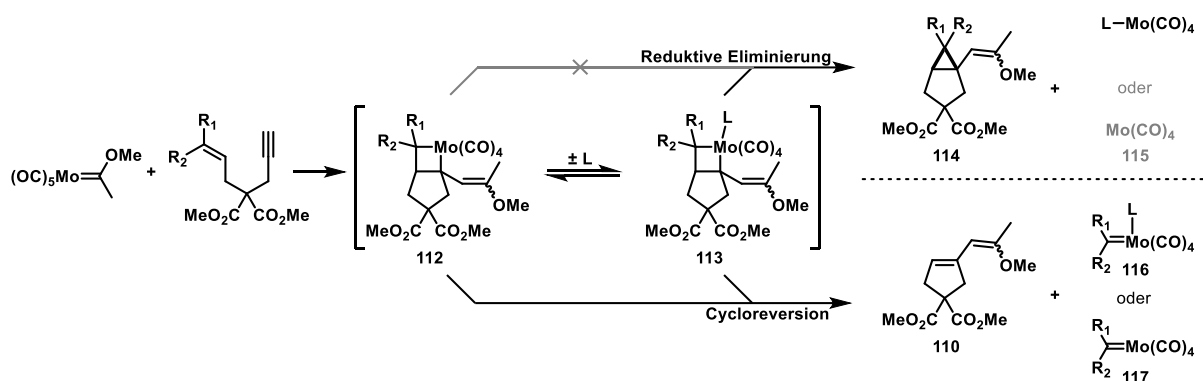
Nach der erstmaligen Beschreibung durch Fischer *et al.*<sup>[45, 67b]</sup>, dass auch elektrophile Carbenkomplexe unter gewissen Bedingungen mit Alkenen zu den entsprechenden Metatheseprodukten reagieren können, sind als erste strukturierte Beiträge auf diesem Gebiet die Arbeiten von Casey *et al.*<sup>[67c, 67d, 85]</sup> und Hoyer *et al.*<sup>[67e, 86]</sup> anzuführen. Beispielsweise wurde von letzterem beobachtet, dass der Molybdän-basierte Fischer-Carbenkomplex **106** durch Reaktion mit Enin **107** zum bicyclischen Cyclopropan **108** reagiert, während das analoge Substrat mit trisubstituierter Doppelbindung **109** ein Gemisch aus Primär- (**110**) und Sekundärmetatheseprodukten (**111**) liefert (Schema 20).





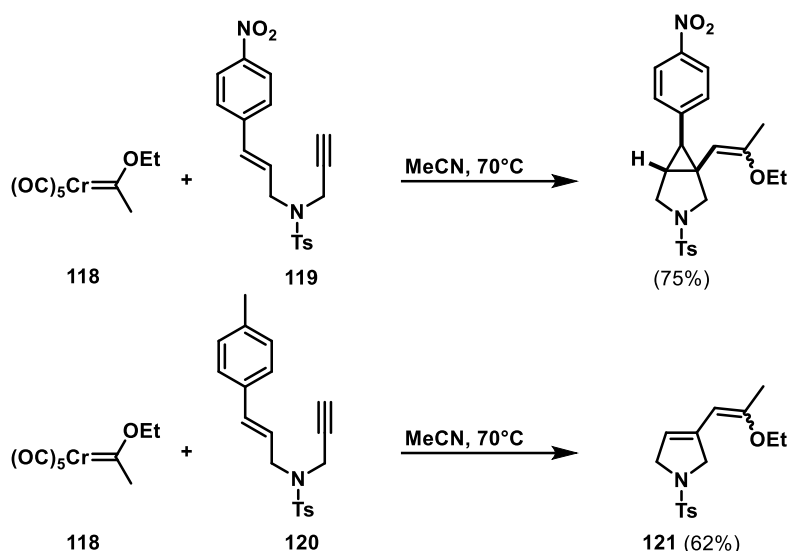
**Schema 20:** Divergentes Reaktionsverhalten in der stöchiometrischen Umsetzung von Molybdän-Komplex **106** mit Eninen **107** und **109** nach Hoye *et al.*

Dieses Ergebnis wurde über das differentielle Verhalten der beiden in Betracht zu ziehenden Metallacyclobutane **112** und **113** erklärt (Schema 21).<sup>[67e]</sup> Während eine Cycloreversion zum Metatheseprodukt **110** aus beiden Komplexen grundsätzlich möglich ist, wird die reduktive Eliminierung aus dem hexakoordinierten Komplex **112** benachteiligt, da als metallisches Fragment der stark ungesättigte Komplex **115** entstehen würde. Bei geringer sterischer Abschirmung des Molybdacyclus kann durch Assoziation eines Liganden der reaktive Komplex **113** entstehen und so Cyclopropan **114** gebildet werden. Hochsubstituierte Molybdacyclobutane **112** ( $R_1 = R_2 = \text{Me}$ ) assoziieren aus sterischen Gründen keinen weiteren Liganden, was die Bildung von Cyclopropanen unterdrückt und als alternativen Reaktionspfad nur die Cycloreversion offen lässt. Elektronisch kann dieses Verhalten durch Substitution mit einer elektronenziehenden Gruppe ( $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) allerdings umgekehrt werden, sodass es zur Cyclopropanierung kommt, durch die die Bildung eines destabilisierten Sekundärcarbens (**116** oder **117**) umgangen wird.



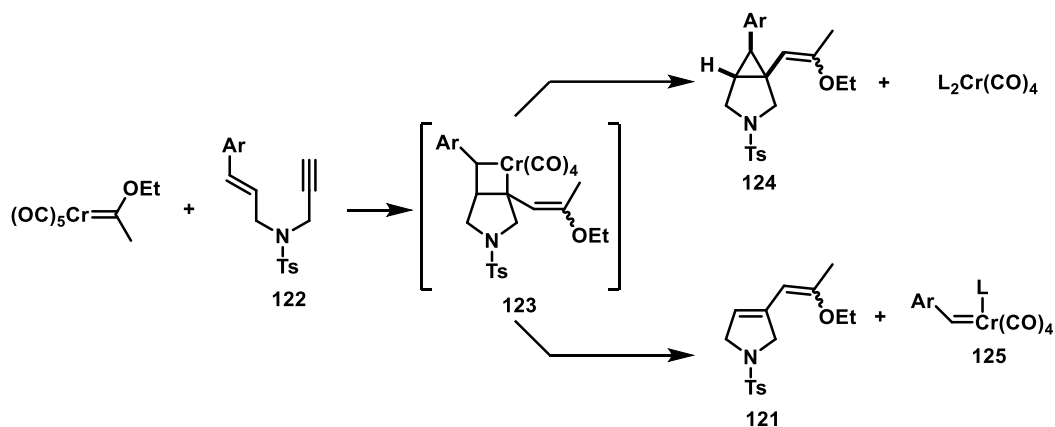
**Schema 21:** Vorgeschlagene Erklärung zur differierenden Reaktivität der intermediären Molybdacyclobutane **112** und **113**

In weiteren stöchiometrischen Experimenten konnten Mori *et al.* zeigen, dass die Tendenz zur Cyclopropanierung bzw. Metathese von den elektronischen Eigenschaften substituierter Styrene abhängt (Schema 22).<sup>[67f]</sup> So geht der Fischer-Carbenkomplex **118** mit Nitrostyren **119** nach initialer Carben-Alkin-Metathese eine intramolekulare Cyclopropanierungsreaktion ein, während das analoge Intermediat aus **118** und **120** als Folge einer ringschließenden Metathese das Cycloalken **121** bildet.



**Schema 22:** Divergentes Reaktionsverhalten in der stöchiometrischen Umsetzung von Chrom-Carbenkomplex **118** mit Eninen **119** und **120** nach Mori *et al.*

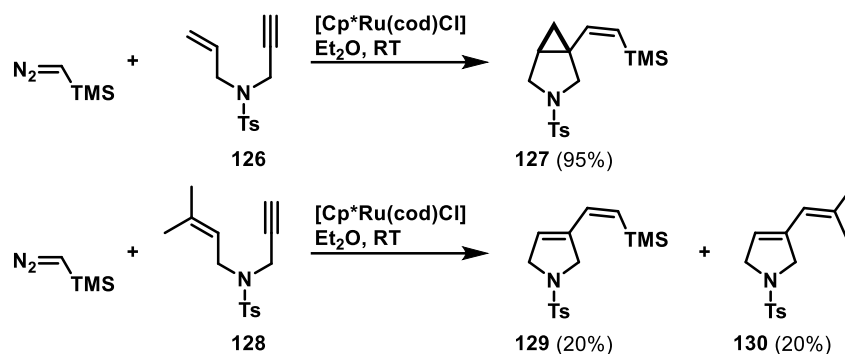
Dieses Verhalten wurde mit der divergenten Reaktivität des gemeinsamen Chromacyclobutan-Intermediats **123** (Schema 23) erklärt. Im Falle elektronenarmer Arene **122** (Ar = *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ist die Bildung des elektronisch destabilisierten Sekundärcarbens **125** nicht bevorzugt und es kommt zur reduktiven Eliminierung unter Bildung des entsprechenden Cyclopropanderivats **124** als Ausweichreaktion. Wird das Sekundärcarben hingegen elektronisch durch einen elektronenreichen Substituenten stabilisiert (Ar = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), ist dieser Reaktionspfad bevorzugt und es kommt zur Cycloreversion mit Bildung des Metatheseprodukts **121**.



**Schema 23:** Vorgeschlagene Erklärung zur differierenden Reaktivität des intermediären Chromacyclobutans **123**

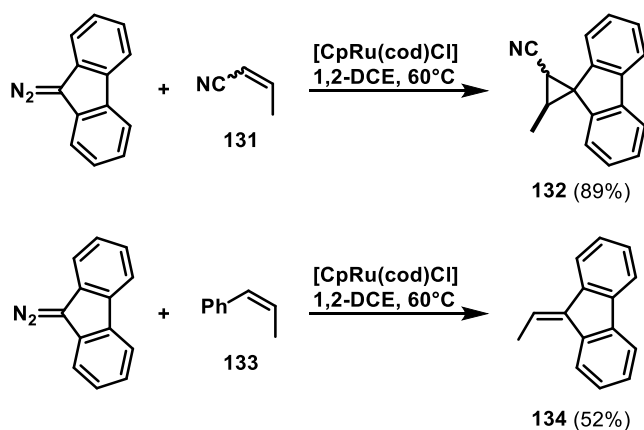
Gegensätzliche Cyclopropanierungs- und Metathesereaktivität von stöchiometrisch eingesetzten Carbenkomplexen wurde auch von Barluenga *et al.* in der Synthese polycyclischer Aromaten beobachtet.<sup>[67h]</sup> Vergleichbare katalytische Systeme wurden deutlich seltener beschrieben und zeichnen sich in der Regel durch geringere Selektivitäten und die Bildung komplexer Produktgemische aus. Als singuläres Beispiel in ihren Untersuchungen beobachteten Dixneuf *et al.* die unerwartete Bildung der beiden Metatheseprodukte **129** und **130** bei der katalytischen Zersetzung von Silyldiazomethan an einem Rutheniumkatalysator in Gegenwart des Enins **128** (Schema 24).<sup>[67i]</sup> Analoge terminale Substrate (bsp. **126**) reagierten dagegen meist hochselektiv zum jeweiligen

Cyclopropan (hier **127**). Als Erklärungsversuch wurde auf die obigen Studien von Mori *et al.*<sup>[67f]</sup> verwiesen und der Reaktionsmechanismus computergestützt mittels Dichtefunktionaltheorie untersucht. Hierbei wurde vor allem auf den orbitalgeometrischen Unterschied zwischen tetraedrischen [Cp\*Ru]-Pianostuhl Komplexen und quadratisch pyramidalen Phosphin-Ruthenium-Komplexen (Grubbs-Katalysator) eingegangen, nach dem erstere eigentlich keine Metathesereaktionen katalysieren sollten.<sup>7</sup> Trotz dieser scheinbaren Widersprüchlichkeit zur hier vorliegenden Arbeit, ist die bemerkenswerte Ähnlichkeit der in Schema 24 dargestellten Experimente mit den Resultaten aus Schema 18 zu betonen, nach denen das Prenyl-Motiv in besonderer Weise den metathetischen Carben-Austausch befördert.



**Schema 24:** Olefinabhängige Produktbildung in der katalytischen Umsetzung von N<sub>2</sub>CHTMS mit **126** und **128** nach Dixneuf *et al.*

Als jüngste Arbeit zur systematischen Untersuchung der [CpRu]-katalysierten Reaktionen von Diazoverbindungen mit verschiedenartigen Olefinen ist die Studie von Del Zotto *et al.* anzuführen (Schema 25).<sup>[67j]</sup> Durch Reaktion von *in situ* generierten Fluorenylcarben-Rutheniumkomplexen mit Crotononitril **131** wird substituiertes Cyclopropan **132** erhalten, während die Reaktion mit Methylstyrol **133** Olefin **134** liefert. Die selektive Übertragung des Ethylidenrests aus Olefin **133** suggeriert, dass auch in diesem Fall die Stabilität des simultan gebildeten sekundären Benzyliden-Rutheniumkomplexes ausschlaggebend für die Metathesereaktivität sein könnte.



**Schema 25:** Intermolekulare Cyclopropanierung von **131** und Metathesereaktion mit **133** nach Del Zotto *et al.*

<sup>7</sup> Allerdings handelt es sich bei den untersuchten Ruthenium Carben Komplexen um  $\eta^3$ -Vinylcarbene (generiert durch Carben-Alken-Metathese), die sich in ihrer Reaktivität stark von aliphatischen  $\eta^1$ -Carbenen unterscheiden.

Weitere Berichte über das ambivalente Verhalten katalytisch generierter Rutheniumcarbene betreffen Kettenabbruchreaktionen in ROMP Prozessen<sup>[61, 70]</sup> oder wurden als konkurrierende Reaktivität in unselektiven Systemen beobachtet.<sup>[73, 87]</sup>

### 3.4 Einfluss der Reaktionsparameter

Um die Sensitivität der neuartigen Metathesereaktion beurteilen zu können und die minimalen Voraussetzungen zu ermitteln, wurde im nächsten Schritt der Einfluss verschiedener Reaktionsparameter auf die hydrierende Metathese untersucht (Tabelle 1). Umsetzung von Enin **135** mit katalytischen Mengen  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  unter Wasserstoff (Normaldruck, Ballon) führte auch nach ausgedehnter Reaktionszeit bei Raumtemperatur nur zur Bildung geringer Mengen an gewünschtem Cycloalken **136** (#1). Tatsächlich liegt bei dieser Temperatur die Menge an Produkt im Bereich der Katalysatorbeladung, was auf einen umsatzlimitierenden Schritt während der Regeneration der katalytisch aktiven Spezies hindeutet (s. Abschnitt 3.7). Bei erhöhten Temperaturen (70 °C) liegt die Reaktionszeit für vollständigen Umsatz bei drei Stunden (#2-4). Als Präkatalysator kann bei ähnlichem Resultat ebenfalls  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}]$  (#5) oder die Kombination aus kationischem Rutheniumkomplex  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{NCMe})_3][\text{PF}_6]$  und Tetra-*n*-butylammonium Chlorid (TBACl) (#7) eingesetzt werden, wonach in beiden Fällen vermutlich die katalytisch aktive Spezies  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$  *in situ* gebildet wird.<sup>[79]</sup> Auch der elektronenärmere Cp-Ligand eignet sich für die Reaktion, sofern der Katalysator durch die in Eintrag #10 dargestellte Methode erzeugt wird.<sup>[88]</sup> Der noch elektronenärmere Katalysator  $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RuCl}]$  hat eine deutlich verlangsamte Reaktion zur Folge, unterdrückt jedoch die Bildung der gezeigten Nebenprodukte deutlich (#11-12).<sup>[79]</sup> Eine Veränderung des monodentaten, anionischen Liganden wirkt sich insgesamt negativ auf die Produktverteilung (#13, 15) oder die allgemeine Reaktivität aus (#14, 16). Pianostuhl-Komplexe auf Basis von Iridium oder Rhodium sind unter den gegebenen Reaktionsbedingungen katalytisch inaktiv (#17-18) oder bewirken die undefinierte Zersetzung des Startmaterials (#19-20). Stärker koordinierende Lösungsmittel als Dichlorethan retardieren die Reaktion beträchtlich (#21-23) bzw. unterdrücken diese vollständig (MeCN, #24). Unerklärter Weise führt der Einsatz von carbonylischen Lösungsmitteln (Butanon / EtOAc) vermehrt zum *cis*-Hydrierungsprodukt als Nebenkomponente (#21-22).

**Tabelle 1:** Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die hydrierende Metathese von **135**; [a] 0.1 mmol SM in Lm. (0.1 M), H<sub>2</sub> (1 atm. Ballon), 8 mol% [Ru]. Die Quantifizierung der Produkte erfolgte durch Kombination aus GCMS und <sup>1</sup>H-NMR unter Einsatz von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard (s. experimenteller Teil)

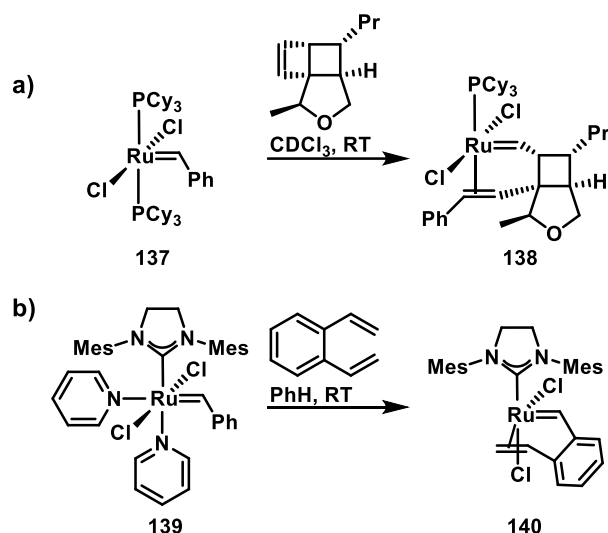
#	Katalysator	Additiv	Lösungsmittel	Temp.	Zeit	135 [%]	136 [%]	TH [%]	CH [%]	OR [%]
1	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		DCE	rt	10 h	89	5	0	0	1
2	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		DCE	70 °C	5 min	93	6	0	0	0
3	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		DCE	70 °C	30 min	66	31	2	0	1
4	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		DCE	70 °C	3 h	4	85	5	0	3
5	[Cp*Ru(cod)Cl]		DCE	70 °C	3 h	5	85	5	0	0
6	[Cp*Ru(MeCN) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ]		DCE	70 °C	3 h	0	30	13	0	15
7	[Cp*Ru(MeCN) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ]	TBACl	DCE	70 °C	3 h	6	75	12	0	3
8	[CpRu(cod)Cl]		DCE	70 °C	3 h	93	5	0	0	0
9	[CpRu(MeCN) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ]		DCE	70 °C	3 h	34	17	0	0	0
10	[CpRu(MeCN) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ]	TBACl	DCE	70 °C	3 h	5	77	5	0	0
11	[Cp <sup>F</sup> Ru(MeCN) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ]		DCE	70 °C	3 h	20	66	0	0	0
12	[Cp <sup>F</sup> Ru(MeCN) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ]	TBACl	DCE	70 °C	3 h	28	62	1	0	0
13	[Cp*Ru] <sub>4</sub>		DCE	70 °C	3 h	37	33	7	0	22
14	[Cp*Ru(OMe) <sub>2</sub> ]		DCE	70 °C	3 h	21	71	3	5	0
15	[Cp*Ru(CO)(MeCN) <sub>2</sub> ][PF <sub>6</sub> ]		DCE	70 °C	3 h	60	9	29	0	0
16	[Cp*Ru(CN)(cod)]		DCE	70 °C	3 h	100	0	0	0	0
17	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>		DCE	70 °C	3 h	88	0	0	0	0
18	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>		DCE	70 °C	3 h	98	0	0	0	0
19	[Cp*Rh(MeCN) <sub>3</sub> ][SbF <sub>6</sub> ] <sub>2</sub>		DCE	70 °C	3 h	0	0	0	0	0
20	[Cp*Rh(MeCN) <sub>3</sub> ][SbF <sub>6</sub> ] <sub>2</sub>	TBACl	DCE	70 °C	3 h	0	0	0	0	0
21	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		Butanon	70 °C	3 h	31	57	3	9	0
22	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		EtOAc	70 °C	3 h	63	30	1	6	0
23	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		THP	70 °C	3 h	64	35	1	0	0
24	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		MeCN	70 °C	3 h	100	0	0	0	0
25	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		DCE/THP 1:1	70 °C	3 h	28	68	3	0	0

### 3.5 Das Carben-Alken-Komplex Modellintermediat

Als Auftakt zur mechanistischen Untersuchung der hydrierenden Metathesereaktion wurde zunächst versucht, ein detailliertes Bild von der Interaktion des intermediären Ruthenium-Carbens mit dem angebotenen Alken zu erhalten. Der experimentelle Nachweis eines Carben-Alken-Komplexes würde den in Schema 19 anfänglich postulierten Reaktionsmechanismus valsifizieren, da in diesem eine solche Zwischenstufe nicht durchlaufen wird.

#### 3.5.1 Literaturbekannte Strategien

Das Abfangen metastabiler Intermediate wurde für Reaktionen mit Grubbs-Katalysatoren durch die geeignete Wahl der organischen Substrate beschrieben (Schema 26). Durch metathetische Ringöffnung eines stark gespannten Cyclobutens durch den Grubbs-Katalysator erster Generation (**137**) gelang die Isolation und kristallographische Charakterisierung des Carben-Olefin-Pseudointermediats **138** durch Snapper *et al.* (Schema 26a).<sup>[89]</sup> In ähnlicher Weise stellten Grubbs *et al.* den seitengebundenen Carben-Alken-Komplex **140** durch Metathese des Katalysators **139** mit *ortho*-Vinylstyren dar.<sup>[90]</sup> In beiden Fällen wird die Weiterreaktion dieser Intermediate durch die enge Koordination des Olefinliganden unterbunden, da der metathetische Ringschluss zu thermodynamisch ungünstigen Cyclobutenen führen würde. Die Darstellung eines vergleichbaren Rutheniumkomplexes ohne ein solches, stabilisierendes Strukturmerkmal gelang Piers *et al.* bei tiefen Temperaturen.<sup>[91]</sup>



**Schema 26:** Literaturbekannte Strategie zur Beobachtung von Carben-Alken-Komplexen a) durch Ringöffnung eines Cyclobutens; b) durch Metathese mit einem 1,5-Dien

### 3.5.2 Charakterisierung

Basierend auf diesen Einsichten wurde das prototypische Substrat **71** der hydrierenden Metathese auf eine Weise modifiziert, die die Weiterreaktion des etwaigen Carben-Alken-Komplexes **141** zum Cycloalken **72** verhindern sollte (Schema 27a). Durch Verkürzung der Kettenlänge zwischen Alkin und Olefin in Substrat **142** würde erwartungsgemäß nach *geminaler* Hydrierung der metastabile Carben-Alken-Rutheniumkomplex **143** gebildet werden, der aufgrund von Ringspannung nicht zum Cyclobuten **144** abreagieren und dadurch eine direkte Beobachtung ermöglichen sollte.

Erfreulicherweise bewahrheitete sich diese Annahme, sodass durch stöchiometrischen Umsatz des Substrats **142** mit  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  unter Wasserstoffatmosphäre bei 0 °C der sensitive 18-Elektronen-Komplex **143** selektiv erhalten wurde (Schema 27b). Nach Kristallisation aus gesättigter Etherlösung konnte die Struktur des Carben-Alken-Komplexes kristallographisch ermittelt werden, durch welche die Koordination des trisubstituierten Olefins zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte (Schema 27c). Die Koordination des Alkens an das Lewis-azide Rutheniumzentrum führt zu einer deutlichen Rückbindung in das  $\pi^*$ -Orbital des Olefins, was sich in einer verlängerten C11-C12 Bindung und leicht pyramidalisierten Kohlenstoffzentren manifestiert. Hierbei steht die koordinierte C11-C12 Doppelbindung beinahe orthogonal zur Ruthenium-Carben Einheit, was womöglich einen Teil der Stabilität des Komplexes begründet: In dieser Konfiguration ist die Cycloaddition unter Bildung eines reaktiven Ruthenacyclobutan-Komplexes aus geometrischer Sicht unmöglich, da die erforderliche Interaktion zwischen den beteiligten Orbitalen nicht gegeben ist.<sup>[58c]</sup> Eine solch orthogonale Anordnung des Carben- und Olefinfragments ist vom koordinationschemischen Standpunkt aus in tetraedrischen Metallkomplexen nicht bevorzugt<sup>[92]</sup> und muss daher auf die eingeschränkte Rotationsfreiheit der Liganden oder sterische Argumente zurückzuführen sein. Die weitere Analyse der Struktur zeigt die selektive Bildung des Carbens an der distalen acetylenischen Position, wie durch Dirigierung mittels propargylichem Methylether zu erwarten gewesen und an anderer Stelle gut dokumentiert ist.<sup>[24b]</sup> Die Bindungslänge der Ru1-C8 Carben-Bindung entspricht derer verwandter Komplexe.<sup>[24b]</sup> Konsistent mit der beschriebenen Struktur im Kristall sind die spektroskopisch aus Tieftemperatur-NMR-Messungen erhaltenen Daten der Verbindung im gelösten Zustand (-20 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ). Eine  $^{13}\text{C}$ -Signalverschiebung von  $\delta_{\text{c}} = 368.4$  ppm für das elektrophile (C8)-Carbenzentrum

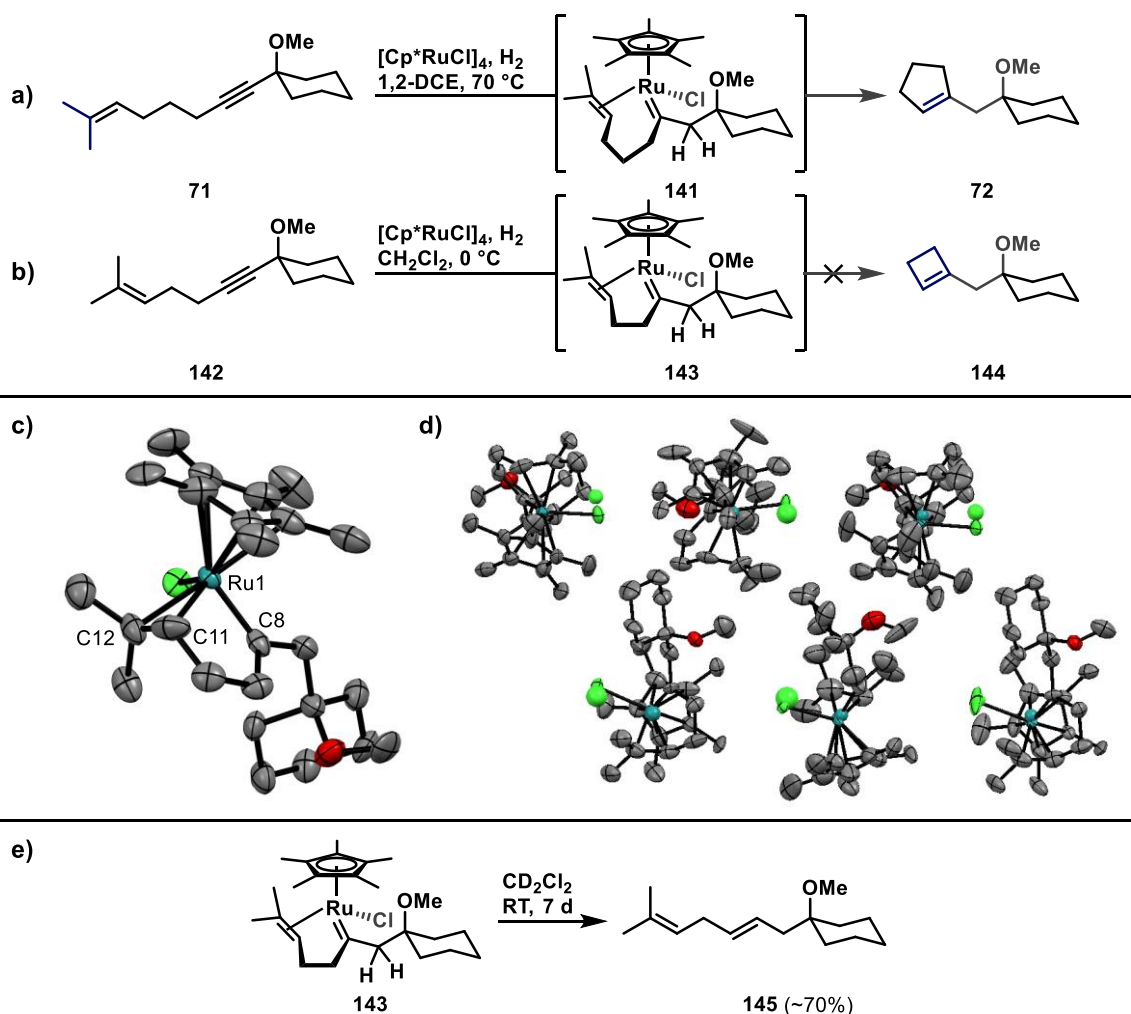
bestätigt den Fischer-Carben-Charakter des Komplexes **143**, während die erhebliche Hochfeldverschiebung der olefinischen C11- und C12-Signale ( $\delta_c(\text{C11}) = 79.7 \text{ ppm}$ ,  $\delta_c(\text{C12}) = 79.4 \text{ ppm}$ ) die starke Koordination an das Übergangsmetall belegen. Wie anhand der Kristallstruktur zu erwarten ist, wird außerdem nur für eine der olefinischen Methylgruppen eine nOe-Korrelation zu dem Signal der Methylsubstituenten des Cp\*-Liganden detektiert, was die koplanare Anordnung dieser Einheiten auch in Lösung bestätigt. Einzig eine starke Signalverbreiterung der C7-Methylenprotonen weist auf eine, in der Festkörperstruktur nicht abgebildete, dynamische Rotation des Cyclohexylether-Motivs hin.

Eine zusätzliche Herausforderung bei der Lösung der Kristallstruktur, neben der Größe der Einheitszelle, betraf die nicht vollständig repetetive Anordnung der enantiomeren Moleküle (Komplex **143** ist chiral am Metallzentrum) entlang der kristallographischen *c*-Achse (Schema 27d). Diese Fehlordnung (ca. 8 – 34%) der schweren Elemente (Ru, Cl) führte zu einem erhöhten R-Faktor (8%) aufgrund nicht vollständig zugeordneter Restelektronendichte. Nichtsdestotrotz konnten aus den Daten belastbare Ergebnisse abgeleitet werden.<sup>8</sup>

Obwohl der Cycloadditionsreaktionspfad durch die beschriebene Strategie unterbunden werden konnte, zersetzt sich Komplex **143** über einen Zeitraum von mehreren Tagen bei Raumtemperatur durch 1,2-H-Verschiebung zu Dien **145** (Schema 27e). Diese für Carbene typische Nebenreaktion<sup>[93]</sup> verläuft mit mäßiger Selektivität (ca. 70 % basierend auf GC-Analyse) und machte die Synthese des Komplexes bei erniedrigten Temperaturen notwendig.

---

<sup>8</sup> Die kristallographische Auswertung und Interpretation erfolgte durch Dr. R. Goddard.



**Schema 27:** Strategie zum Abfang des reaktiven Intermediats **143** durch Destabilisierung des Metatheseprodukts **72**; a) produktive hydrierende Metathese des Substrats **71**; b) Darstellung des metastabilen Modellintermediats **143**; c) molekulare Struktur von Komplex **143** im kristallinen Festkörper. Wasserstoffatome wurden zur Übersichtlichkeit weggelassen; ausgewählte Bindungslängen (in Å): Ru1-C8 1.892(9), Ru1-C11 2.139(10), Ru1-C12 2.182(10), C11-C12 1.417(20); d) Anordnung der Komplexe in der Einheitszelle mit Darstellung der partiellen Fehlordnung; e) dominante Zersetzungsreaktion des Komplexes unter inerten Bedingungen

### 3.6 Das verbrückte Sekundärcarbenoid

Zur Identifizierung der sekundären Reaktionsprodukte der hydrierenden Metathese wurde Enin **71** mit stöchiometrischen Mengen an Katalysator in Gegenwart von  $\text{H}_2$  bei tiefen Temperaturen miteinander vereint und die einsetzende Reaktion bei Erhöhung der Temperatur mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie verfolgt (Schema 28). Wie zu erkennen ist, beginnt die Umsetzung zum Metatheseprodukt **72** bereits bei Temperaturen von etwa  $-30\text{ °C}$ , wobei kein Intermediat auf dem Reaktionspfad von **71** zu **72** spektroskopisch nachweisbar ist. Weitere Temperaturerhöhung resultiert, wie erwartet, in der stetigen Zunahme des Cycloalkens **72**, wengleich auch im NMR-Experiment kein vollständiger Umsatz



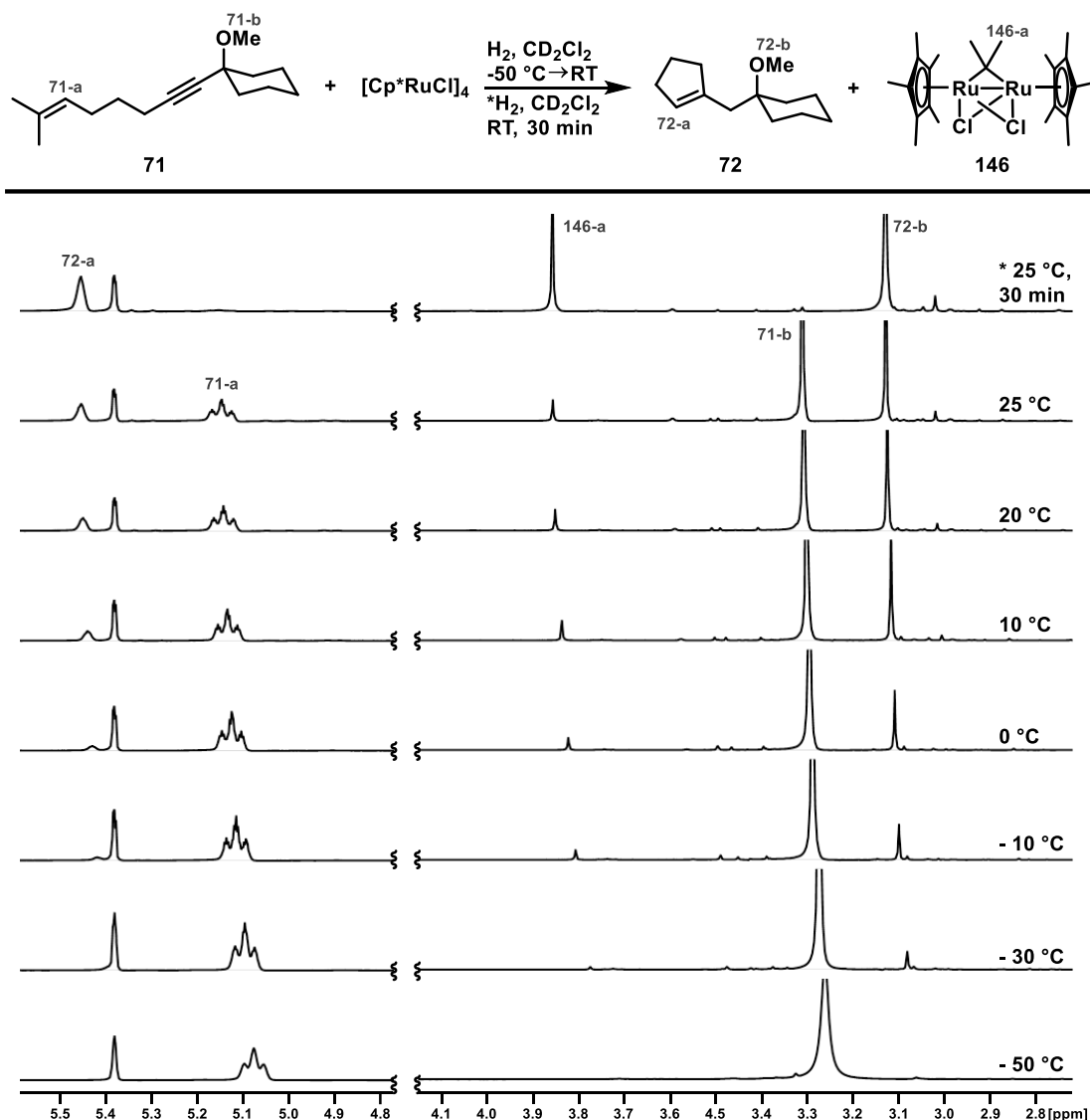
erreicht werden konnte.<sup>9</sup> Hingegen erfolgt unter Laborbedingungen<sup>10</sup> (siehe mit \* markierter Spektrum-Auszug in Schema 28) bei Raumtemperatur vollständiger Umsatz zu Produkt **72**, während gleichzeitig die Bildung signifikanter Mengen (ca. 15 %) an verbrücktem Sekundärcarbenoid **146** beobachtet werden konnte.<sup>[94]</sup> Die strukturelle Aufklärung dieses Rutheniumkomplexes erfolgte durch umfangreiche NMR-Untersuchungen und Vergleich der spektroskopischen Daten mit eng verwandten Carbenkomplexen (s. Schema 29).

Der Vergleich zwischen rapider stöchiometrischer Metathesereaktion und der selbst bei erhöhten Temperaturen deutlich langsamer verlaufenden katalytischen Reaktion erlaubt den Schluss, dass der im katalytischen Zyklus umsatzlimitierende Schritt nach der Produktfreisetzung liegen muss. Konsistent damit ist auch die vormals gemachte Beobachtung, dass die katalytische bei Raumtemperatur geführte Reaktion auch nach ausgedehnter Reaktionszeit nur Produkt im Umfang der Katalysatorbeladung liefert (faktisch stöchiometrischer Umsatz, Tabelle 1, #1). Die Katalysator-Regeneration aus verbrückter Spezies **146** ist nur unter sehr viel drastischeren Bedingungen zu realisieren als für die *geminal*-Hydrierung oder nachfolgende Metathesereaktion benötigt würde.

---

<sup>9</sup> Vermutlich ist der H<sub>2</sub>-Gastransfer wegen der sehr kleinen Grenzfläche im NMR-Röhrchen zu gering, als dass vollständige *geminal*e Hydrierung des Substrats **71** stattfinden kann.

<sup>10</sup> Durchführung der Reaktion im Schlenk-Rundkolben mit H<sub>2</sub>-Ballon und anschließender Transfer der Reaktionslösung in ein NMR-Röhrchen



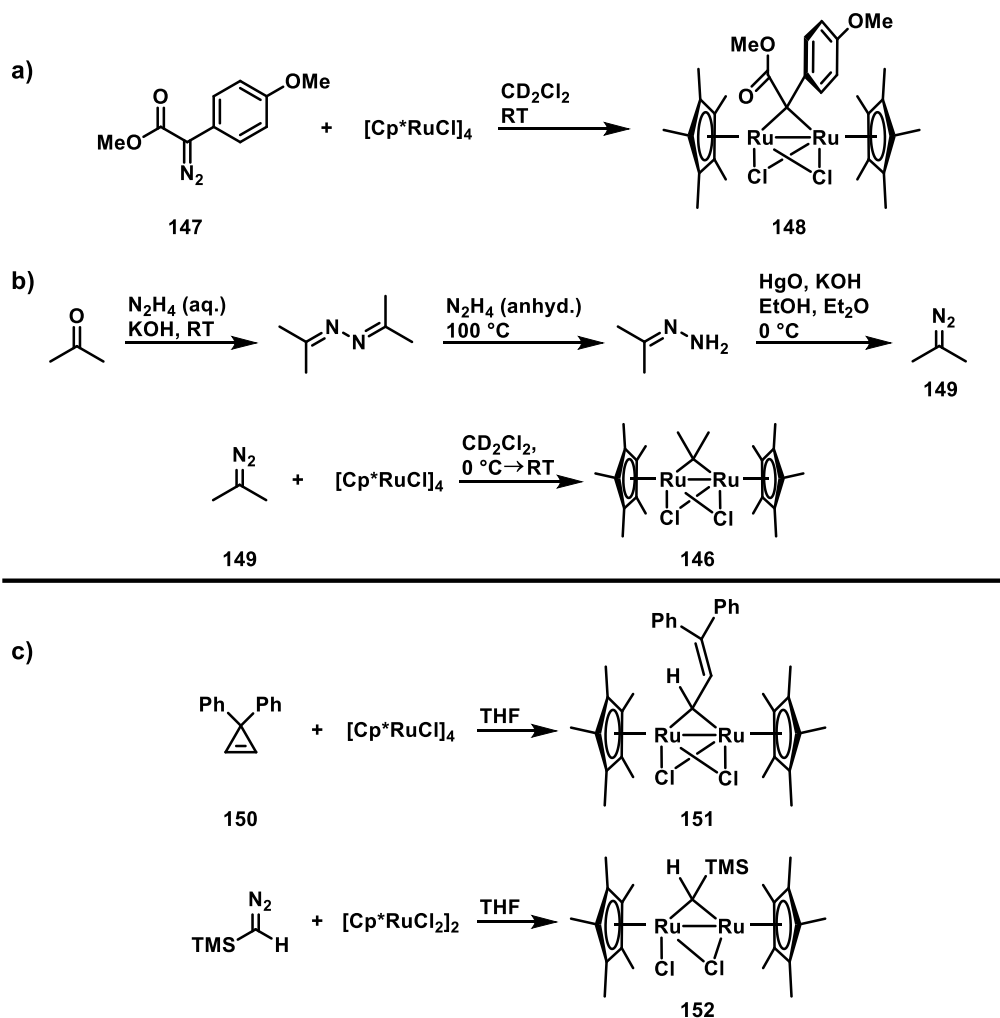
**Schema 28:** Verfolgung der stöchiometrischen hydrierenden Metathese von Enin **71** bei variabler Temperatur zur Identifizierung des Sekundärcarbenoids **146**: aussagekräftige Ausschnitte der  $^1\text{H}$ -Spektren bei langsamer Erwärmung des Reaktionsgemisches von  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  auf RT und vollständig bei RT geführte Reaktion (oberster Ausschnitt\*)

Um die Möglichkeit einer fehlerhaften Strukturzuordnung des vorgeschlagenen Carbenkomplexes **146** auszuschließen, wurde ein Versuch unternommen, diesen über eine unabhängige Route darzustellen (Schema 29). Hierfür sollte **146** durch Zersetzung der entsprechenden Diazoverbindung<sup>[95]</sup> erhalten werden. Als Versuch zur angedachten Umsetzung von  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  mit instabilem und aufwendig zu synthetisierendem Diazopropan **149** wurde zunächst aus der deutlich leichter zugänglichen Diazoverbindung **147**<sup>11</sup> das verbrückte Rutheniumcarbenoid **148** in quantitativer Reaktion erhalten (Schema 29a). 2-Diazopropan wurde auf beschriebene Weise dargestellt<sup>[96]</sup> und bei erniedrigter Temperatur mit stöchiometrischen Mengen an  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  umgesetzt (Schema 29b). Das auf diese Weise erhaltene, inhomogene Material zeigte identische  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale zu der durch hydrierende Metathese generierten Verbindung, was die gemachte Strukturzuordnung unterstützt.

Ruthenium-Carbenoidkomplexe dieses Typs wurden in der Vergangenheit auf ähnliche Weise durch die Umsetzung von geeigneten Carbenvorläufern synthetisiert (Schema 29c). So ist die Darstellung von

<sup>11</sup> Diazoverbindung **147** wurde von Hr. F. Caló zur Verfügung gestellt.

$\mu$ -Alkenyliden-Komplex **151** durch Reaktion von Diphenylcyclopropan (**150**) mit  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  von Grubbs *et al.* beschrieben worden, wobei der erhaltene Komplex nach langsamer Initiation Metathese-Aktivität in Gegenwart gespannter Cycloolefine zeigte. Gleichmaßen wurde von Severin *et al.* beschrieben, dass durch Umsetzung von Trimethylsilyldiazomethan mit  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$  das verbrückte Carbenoid **152** erhalten wird, wenngleich auch auf die gleichzeitige Reduktion der Rutheniumzentren in diesem Artikel nicht eingegangen wird.<sup>[97]</sup> Alternative, mehrstufige Syntheserouten zu verbrückten Ruthenium-Carbenoidkomplexen wurden ebenfalls beschrieben.<sup>[98]</sup>

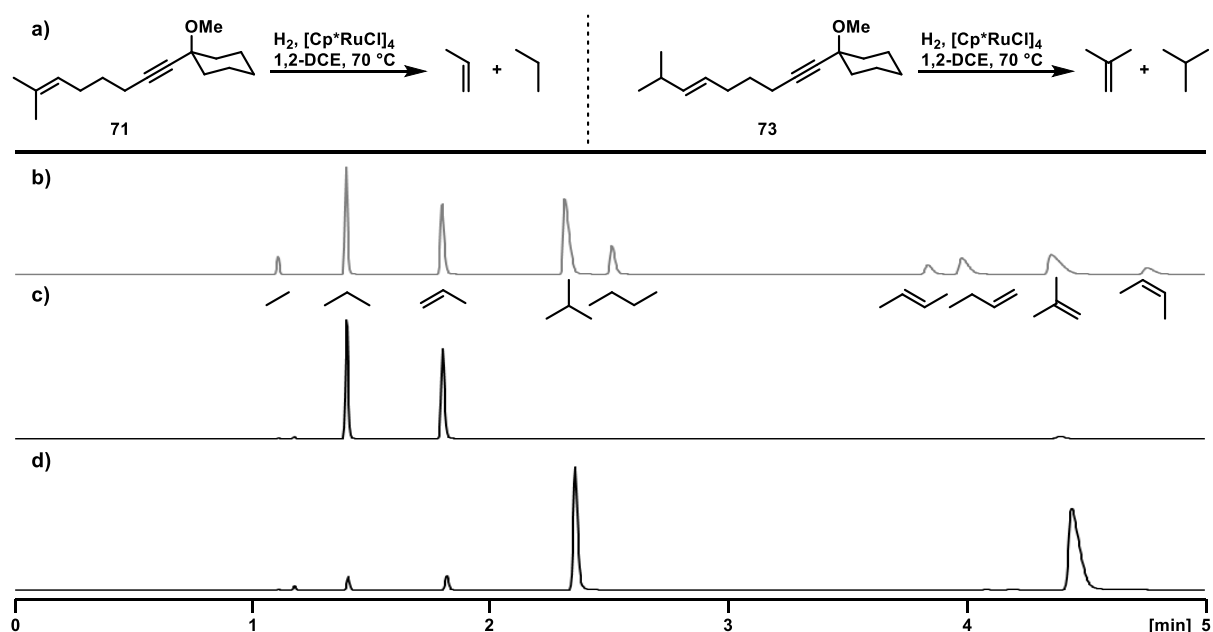


**Schema 29:** Darstellung von verbrückten Ruthenium-Carbenoid-Komplexen: a) Versuch mit stabilisiertem Donor/Akzeptor Carben; b) Synthese von 2-Diazopropan und Umsetzung mit  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ ; c) Literaturbeschriebene verbrückte Komplexe **151** und **152**

### 3.7 Die Katalysator-Regeneration

Um das Schicksal des sekundären Ruthenium-Carbenoids **146** und den Mechanismus der Katalysator-Regeneration aufzuklären, wurde der Verbleib der organischen Propyliden-Einheit in der katalytischen Reaktion untersucht. Basierend auf vorherigen Erkenntnissen zur Reaktivität aliphatischer Pianostuhl Carbenkomplexe unter Wasserstoffatmosphäre lag die Hypothese nahe, dass diese leicht durch

Hydrierung oder H<sub>2</sub>-katalysierte Isomerisierung vom Metallzentrum<sup>12</sup> abgespalten werden könnten.<sup>[1]</sup> Da die so gebildeten flüchtigen Beiprodukte der katalytischen Reaktion in der Gasphase zu vermuten waren, wurde der Gasraum nach vollständigem Umsatz der hydrierenden Metathese gaschromatographisch analysiert (Schema 30). Erwartungsgemäß konnte nach Reaktion von Enin **71** Propan und Propylen durch Vergleich mit einer Referenzbibliothek leichter Kohlenwasserstoffe (Schema 30b) nachgewiesen werden (Schema 30c). Analog wurden bei Umsatz des Isopropyl-substituierten Enins **73** die entsprechenden Spaltprodukte Isobutan und Isobuten detektiert (Schema 30d).<sup>13</sup>



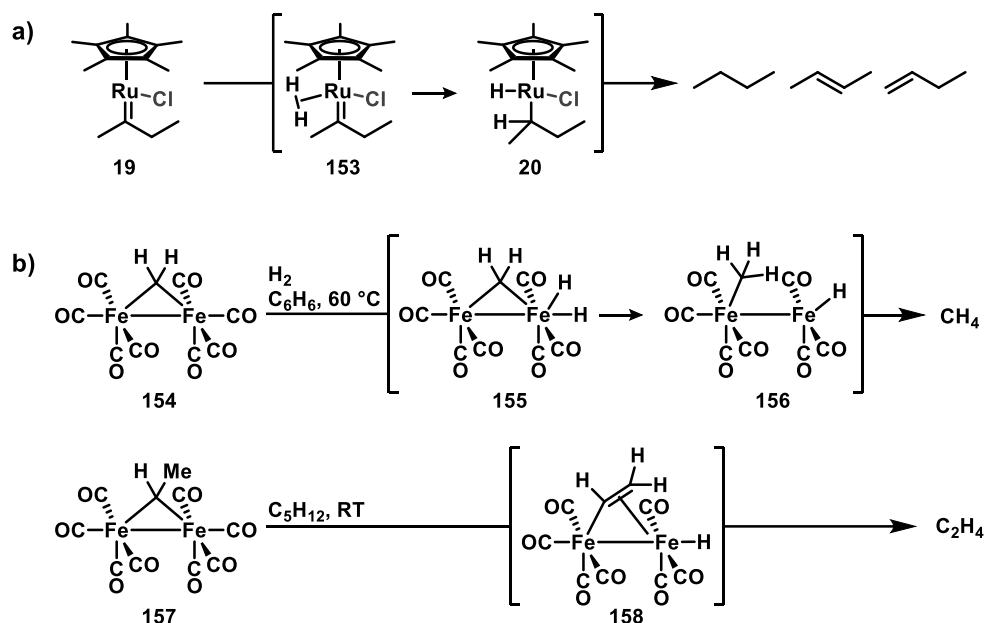
**Schema 30:** GC-basierte Analyse des Gasraums nach vollendeter hydrierender Metathesereaktion (a) der Substrate **71** (c) und **73** (d); bekannte Referenzprobe aus leichten Kohlenwasserstoffen zur zweifelsfreien Zuordnung der Produkte

Wird ein Gleichgewicht zwischen dinuclearem Komplex **146** und dessen mononuclearer Spezies angenommen, stimmen diese Ergebnisse in exzellenter Weise mit der durch Thiel *et al.* vorhergesagten Produktverteilung aus Folgereaktion der Isobutyliden-Spezies **19** überein (Schema 31a).<sup>[1, 24b]</sup> Nach den computergestützten Erkenntnissen inseriert das Carben-Fragment des Diwasserstoff-Komplexes **153** zunächst in die H-H-Bindung, wonach Hydrido-Alkyl-Komplex **20** entweder durch reduktive Eliminierung das gesättigte Alkan oder durch  $\beta$ -Hydrid Eliminierung die beiden isomeren *n*-Butene bildet. Trotz dieser guten Übereinstimmung zwischen Theorie und Experiment kann auch eine direkte Hydrogenolyse des dinuclear verbrückten Ruthenium-Carbenoids **146** auf Grundlage verwandter Literaturpräzedenz nicht ausgeschlossen werden (Schema 31b). So wurde durch Pettit *et al.* postuliert,

<sup>12</sup> Diese Reaktionen stellen nichts anderes als die experimentell und theoretisch gut untersuchten Folgeschritte nach initialer Bildung des Rutheniumcarbens durch *geminale* Hydrierung dar.

<sup>13</sup> Ebenso konnte auch bei der weniger selektiv verlaufenden Metathese von monomethyl-substituiertem Enin **65** Ethan und Ethylen (zusammen mit einer nicht näher identifizierten C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-Verbindung) nachgewiesen werden. Außerdem wurde nach hydrierender Metathese des Enoat-Esters **92** das Hydrogenolyseprodukt des Sekundärarbens (Propionsäureethylester) olfaktorisch als fruchtiger Geruch nach vollendeter Reaktion nachgewiesen.

dass der dinucleare Methylenkomplex **154** über zweizentrig reduktive Eliminierung (**155**→**156**) Methan freisetzen kann.<sup>[99]</sup> Ebenso wurde nach Zerfall des Ethylen-Komplexes **157** Ethen als Produkt nachgewiesen, für dessen Bildung ein zweizentriger  $\beta$ -Hydrid Eliminierungsprozess vorgeschlagen wurde (**157**→**158**).



**Schema 31:** Beschriebene Mechanismen der Freisetzung volatiler Kohlenwasserstoffe aus mono- (a) und dinuclearen (b) Carbenkomplexen (vgl. Schema 10)

### 3.8 Theoretische Untersuchungen

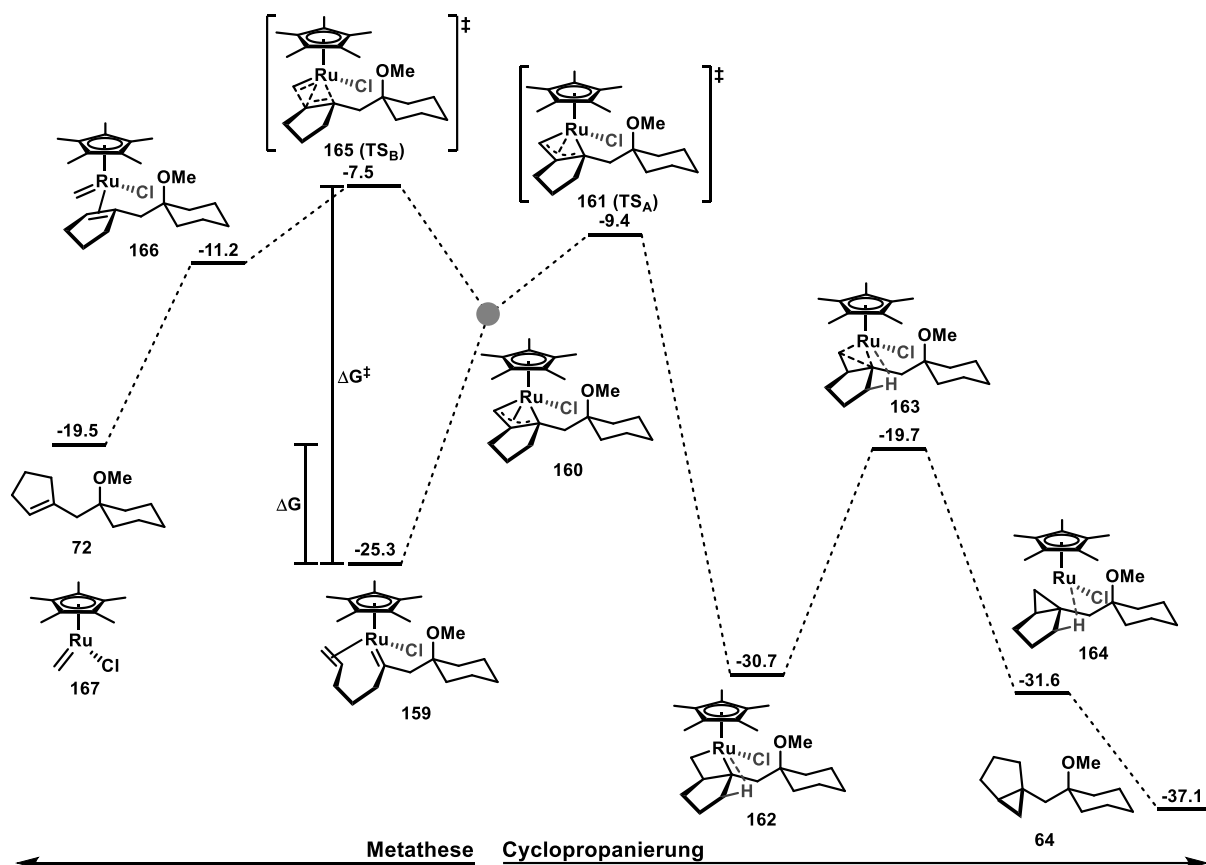
Nachdem der vorläufige Erklärungsversuch zur olefinabhängigen Reaktivität experimentell ausgeschlossen werden konnte (Schema 19), wurden die divergenten Reaktionsmechanismen der hydrierenden Cyclopropanierung und Metathese computergestützt näher untersucht.<sup>14</sup> Der initialen DFT-basierten Strukturoptimierung durch B3LYP/def2-TZVP(-f) folgte eine verfeinerte Energiekalkulation auf Grundlage der *Coupled-Cluster* Methode CCSD(T)/def2-TZVPP.<sup>[100]</sup> Hierbei wurden die *Triples*-Korrekturen durch semikanonische Approximation berechnet.<sup>[101]</sup> Lösungsmittelleffekte wurden auf DFT-Level durch das implizite Modell C-PCM ( $CH_2Cl_2$ ) eingebunden.<sup>[102]</sup> Die anfängliche Erkundung des chemischen Raums wurde durch die semiempirische *Tight-Binding* basierte quantenchemische Methode GFN2-xTB durchgeführt.<sup>[103]</sup> Als beispielhaftes Ergebnis dieser Berechnungen sind die Reaktionspfade der Cyclopropanierung und Metathesereaktionen ausgehend vom gemeinsamen Intermediat **159** für Substrat **63** in Abbildung 4 dargestellt: Durch konzertierte Cycloaddition der Carben- und gebundener Olefineinheit bildet sich das transiente Ruthenacyclobutan **160**, welches im hier besprochenen Fall eine Wendepunkt-Struktur auf der Potential-Energie-Hyperfläche darstellt.<sup>15</sup> Durch strukturelle Reorganisation (*via* **161**) verliert das

<sup>14</sup> Alle in diesem Abschnitt dargestellten Primärdaten und Teile derer Interpretation wurden von Dr. G. Bistoni zur Verfügung gestellt.

<sup>15</sup> Eine Diskussion dieser energetischen Eigenheit kann an dieser Stelle nicht geführt werden, jedoch ist beschrieben worden, dass in einigen Fällen Grubbs-katalysierter Metathesereaktionen berechnete Reaktionsbarrieren verschwinden.<sup>[104]</sup>

Metall die agostische Interaktion zum  $\beta$ -Kohlenstoff des Metallacyclobutans (Diskussion siehe Abschnitt 3.9.1) und führt so zu Metallacyclus **162**, der durch eine agostische Bindung stabilisiert wird. Reduktive Eliminierung der  $\alpha$ -Zentren (**163**) generiert den schwach Katalysator-gebundenen Cyclopropan-Komplex **164**, der durch Dissoziation bicyclisches Cyclopropan **64** freisetzt und gleichzeitig die katalytisch aktive Spezies regeneriert. Der im vorliegenden Fall kinetisch benachteiligte Metathese-Reaktionspfad divergiert am Wendepunkt des initialen Ruthenacyclobutans **160**: Durch Cycloreversion (**165**) bildet sich der sekundäre Carben-Olefin-Komplex **166**, welcher durch Produktdissoziation in Cycloalken **72** und den 16-Elektronen Sekundärcarben-Komplex **167** zerfällt. Nach diesen Resultaten ist von einer kinetischen Differenzierung (**161** gegenüber **165**) der alternativen Reaktionspfade auszugehen, durch die eine mit dem Experiment übereinstimmende Erklärung angeboten werden konnte.

Wie durch die Copéret-Gruppe in parallel geführten Festkörper-NMR-Studien<sup>[47]</sup> gezeigt wurde, besitzen die untersuchten Pianostuhl Ruthenium-Carbenkomplexe einen hauptsächlich elektrophilen (Fischer-)Charakter mit gewissen für Grubbs-Katalysatoren typischen Attributen.<sup>[79]</sup> Aus diesem Grund wurde zunächst der, für stark elektrophile Carbene typische, Außen-Sphären Cyclopropanierungs-Mechanismus vermutet (s. Abschnitt 3.3.1), der jedoch eine außerordentlich hohe Reaktionsbarriere aufweist, wie Berechnungen ergaben.<sup>[105]</sup> Der ausgeprägte Schrock-Alkyliden-Charakter, der normalerweise mit metatheseaktiven Carbenkomplexen assoziiert wird, ist hingegen kein notwendiges Merkmal dieser Reaktivität. So besitzen auch Grubbs-Katalysatoren ambivalente Eigenschaften im Bezug auf die Polarisierung und Elektrophilie des Carbenzentrums, was keine eindeutige Zuordnung dieser Verbindungen als reine Fischer- oder Schrock-Komplexe zulässt (vorgeschlagen wurde die Bezeichnung „*elektrophiler Schrock-Carbenkomplex*“).<sup>[47, 50]</sup> Selbst klassische Fischer-Carbenkomplexe gehen unter geeigneten Bedingungen Metathesereaktionen ein, was die hier dargestellten Ergebnisse eines metatheseaktiven Fischer-Carbenkomplexes rechtfertigt.<sup>[67a, 106]</sup>



**Abbildung 4:** Berechneter Cyclopropanierungs- und Metathese Reaktionspfad ausgehend von Carben-Komplex **159**. Angegebene freie Gibbs-Energien an stationären und Übergangszuständen sind in kcal/mol angegeben

Analog zu den in Abbildung 4 dargestellten Reaktionspfade für das terminale Alken **63** wurden weitere Rechnungen für Substrate **71**, **79**, **89** und **90** durchgeführt um das vorgeschlagene Modell zu überprüfen (Tabelle 2). In Übereinstimmung mit den experimentellen Resultaten wurde für Enoat **79** eine niedrigere Barriere für die Cyclopropanierungsreaktion gefunden ( $\Delta\Delta G^\ddagger > 0$ ) während für Dimethylolefin **71**, Difluoralken **90** und Enolether **89** der Metathesepfad eine niedrigere Aktivierungsbarriere aufwies ( $\Delta\Delta G^\ddagger < 0$ ). Wie nach dem ersten Erklärungsvorschlag (Abschnitt 3.3, Makronikow-Addition) zu erwarten war, stimmt die Polarisierung der Alkene mit dem Ausgang der Reaktion insofern überein, als dass Olefine mit nucleophilerem Terminus ( $Q(C1) < Q(C2)$ ) Cyclopropanierungsreaktionen eingehen, aber Alkene mit höherer Ladungsdichte an interner Position Metathese unterlaufen. Die Aktivierungsbarrieren des Cyclopropanierungspfads befinden sich alle energetisch im relativ engen Intervall zwischen  $\Delta G^\ddagger \sim 11 - 16$  kcal/mol (mit Ausnahme des sterisch überfrachteten Dimethylolefins **71**) und sind somit weitgehend unabhängig vom Substitutionsmuster des Alkens. Demgegenüber weist die Aktivierungsenergie der Cycloreversion, abhängig von olefinischer Substitution, eine Spannbreite von fast 20 kcal/mol auf (2.3 – 21.3 kcal/mol), was bedeutet, dass vor allem die Reaktionsbarriere der Metathese über das weitere Schicksal des gemeinsamen Ruthenacyclus **175** (s. Schema 33) entscheidet.

Die maßgebliche Cycloreversionsbarriere  $\Delta G^\ddagger(TS_B)$  steht wiederum in Korrelation mit der Stabilität des gebildeten Sekundärcarbens **177** ( $\Delta G(\text{Metathese})^{16}$  (Bell-Evans-Polanyi-Prinzip<sup>[107]</sup>, Figur 1), sodass sich

<sup>16</sup> Die Energie des stationären Punktes nach erfolgter Metathese Produktdissoziation (**166** → **72** + **167**) setzt sich aus den Beiträgen des Cycloalkens **72** und des Sekundärcarbens **167** zusammen. Da das in allen berechneten

hieraus die divergente Reaktivität mit der Stabilität des nach Metathese generierten katalytischen Intermediats **177** erklären lässt<sup>17</sup>: Senkt die Stabilität des Sekundärcarbena die Cycloreversionsbarriere unter die der Cyclopropanierung ab, kommt es zum metathetischen Austausch des Carbenliganden. Wird hingegen die Bildung des Sekundärcarbena aus energetischen Gründen vermieden, weicht das System über den Cyclopropanierungspfad diesem aus.

**Tabelle 2:** Ergebnisse der berechneten Cyclopropanierungs- und Metathesereaktionen in Abhängigkeit der olefinischen Substitution

Struktur	Alken-Terminus	Q (C1) [e]	Q (C2) [e]	$\Delta G^\ddagger(\text{TS}_B)$ [kcal·mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta G^\ddagger(\text{TS}_A)$ [kcal·mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta G(\text{Metathese})$ [kcal·mol <sup>-1</sup> ]	Resultat		$\Delta \Delta G^\ddagger$ [kcal·mol <sup>-1</sup> ]
							ber.	exp.	
63		-0.39	-0.17	17.8	15.9	+5.8	Cycloprop.	Cycloprop.	+1.9
79		-0.32	-0.08	21.3	11.2	+6.6	Cycloprop.	Cycloprop.	+10.1
71		+0.02	-0.20	10.8	20.8	-4.1	Metathese	Metathese	-10.0
90		+0.72	-0.36	2.3	10.6	-12.7	Metathese	Metathese	-8.3
89		+0.12	-0.28	3.7	15.5	-7.7	Metathese	Metathese	-11.8

### 3.9 Zweites Selektivitäts-Modell

Diese Beschreibung der ambivalenten Reaktivität ist grob konsistent mit den Annahmen von Mori, Hoyer und Mitarbeitern (s. Abschnitt 3.3.2), obwohl in diesen Berichten ausschließlich auf thermodynamischer Grundlage argumentiert wird. Der zunehmende, stabilisierende Effekt von +M-Substituenten am Carbenzentrum (-OMe, -F) auf das katalytische Intermediat **177** spiegelt sich auch in der Stabilität freier Carbene wieder, für die verschiedene Stabilitätsskalen<sup>[108]</sup> aufgestellt wurden: So stimmt qualitativ die Reihenfolge der berechneten Sekundärcarben-komplexenergien sowohl mit der freien Carben Singlett-Triplet Energiedifferenz<sup>[109]</sup> ( $\Delta E(S \rightarrow T)$ : -CO<sub>2</sub>Me > -H > -Me > -OMe > -F) als auch mit der Aktivierungsenergie für CH Insertionen freier Carbene<sup>[110]</sup> ( $\Delta G^\ddagger$ : -CO<sub>2</sub>Me < -H < -Me < -OMe < -F) überein.

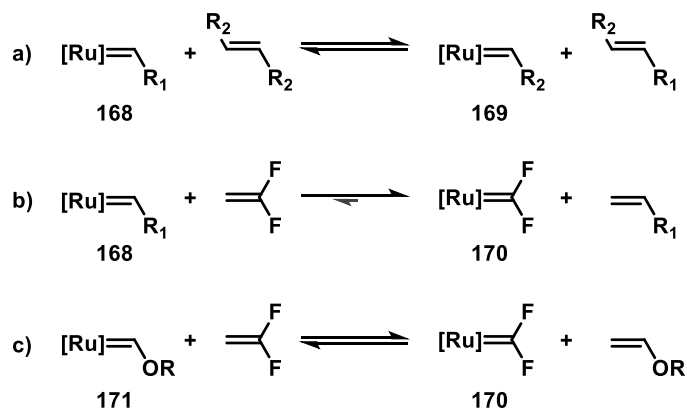
In übereinstimmender Weise hat die thermodynamische Stabilität von Difluorcarben-Komplexen ebenfalls weitreichende Folgen für die Realisierbarkeit der Grubbs-katalysierten Olefinmetathese fluorierter Olefine (Schema 32).<sup>[111]</sup> Das notwendige dynamische Gleichgewicht der beteiligten Carben-Komplexe **168** und **169** im Metatheseprozess (Schema 32a) wird durch die hohe Stabilität des Fluorcarben-Komplexes **170** aufgehoben und zugunsten dieser Spezies einseitig verlagert, was den Stillstand der Reaktion zur Folge hat (Schema 32b).<sup>[112]</sup> Nur durch den Umsatz mit gleichermaßen stabilisierten Enolethern kann das dynamische Gleichgewicht (**170** ↔ **171**, ähnliche

Fällen identische Cycloalken **72** gebildet wird, hängt die substituitionsabhängige energetische Differenz an diesem Punkt nur von der Stabilität des Sekundärcarbena ab, was einen Vergleich zulässt.

<sup>17</sup> In einer Reihe ähnlicher Reaktionen besteht eine Korrelation zwischen kinetischer und thermodynamischer Reaktionskonstante solange die verglichenen Reaktionen mechanistisch identisch verlaufen.

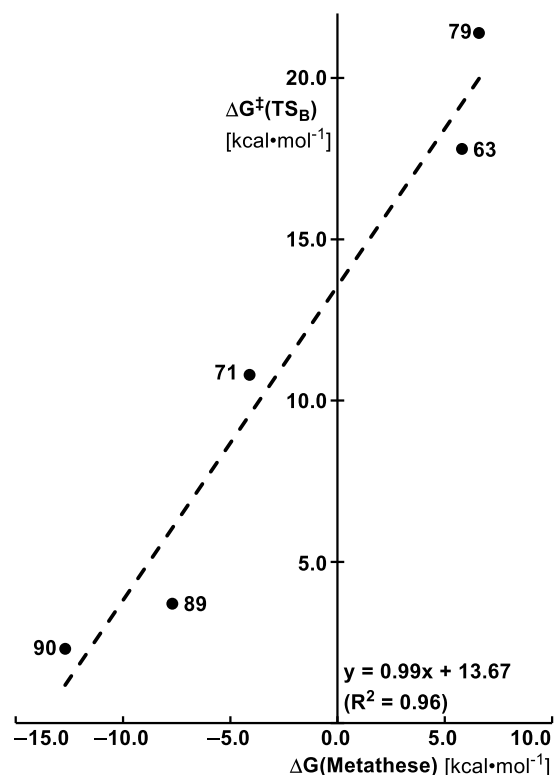


thermodynamische Stabilität) wieder hergestellt und damit katalytischer Umsatz erreicht werden (Schema 32c).<sup>[113]</sup> Demgegenüber sind elektronenziehend substituierte Grubbs-Carbenkomplexe hoch reaktive und instabile Intermediate, da der erste katalytische Umsatz thermodynamisch stark begünstigt ist.<sup>[114]</sup> Weitere, durch die Thermodynamik der Carbenkomplex-Stabilitäten getriebene, Systeme sind beschrieben.<sup>[62, 67g]</sup>



**Schema 32:** Für die katalytische Olefinmetathese notwendiges dynamisches Gleichgewicht (a), einseitige Verlagerung des „Gleichgewichts“ zugunsten des thermodynamisch stabilen Carbenkomplexes **170** (b), Wiederherstellung des Gleichgewichts durch gleichermaßen stabilen Carbenkomplex **171**.

Trotz der relativen Stabilität der heterosubstituierten Carbenkomplexe öffnen sich durch ebenjene  $\alpha$ -hetero-Substitution vermutlich zugängliche Zersetzungswege<sup>[115]</sup> die die Regeneration des intermediären Sekundärcarbens in die katalytisch aktive Spezies  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$  unterbinden. Aus diesem Grund musste, wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, für die Metathesereaktion der Substrate **89**, **90** und **93** stöchiometrische Mengen an  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  eingesetzt werden. Dieser Umstand stimmt mit der reichhaltigen (Neben-) Reaktivität von Halocarben-Komplexen überein.<sup>[116]</sup>



**Figur 1:** Bell-Evans-Polanyi Korrelation zwischen freier Gibbs Energie des Übergangszustands und des darauf folgenden Sekundär-carben-Komplexes auf dem Metathese Reaktionspfad

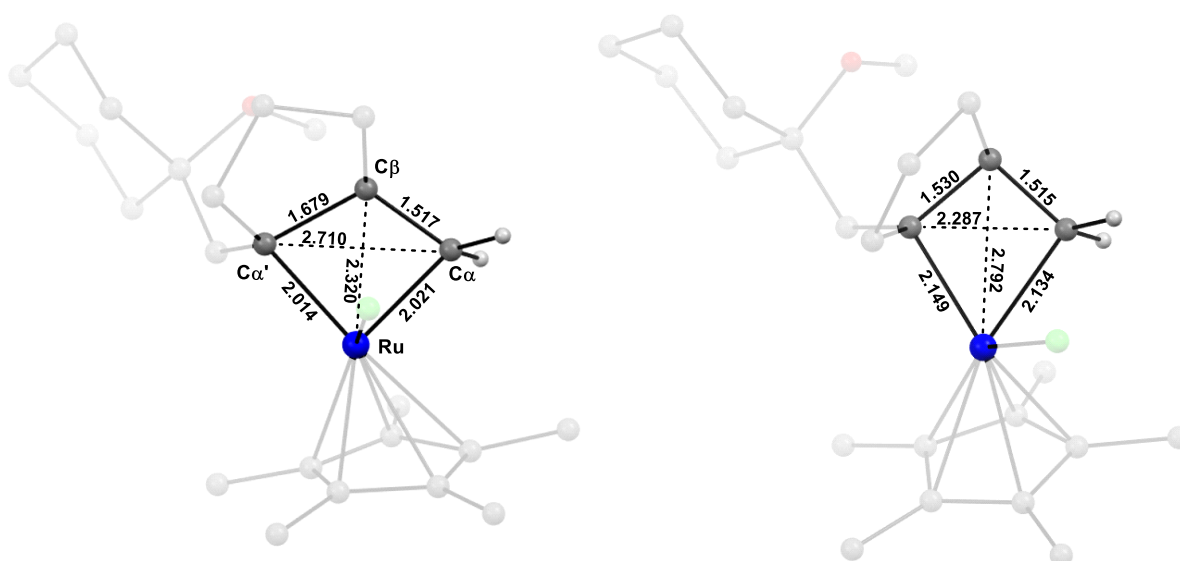
### 3.9.1 Analyse der involvierten Ruthenacyclobutane

Zur Diskussion des divergenten Reaktionsmechanismus ist außerdem die auffällige Tatsache zu erklären, weshalb auf dem Weg zur Cyclopropanierung zwei unterschiedliche Ruthenacyclopropane (**160** und **162**) durchlaufen werden, während in der Metathese nur eine dieser Zwischenstufen (**160**) beteiligt ist. Im Kontext fundamentaler Unterschiede zwischen diesen beiden Intermediaten<sup>[117]</sup> kann die Notwendigkeit zur Beteiligung jedes dieser Spezies erklärt werden (Figur 2)<sup>[69]</sup>. Während klassische Metallacyklen (vgl. **162**) keine bindende Interaktion zwischen Metall und  $\beta$ -Kohlenstoff aufweisen, liegt in „*Drachen-förmigen*“ Metallacyklen (vgl. **160**) eine agostische Mehrzentrenbindung zu dem gegenüberliegenden Kohlenstoff vor.<sup>[118]</sup> Diese verschiedenartige Bindungssituation äußert sich in unterschiedlichen Bindungs- und Strukturcharakteristika<sup>18</sup>, aber auch in ungleicher Reaktivität: Ruthenacyklen mit agostischer Interaktion gehen bevorzugt Cycloreversion zu den entsprechenden Carben-Alken-Komplexen<sup>[91]</sup> ein (die Umkehr der Cycloaddition, aus der diese hauptsächlich generiert werden<sup>[119]</sup>). Umgekehrt steht dieser Reaktionspfad den klassisch gebundenen Metallacyklen nicht offen und es kommt zur Aktivierung alternativer Reaktionsmodi (reduktive Eliminierung oder  $\beta$ -Eliminierung).<sup>[120]</sup>

Die strukturellen Merkmale (s. Figur 2) der beiden im Reaktionsmechanismus involvierten Ruthenacyklen (**160** und **162**, Abbildung 4) wurden vergleichend mit literaturbeschriebenen Referenz-

<sup>18</sup> Beispielsweise ein deutlich kürzerer Bindungsabstand zwischen Metall und  $\beta$ -Kohlenstoff und verlängerte  $\alpha$ - $\beta$ -Bindungslängen im agostisch gebundenen Metallacyclus und damit einhergehende Bindungswinkel im Vierring (und eine umgekehrte Metrik im klassischen Metallacyclus).

Komplexen<sup>[121]</sup> untersucht, was eine sehr überzeugende Zuordnung anhand der geometrischen Diskriptoren ermöglichte (s. Experimenteller Teil). Hiernach erfüllen die beiden deutlich unterschiedlichen Metallacyklen **160** und **162** die jeweilige Voraussetzung zur Cycloreversion bzw. reduktiver Eliminierung im divergenten Reaktionsmechanismus: Der große Abstand zwischen  $C\alpha$  und  $C\alpha'$  in Spezies **160** macht eine reduktive Eliminierung unmöglich, während der vergleichsweise kurze Ru- $C\alpha$ -Abstand den Doppelbindungs-Charakter dieser Bindung im Carben-Produkt **166** bereits teilweise widerspiegelt ( $C\alpha$  besitzt einen ausgeprägten Alkyliden-Charakter<sup>[122]</sup>). Andersherum besitzt Intermediat **162** mit der kurzen Distanz zwischen  $C\alpha$  und  $C\alpha'$  ideale Voraussetzung zur reduktiven Eliminierung dieser beiden Reste, während gleichzeitig die erhöhten Ru- $C\alpha/C\alpha'$ -Bindungslängen die Abspaltung des organischen Produkts vom Metall begünstigen.

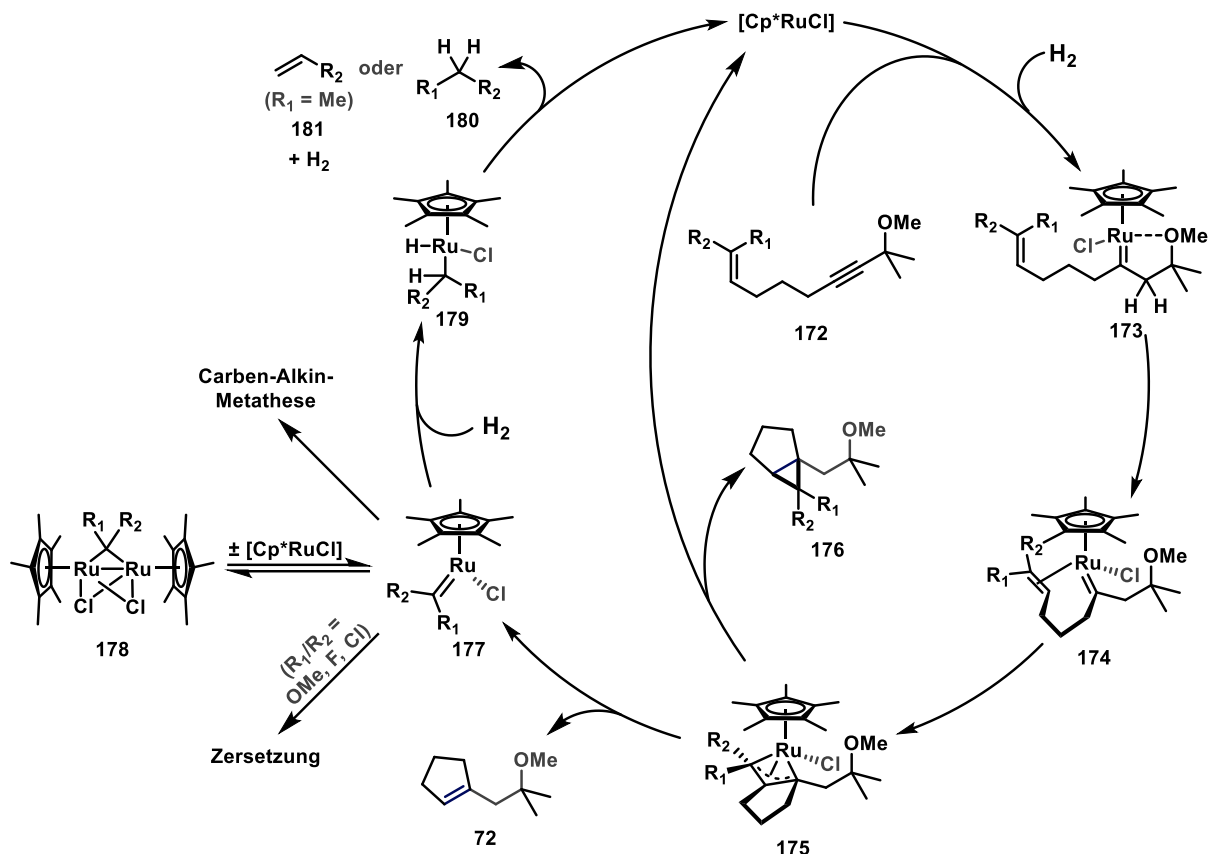


Figur 2: Struktureller Unterschied zwischen Ruthenacyclobutanen **160** und **162**; angegebene Kernabstände in Å

### 3.10 Der katalytische Zyklus

Auf Grundlage der in Abschnitten 3.5 - 3.9 dargestellten experimentellen und computergestützten Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus, konnte ein plausibler katalytischer Zyklus entwickelt werden (Schema 33). Hiernach wird Alkin **172** zunächst nach etabliertem Mechanismus durch Umsatz mit der katalytisch aktiven Spezies  $[Cp^*RuCl]$  und  $H_2$  zu Ruthenium-Carbenkomplex **173** hydriert.<sup>[1, 24b, 79]</sup> Der Ligandenaustausch des vormalig propargylischen Ethers mit angebundenem Olefin führt zu Carben-Alken-Komplexes **174** dessen Bildung in Form eines leicht modifizierten Modellsystems kristallographisch nachgewiesen werden konnte (Abschnitt 3.5). Durch Cycloaddition zwischen Carben- und Alkeneinheit wird agostisch stabilisiertes Ruthenacyclobutan **175** generiert, dessen weiteres Schicksal vom genauen Substitutionsmuster am Metallacyclus abhängt. Wie durch Kombination aus theoretischen und experimentellen Untersuchungen hervorging, stellt dieser reaktive Komplex das letzte gemeinsame Intermediat vor dem Auseinanderlaufen der Metathese- und Cyclopropanierungsreaktionspfade dar. Durch Verlust der agostischen Interaktion zwischen Ru und  $C\beta$  und anschließender reduktiver Eliminierung wird Cyclopropan **176** unter gleichzeitiger Regeneration der katalytisch aktiven Spezies gebildet und so im Falle der hydrierenden Cyclopropanierung der katalytische Zyklus geschlossen. Im Gegensatz hierzu bewirkt Cycloreversion von **175** unter Freisetzung

von Cycloalken **72** auf dem Metathesepfad keine direkte Regeneration des Katalysators, da die distale Hälfte des olefinischen Rests als Alkyldenligand in Sekundärcarben **177** gebunden bleibt. Carbenkomplex **177** steht bei erhöhten Reaktionstemperaturen mit verbrückter Carben-Spezies **178** im dynamischen Gleichgewicht, deren Identität durch stöchiometrische Metathese-Experimente und unabhängige Synthese belegt werden konnte. Den umsatzlimitierenden Schritt in der katalytischen hydrierenden Metathese stellt vermutlich der Zerfall des dinuclearen Komplexes **178** in monomeres Sekundärcarben **177** dar, wie temperaturabhängige NMR-Studien zeigten. Abhängig von den alkyldenischen Substituenten  $R_1$  und  $R_2$  zersetzt sich Sekundärcarben **177** in einer Weise, die die Regeneration der katalytisch aktiven Spezies  $[Cp^*RuCl]$  unmöglich macht. So wird bei  $\alpha$ -hetero Substitution ( $R_1/R_2 = OMe, F, Cl$ ) der katalytische Zyklus an dieser Stelle unterbrochen, weil dem entsprechenden Fischer-Carben **177** als instabile Zwischenstufe eine Reihe unproduktiver Nebenreaktionspfade offen steht.<sup>[115, 116b, 123]</sup> In diesen Fällen werden zum Erreichen vollständigen Umsatzes stöchiometrische Mengen  $[Cp^*RuCl]$  notwendig (vgl. Abschnitt 3.2). Unter gegebenen Bedingungen stellt die Reaktion des Sekundärcarbena **177** mit unverbrauchtem Alkin **172** in einer Carben-Alkin-Metathese bemerkenswerterweise keinen beobachteten Nebenreaktion dar. In einem solchen Prozess würde nach initialer Bildung der reaktiven Spezies **177** die hydrierende Metathese in eine gewöhnliche Enin-Metathese mit Erzeugung des entsprechenden 1,3-Dien-Produkts transmutieren.<sup>[75b, 124]</sup> Nur in einem singulären Fall wurden geringe Mengen des Additionsprodukts aus Alkylden **228** mit Enyn **224** erhalten, was die Annahme der Existenz des mononuclearen Carben-Komplexes **177** unterstützt (s. Abschnitt 3.13.3). Unter regulären Umständen wird der alkyldenische Ligand in **177** durch Hydrogenolyse *via* **179** vom Metallzentrum abgespalten. Das so gebildete Alkylhydrido-Intermediat **179** unterliegt als Alternative zur reduktiven Freisetzung des gesättigten Beiprodukts **180** eine  $\beta$ -Hydrideliminierung, was zur Bildung des ungesättigten Spaltprodukts **181** führt. In beiden Fällen steht nach Dissoziation des Sekundärprodukts die katalytisch aktive Spezies für weitere Umsätze zur Verfügung.



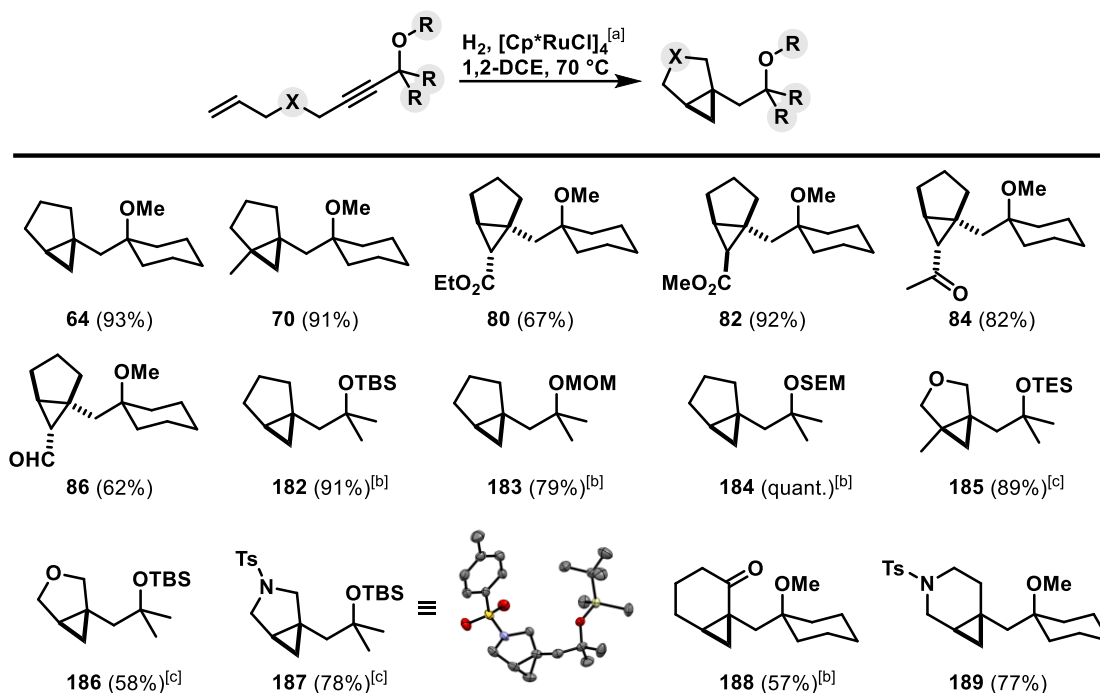
**Schema 33:** Zusammenfassung des katalytischen Zyklus der hydrierenden Cyclopropanierung und Metathese basierend auf den vorangegangenen experimentellen und theoretischen Erkenntnissen

### 3.11 Anwendung der hydrierenden Cyclopropanierung

Die Anwendungsbreite der hydrierenden Cyclopropanierung wurde mit einer Reihe entsprechend substituierter Enine unter Standardreaktionsbedingungen evaluiert (Schema 34).<sup>19</sup> Es zeigte sich, dass verschiedenartig geschützte Propargylalkohole zur Synthese carbobicyclischer Cyclopropane geeignet waren (**182** – **184**). Die mechanistische Relevanz der akzeptorsubstituierten Cyclopropane **80**, **82**, **84** und **86** wurde in Abschnitt 3.2 diskutiert. Beispielhaft für die Toleranz von Funktionalität im gebildeten Fünfring ist die Synthese der analogen bicyclischen Tetrahydrofurane **185** und **186** bzw. der gesättigten Stickstoffheterocyclen **187** und **189**. Jedoch wird die Kompatibilität anders funktionalisierter Verbindungsstücke durch verschiedene Nebenreaktionen (vor allem der in Abschnitt 3.13.1 diskutierten Cycloisomerisierung) des Enins mit dem Katalysator stark eingeschränkt. Die Darstellung der sechsgliedrigen Rinsysteme **188** und **189** erforderte (im Gegensatz zur weiter unten diskutierten hydrierenden Metathese) keine Optimierung des Katalysators (vgl. Schema 35). Im Fall des Pyrrolidins **187** konnte die molekulare Struktur der Verbindung kristallographisch bestätigt werden. Bemerkenswert ist vor allem die hydrierende Synthese des Cyclopropan **188**, da Verbindungen dieses Typs üblicherweise durch die Zersetzung des entsprechenden  $\alpha$ -Diazoketons erfolgen.<sup>[125]</sup> Somit konnte an dieser Stelle gezeigt werden, dass die neuartige hydrierende Cyclopropanierung einen

<sup>19</sup> Untersuchungen zum Umfang der hydrierenden Cyclopropanierung wurden in Zusammenarbeit mit Dr. A. Guthertz durchgeführt.

alternativen Zugang zu reaktiven Übergangsmetall-Carbenkomplexen liefert, bei dem der Einsatz von potentiell gefährlicher Diazoverbindungen umgangen wird.



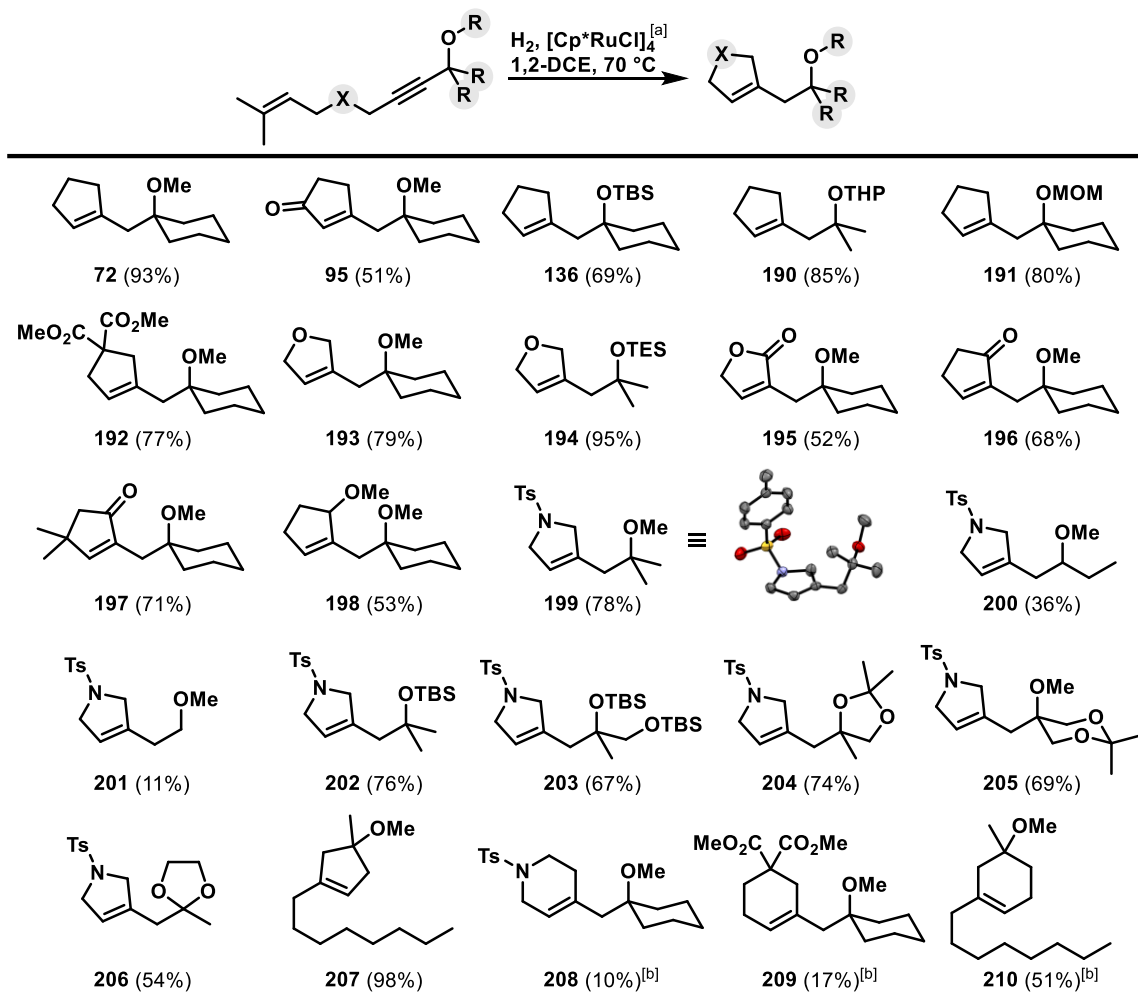
**Schema 34:** Produkte aus der hydrierenden Cyclopropanierung [a] H<sub>2</sub> (~ 1 bar, Ballon), 2 mol% [Cp\*RuCl]<sub>4</sub>, 1,2-DCE (0.1 M), 70 °C, 3 h; [b] bei RT in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; [c] bei 90 °C

### 3.12 Anwendung der hydrierenden Metathese

In gleicher Weise wurde die Anwendungsbreite der hydrierenden Metathese an einer Reihe von Eninen mit dimethylsubstituiertem Olefin untersucht. Wie in Schema 35 dargestellt, können zur regioselektiven Erzeugung des distalen Rutheniumcarbens verschiedenartig geschützte dirigierende Alkohole, Diole und Ketone eingesetzt werden. Im Vergleich zur hydrierenden Cyclopropanierung toleriert die Metathesereaktion zusätzlich eine größere Anzahl funktioneller Gruppen im Verbindungsstück zwischen Alken und *in situ* generiertem Carbenzentrum, da der hohe olefinische Substitutionsgrad im Substrat die Cycloisomerisierung als dominante Nebenreaktion zuverlässig unterdrückt (s. Abschnitt 3.13.1). So kann die beschriebene Reaktion zur Darstellung cyclischer Malonate (**192**, **209**), Butenolide (**195**) und Cyclopentenone (**196**, **197**) eingesetzt werden. Wie der Vergleich der Produkte **199**, **200** und **201** zeigt, ist ein tertiäres propargylisches Zentrum eine Voraussetzung für den Erhalt hoher Ausbeuten, was vermutlich mit der bei geringerem Substitutionsgrad zunehmend weniger begünstigten Bildung des initialen Rutheniumcarbens zusammenhängt (konzertierte *trans*-Hydrierung).<sup>20</sup> Im Gegensatz zur hydrierenden Synthese von Cyclopropan-annelierten Cyclohexanen verläuft der metathetische Ringschluss zur Bildung von Sechsringen unter Einsatz von [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> als Katalysator nur in geringen Ausbeuten (**208**, **209**). Durch

<sup>20</sup> Diese Annahme basiert auf der Nebenproduktverteilung: in den dargestellten Fällen entstehen nur sehr geringe Mengen an isomerisiertem acyclischem Olefin als Resultat des nicht konzertierten (Carben-) Reaktionswegs. Im Gegenteil wird bei diesen Reaktionen vor allem nicht-isomerisiertes *trans*-Hydrierungsprodukt erhalten, das entsprechend aus dem konzertierten Hydrierungsweg entstanden sein muss.

Verwendung eines auf die Langlebigkeit der Rutheniucarbene optimierten Katalysators konnte die Darstellung dieser Produkte verbessert werden (s. Abschnitt 3.14). Einzig Cyclohexen **210** mit umgestellter Anordnung aus Alken, Alkin und dirigierendem Ether wird in moderater Ausbeute erhalten. Ebenso liefert das entsprechend angeordnete, aber kettenverkürzte, Substrat Cyclopenten **207** in nahezu exklusiver Selektivität, was die bevorzugte Positionierung des dirigierenden Elements zwischen Alken und Alkin demonstriert.<sup>21</sup> Im Fall von Pyrrolin **199** konnte die molekulare Struktur kristallographisch bestätigt werden.



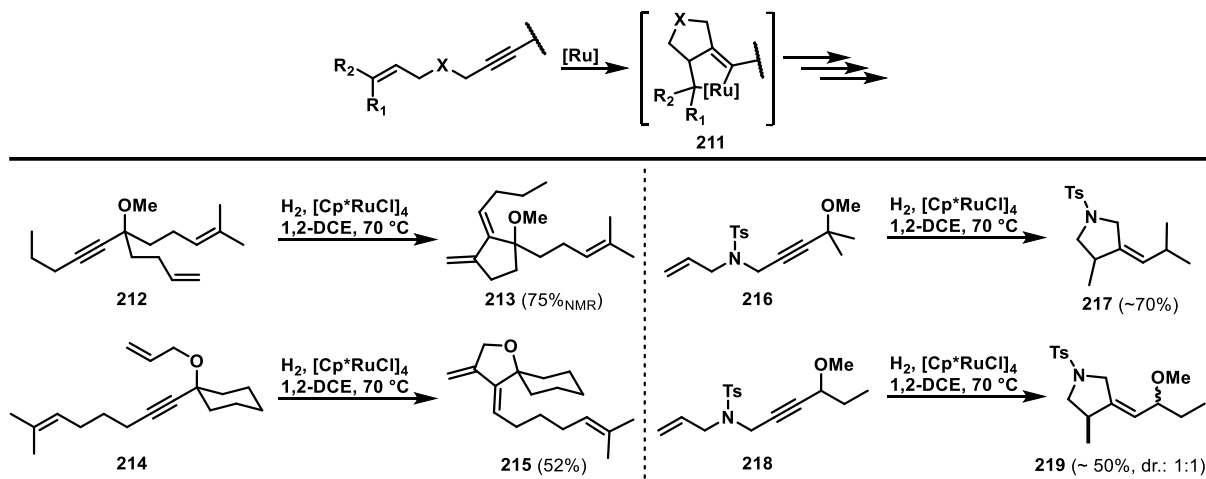
**Schema 35:** [a]  $\text{H}_2$  (~ 1 bar, Ballon), 2 mol%  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ , 1,2-DCE (0.1 M), 70 °C, 3 h; [b] Produkt wurde in höherer Ausbeute durch den Einsatz von  $[\text{Cp}^{\text{F}}(\text{NCMe})_3][\text{PF}_6]$  / TBACl erhalten, vgl. Tabelle 3

<sup>21</sup> Allerdings ist die Synthese des Enin-Substrats vergleichsweise umständlich, weshalb dieses Strukturmotiv nicht tiefergehend untersucht wurde.

### 3.13 Nebenreaktionen

#### 3.13.1 Cycloisomerisierung

Wie bereits angedeutet ist die Cycloisomerisierung<sup>[126]</sup> die Hauptursache, warum einige Substrate keine produktive hydrierende Cyclopropanierung eingehen (Schema 36). Solch eine Reaktivität ist in Anbetracht dieser gut etablierten Transformation zu erwarten, da Cycloisomerisierung und hydrierende Cyclopropanierung / Metathese die gleiche Substratstruktur erfordern.<sup>[127]</sup> Durch konzertierte oxidative Cyclisierung geeigneter Enine wird zunächst Ruthenacyclopenten **211** gebildet das abhängig von der Substitution des Metallacyclus zu verschiedenen Endprodukten abreagieren kann (vorwiegend  $\beta$ -H-Eliminierung und Folgereaktionen).<sup>[128]</sup> Die Geschwindigkeit der initialen Ruthenacyclenbildung ist stark abhängig von dem Substitutionsgrad des Olefins<sup>[129]</sup> und dem Thorpe-Ingold-Effekt des verknüpfenden Elements X,<sup>[130]</sup> weshalb bevorzugt die terminalen Cyclopropanierungssubstrate diese Nebenreaktion eingehen. Beispielsweise cyclisiert Dienin **212** selbst unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre selektiv zum konjugierten Dien **213**, während das angebundene dimethylsubstituierte Alken an der Reaktion nicht teilnimmt. Analog reagiert allylgeschütztes Metathesesubstrat **214** bevorzugt unter Cycloisomerisierung zum spirocyclischen Dien **215** ab. Wie die Umsetzung der Enine **216** und **218** veranschaulicht, ist eine Reaktion des intermediären Ruthenacyclus **211** mit Wasserstoff vermutlich ebenfalls möglich,<sup>[131]</sup> obwohl der Reaktionsmechanismus nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden kann.<sup>22</sup>



Schema 36: Die Enyn-Cycloisomerisierung als konkurrierende Nebenreaktion

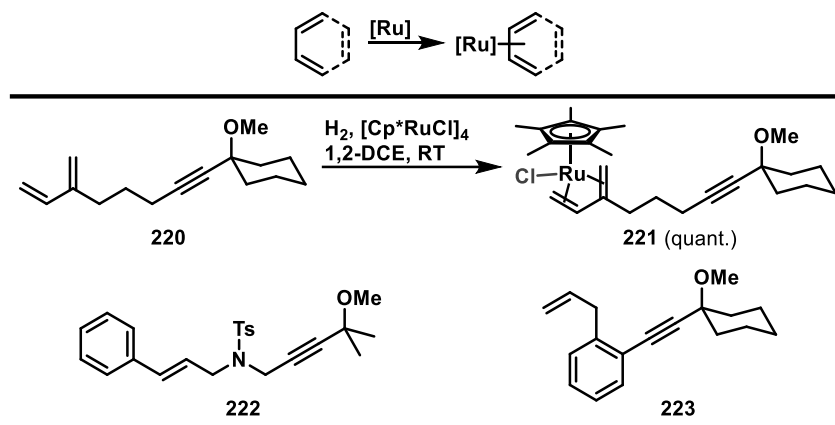
#### 3.13.2 Koordination ungesättigter Liganden

Zusätzlich kann es bei Substraten mit konjugierten  $\pi$ -Systemen zur Desaktivierung des Katalysators durch die Bildung kinetisch inerer Addukt-Komplexe kommen (Schema 37). Beispielsweise wird die katalytisch aktive Spezies [Cp\*RuCl] (nach Dissoziation des tetrameren Präkatalysators) in quantitativer und irreversibler Weise von Dien **220** in Ruthenium-Olefin-Komplex **221** gebunden, was

<sup>22</sup> Denkbar ist auch eine herkömmliche Cycloisomerisierung mit separater Hydrierung des gebildeten Diens. Zusätzlich ist der Verbleib des Methylethers in Produkt **217** ungeklärt.



den katalytischen Umsatz dieses Substrats mit H<sub>2</sub> verhindert. Aus vermutlich gleichem Grund wurde in einer Reihe ähnlich konjugierter Substrate (z.B. Styren **222** und Allylbenzen **223**) keine, oder nur sehr geringe Umsetzung des Startmaterials beobachtet. Diese Dieno-<sup>[132]</sup> bzw. Arenophilie<sup>[133]</sup> der eingesetzten Katalysatoren ist auch in verwandten Reaktionen dokumentiert<sup>[134]</sup> (vgl. Schema 38: Bildung von Ruthenocen **233**; Schema 41: Bildung von Cyclobutadien-Komplex **260**).



Schema 37: Deaktivierung des Katalysators durch konjugierte  $\pi$ -Systeme

### 3.13.3 Reaktionen alkoholischer Substrate

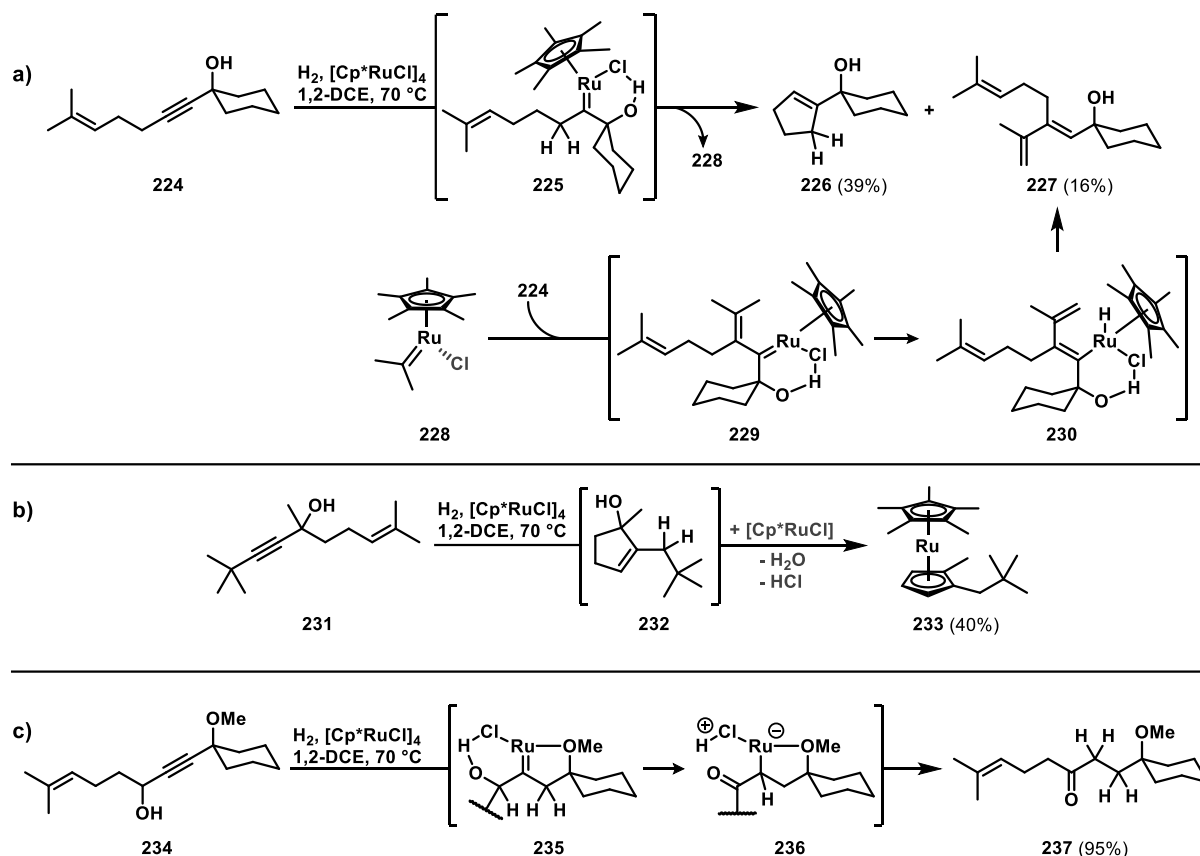
Die Regioselektivität der hydrierenden Carbenbildung ist abhängig von der alkinylischen Funktionalität und dem sterischen Anspruch des propargylischen Substituenten: Während propargylische Alkohole und sterisch überfrachtete Alkine die Bildung proximaler (relativ zum Alkohol) Carbene bevorzugen, führt der Einsatz von geschützten Alkoholen (Ethern, Acetalen, etc.) und sterisch weniger abgeschirmten Systemen vornehmlich zum distalen Carbenkomplex.<sup>[24b]</sup> Beispielsweise ist davon auszugehen, dass die *geminale* Hydrierung von Propargylalkohol **224** (Schema 38) Regioselektivität zugunsten des proximalen Carbenkomplexes **225** aufweist, da der Chloro-Ligand eine stabilisierende Wasserstoffbrücke zum benachbarten Alkohol ausbilden kann. Versuche propargylische Alkohole in einer hydrierenden Metathesereaktion umzusetzen, um somit Allylalkohole zu erhalten, sind in Schema 38 dargestellt: Einsatz des alkoholischen Enins **224** unter bewährten Reaktionsbedingungen lieferte ein Gemisch aus Allylalkohol **226**, Trien **227** und entsprechendem *trans*-Hydrierungsprodukt, wobei der gewünschte Bicyclus **226** nur in moderater Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 38a). Von mechanistischem Interesse ist vor allem die Identifikation von Trien **227**, da dieses durch Reaktion des katalytischen Metatheseintermediats **228** mit unverbrauchtem Substrat **224** entstanden sein muss. Das durch Metathesereaktion generierte Sekundär-carben **228** (vgl. Schema 33) vollzieht hierbei vermutlich den ersten Schritt einer Enin-Metathese<sup>[75b, 124]</sup> (sogenannte Carben-Alkin-Metathese<sup>[135]</sup>) unter Bildung des ebenfalls durch eine Wasserstoffbrücke stabilisierten Alkenylcarben-Komplexes **229**. Durch Isomerisierung dieser reaktiven Spezies (beispielsweise *via* Hydridoalkenyl-Intermediat **230**) entsteht das konjugierte Dien **227**, welches somit als indirekter Nachweis für das postulierte mononucleare Sekundär-carben **228** angesehen werden kann.

Substrat **231** enthält ein vergleichbares Eninol-System, das unter den gegebenen Bedingungen nur unvollständigen Umsatz zeigte (Schema 38b). Die Analyse des Reaktionsgemisches ergab neben der Bildung von erwartetem *trans*-Hydrierungsprodukt, dass große Teile des Katalysators (67% bezüglich

der Ruthenium-Beladung in katalytischer Reaktion; 40% Ausbeute in stöchiometrischer Reaktion) durch Bildung des unsymmetrischen Ruthenocens **233**<sup>[136]</sup> desaktiviert wurden. Die Entstehung dieses Komplexes ist wahrscheinlich mit der anfänglichen Bildung des gewünschten Metatheseprodukts **232** und anschließender Kondensation mit dem Katalysator (unter Eliminierung von HCl/H<sub>2</sub>O) zu erklären.

In einem weiteren Versuch wurde durch Reaktion von zweifach dirigiertem<sup>23</sup> Alkin **234** in nahezu quantitativer Ausbeute Keton **237** erhalten. Anders als erhofft ging das Carbenintermediat **235** allerdings keinen metathetischen Ringschluss ein, sondern reagierte durch 1,2-Hydridwanderung ( $\rightarrow$  **236**) und anschließende Protoderuthenierung zum redoxisomeren Produkt **237** ab. Diese *hydrierende Redoxisomerisierung* kann als Kombination aus *geminaler*-Hydrierung (Fürstner *et al.*)<sup>[1]</sup> und Ruthenium-katalysierter Redoxisomerisierung (Troost *et al.*)<sup>[137]</sup> angesehen werden.

Obwohl das Versagen der dargestellten Reaktion auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen ist, bleibt festzuhalten, dass die ausgeprägte Hydroxophilie des Ru-Cl-Motivs<sup>[138]</sup> den Einsatz von propargylischen Alkoholen in der hydrierenden Metathese erschwert.

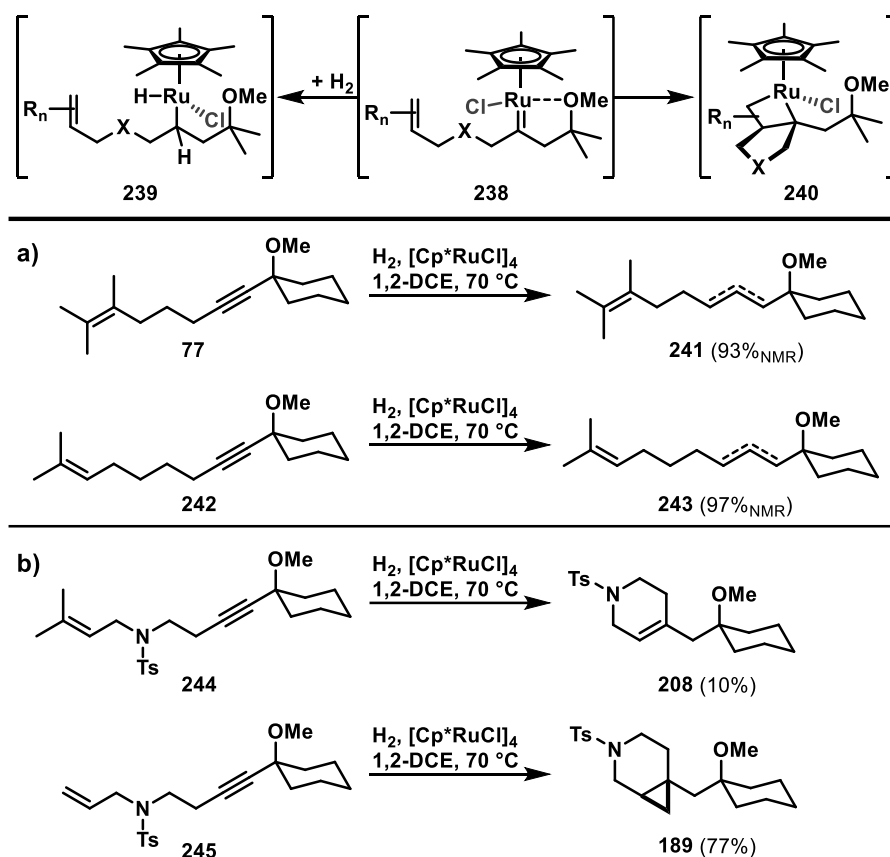


**Schema 38:** Nebenreaktionen der hydrierenden Metathese in Gegenwart freier Alkohole: a) Bildung des Enyn-Metatheseprodukts **227** als indirekter Hinweis auf sekundär Carben **228**; b) Kondensation des Metatheseprodukts **232** mit dem Katalysator; c) hydrierende Redoxisomerisierung des Propargylalkohols **234**

<sup>23</sup> Die synergistisch dirigierenden Alkohol- und Methylether-Funktionalitäten sollten zur hoch regioselektiven Bildung des gezeigten Carbenintermediats **235** führen.

## 3.13.4 Hydrogenative Konkurrenzreaktionen

Wie bereits in Schema 35 dargestellt wurde, stellt die hydrierende Metathese unter Einsatz von  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  als Katalysator keine geeignete Methode zur Darstellung von Sechsring-Olefinen da. Dieser Sachverhalt ist auf die kinetische Konkurrenz der beiden von Carben-Intermediat **238** ausgehenden Reaktion zu Hydrido-Alkyl-Komplex **239** bzw. Ruthenacyclobutan **240** zurückzuführen: Bei niedrigem Substitutionsgrad ( $R_n$ ) des angebondenen Olefins und erhöhter Prädisposition zur Cyclisierung (Thorpe-Ingold-Effekt<sup>[139]</sup> von X in **238** bzw. Kettenlänge zwischen Carben und Alken) kommt es bevorzugt zur Cycloaddition zwischen Metallcarben und Alken. Demgegenüber wirkt sich ein hoher Substitutionsgrad des Olefins und eine niedrigere Cyclisierungstendenz positiv auf die konkurrierende Reaktion mit  $\text{H}_2$  und damit auf die Bildung des Intermediats **239** aus (Schema 39). So wird bei Reaktion des sterisch überfrachteten Enins **77** fast ausschließlich ein Gemisch aus *trans*-Hydrierungsprodukten **241** erhalten (beide Positionsisomere entstehen durch  $\beta$ -H-Eliminierung aus Intermediat **239**). In gleicher Weise bewirkt der größere Abstand zwischen Olefin und Carbenzentrum in **242** eine Bevorzugung der konkurrierenden Isomerisierung zu einem Gemisch aus Alkenen **243** (vgl. Schema 10). Erst durch Einbindung einer strukturellen Einheit mit ausgeprägtem Thorpe-Ingold-Effekt (**244**) wird das gewünschte Cycloalken **208** zumindest in geringer Ausbeute erhalten (Schema 39b). Der direkte Vergleich mit dem analogen terminalen Olefin **245** demonstriert die leichtere kinetische Zugänglichkeit des Carbenakzeptors im Cyclopropanierungssubstrat. So wird in diesem Fall das entsprechende Cyclisierungsprodukt **189** in guter Ausbeute erhalten.



**Schema 39:** Kinetisch benachteiligte Cyclisierungsreaktionen des Carben Intermediats **238**: a) sich nachteilig auswirkender Substitutionsgrad und Kettenlänge der Substrate **77** und **242**; b) direkter Vergleich zwischen Cyclopropanierungs- und Metathesereaktion zu den Sechsringprodukten **208** und **189**

### 3.14 Optimierung des Katalysatorsystems

Um dieser synthetischen Limitierung zu begegnen, wurde eine Reihe an Experimenten zur Optimierung des Ringschlusses von **246** durch hydrierende Metathese durchgeführt (Tabelle 3a). Hierbei zeigte sich, dass die Reaktion unter Standardbedingungen (#1) hauptsächlich zur Bildung des *trans*-Hydrierungsprodukts führte und nur geringe Mengen an gewünschtem Cyclohexen **209** erhalten wurden. Die Änderung des Lösungsmittels (#2) oder des monodentaten Katalysatorliganden (#3) erbrachten nur eine geringe Selektivitätsverbesserung zugunsten des Metatheseprodukts, wobei in diesen Fällen deutlich mehr Überreduktion (Alkan) beobachtet wurde. Erst der Einsatz eines deutlich elektronenärmeren Katalysatorsystems (#4, *in situ* Darstellung von neutraler [CpRuCl]-Spezies) führte zu einer deutlich verbesserten Ausbeute des gewünschten Produkts während Isomerisierungs- und Überreduktionspfad vollständig unterdrückt wurden (der substanzielle Einfluss der sterischen und elektronischen Eigenschaften von Cyclopentadienyl-Liganden<sup>[140]</sup> auf Übergangsmetallkatalysierte<sup>[141]</sup> und organometallische Reaktionen<sup>[142]</sup> ist umfangreich untersucht worden<sup>[79]</sup>). Ein noch elektrophilerer Katalysator<sup>24</sup> (**247**<sup>[143]</sup> / TBACl) erbrachte die höchste Metathese Selektivität, wenn auch auf Kosten der Reaktionsgeschwindigkeit. Durch Anpassung der Katalysatorbeladung (8% → 10%) und Reaktionsdauer (3 h → 8 h) konnten 65% des Cycloolefins **209** isoliert werden, was einer signifikanten Verbesserung gegenüber dem vorherigen Ergebnis von 17% entspricht (Tabelle 3b). Gleichfalls konnten durch den Einsatz von **247** / TBACl die Metatheseprodukte **210** und **208** in 82% und 59% erhalten werden. Nur das nicht vom Thorpe-Ingold-Effekt profitierende Cycloalkan **248** konnte weiterhin in keinen nennenswerten Mengen dargestellt werden.

---

<sup>24</sup> Präkatalysator **247** wurde von Hr. T. Biberger zur Verfügung gestellt.

**Tabelle 3:** a) Optimierungsergebnisse der hydrierenden Metathese zur Bildung des Sechsringsprodukts **209** ([a] 0.1 mmol **246** in Lm. (0.1 M), H<sub>2</sub> (1 atm. Ballon), 8 mol% [Ru], 10 mol% Additiv, 70 °C, 3 h; die Quantifizierung der Produkte erfolgte durch <sup>1</sup>H-NMR unter Einsatz von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard); b) Vergleich der Katalysatorleistung zur Darstellung der Sechsringsprodukte **208** - **210** (isolierte Ausbeuten; [b] s. Schema 35, [c] H<sub>2</sub> (~ 1 bar, Ballon), 10 mol% [Cp<sup>E</sup>(NCMe)<sub>3</sub>][PF<sub>6</sub>] + 11mol% TBACl, 1,2-DCE (0.1 M), 70 °C, 8 h

a)

TH: 1,2-C=C  
ISOM: 2,3-C=C  
OR: C-C

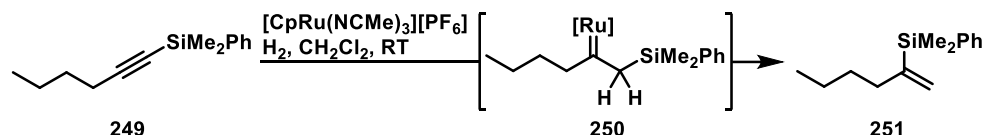
#	Katalysator	Additiv	Lösungsmittel	Temp.	Zeit	246 [%]	209 [%]	TH [%]	ISOM [%]	OR [%]
1	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		DCE	70 °C	3 h	17 Selektivität: 0.26	21 0.40	41 0.49	7 0.09	14 0.17
2	[Cp*RuCl] <sub>4</sub>		DCE/THP 1:1	70 °C	3 h	47	21 0.40	10 0.18	6 0.11	16 0.31
3	[Cp*Ru(OMe) <sub>2</sub> ]		DCE	70 °C	3 h	29	27 0.42	10 0.16	6 0.10	20 0.32
4	[CpRu(MeCN) <sub>3</sub> ][BF <sub>4</sub> ]	TBACl	DCE	70 °C	3 h	9	60 0.77	19 0.23	0 0.00	0 0.00
5	[Cp <sup>F</sup> Ru(MeCN) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ]	TBACl	DCE	70 °C	3 h	34	42 0.82	9 0.18	0 0.00	0 0.00

b)

Katalysator	210	209	208	248
[Cp*RuCl] <sub>4</sub> <sup>[b]</sup>	51%	17%	10%	n.d.
247 / TBACl <sup>[c]</sup>	82%	65%	59%	Spuren

### 3.15 gem-Hydrierung von Silylalkinen

Während der vorliegenden experimentellen Arbeiten wurde von Sun *et al.* berichtet, dass Alkynylsilane (**249**) kompetente Substrate für die *geminale* Hydrierung mit Pianostuhl Rutheniumkatalysatoren darstellen (Schema 40).<sup>[134b]</sup> Dies ist wahrscheinlich auf die hyperkonjugative Stabilisierung des Rutheniumcarbens **250** durch die β-Silylgruppe zurückzuführen (β-Silyl-Effekt). Hierbei migriert die Silylgruppe des intermediären β-Silylcarben-Komplexes **250** zum elektrophilen Zentrum und es kommt zur Bildung 1,1-disubstituierter Alkenylsilane (**251**). Die 1,2-Silylverschiebung ist besonders für Dimethylphenylsilane bevorzugt, während Trialkylsilane vorwiegend über schrittweise *trans*-Hydrierung zum 1,2-Alkenylsilan reagieren.



**Schema 40:** Geminale Hydrierung von Silylalkinen mit anschließender 1,2-Silylwanderung am Beispiel von **249**

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde versucht das Silylalkin-Motiv für die hydrierende Metathesereaktion zu erschließen, da die erwarteten Produkte aus solch einer Transformation wertvolle Allylsilane darstellen würden (Schema 41). Wie aus vorausgehendem Bericht zu entnehmen

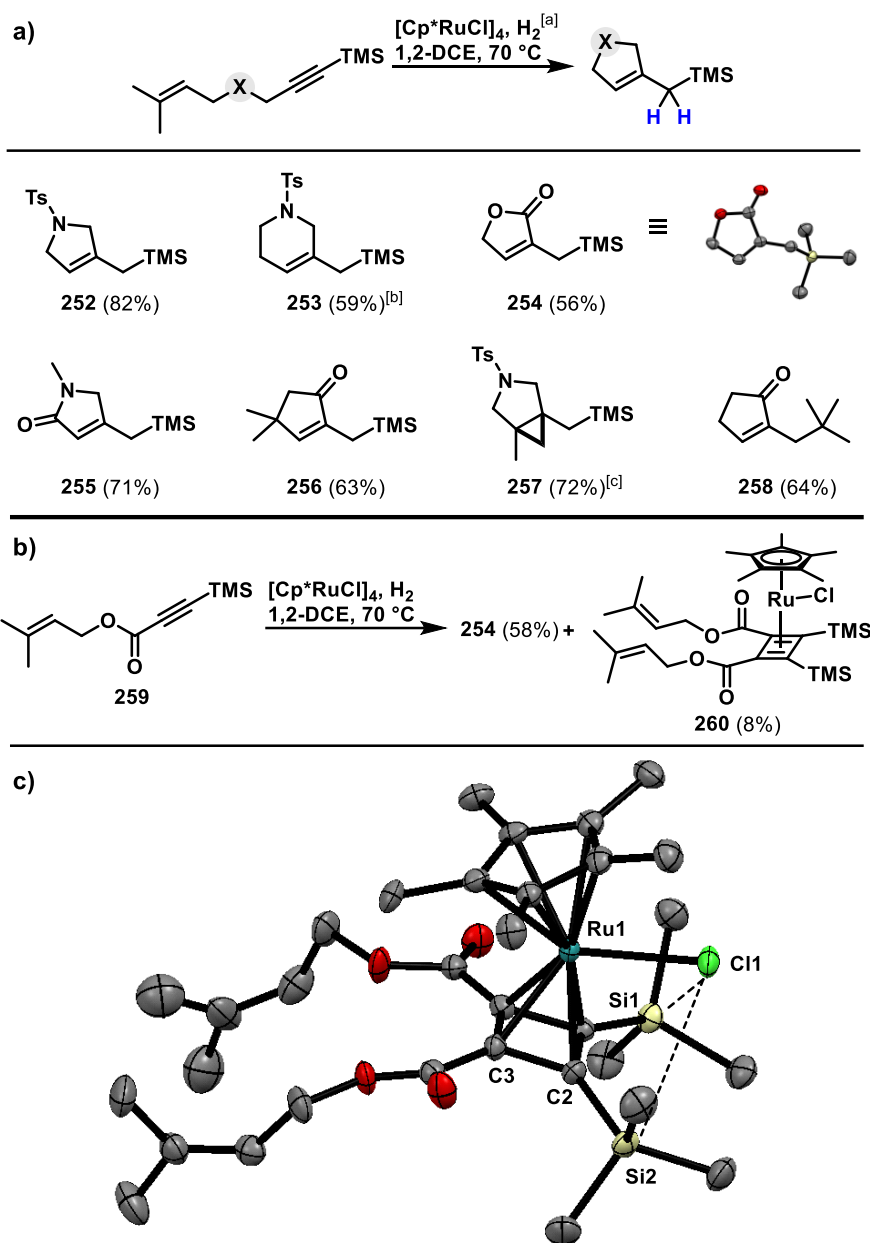
war, gehen vor allem Arylsilane die im geplanten Fall unerwünschte hydrierende 1,2-Silylverschiebung ein, weshalb Trimethylsilylalkyne<sup>25</sup> für die Darstellung cyclischer Allylsilane eingesetzt wurden um den konkurrierenden Reaktionspfad zu unterdrücken. Diesen Überlegungen entsprechend konnte eine Reihe unterschiedlich substituierter Allylsilane unter Standardreaktionsbedingungen (fünfgliedrige Cycloalkene) bzw. unter Einsatz des auf Sechsringsynthese optimierten Katalysatorsystems (**247**) in moderaten bis guten Ausbeuten dargestellt werden. Toleriert<sup>26</sup> wird eine Reihe an Stickstoff- (Tosylamid, *N*-Methylamid) und Sauerstofffunktionalitäten (Ester, Keton) innerhalb des gebildeten Ringsystems. Die erfolgreiche Darstellung des Butenolids **258** legt nahe, dass auch die *tert*-Butylgruppe einen vergleichbaren, stabilisierenden Effekt auf das intermediäre Rutheniumcarben hat und damit die regioselektive *gem*-Hydrierung hervorrufen kann.<sup>27</sup> Im Falle des Butenolids **254** konnte die molekulare Struktur im Festkörper kristallographisch bestätigt werden. Wie zu erwarten, gelang auch die Darstellung des entsprechenden Cyclopropans **257** durch Anpassung des olefinischen Substitutionsmusters im Substrat.

Bei Skalierung der hydrierenden Metathese von Enin **259** (1.0 g) wurde neben dem gewünschten Butenolid **254** auch der Cyclobutadien-Rutheniumkomplex **260** in moderater Ausbeute (~50% bezüglich [Ru]) isoliert (Schema 41b). Die Bildung dieses Nebenprodukts ist mechanistisch vermutlich mit einer (wegen der starken Polarisierung des Alkins hoch regioselektiven) oxidativen Cyclisierung zweier Inoat-Ester **259** und anschließender reduktiver Eliminierung des Cyclobutadien-Liganden zu erklären.<sup>[126a]</sup> Neben der Signifikanz dieses Komplexes als dominierender Katalysator-Desaktivierungspfad ist Verbindung **260** strukturell aufgrund überraschend kurzer Si-Cl-Abstände interessant (Schema 41c): Diese Interliganden-Interaktion wurde in der Vergangenheit für die Erklärung der Regioselektivität verschiedener Hydrosilylierungs-<sup>[138a]</sup> und Cycloisomerisierungsreaktionen<sup>[144]</sup> postuliert, aber bisher nur unzureichend experimentell belegt.<sup>[145]</sup> Interessanterweise fällt der experimentelle Si-Cl-Abstand von 3.4 – 3.5 Å in **260** in den Bereich vormals berechneter attraktiver Si-Cl-Interaktionen dieses Typs (3.4 Å).<sup>[138b]</sup>

<sup>25</sup> Das entsprechende TIPS-Derivat des Produkts **254** wurde nur in 42% Ausbeute isoliert.

<sup>26</sup> Das entsprechende Dimethylmalonat-Derivat des Produkts **252** wurde nur mit geringer Selektivität gebildet (~30%) während größere Mengen an Produkt aus der 1,2-Silylverschiebung erhalten wurden.

<sup>27</sup> Allerdings ist auch eine ausschließlich sterisch getriebene Carben-Bildung denkbar.



**Schema 41:** a) Produkte aus der hydrierenden Metathese und Cyclopropanierung von Silylalkinen ([a]  $H_2$  (~ 1 bar, Ballon), 2 mol%  $[Cp^*RuCl]_4$ , 1,2-DCE (0.1 M),  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h; [b] mit 10 mol%  $[Cp^E(NCMe)_3][PF_6]$  + 11mol% TBACl, 8 h); [c] ausgehend vom 1,1-disubstituierten Olefin (vgl. Schema 18, **69**); b) Bildung des Cyclobutadien-Komplexes **260** als Nebenprodukt aus der Reaktion von **259** c) molekulare Struktur von Komplex **260** im kristallinen Festkörper. Wasserstoffatome wurden zur Übersichtlichkeit weggelassen; ausgewählte Bindungslängen (in Å): Cl1-Si1 3.603(1), Cl1-Si2 3.581(1), Ru1-C2 2.148(3), Ru1-C3 2.141(3), C2-C3 1.444(3), Ru1-Cl1 2.427(1)

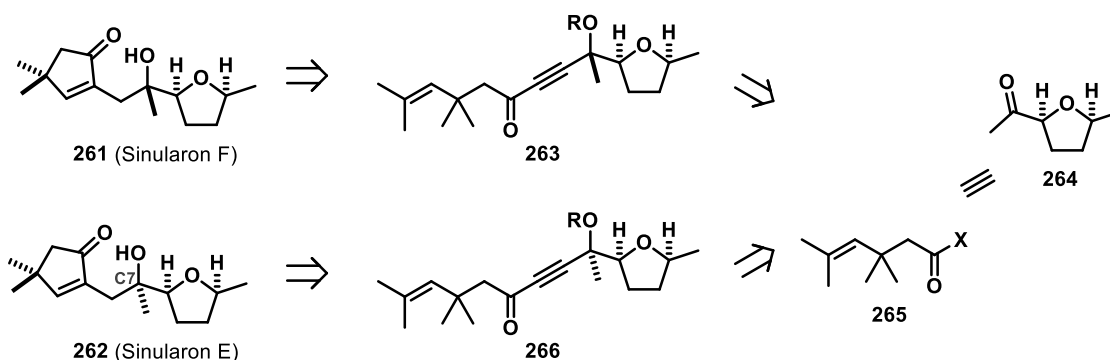
### 3.16 Hydrierende Totalsynthese von Sinularon F

Um die Robustheit und den präparativen Nutzen der hydrierenden Metathese in einem komplexeren Syntheseprojekt zu untersuchen, wurde angestrebt, den marinen, sesquiterpenoiden Naturstoff Sinularon F (**261**) totalsynthetisch darzustellen.<sup>[146]</sup> Obwohl die biologische Aktivität dieser Verbindung nicht untersucht wurde, ist die Zielstruktur auch aufgrund der experimentell nicht validierten

Stereochemie an C7 interessant (Schema 42). So konnte die Zuordnung der relativen Konfiguration der tertiären Alkohole in den epimeren Naturstoffen Sinularon F und E nur anhand berechneter  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen und berechneter spezifischer Drehwerte gemacht werden. Aus synthetischer Sicht bietet dieses Naturstoffpaar einen ernstzunehmenden Testfall für die hydrierende Metathese, da die *gem*-Dimethylgruppe in geringem Abstand zum trisubstituierten Olefin die Cycloaddition des intermediären Rutheniumcarbena behindern könnte. Wie aus den Untersuchungen des Einflusses verschiedener Lösungsmittel auf die hydrierende Metathese hervorging (s. Tabelle 1), ist auch mit einer deutlichen Verlangsamung der Reaktion durch die *cis*-Tetrahydrofuran-Einheit zu rechnen, da es zur Koordination dieses Motivs an das flüchtige Lewis-azide Carbenzentrum kommen könnte.<sup>[147]</sup>

### 3.16.1 Retrosynthese

Retrosynthetisch geht Sinularon F durch die neuartige Methodik aus dem acylischen Enin **263** hervor, welches durch die zentrale Position des Alkins leicht in die beiden Fragmente **264** und **265** ähnlicher Größe zerlegt werden kann. Hierbei sollte durch sequentielle Addition des östlichen und westlichen Fragments an ein entsprechendes Acetylen-Äquivalent der Metathesevorläufer **263** in konvergenter Weise dargestellt werden können. Da zunächst nur die Robustheit der hydrierenden Metathese evaluiert werden sollte, wurde auf die enantioselektive Synthese des Tetrahydrofurans **264** verzichtet.<sup>[148]</sup>



Schema 42: Retrosynthese von Sinularon F (**261**) und E (**262**)

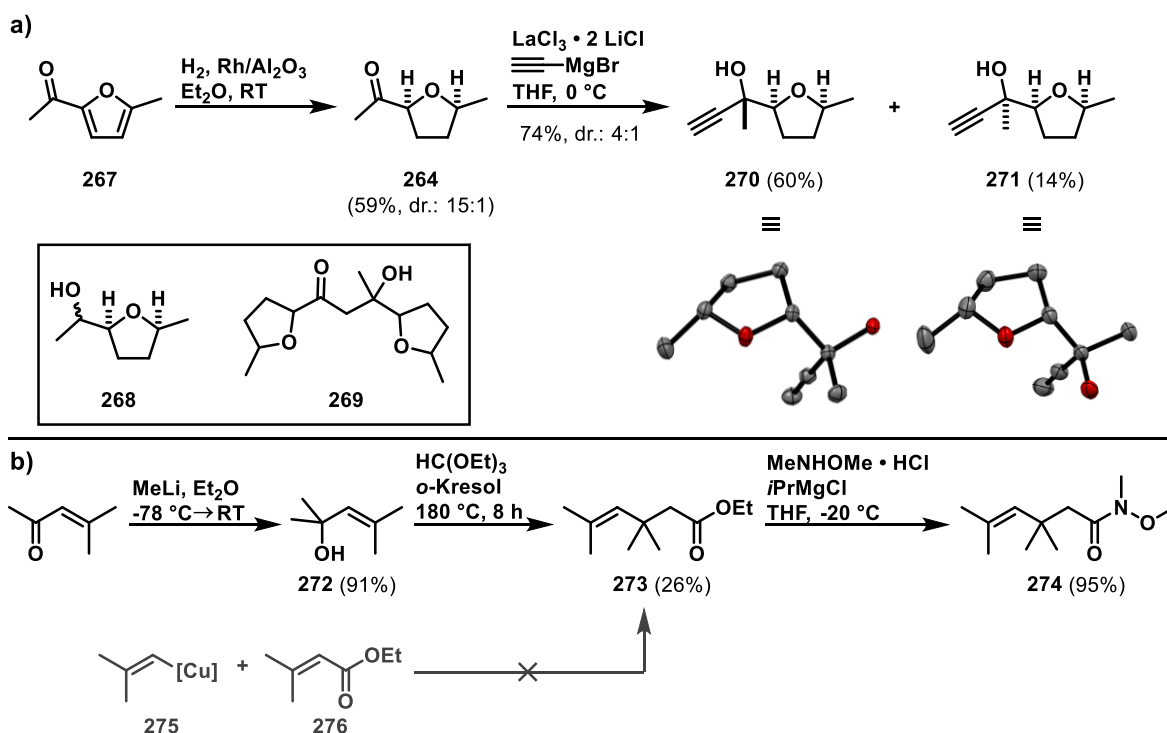
### 3.16.2 Darstellung des Metathesevorläufers

Die Darstellung des *cis*-konfigurierten Tetrahydrofurans **264** gelang durch heterogen-katalysierte Hydrierung des kommerziell erhältlichen Furylketons **267** (Schema 43a). Unter Einsatz von  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>[149]</sup> in aprotischen Lösungsmitteln ( $\text{Et}_2\text{O}$  oder  $\text{EtOAc}$ ) ist die Überreduktion des gewünschten Ketons zum entsprechenden Alkohol **268** ausreichend langsam, sodass Keton **264** bei strikter Reaktionskontrolle in 59% Ausbeute und guter diastereomeren Reinheit erhalten werden kann. Wird  $\text{MeOH}$  als Lösungsmittel in der Hydrierungsreaktion verwendet, dominiert zu jedem untersuchten Zeitpunkt der unerwünschte Alkohol **268**. Die Ursachen der Chemoselektivität in heterogen-katalysierten Hydrierungen sind nicht abschließend geklärt und spezifische Resultate sind abhängig von Substratstruktur<sup>[150]</sup>, Übergangsmetall<sup>[151]</sup>, Additiven<sup>[152]</sup> und Lösungsmittel<sup>[153]</sup>, was auch eine empirische Verallgemeinerung verhindert. Der Versuch, Furylketon **267** enantioselektiv mit einem durch Pfaltz *et al.* beschriebenen chiralen Iridiumkomplexen<sup>[154]</sup> zu hydrieren, wurde aufgrund der sehr komplexen Katalysator-Präparation und unzureichender Evidenz zur gewünschten Chemoselektivität nicht unternommen. Direkte Umsetzung des Ketons **264** mit Ethinyl-Magnesiumbromid bei tiefen Temperaturen lieferte vorwiegend diastereomeres Aldol-Produktgemisch **269** zusammen mit



unverbrauchtem Startmaterial (vermutliche Desaktivierung durch Enolat-Bildung). Durch Zusatz von  $\text{LaCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$  Komplex<sup>[155]</sup> konnte die Enolat-Bildung erfolgreich unterdrückt und so die gewünschten Propargylalkohole **270** und **271** in 74% Ausbeute (66% auf 7.4 mmol-Skala) erhalten werden.<sup>[156]</sup> Die diastereomeren Produkte wurden chromatographisch getrennt und zur kristallographischen Konfigurationsbestimmung separat kristallisiert. Demzufolge entspricht das Hauptdiastereomer **270** aus der Reaktion in Gegenwart des oxophilen Lanthansalzes dem Cram-Chelat-Produkt.<sup>[157]</sup>

Der Vorläufer des „westlichen“ Olefin-Fragments **265** wurde von Allylkohl **272** durch Johnson-Claisen-Umlagerung in niedriger Ausbeute erhalten (Schema 43b).<sup>[158]</sup> Ein alternativer Zugang über 1,4-Addition von Alkenylcuprat **275** an den ungesättigten Ester **276** gelang trotz umfangreicher Experimente nicht. Zur späteren Kopplung an terminales Alkin **270** wurde Ester **273** zum Weinreb-Amid **274** umgesetzt.



**Schema 43:** a) Synthese der diastereomeren Propargylalkohole **270** und **271**; b) Synthese des Weinreb-Amids **274**

Da zunächst nicht abzusehen war, welche Schutzgruppe am Propargylalkohol **263** das beste Ergebnis in der hydrierenden Metathese liefern würde, wurde das Hauptdiastereomer **270** verschiedenartig geschützt (**270** → **277** - **279**), bevor die Kopplung an den olefinischen Weinreb-Baustein durchgeführt wurde. Auf Grundlage bekannter Nebenreaktivitäten in der Schlüsselreaktion (Abschnitt 3.13) wurden weitere Schutzgruppen (Benzyl-Ether<sup>28</sup>, Acylate bzw. Carbonate<sup>29</sup>, Allyl-Ether<sup>30</sup>, Acetale<sup>31</sup>) vorsorglich ausgeschlossen. Bei der Weinreb-Ketonsynthese der Metathesevorläufer **277** – **279** wurde in keinem Fall vollständiger Umsatz der limitierenden Alkinyl-Komponente erreicht (vermutlich aufgrund aggregationsbedingter Autoinhibition<sup>[159]</sup>) weshalb auf größerem Maßstab **279** im leichten Überschuss

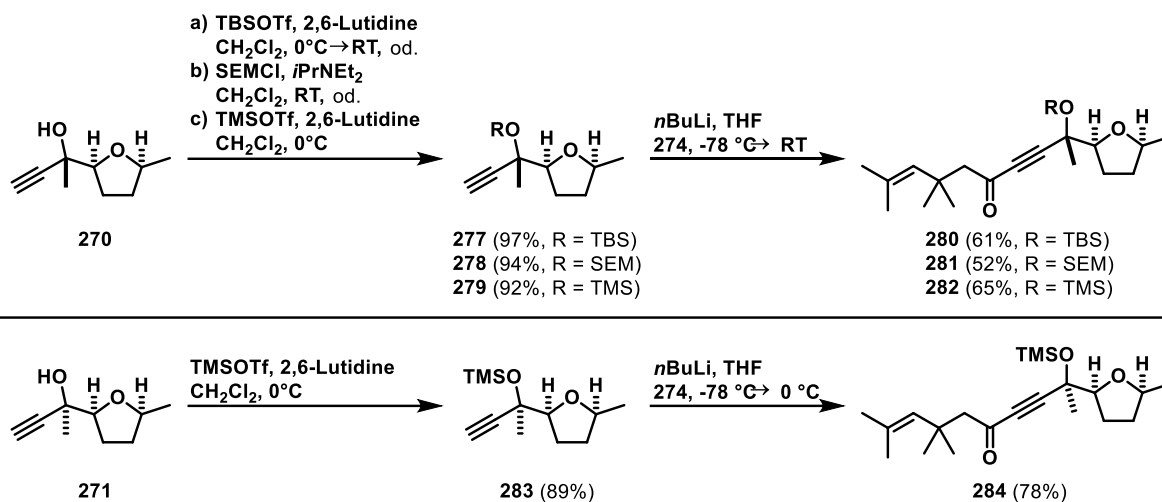
<sup>28</sup> Wahrscheinliche Katalysator-Desaktivierung durch  $\eta^6$ -Koordination

<sup>29</sup> Mögliche Zersetzung der Propargylacetate in Rautenstrauch-artigen Umlagerungen

<sup>30</sup> Voraussichtliche Enin-Cycloisomerisierung

<sup>31</sup> Bei der säurekatalysierten Entschützung der gewünschten Metatheseprodukte kann die Eliminierung des tertiären Alkohols nicht ausgeschlossen werden.

(1.3 Equiv.) eingesetzt wurde. Nach Identifikation der optimalen Schutzgruppenstrategie (s. unten) wurde in analoger Weise Unterschussisomer **271** über das geschützte Intermediat **283** zu Enin **284** umgesetzt.



Schema 44: Darstellung der Metathesevorläufer **280** - **282** und **284**

### 3.16.3 Schlüsselschritt

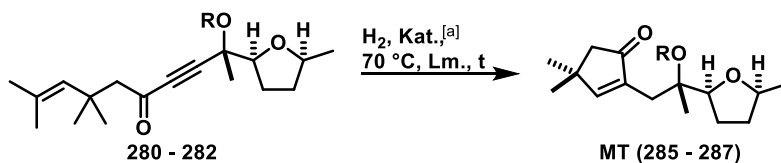
Zur Optimierung der hydrierenden Metathese als Schlüsselschritt der Totalsynthese wurden Substrate **280** – **282** zunächst unter Standardreaktionsbedingungen mit  $\text{H}_2$  und  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  als Katalysator umgesetzt (Tabelle 4): Silylether **280** (TBS) und **282** (TMS) lieferten hierbei das gewünschte Metatheseprodukt in 47 – 59% Ausbeute (#1, #4) wobei größere Mengen (21 – 35%) des Überreduktionsprodukts (OR, gesättigtes Keton) gebildet wurden. Unerwarteterweise führte die Umsetzung des SEM-geschützten Propargylalkohols **281** zur überwiegenden Bildung des Alkoxytetrahydrofurans **288** (#6) während nur Spuren des entsprechenden Metatheseprodukts detektiert werden konnten.<sup>32</sup> Einsatz der polareren Lösungsmittelkombination 1,2-DCE/THP (1:1) führte in beiden Fällen (#2, 7) zu keiner signifikanten Veränderung des Ergebnisses.<sup>33</sup> Die Verwendung des elektronenärmeren Katalysators (**247** / TBACl) unterdrückte in den Fällen der Silylether **280** und **282** die Bildung der Nebenprodukte aus konkurrierenden Hydrierungsreaktionen fast vollständig (#3, 5), während im Fall des SEM-Acetals **281** die CH-Insertion zugunsten der gewünschten Metathese stark vermindert wurde.<sup>34</sup>

<sup>32</sup> Die Untersuchung und Anwendung der hier erstmalig beobachteten, intramolekularen Insertionsreaktion des intermediären Rutheniumcarbens in aktivierte CH-Bindung des SEM-Acetals wird im späteren Verlauf diskutiert (s. Abschnitt 3.17).

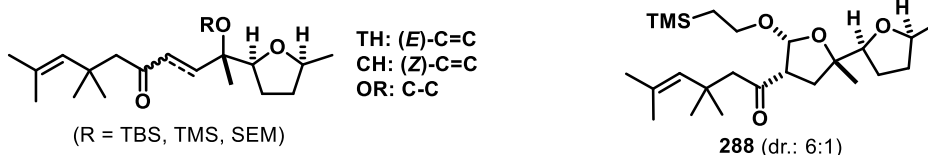
<sup>33</sup> Dieses Lösungsmittelgemisch wirkte sich vorteilhaft auf die Metathese Selektivität bei der Synthese von Cyclohexenderivaten aus (vgl. Tabelle 3). Zusätzlich wurde erwartet, dass THP als koordinierendes Lösungsmittel effektiv mit der intramolekularen Chelatbildung (des THFs) konkurrieren könnte.

<sup>34</sup> Auffällig ist, dass in allen dargestellten Einträgen die Summe der identifizierten Produkte einer Massenbilanz von ~ 80% entspricht, was auf eine einheitliche Ursache für den Verlust von Material hindeutet (z.B. Co-Präzipitation von Katalysator und Produkt / Bildung stabiler Ruthenium-Produkt-Komplexe).

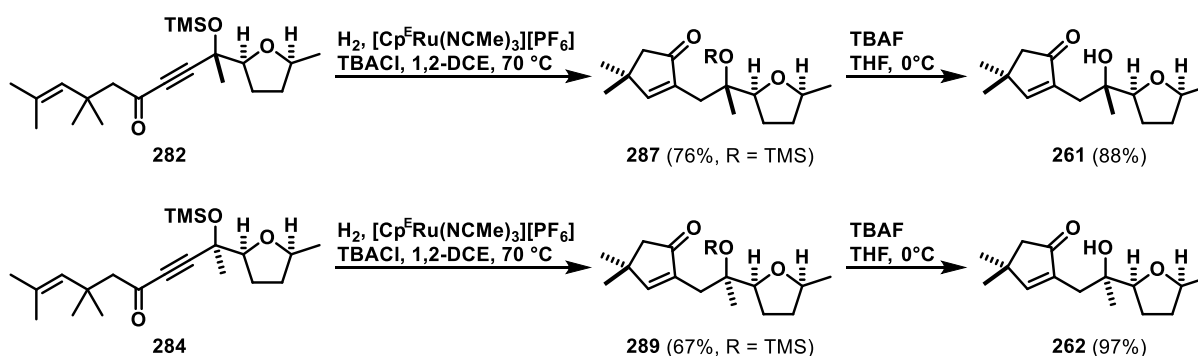
**Tabelle 4:** Optimierungsergebnisse der hydrierenden Metathese und Struktur des unerwarteten Produkts **288** ([a] 0.1 mmol SM in Lm. (0.1 M), H<sub>2</sub> (1 atm. Ballon), 10 mol% [Ru], 12 mol% Additiv; die Quantifizierung der Produkte erfolgte durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie unter Einsatz von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard)



#	R	Katalysator	Lm.	Zeit	MT [%]	OR [%]	CH [%]	TH [%]	XX [%]
1	TBS	[Cp* <sup>Ru</sup> Cl] <sub>4</sub>	DCE	3 h	47	35	0	4	
2		[Cp* <sup>Ru</sup> Cl] <sub>4</sub>	DCE/THP	6 h	49	36	0	2	
3		[Cp <sup>F</sup> Ru(NCMe) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ] + TBACl	DCE	8 h	78	0	0	4	
4	TMS	[Cp* <sup>Ru</sup> Cl] <sub>4</sub>	DCE	3 h	59	21	2	2	
5		[Cp <sup>F</sup> Ru(NCMe) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ] + TBACl	DCE	8 h	75	0	4	7	
6	SEM	[Cp* <sup>Ru</sup> Cl] <sub>4</sub>	DCE	3 h	2	0	10	5	68
7		[Cp* <sup>Ru</sup> Cl] <sub>4</sub>	DCE/THP	6 h	2	0	13	4	61
8		[Cp <sup>F</sup> Ru(NCMe) <sub>3</sub> ][PF <sub>6</sub> ] + TBACl	DCE	8 h	48	0	9	9	9



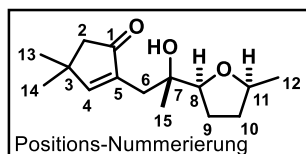
Unter Berücksichtigung der milderen Entschützungsbedingungen des Trimethylsilyl ethers **287** im nachfolgenden Schritt wurde die Kombination aus optimiertem Katalysator **247** /TBACl und Substrat **282** als günstigste Variante betrachtet. So konnte Cyclopentenon **287** in guter Ausbeute isoliert und nach Desilylierung des Produkts durch TBAF bei 0 °C (±)-Sinularon F (**261**) erhalten werden (Schema 45). Analog lieferte Epimer **284** unter gleichen Bedingungen Metatheseprodukt **289** und nach anschließender Entschützung (±)-Sinularon E (**262**) in vergleichbaren Ausbeuten.



**Schema 45:** Abschluss der Totalsynthese durch hydrierende Metathese und Entschützung

Der Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen des durch Totalsynthese erhaltenen Produkts **261** mit dem isolierten, natürlichen Material zeigte eine gute Übereinstimmung und lieferte somit den Beweis der korrekten Zuordnung der epimeren Naturstoffe Sinularon F und E (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Spektroskopischer Vergleich des natürlichen und synthetischen Naturstoffmaterials; [a] 125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, [b] 101 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, [c] 0.5 ppm systematischer Drift



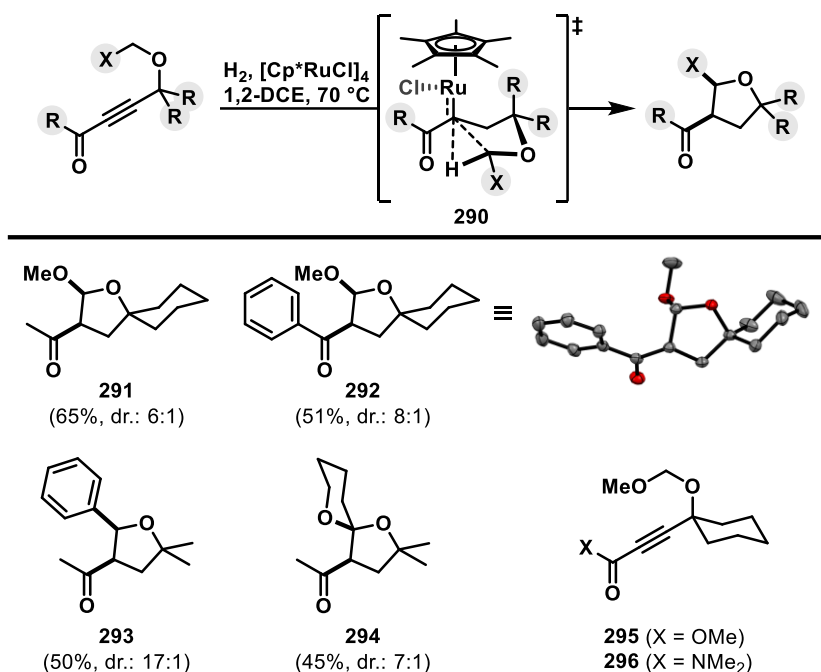
<sup>13</sup> C [#]	isoliert <sup>[a]</sup> δ <sup>13</sup> C [ppm]	synthetisch <sup>[b]</sup> δ <sup>13</sup> C [ppm]	Differenz Δδ <sup>13</sup> C [ppm]	Drift korrigierte <sup>[c]</sup>
				Differenz Δδ <sup>13</sup> C [ppm]
1	209,4	208,9	0,5	0
2	49,8	49,3	0,5	0
3	38,9	38,5	0,4	-0,1
4	170,7	170,2	0,5	0
5	138,9	138,4	0,5	0
6	32,2	31,7	0,5	0
7	72,3	71,8	0,5	0
8	85,2	84,7	0,5	0
9	26,1	25,6	0,5	0
10	33,2	32,7	0,5	0
11	75,2	74,7	0,5	0
12	21,4	20,9	0,5	0
13	28,5	28,1	0,4	-0,1
14	28,5	28,0	0,5	0
15	23,4	22,9	0,5	0

Zusammenfassend wurden die beiden racemischen Naturstoffe in sechs linearen Syntheseschritten in Gesamtausbeuten von 14% (Sinularon F) und 4% (Sinularon E) dargestellt, wobei ein hoher Grad an Konvergenz durch die zentrale Einbindung der Alkin-Funktionalität in den retrosynthetischen Vorläufer **282** erreicht werden konnte. Hierbei gelang sowohl die Konstruktion des „westlichen“ Cyclopentenons, als auch der diastereoselektive Aufbau des „östlichen“ *cis*-Tetrahydrofurans durch katalytische Hydrierungsreaktionen, in denen drei Äquivalente H<sub>2</sub> in die Struktur inkorporiert wurden.

### 3.17 CH-Insertionen intermediärer Acylcarben-Komplexe

Die während der Naturstoffsynthese zufällig beobachtete Nebenreaktion der hydrierenden CH-Insertion<sup>[160]</sup> war insofern unerwartet, als dass ein früherer, gezielter Versuch, solch eine Reaktivität abzurufen, fehlgeschlagen war.<sup>[24b]</sup> Demgegenüber konnte durch Lacour *et al.* gezeigt werden, dass CH-Insertionsreaktionen als Folgereaktion der katalytischen Zersetzung von Diazocarbonylverbindungen an Pianostuhl Rutheniumkatalysatoren prinzipiell möglich sind.<sup>[38e]</sup> Wie von Saa *et al.* dokumentiert wurde, insertieren intermediär gebildete Ruthenium-Alkenylcarben-Komplexe (gebildet durch Carben-Alkin-Metathese) ebenfalls in die aktivierten CH-Bindungen von Ethern, Acetalen und Pyrrolidinen.<sup>[40]</sup> Mechanistisch laufen diese literaturbeschriebenen Insertionsreaktionen auf deutlich unterschiedlichen Wegen ab: Während Lacours intermolekulare CH-Funktionalisierung über isolierbare 1,3-Insertionsprodukte (1,3-Cycloaddition des intermediären Acylcarbens) abläuft, hat der 1,1-Insertionsprozess in Saas Fall deutlichen Charakter eines Hydrid-Transfers.

Der genaue Ablauf der vorliegenden, hydrierenden CH-Insertion zum Modellprodukt **293** wurde theoretisch untersucht<sup>35</sup> und auf diesem Wege eine 1,3-Insertion ausgeschlossen (Schema 46). Berechnungen zufolge verläuft die Reaktion über eine konzertierte C-H Insertion (TS **290**) ohne direkte Beteiligung der benachbarten Carbonylgruppe. Allerdings ermöglicht vermutlich erst die vom Keton ausgehende erhöhte Elektrophilie der reaktiven Carbenspezies deren Reaktion mit der aktivierten CH-Bindung, wie die unreaktiven Substrate **295** und **296** veranschaulichen. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass durch *geminale* Hydrierung generierte Acylcarbene in die CH-Bindungen von Acetalen (SEM, MOM, THP) und Benzylethern insertieren können und die entsprechenden Tetrahydrofurane in mittlerer bis hoher Diastereoselektivität erhalten werden. Aufgrund verschiedener Nebenreaktionen (vor allem Überreduktion) und einer komplizierten Produktisolierung fallen die Ausbeuten jedoch moderat aus. Die Diastereoselektivität der Insertion zugunsten des *cis*-Isomers wurde NMR-spektroskopisch bestimmt und im Falle des Phenons **292** auch kristallographisch bestätigt. Die *cis*-Selektivität vergleichbarer intramolekularer CH-Insertionsreaktionen ist gut dokumentiert<sup>[161]</sup> (obwohl in einigen Fällen auch das *trans*-Isomer das Hauptprodukt darstellt<sup>[162]</sup>).



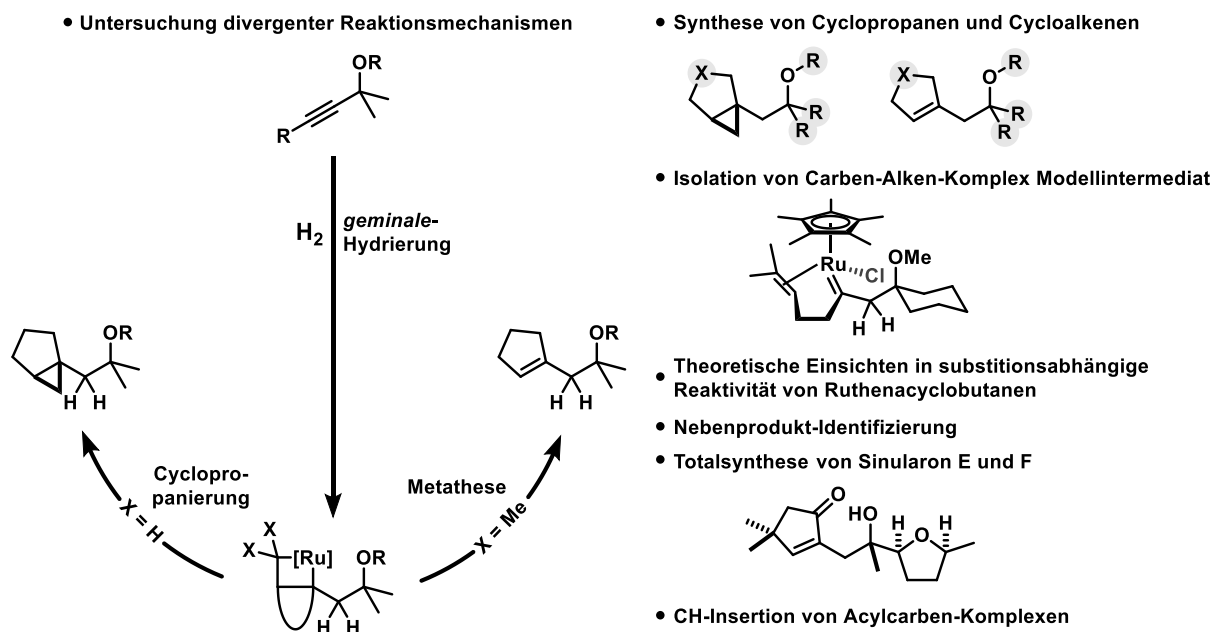
**Schema 46:** Produkte aus der hydrierenden CH-Insertion von Inonen zusammen mit unreaktiven Substraten **295** und **296**

### 3.18 Zusammenfassung und Ausblick

Während der diskutierten Untersuchungen gelang es durch die *geminale* Hydrierung von Eninen sowohl Cyclopropane als auch Cycloalkene darzustellen, wobei die Selektivität über das Substitutionsmuster des Olefins gesteuert wurde (Schema 47). Der Ursprung der divergierenden Reaktivität wurde durch Kombination aus experimentellen und computergesetzten Erkenntnissen beleuchtet, wodurch ein detailliertes katalytisches Modell entworfen werden konnte. Die so entwickelte hydrierende Metathese wurde ferner zur Darstellung von cyclischen Allylsilanen und als Schlüsselschritt in der Totalsynthese des marinen Naturstoffs Sinularon F eingesetzt, während der

<sup>35</sup> Die computergesetzte Berechnung des Reaktionspfades erfolgte durch Dr. G. Bistoni.

erstmalig die hydrierende CH-Insertion als unerwartete Nebenreaktion beobachtet werden konnte. Aus fundamentaler Perspektive ist des Weiteren die kristallographische Bestätigung der stabilisierenden Si-Cl-Interliganden Interaktion in Cyclobutadien-Komplex **260** von Bedeutung.



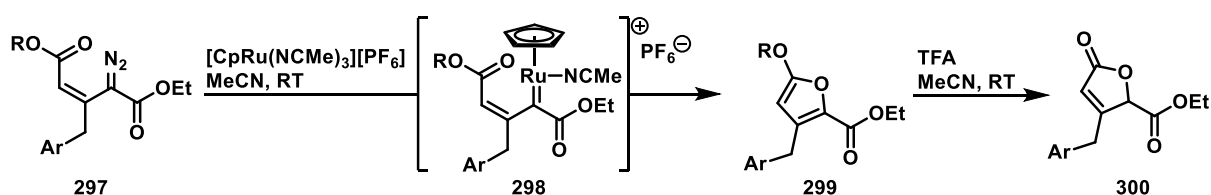
**Schema 47:** Teilzusammenfassung des Projekts hydrierende Metathese und hydrierende Cyclopropanierung

Perspektivisch könnten die beschriebenen Reaktionen Anwendung in zunehmend komplexeren synthetischen Zielsetzungen finden: Hinsichtlich des reichen Vorkommens hochsubstituierter Cycloalkene (vor allem Butenolide<sup>[163]</sup> und Cyclopentenone<sup>[164]</sup>) in Verbindungen natürlichen und künstlichen Ursprungs (Natur- und Wirkstoffe) erscheint der Einsatz dieser neuen Transformationen als ein möglicher Zugang. Besonders die Darstellung funktionalisierbarer Allylsilan<sup>[165]</sup>-Synthesebausteine lässt Anwendungen in vielfältigen Bereichen der präparativen organischen Chemie erahnen. In Kombination mit den neuen Berichten über die Ruthenium-katalysierte *geminale* Hydroborierung silylierter Alkine<sup>[166]</sup> stehen auch Folgereaktionen wie „hydroborierende Cyclopropanierung“ oder „hydroborierende Metathese“ in Aussicht. Vielversprechend erscheint darüber hinaus die Entwicklung photoinduzierter *gem*-Hydrierkatalysatoren basierend auf der robusten Grubbs-Ligandenumgebung.<sup>[167]</sup>

## 4 Hydrierende Furan- und Butenolid-Synthese

### 4.1 Einleitung

Nachdem im vorangegangenen Projekt die vielseitige Reaktivität der durch *geminale* Hydrierung gebildeten Carben-Intermediate bezeugt und damit der grundsätzliche Nachweis für den präparativen Nutzen dieses Systems belegt werden konnte, lag es nahe, den Einsatz der *gem*-Hydrierung auf gezielte Fragestellungen auszuweiten. Durch die Kombination aus bekannter Carben-Reaktivität mit der neuartigen Carben-Generierung ließen sich mögliche Problemstellungen in Bezug auf den Gebrauch von Diazo-Verbindungen als Carben-Vorläufer umgehen. Die Verwendung von Diazo-Substraten ist die wohl gängigste Methode um reaktive Metallcarben-Intermediate zu erzeugen<sup>[168]</sup>, wobei jedoch deren potentielle Explosivität und oft unökonomische Darstellungsweise ihren routinemäßigen bzw. großskaligen Gebrauch verhindert.<sup>[169]</sup> Substitution des instabilen Diazo-Motivs durch ein einfach zu konstruierendes und stabiles Alkynyl-Derivat bietet zudem die Möglichkeit, Metallcarbene in vollständiger Atomökonomie zu generieren. Dem hauptsächlich Fischer-Carbencharakter der Pianostuhl-Komplexe genügend, sollten diverse (hetero-) Nucleophile in der Lage sein, das elektrophile Zentrum anzugreifen und *via* Ylid-Bildung oder einem konzertiertem Mechanismus zu Additionsprodukten zu reagieren. Beispiele hierfür bilden verschiedene Arbeiten von Lacour *et al.* nach denen Ketone<sup>[38c]</sup>, Carbonate<sup>[38c]</sup>, Ester<sup>[38c]</sup>, Epoxide<sup>[38a]</sup>, Alkohole<sup>[39]</sup> und Nitrile<sup>[39]</sup> als Nucleophile in solchen Systemen fungieren können. In einem jüngeren Beispiel konnte von Frantz *et al.* gezeigt werden, dass Diazoenoate vom Typ **297** eine intramolekulare Cyclisierungsreaktion zum entsprechenden Alkoxyfuran **299** eingehen, wobei kationische Cyclopentadienyl-Rutheniumkomplexe als Katalysator eingesetzt wurden (Schema 48).<sup>[170]</sup> Durch Zersetzung der Diazoverbindung wird zunächst das Alkenylcarben-Intermediat **298** gebildet, dessen elektrophiles Carbenzentrum vom *cis*-ständigen Ester-Carbonyl angegriffen wird. Die erhaltenen Produkte konnten unter sauren Bedingungen zu den jeweiligen Butenoliden (**300**) hydrolysiert werden, wodurch ein zweistufiges Protokoll zur Synthese dieses relevanten Strukturmotivs<sup>[163]</sup> etabliert werden konnte.

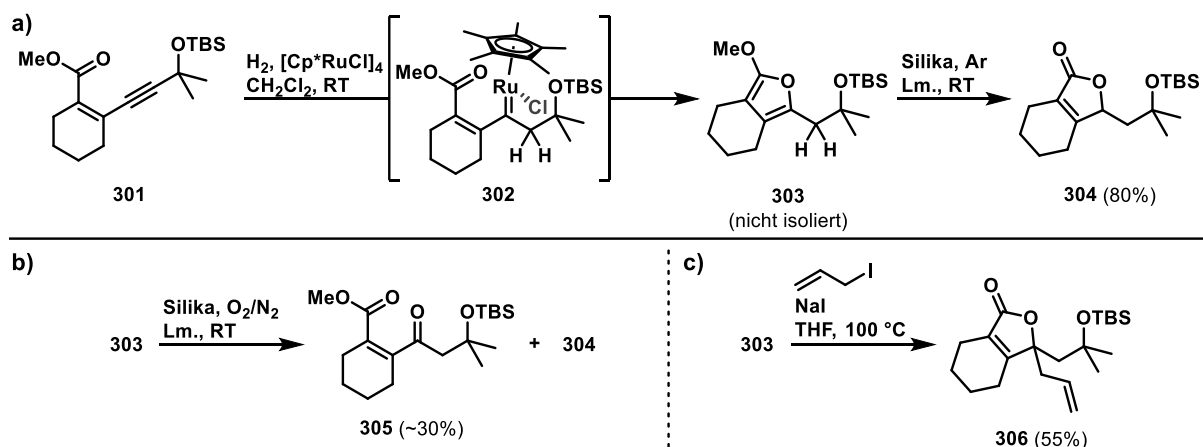


**Schema 48:** Ruthenium-katalysierte Konversion von Diazoenoaten zu Alkoxyfuranen und Butenoliden nach Frantz *et al.*

### 4.2 Initiale Beobachtungen

Dieser Reaktion entsprechend wurde das entsprechende *gem*-Hydrierungs-Substrat **301** entwickelt und mit katalytischen Mengen  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre umgesetzt. Der Voraussicht nach sollte durch *geminale* Hydrierung des Alkins das eng verwandte (aber neutrale) Rutheniumcarben-Intermediat **302** generiert werden, welches in gleicher Weise zum Alkoxyfuran **303** cyclisieren sollte. Tatsächlich führte die Hydrierung des Enins **301** zur selektiven Bildung des Alkoxyfurans **303** (Analyse

des Rohprodukts), wobei allerdings bereits der Kontakt mit aktiviertem Silika zur Hydrolyse des Produkts zu Butenolid **304** führte (Schema 49a). Wurde das Rohprodukt dem Silika im Beisein von Luftsauerstoff ausgesetzt, führte die partielle Oxidation des Alkoxyfurans zu Keton **305** zu nicht reproduzierbaren Ausbeuten des Butenolids **304** (Schema 49b). Die Oxidation von elektronenreichen Alkoxyfuranen zu entsprechenden Dicarbonylen in Gegenwart von Rutheniumverbindungen wurde beschrieben.<sup>[171]</sup> Alternativ zur Hydrolyse des instabilen Zwischenprodukts **303** konnte die inhärente Nucleophilie dieser Verbindung in der  $\gamma$ -Allylierung unter Bildung des vollständig substituierten Butenolids **306** genutzt werden, indem das Rohprodukt der hydrierenden Furan-Synthese mit Allyliodid und katalytischen Mengen Natriumiodid bei erhöhter Temperatur in THF umgesetzt wurde (Schema 49c).<sup>[172]</sup>

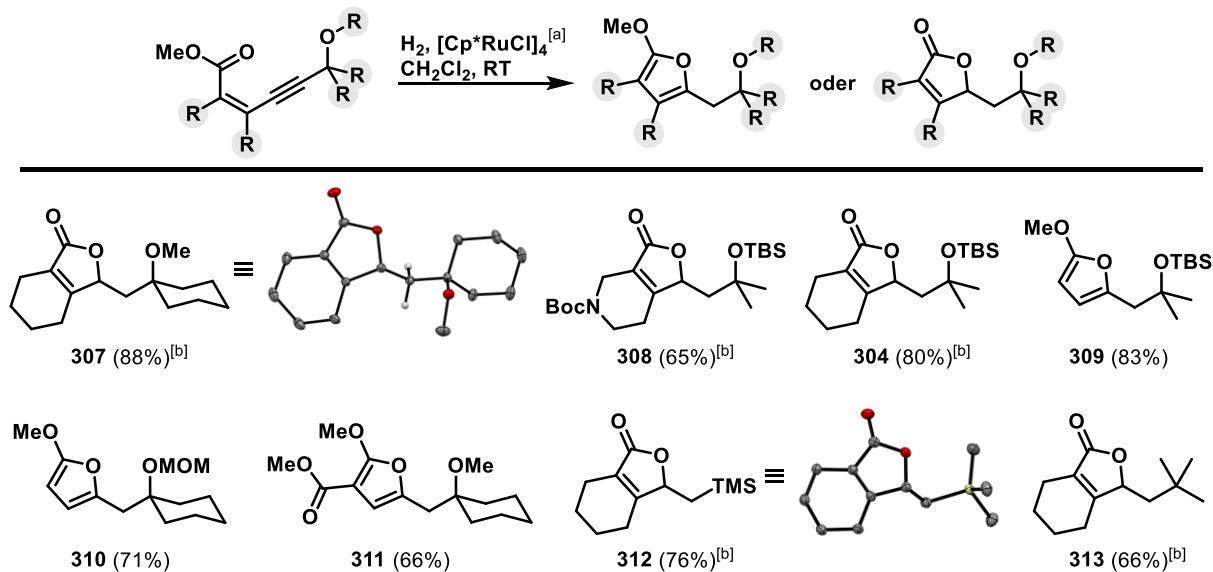


**Schema 49:** a) Synthese von Furan **303** durch *geminale* Hydrierung von Enyn **301** und Hydrolyse zum Butenolid **304**; b) partielle Oxidation des Alkoxyfurans **303** unter aeroben Hydrolysebedingungen; c) Allylierung des Alkoxyfurans **303**

### 4.3 Darstellung von Alkoxyfuranen und Butenoliden

Analog zu der in Schema 49a dargestellten Reaktion konnten weitere Produkte durch hydrierende Cyclisierung erhalten werden (Schema 50). Wie aus dem vorangegangenen Projekt zu erwarten war, toleriert auch diese Reaktion diverse Sauerstofffunktionalitäten sowie geschützte Amine: Verschiedene propargylische Substituenten (Methylether **307**, Silylether **308** – **309**, Acetal **310**) führen zur regioselektiven Erzeugung des distalen Rutheniumcarben-Intermediats und anschließender Bildung der heterocyclischen Produkte. Zusätzlich konnten auch die entsprechenden Silyl- und *tert*-Butylalkine zu den hochsubstituierten Butenoliden **312** und **313** umgesetzt werden (vgl. Abschnitt 3.15). Im Falle weniger elektronenreicher Alkoxyfurane konnten die aromatischen Produkte selbst isoliert werden (**309** – **311**), wobei der Vergleich zwischen Butenolid **304** und Alkoxyfuran **309** zeigt, dass die Hydrolyseempfindlichkeit bereits durch schwach elektronenschiebende Alkylgruppen stark zunimmt. Die molekulare Struktur der Butenolide **307** und **312** konnte kristallographisch bestätigt werden.





**Schema 50:** Produkte aus der hydrierenden Furan-Synthese; [a] H<sub>2</sub> (~ 1 bar, Ballon), 2 mol% [Cp\*RuCl]<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M), RT, 3 h, [b] Hydrolyse zum Butenolid auf Lösungsmittel-feuchtem Chromatographie-Silika unter Ausschluss von Luftsauerstoff, RT, 1 h

## 4.4 Charakterisierung eines Modellintermediats

Um die mechanistische Hypothese dieser neuartigen Cyclisierungsreaktion zweifelsfrei abzusichern, wäre der Nachweis des implizierten Carben-Intermediats **315** von hoher Stichhaltigkeit (Schema 51a). Da davon auszugehen war, eine solch flüchtige Zwischenstufe weder durch traditionelle NMR-Techniken, noch durch hoch-sensitive PHIP-Spektroskopie detektieren zu können,<sup>36</sup> wurde in einem Versuch das reaktive Intermediat zu stabilisieren, eine Modifikation der Substratstruktur vorgenommen (Schema 51b). Durch Ersatz des Alkens (in **314**) durch den aromatischen Kern des Modellsubstrats **317** würde die reguläre *geminale* Hydrierung zu Benzylcarben-Komplex **318** führen, welcher im Gegensatz zum reaktiven Intermediat **315** jedoch resistent gegenüber der Weiterreaktion zum Furan-Produkt sein sollte. Die Bildung des zu **316** entsprechenden Isobenzofurans **319** wäre durch die teilweise Aufhebung der Aromatizität des Phenylrings energetisch benachteiligt, wodurch Modellintermediat **318** eine ausreichende Stabilität aufweisen sollte, um es zu charakterisieren.<sup>37</sup> Diesem Entwurf folgend, konnte Carben-Komplex **318** durch Umsetzung von Alkin **317** mit stöchiometrischen Mengen [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre bei erniedrigter Temperatur dargestellt und spektroskopisch untersucht werden. Die chemische Verschiebung des Carben-Kohlenstoffs von  $\delta_c = 302.1$  ppm liegt hierbei im erwarteten Bereich strukturell vergleichbarer Komplexe.<sup>[24b, 79]</sup> Zusätzlich konnte für die  $\alpha$ -Methylengruppe dieses Komplexes der paarweise Ursprung beider H-Atome aus demselben H<sub>2</sub>-Molekül über Nachweis des PHIP-Effekts<sup>[1, 23a, 27, 173]</sup> belegt werden. Durch langsames Abscheiden dieser Verbindung aus unterkühlter Pentan-Lösung konnten Kristalle geeigneter Qualität zur strukturanalytischen Untersuchung erhalten werden (Schema 51c). Die Struktur dieses Komplexes im Festkörper weist neben den erwarteten Ru-C1- und Ru-O3-

<sup>36</sup> Bei der katalytischen Umsetzung von Enin **301** unter *p*-H<sub>2</sub>-Atmosphäre konnten im PHIP/OPSY-Experiment keine aussagekräftigen Hyperpolarisationssignale detektiert werden.

<sup>37</sup> Stabilisierung des Intermediats durch Destabilisierung des Produkts, vgl. Abschnitt Das Carben-Alken-Komplex Modellintermediat.

Bindungslängen auch eine ungewöhnlich kurze nichtkovalente Distanz zwischen dem elektrophilen Carben-Zentrum (C1) und dem nukleophilen Carbonyl-Sauerstoff O1 auf (2.983 Å): Dieser deutlich unter der Summe der van-der-Waals-Radien liegende Kontakt in Kombination mit dem charakteristischen O1-C1-Ru1-Winkel von 116° deutet darauf hin, dass sich das annähernde Nucleophil dem elektrophilen Carben entlang der Bürgi-Dunitz-Trajektorie orientiert.

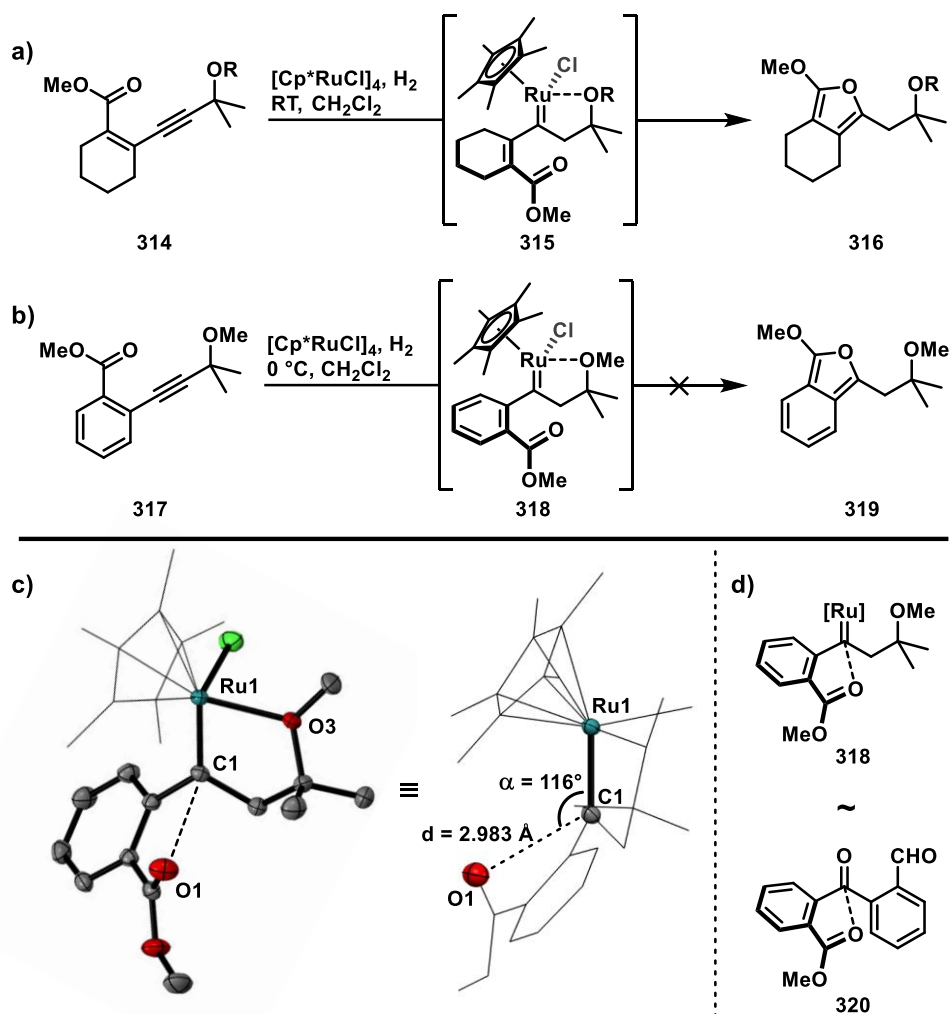
Die Bürgi-Dunitz-Trajektorie als strukturgebender Effekt wurde erstmals in einer Reihe Aminoketone beobachtet und gilt seither als wiederkehrendes, fundamentales Prinzip der physikalisch-organischen Chemie.<sup>[174]</sup> Hierbei orientiert sich eine nucleophile Gruppen entlang eines definierten Winkels (Bürgi-Dunitz-Winkel) relativ zu Carbonyl-Funktionalitäten (Ketone, Ester, Amide). Die Ausrichtung der beiden Komponenten (Nucleophil/Elektrophil) wird dabei durch die Geometrie der interagierenden Molekülorbitale definiert, wodurch die sterischen und elektronischen Beiträge zur Wechselwirkungsenergie minimiert werden. Dieser Angriffswinkel wurde nachgehend auf Reaktionen (bei denen ein Nucleophil ein trigonales Zentrum angreift) übertragen und auf dieser Grundlage verschiedene Stereoselektivitätsmodelle entworfen (z.B. Felkin-Anh-Regel).

Die Isolobalität<sup>[175]</sup> von Carbonylverbindungen und Fischer-Carbenkomplexen manifestiert sich in vergleichbaren Reaktivitäten<sup>38</sup> aber auch in gewissen Struktureigenschaften, wie der Vergleich zwischen **318** und **320**<sup>[176]</sup> zeigt (Schema 51d). Der Winkel zwischen dem Ester-Sauerstoff und der Doppelbindung der Carben-Metall-Bindung (**318**), respektive des Carbonyls in **320**, liegen mit 116° und 113° eng beieinander, was für eine vergleichbare Wechselwirkung spricht.

Eine Suche nach vergleichbaren (Bürgi-Dunitz-)Trajektorien zwischen Nucleophilen und elektrophilen Carbenzentren in der *Cambridge Crystallographic Database* erbrachte zwei Metallcarben-Komplexe, in denen die Orientierung der beiden betreffenden Einheiten als Ausprägung des Bürgi-Dunitz-Winkels gedeutet werden könnte.<sup>[177]</sup> In den beschriebenen Fällen wurde allerdings ein solches strukturelles Merkmal nicht diskutiert, womit Komplex **318** als erstes erkanntes Beispiel für die Bürgi-Dunitz-Trajektorie in Fischer-Carbenkomplexen angesehen werden kann.

---

<sup>38</sup> z.B.  $\alpha$ -Acidität, Nucleophile Additions-Eliminierungs-Sequenz am trigonalen Kohlenstoff, Michael-Addition an den entsprechenden  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Verbindungen



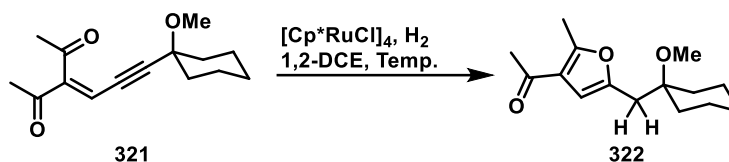
**Scheme 51:** Strategie zur Beobachtung und Isolierung des Modellintermediates **318**; a) Prototypische Reaktion mit Bildung des reaktiven Intermediats **315**; b) Modifizierte Reaktion mit Bildung des metastabilen Modellintermediates **318**; c) molekulare Struktur von Komplex **318** im kristallinen Festkörper. Wasserstoffatome wurden zur Übersichtlichkeit weggelassen und das  $\text{Cp}^*$ -Gerüst nur angedeutet; ausgewählte Bindungslängen (in Å) und Winkel ( $^\circ$ ):  $\text{Ru1-C1}$  1.883(2),  $\text{Ru1-O3}$  2.184(1),  $\text{C1-O1}$  2.983(2),  $\text{O1-C1-Ru1}$  115.98(7); d) Bürgi-Dunitz Trajektorie als Beispiel für die Isolobalität von Metallcarben und Carbonyl

## 4.5 Carbophile Alkin Aktivierung

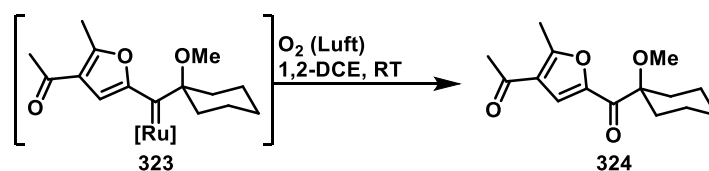
In einem Versuch, die hydrierende Furansynthese auf weitere Nucleophile neben dem Ester auszuweiten, wurde *cis*-Inenon **321** unter den obig beschriebenen Reaktionsbedingungen mit  $\text{H}_2$  in Gegenwart katalytischer Mengen  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  bei Raumtemperatur umgesetzt (Tabelle 6, #1). Während in diesem Fall das zu erwartende 2-Methylenfuran-Produkt **322** nicht detektiert werden konnte, enthielt das Gemisch nach 3 h Reaktionszeit neben unverbrauchtem Startmaterial **321** (ca. 90%) nur Furyl-Diketon **324** in der der Katalysatorbeladung-entsprechenden Menge. Die ausgesprochen langsame und wenig selektive Reaktion zum gewünschten Furan **322** konnte nur durch konsequente Erhöhung der Temperatur (#1  $\rightarrow$  #2), Reaktionszeit (#2  $\rightarrow$  #3) und Katalysatorbeladung (#3  $\rightarrow$  #4) zu vollem Umsatz gebracht werden, wodurch Produkt **322** in 57% Ausbeute isoliert werden konnte.

Neben den deutlich härteren Reaktionsbedingungen und der signifikant geringeren Ausbeute im Vergleich zu den in Schema 50 dargestellten Beispielen, zeichnete sich die Umsetzung des Keton-Substrats **321** weiterhin durch den augenscheinlichen Unterschied in der Farbe des Reaktionsgemisches aus.<sup>39</sup> In Kombination mit dem identifizierten Nebenprodukt **324** lieferte dies einen Hinweis auf einen geänderten Reaktionsmechanismus: Die Bildung von **324** kann auf Grundlage der postulierten *gem*-Hydrierung nicht erklärt werden, da die ausgebliebene Inkorporation von H<sub>2</sub> in das Produkt offensichtlich nicht für die Cyclisierung des Furan-Kerns notwendig war. Allerdings suggeriert das Nebenprodukt **324** die intermediäre Generation von Furylcarben-Komplex **323**, welches durch Reaktion mit Luftsauerstoffs zum entsprechend lokalisierten Keton oxidiert wurde.<sup>[35, 178]</sup> So konnte vermutet werden, dass **323** erst bei erhöhter Temperatur in die H-H-Bindung von H<sub>2</sub> inseriert, bei Raumtemperatur in Lösung jedoch stabil ist und während des Aufarbeitens an Luft zum Nebenprodukt **324** abreagiert (#1).<sup>40</sup>

**Tabelle 6:** Optimierung der Umsetzung von Diketon **321** zu Acetylfuran **322** und plausibles Vorläufer-Intermediat zu Nebenprodukt **324**



#	[Cp*RuCl] <sub>4</sub> [mol%]	Temp.	Zeit	322 [%]	Kommentar
1	2	RT	3 h	-	~10% Umsatz, ~10% <b>XX</b>
2	2	70°C	3 h	~20	~40% Umsatz
3	2	70°C	8 h	~60	~90% Umsatz
4	5	70°C	16 h	57	



## 4.6 Der Furylcarben-Komplex

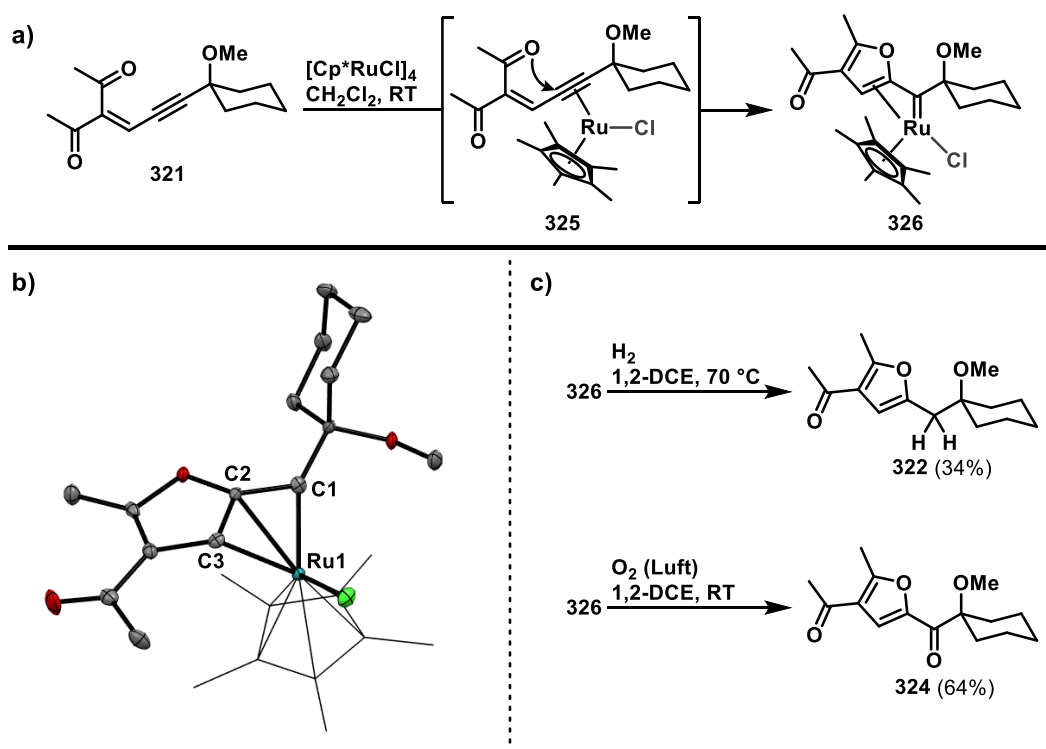
### 4.6.1 Darstellung und Charakterisierung

Die Vermutung, dass Eninon **321** mechanistisch nicht über *geminale* Hydrierung zur Bildung von Furan **322** führt, wurde durch stöchiometrische Kontrollexperimente überprüft (Schema 52): Hierzu wurde Verbindung **321** mit [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei Reaktionen unter Ar-, als auch unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre selbigen Furylcarben-Komplex **326** lieferten (Schema 52a). Spektroskopisch ist dieser sauerstoffsensitive Komplex durch stark hochfeldverschobene olefinische <sup>13</sup>C-Resonanzen ( $\delta_{C2}$

<sup>39</sup> burgunderrot im Vergleich zu den dunkel braun-grünen Gemischen im Falle der Ester-Startmaterialien

<sup>40</sup> Dies erklärt auch die etwa stöchiometrische Ausbeute von **324** im Bezug auf die Rutheniumbeladung.

= 132.3 ppm,  $\delta_{C3} = 89.7$  ppm)<sup>41</sup> und das, im Vergleich zu verwandten  $\eta^1$ -Carbenkomplexen<sup>42</sup> ebenfalls hochfeldverschobene, Carben-Signal ( $\delta_{C1} = 266.7$  ppm) charakterisiert. Diese Signatur spricht für einen  $\eta^3$ -Bindungsmodus<sup>[179]</sup> der heterobenzylichen Carbeneinheit, durch den Verbindung **326** auch ohne Koordination des benachbarten Methylethers als gesättigter 18e-Rutheniumkomplex vorliegt. Kristallographische Untersuchung des Intermediats bestätigte diese Interpretation und zeigte neben eindeutiger Interaktionen zwischen Ru1 und C2 bzw. C3 auch eine deutlich verlängerte C2-C3 Bindung (Schema 52b), während die Carben-Metallbindungslänge im erwarteten Bereich liegt. Die Bildung eines solchen Furyl-Carben Intermediats ist am plausibelsten mit der carbophilen Aktivierung des Alkins<sup>[180]</sup> durch den  $\pi$ -aciden Rutheniumkatalysator und anschließender nucleophiler Cyclisierung (*via* **325**) zu erklären. Hierbei erfolgt die intramolekulare Reaktion zu Furylcarben **326** deutlich schneller als die intermolekulare Reaktion des Substrat-Katalysator-Addukts **325** mit H<sub>2</sub> (*gem*-Hydrierung). Zusätzlich führt der  $\eta^3$ -Bindungsmodus des organischen Fragments im Produkt **326** wahrscheinlich zu einer signifikanten Stabilisation des Komplexes gegenüber der Weiterreaktion mit H<sub>2</sub> bei Raumtemperatur.<sup>43</sup> Erst bei erhöhten Reaktionstemperaturen (70 °C) inseriert Komplex **326** in die Diwasserstoffbindung, während Oxidation des Carbens zum Keton bereits bei Raumtemperatur in Gegenwart von Luftsauerstoff erfolgt, wie unabhängige Experimente zeigten. Die Isolation und Charakterisierung des durch carbophile Aktivierung dargestellten Furylcarben-Komplexes **326** ist von hoher Relevanz, da Intermediate dieses Typs in vielen  $\pi$ -Säure-katalysierten Reaktionen impliziert, aber selten experimentell nachgewiesen<sup>[181]</sup> wurden.



**Schema 52:** Darstellung und Reaktionen von Furylcarben-Komplex **326**: a) Synthese und plausibler Mechanismus der carbophilen Aktivierung; b) molekulare Struktur von Komplex **326** im kristallinen Festkörper. Wasserstoffatome wurden zur Übersichtlichkeit weggelassen und das Cp\*-Gerüst nur

<sup>41</sup> Als Vergleich besitzt Furan **324** <sup>13</sup>C-Verschiebungen von:  $\delta_{C2} = 147.7$  ppm,  $\delta_{C3} = 120.3$  ppm

<sup>42</sup> beispielsweise Carben-Olefin-Komplex **143**

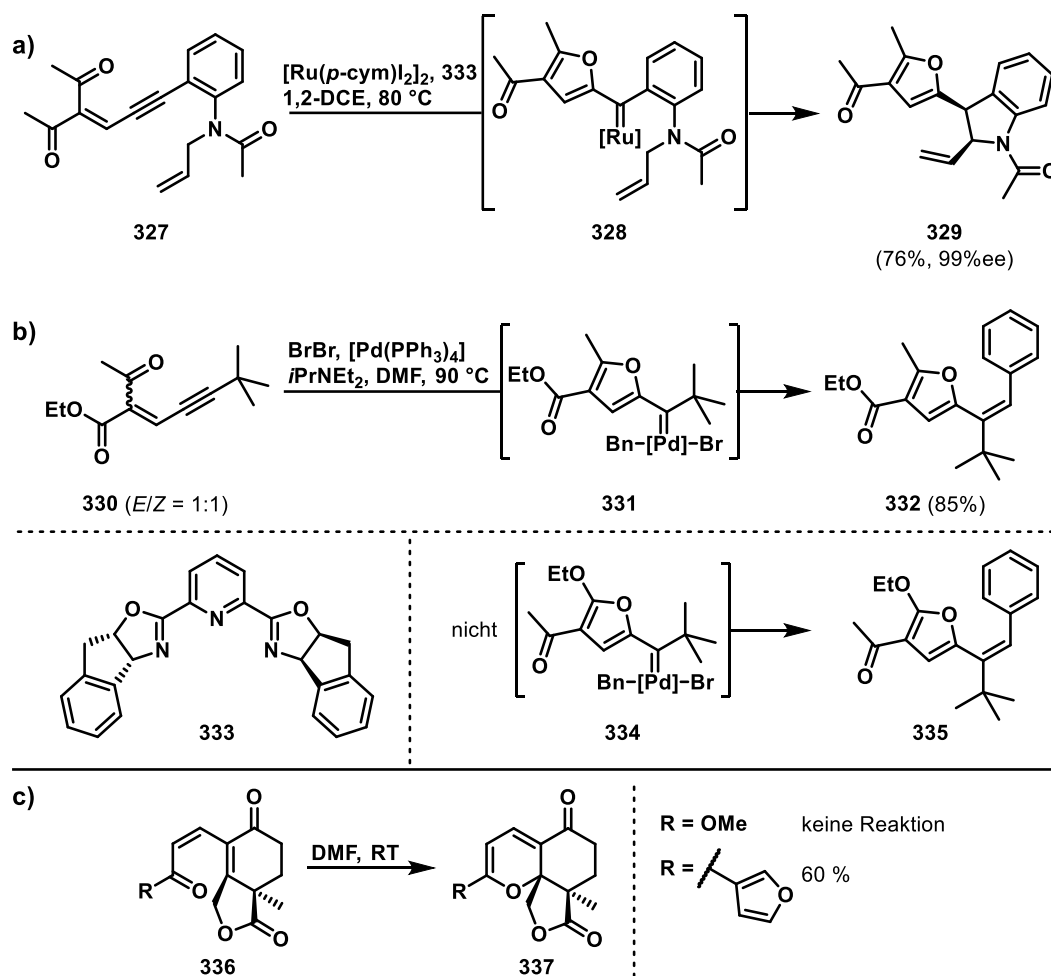
<sup>43</sup>  $\eta^1$ -Pianostuhl-Carbenkomplexe reagieren dagegen schon bei Raumtemperatur zu entsprechenden Hydrierungsprodukten ab.

angedeutet; ausgewählte Bindungslängen (in Å): Ru1-C1 1.890(3), C2-C3 1.399(4), C4-C5 1.363(4), Ru1-C2 2.217(2), Ru1-C3 2.330(2); c) Umsetzung von **326** mit H<sub>2</sub> bzw. O<sub>2</sub> zum Nachweis der katalytischen Kompetenz

## 4.6.2 Einordnung der Ergebnisse

Beispiele solcher  $\pi$ -Säure-Cyclisierungen, bei denen intermediäre Metall-Carbenkomplexe vorgeschlagen, aber nicht belegt wurden, finden sich im Einsatz aller carbophiler Metalle: Cu<sup>[182]</sup>, Ru<sup>[183]</sup>, Rh<sup>[184]</sup>, Pd<sup>[185]</sup>, Ag<sup>[186]</sup>, Au<sup>[187]</sup>. Aber auch für weniger erwartete Katalysatorsysteme auf Basis von Zn<sup>[188]</sup> oder Brønstedt-Säure<sup>[189]</sup> sind ähnliche Reaktivitäten beschrieben worden. Wie Zhu *et al.* zeigten können Ruthenium-Furylcarben-Intermediate vom Typ **328** (generiert durch Cyclisierung des vollkommen analogen diketonischen Enins **327**) in enantioselektiven CH-Insertionsreaktionen intramolekular abgefangen werden (Schema 53a).<sup>[190]</sup> Zum Einsatz kommt hierfür ein geeigneter Präkatalysator ([Ru(*p*-Cymol)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) in Kombination mit dem chiralen Pybox Liganden **333**. In ähnlicher Weise<sup>[191]</sup> führt die Reaktion des Enins **330** durch Reaktion mit dem oxidativen Additionsprodukt aus Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und BnBr zu **331**, welches durch migrierende Insertion und anschließende  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung zu Styren **332** reagiert.<sup>[192]</sup> An diesen durch Wang *et al.* durchgeführten Arbeiten ist im Bezug zu den vorliegenden Untersuchungen vor allem die Chemoselektivität der Cyclisierung von großer Bedeutung: Obwohl Enin **330** als gleichteiliges Gemisch aus *E*- und *Z*-Olefinen eingesetzt wurde, wird nur Furan **332** als Reaktionsprodukt erhalten, während das isomere Alkoxyfuran **335** aus der initialen Bildung des Furylcarbena **334** nicht beobachtet werden konnte (Schema 53b). Dieses Resultat impliziert sowohl die rasche *E/Z*-Isomerisierung des Startmaterials unter den Reaktionsbedingungen, als auch die bevorzugte Reaktion des Methylketons gegenüber nucleophiler Cyclisierung. Analoge Selektivität unter Kupfer-Katalyse wurde beschrieben.<sup>[182]</sup> Ein vergleichbares Verhalten im nicht-metallkatalysierten Kontext wurde beispielsweise für die Electrocyclisierung der ungesättigten Verbindung **336** zum Pyran **337** durch Stoltz *et al.* beobachtet.<sup>[193]</sup> Während Methyl ester **336** (R = OMe) nicht zur Bildung des gewünschten Produkts **337** (R = OMe) führte, cyclisiert Furylketon **336** (R = 3-Furyl) bei Raumtemperatur spontan zum tricyclischen Pyran **337** (R = 3-Furyl) (Schema 53c).

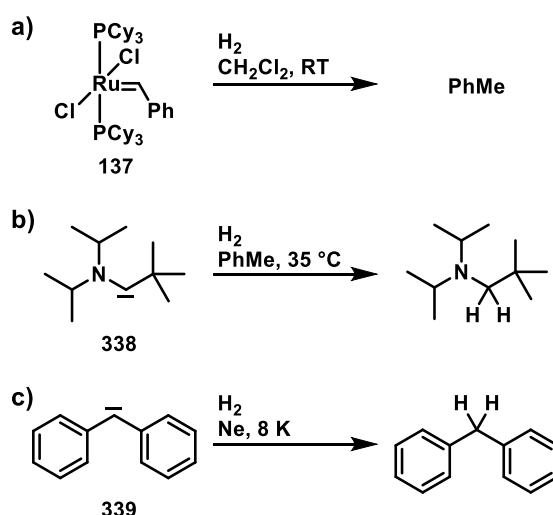
Eine Gegenüberstellung der Grenzorbitalenergien von Keton und Ester lässt erkennen, dass die Sauerstoffzentren von Ketonen ( $E_{\text{HOMO}}(\text{Aceton}) = -5.78 \text{ eV}$ ) nucleophiler sind als die der entsprechenden Ester-Verbindungen ( $E_{\text{HOMO}}(\text{Methylacetat}) = -6.49 \text{ eV}$ ).<sup>[194]</sup> Diese erhöhte Nucleophilie erklärt sämtliche hier dargelegten Selektivitäten und kann als die Ursache des Wechsels im Reaktionsmechanismus von *geminaler* Hydrierung (Ester **301**) zu carbophiler Aktivierung (Keton **321**) betrachtet werden. Beiden Pfaden ist die Koordination des Katalysators an das Alkin gemein ( $\rightarrow$  **325**). Im Falle der weniger nucleophilen Ester-Komponente ist die direkte Cyclisierung nicht begünstigt und die Bindung von H<sub>2</sub> mit anschließender *gem*-Hydrierung dominiert. Demgegenüber ist der intramolekulare nucleophile Angriff auf die aktivierte Dreifachbindung für ketonische Substrate gegenüber der intermolekularen Reaktion mit H<sub>2</sub> kinetisch begünstigt, was zum Einfang der reaktiven Katalysatorspezies im kinetisch stabilisierten Alkenylcarben-Komplex **326** führt.



**Schema 53:** a) Ruthenium-katalysierte Bildung von Furylpyrrolidin **329** durch CH-Insertion des intermediären Carben-Komplexes **328**; b) bevorzugte Cyclisierung des Methylketons im Konkurrenz-Substrat **330**; c) elektrocyclische Reaktivität des Keton-Derivats **336** und ausbleibende Reaktion des analogen Esters

Neben der gerade beschriebenen mechanistischen Ambiguität von Keton- und Ester-Verbindungen ist auch der zweite Schritt des durch  $\pi$ -Säure-Cyclisierung initiierten Reaktionspfades, die Carben H-H-Insertion (**326**  $\rightarrow$  **322**), interessant. Insertionen von freien Carbenen und Metallcarben-Komplexen in Diwasserstoff wurden in fundamentalen Studien zur Reaktivität solcher Spezies untersucht (Schema 54) ohne jedoch präparative Anwendung zu finden. Aufgrund ihrer Relevanz in Tandem-ROMP/Hydrierungs-Prozessen<sup>[195]</sup> untersuchten Fogg *et al.* die Hydrogenolyse von Grubbs-Katalysatoren, wobei neben den organometallischen Abbauprodukten (Mono- und Dihydrid-, sowie Dihydrogen-Rutheniumspezies) dieser Reaktion auch Toluol als organisches Spaltprodukt nachgewiesen wurde (Schema 54a).<sup>[196]</sup> In einem Versuch, den Reaktivitätscharakter von Übergangsmetallkomplexen zu imitieren, demonstrierten Bertrand *et al.*, dass freie Alkylaminocarbene (**338**) bereits bei Raumtemperatur in die H<sub>2</sub>-Bindung insertieren, wobei die Einschlebung über einen polarisierten Übergangszustand mit hauptsächlich elektropositivem Carbencharakter verläuft (Schema 54b).<sup>[197]</sup> Für freie Tripletcarbene wie Diphenylcarben (**339**) konnte durch Sander *et al.* gezeigt werden, dass die Insertion in H<sub>2</sub> gemäß zu befolgender Spin-Konservierung auf einem radikalartigen Mechanismus unter Ausbildung transienter Radikalpaare basiert, wobei der initiale H-Transfer bei tiefen Temperaturen von quantenmechanischem Tunneln beherrscht wird (Schema 54c).<sup>[198]</sup>

Obwohl diese Untersuchungen zeigen, dass Reaktionen dieses Typs interessant für die Grundlagenforschung bzw. Metallkomplex-Zersetzung sind, wurde bis jetzt noch kein katalytischer Prozess beschrieben, in dem die Hydrogenolyse von Metallcarbenen sowohl zur Produktfreisetzung, als auch zur Katalysatorregeneration führt.<sup>44</sup> Somit beschreibt die hydrierende Furanbildung von **322** erstmalig die unkonventionelle Rolle, die eine Metallcarben-Hydrogenolyse im katalytischen Zyklus einnehmen kann.



**Schema 54:** Insertionsreaktionen in die H-H-Bindung: a) durch Ruthenium-Carben-Komplex **137**; b) Singulett Carben **338** und c) Triplett-Carben **339**

## 4.7 H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>-Kreuzexperimente

Um den Mechanismus dieser Carben-Hydrogenolyse besser zu verstehen und einordnen zu können, wurden katalytische und stöchiometrische Hydrierungen des Enins **340** unter gemischter H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>-Atmosphäre<sup>[199]</sup> (1:1) durchgeführt (Schema 55). Bei dem vermuteten, paarweisen Übertrag beider Wasserstoffatome<sup>45</sup> vom selben H<sub>2</sub>-Molekül und Ausbleiben von H/D-Austauschprozessen vor oder nach der H<sub>2</sub>-Insertion würde das entsprechende Kreuzprodukt (**d<sub>1</sub>-341**) nicht gebildet werden. Basierend auf vorherigen Ergebnissen<sup>[1, 24b, 79]</sup> würde katalytisch oder stöchiometrisch generiertes Furylcarben-Intermediat **342** durch Dissoziation des Alkenyl-Liganden ( $\eta^3 \rightarrow \eta^1$ -Alkenylcarben), oxidative Addition von H<sub>2</sub> (bzw. D<sub>2</sub>) und schrittweise reduktive Eliminierung beider Hydride<sup>46</sup> zu den protio- (d<sub>0</sub>) bzw. dideutero (d<sub>2</sub>)-Furanen **d<sub>0</sub>-341** und **d<sub>2</sub>-341** führen. Allerdings wären auf der Berichte von Fogg *et al.*, nach denen bei der Hydrogenolyse von Grubbs-Katalysatoren Hydrido-Ruthenium-

<sup>44</sup> Während der hydrierenden Metathese wird zwar das Sekundär-carben hydrogenolytisch von der aktiven Katalysatorspezies entfernt (Katalysator-Regeneration), wobei dieser Schritt jedoch nichts mit der vorangehenden Produkt-Bildung oder -Freisetzung zu tun hat.

<sup>45</sup> Der Einsatz von PHIP-Experimenten zum Nachweis des paarweisen H<sub>2</sub>-Transfers kann im vorliegenden Fall nicht herangezogen werden, da die notwendige Anisochronizität der übertragenen Protonen im Produkt **d<sub>0</sub>-341** nicht gegeben ist.

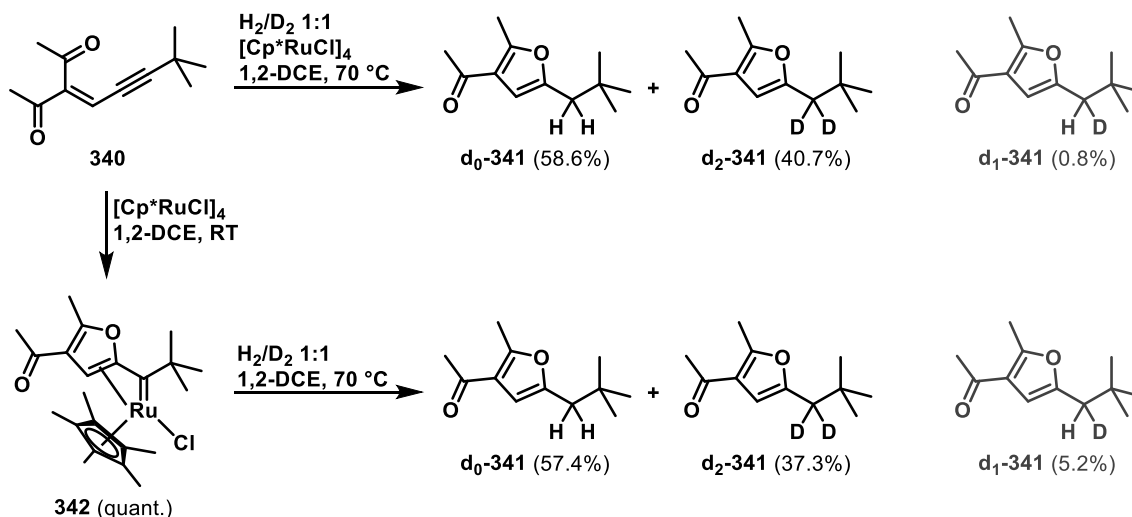
<sup>46</sup> Der erste Hydrid-Transfer auf das Carben-Zentrum wird formal besser als 1,1-migrierende Insertion klassifiziert.



Abbauprodukte identifiziert wurden, auch ein stufenweiser, und damit durchmischender, H-Übertrag *via* Ruthenium-Monohydrido-Zwischenstufen vorstellbar. Um diese mechanistische Möglichkeit auszuschließen, wurde Enin **340** zunächst mit katalytischen Mengen  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  unter  $\text{H}_2/\text{D}_2$ -Atmosphäre zur Reaktion gebracht, wobei fast ausschließlich die nicht-überkreuzten Produkte **d<sub>0</sub>-341** und **d<sub>2</sub>-341** in 59% bzw. 41% gebildet wurden.<sup>47</sup> Als Kontrollexperiment wurde daraufhin Furylcarben-Komplex **342** durch stöchiometrischen Umsatz desselben Substrats mit  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  dargestellt und anschließend der  $\text{H}_2/\text{D}_2$ -Atmosphäre bei erhöhter Temperatur ausgesetzt, wodurch ein Isotopologengemisch vergleichbarer Zusammensetzung erhalten wurde (Schema 55).

Diese Experimente belegen, dass der Ruthenium-katalysierte Austauschprozesse zwischen  $\text{H}_2$  und  $\text{D}_2$  in der Flüssigphase zumindest ausreichend langsam ist, um signifikante Mengen an HD *in situ* zu erzeugen und damit zum monodeuterierte Produkt **d<sub>1</sub>-341** zu führen (in andersartigen Systemen wurde dieser Austausch beschrieben<sup>[200]</sup>). Des Weiteren erfolgt die Carben- $\text{H}_2$ -Insertion in einem paarweisen Transferprozess, während dessen es zu keiner Durchmischung der Wasserstoffisotopologen kommt.s

Das gegebene Produktverhältnis zwischen **d<sub>0</sub>-341** und **d<sub>2</sub>-341** von 1.4 – 1.5 stimmt mit typischerweise beobachteten Kinetischen-Isotopen-Effekten<sup>[201]</sup> bei oxidativer Additionen von  $\text{H}_2$  an verschiedene Metallzentren<sup>[202]</sup> überein (ein, der Regel nach, inverser Equilibrium-Isotopie-Effekt von reiner  $\text{H}_2$ -Koordination an das Metallzentrum<sup>[23f, 203]</sup> scheint nicht vorzuliegen). Obwohl dieser Nachweis eines Isotopen-Effekts durch (intermolekulares) Konkurrenz-Experiment kein hinreichendes Kriterium<sup>[204]</sup> für eine umsatzlimitierende  $\text{H}_2$ -Insertionsreaktion darstellt, kann aus dem Vergleich zwischen den Geschwindigkeiten der Furylcarben-Bildung (schnell bei Raumtemperatur) und Carben-Hydrogenolyse (langsam bei 70 °C) indirekt auf eine solche geschlossen werden.



**Schema 55:** Beweis der paarweisen Herkunft beider inkorporierter Wasserstoffatome vom selben  $\text{H}_2$ -Molekül durch Kreuzexperiment. Katalytische und stöchiometrische  $\text{H}_2$ -Insertionen resultieren in vergleichbarem Produktgemisch

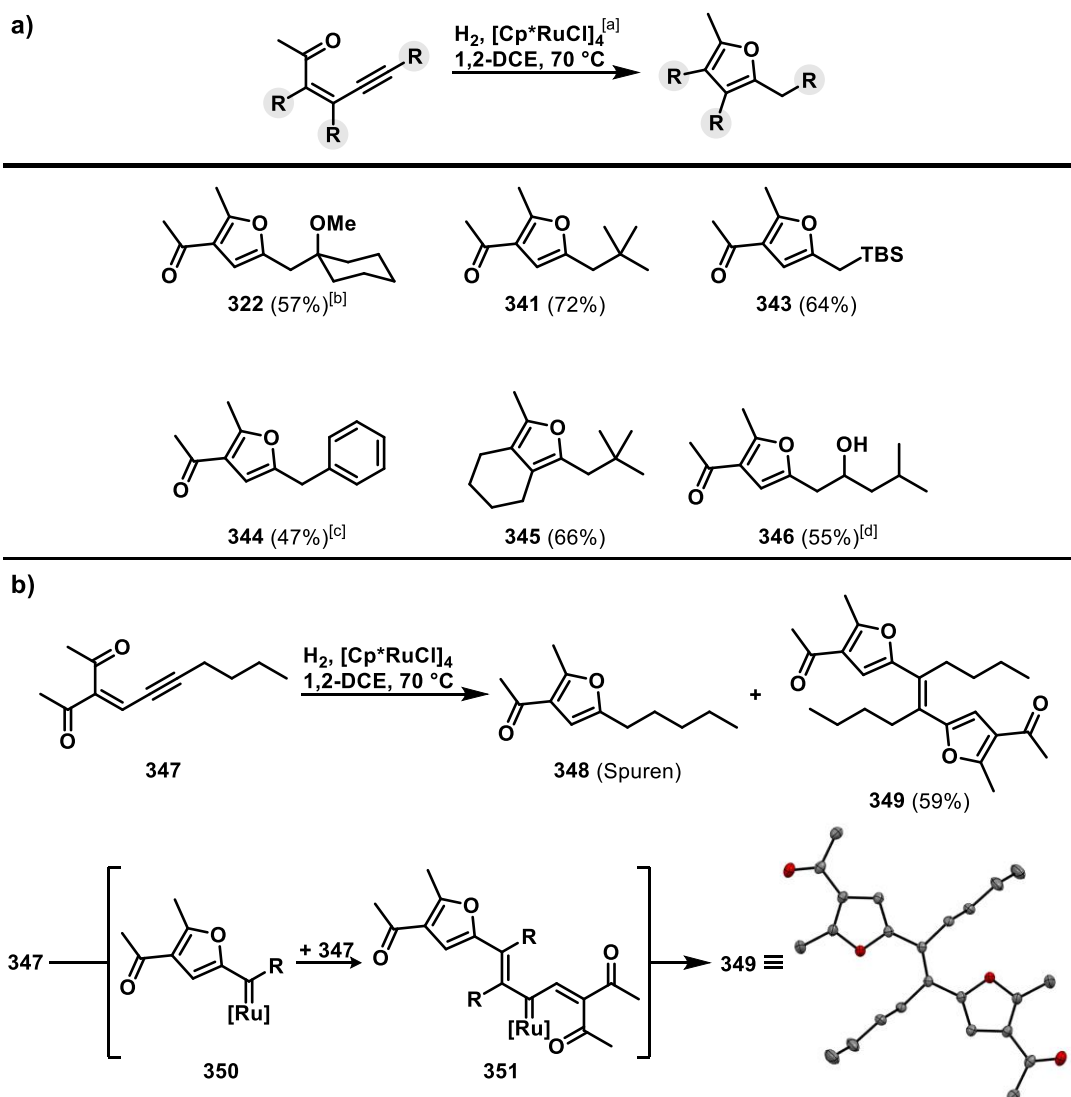
<sup>47</sup> Die relative Quantifizierung der Isotopologen erfolgte massenspektrometrisch.

## 4.8 Hydrierende Furansynthese

Nach der beschriebenen Aufklärung dieses alternativen Reaktionsmechanismus wurde die Anwendbarkeit dieser Carben-H<sub>2</sub>-Insertion zur Synthese substituierter Furane untersucht (Schema 56). Da zur initialen carbophilen Aktivierung des Alkins keine dirigierende propargylische Funktionalität von Nöten ist, konnte neben den bereits diskutierten Produkten **322** und **341** auch verschiedene weitere Derivate dargestellt werden. Während die unproblematischen Produkte **343** und **345** unter Standardbedingungen in guten Ausbeuten erhalten werden konnten, musste bei der Darstellung des Benzylfurans **344** das Startmaterial langsame zum Reaktionsgemisch gegeben werden (s. Schema 57). Ebenso konnte Produkt **346** erst nach Entschützung des sekundären Alkohols aus dem entstandenen Reaktionsgemisch isoliert werden. Die zwei dominierenden Nebenreaktionen beziehen sich auf die Weiterreaktion bzw. Zersetzung des intermediären Furylcarben-Komplexes durch Dimerisierung des organischen Fragments (Schema 56b) oder Isomerisierung zum entsprechenden Alkenylfuran<sup>48</sup> (nicht dargestellt). So wird durch Reaktion von Enin **347** das gewünschte H<sub>2</sub>-Insertionsprodukt **348** nur in Spuren gebildet während der größte Anteil des Startmaterials zum Carben-Homodimer **349** wird. Die Aufklärung der Olefinkonfiguration dieses Dimers war aufgrund der hohen Symmetrie NMR-spektroskopisch nicht zweifelsfrei möglich und konnte nur nach Kristallisation und Strukturanalyse mit Sicherheit bestimmt werden (die Fehlzuordnung einer eng verwandten Verbindung belegt diese Schwierigkeit<sup>[205]</sup>). Gebildet wird Dimer **349** möglicherweise durch den Enyn-Metathese-artigen Prozess (Carben-Alkin-Metathese<sup>[75b]</sup>) von Furylcarben **350** mit einem weiteren Molekül **347** zu Dialkenylcarben-Intermediat **351** und anschließendem nucleophilen Angriff des Methylketon-Sauerstoff auf das elektrophile Carbenzentrum (vgl. Cyclisierung nach *geminaler*-Hydrierung in Abschnitt 4.3). Allerdings können auch eine direkte Kupplung zweier Carben-Komplexe oder die Beteiligung eines Dicarbenintermediats nicht ausgeschlossen werden. Dimerisierungen dieser Art<sup>[206]</sup> (katalysiert durch verschiedene Metalle) oder analoge Dimerisierungsreaktionen nach Zersetzung von Diazoverbindungen<sup>[207]</sup> sind als erwünschte oder unerwünschte Transformation gut dokumentiert.

---

<sup>48</sup> Die Isomerisierung des Carbens zum Olefin verkompliziert die Reaktion von Substraten mit propargylischer CH-Bindung. Beispielsweise wird in einer solchen Reaktion neben Produkt **346** (OTBS) auch der entsprechende Silylenolether gebildet, der nur nach Desilylierung zum Keton von Verbindung **346** abgetrennt werden konnte.



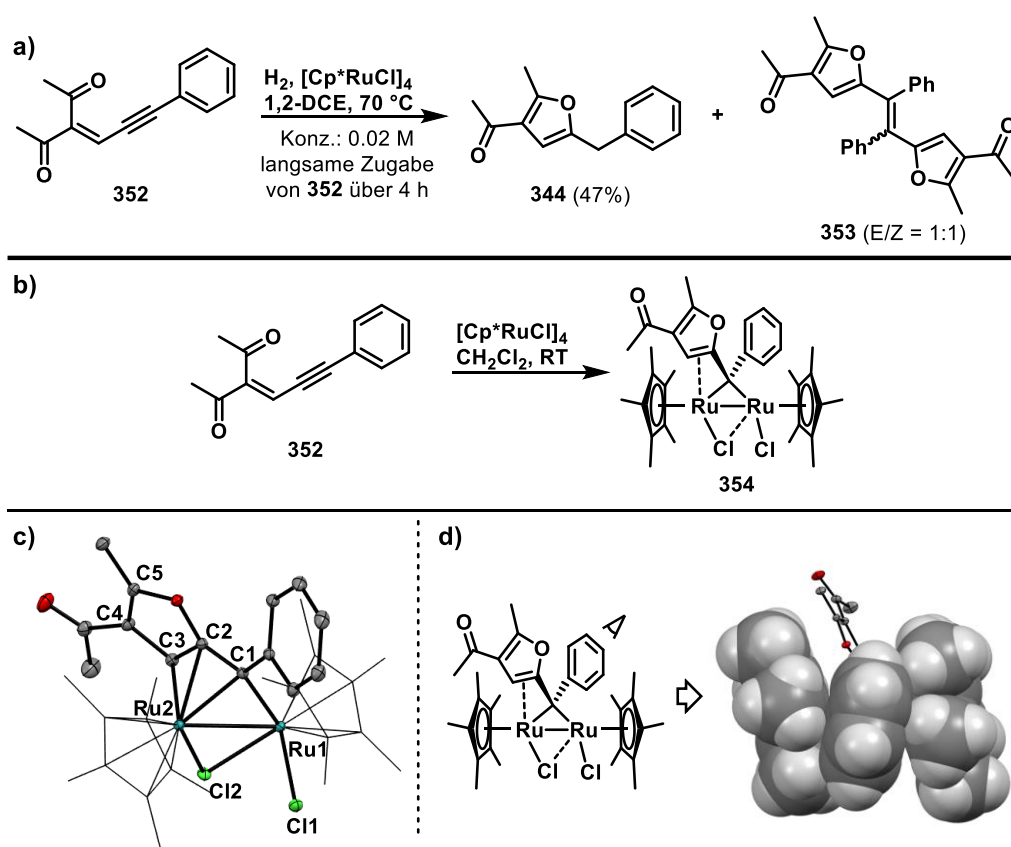
**Schema 56:** a) Produkte aus der hydrierenden Furan-Synthese: [a]  $\text{H}_2$  (~ 1 bar, Ballon), 2 mol%  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ , 1,2-DCE (0.1 M), 70 °C, 3 h, [b] 5 mol% Kat., [c] langsame Zugabe von Substrat zu  $\text{H}_2$ /Kat.-Lösung, s. Schema 57, [d] Ausbeute über zwei Stufen nach TBS-Entschützung des sekundären Alkohols (HCl, MeOH, RT, 1h); b) Dimer-Bildung als Hauptreaktion sterisch zugänglicher Carben-Intermediate **350**

## 4.9 Der verbrückte Carbenoid-Komplex

### 4.9.1 Darstellung und Charakterisierung

Eine weitere Nebenreaktion, die nicht nur Teile des Startmaterials konsumiert, sondern auch den Katalysator deaktiviert, wurde in der Umsetzung des Phenylenins **352** beobachtet (Schema 57). Dimerisierung zu **353** konnte nur durch die langsame Zugabe des Substrats zur Katalysatorlösung unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre unterdrückt werden (Pseudoverdünnung). Bei längeren Reaktions- bzw. Zugabezeiten verlor der Katalysator allerdings an Aktivität, sodass vollständiger Umsatz erreicht werden konnte (s. experimenteller Teil für Details). So musste zusätzliches  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  in Portionen zugeführt werden (insgesamt 6 mol%) um die Reaktion abschließen und Furan **344** in 47% Ausbeute isolieren zu können (Schema 57a). Stöchiometrischer Umsatz von **352** mit  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  offenbarte den Modus der

Katalysatordesaktivierung, indem sich äußerst reaktionsträges<sup>49</sup> dinucleares Furylcarbenoid **354** quantitativ bildete (Schema 57b). Die Struktur dieses dunkelgrünen Komplexes wurde kristallographisch aufgeklärt und zeigt deutlich den verbrückten Charakter<sup>[94, 97-98, 208]</sup> des carbenoiden Kohlenstoffs, sowie leicht unterschiedliche Bindungslängen zwischen C1 und den beiden Metallzentren (Schema 57c). Ru2 profitiert von der gleichen stabilisierenden Interaktion zum benachbarten Furan-Ring (wie **326**), während Ru1 durch Koordination des benachbarten Chloro-Liganden Cl2 elektronisch abgesättigt wird. Die im Vergleich zu mononuclearen Carbenkomplexen **326** und **342** andersartige Speziierung dieses dinuclearen Komplexes **354** kann in Hinsicht auf die sterische Zugänglichkeit des Carbenzentrum erklärt werden (Schema 57d): Während der flache Phenylsubstituent in der Lage ist zwischen die koplanaren Schichten der Cyclopentadienyl-Liganden zu interkalieren, verhindert ein tetraedisches Zentrum in  $\alpha$ -Position zum Carben (in **326** und **342**) eine solche Stapelung der Struktureinheiten, was in diesen Fällen zur bevorzugten Ausbildung der mononuclearen Spezies führt.



**Schema 57:** a) Optimierte Synthese von Benzylfuran **344** durch langsame Zugabe des Substrats; b) Stöchiometrische Reaktion zur Darstellung von dinuclearem Carben-Komplex **354**; c) molekulare Struktur von Komplex **354** im kristallinen Festkörper. Wasserstoffatome wurden zur Übersichtlichkeit weggelassen und das Cp\*-Gerüst nur angedeutet; ausgewählte Bindungslängen (in Å): Ru1-Ru2 2.822(3), Ru1-C1 2.099(1), Ru2-C1 2.118(1), Ru1-Cl1 2.448(3), Ru1-Cl2 2.456(3), Ru2-Cl2 2.393(4), Ru2-C2 2.208(1), Ru2-C3 2.284(1), C2-C3 1.416(2), C3-C4 1.452(2), C4-C5 1.365(2); d): partielles Kalottenmodell zur Verdeutlichung der Anordnung der Cp\*- und Phenyl-Einheiten

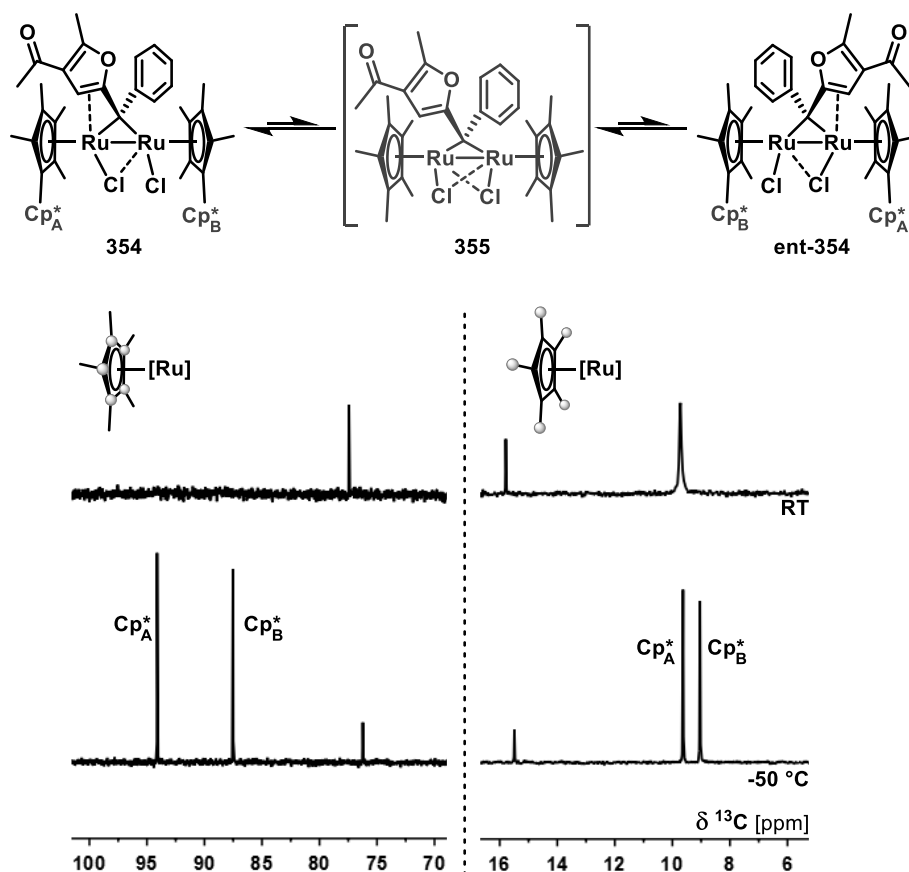
Die spektroskopische Untersuchung des Furylcarbenoids ist konsistent mit der Annahme, dass **354** auch in Lösung ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) als dimere Spezies vorliegt: Die ausgeprägte Hochfeldverschiebung des Carben-

<sup>49</sup> Der isolierte Komplex reagiert weder mit Pyridin noch mit  $\text{H}_2$  bei  $70\text{ °C}$  und ist selbst unter aeroben Bedingungen in Lösung stabil.

Kohlenstoffs ( $\delta_{C1} = 189.9$  ppm) spricht deutlich für ein  $\mu_2$ -Metallcarbenoid, ebenso wie die chemische Verschiebung der C2 ( $\delta_{C2} = 133.8$  ppm) und C3-Positionen ( $\delta_{C3} = 76.4$  ppm) auf die Koordination der Furyl-Einheit an eines der Metallzentren hindeuten. Charakteristisch ist zusätzlich die extreme Abschirmung des C3-gebundenen Wasserstoffkerns ( $\delta_{H3} = 3.63$  ppm) im Vergleich zu der typischen Verschiebung von 6 – 7 ppm der mononuclearen Komplexe ( $\delta_{H3} = 6.82$  ppm in **326** und  $\delta_{H3} = 6.26$  ppm in **342**) an dieser Position. Dies ist möglicherweise durch den anisotropen Effekt des distalen Cyclopentadienyl-Liganden oder der teilweise besetzten d-Orbitale des Metalls selbst bedingt.

#### 4.9.2 Ligandenaustauschdynamik

Auffällig ist zudem die starke Temperaturabhängigkeit der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren, besonders im Bezug auf die Signalbreite der Cp\*-Ligandenkerne (Schema 58). Während bei - 50 °C die Inequivalenz beider Cyclopentadienyl-Einheiten in zwei getrennten Signal-Sätzen deutlich wird, führt die Erhöhung der Temperatur zur Koaleszenz der Methyl-Signale, sowie zur extremen Linienverbreiterung der quartären Zentren. Ursache für dieses dynamische Verhalten ist höchstwahrscheinlich die dyotrope Equilibrierung<sup>[209]</sup> der beiden Metall-Untereinheiten durch den synchronen Ligandenaustausch der dativen Olefin- und Chloro-Liganden zum jeweils anderen Metallzentrum. Dieses Phänomen führt nicht nur zum dynamischen Austausch der Cyclopentadienyl-Signale im NMR, sondern auch zur Umwandlung des chiralen Komplexes **354** in seinen Antipoden (*ent*-**354**), vermutlich über den  $\sigma$ -symmetrischen Komplex **355**. Im gleichen Temperaturbereich kommt auch die Rotation der Phenyl-Carbenoid-Bindung zum Erliegen, was zur Ausfrierung sechs getrennter aromatischer Signal-Sätze führt. Diese beiden dynamischen Systeme (dyotroper Ligandenaustausch und  $\sigma$ -Bindungsrotation) sind vermutlich aneinander gekoppelt, sodass die Phenylrotation nur im instabilen Intermediat **355** stattfinden kann.

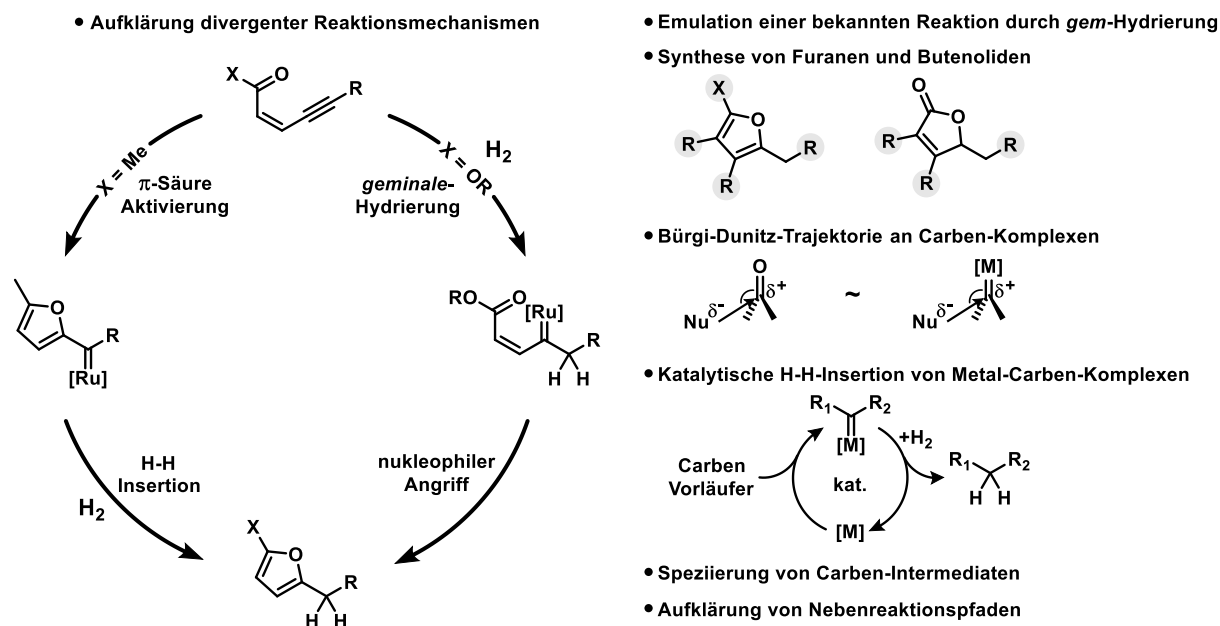


**Schema 58:** Ligandenaustauschdynamik in Komplex **354** die bei höheren Temperaturen zur spektroskopischen Koaleszenz der Cp\*-Signale führt

## 4.10 Zusammenfassung und Ausblick

Im vorangegangenen Abschnitt wurde die hydrierende Synthese von Furanen dargestellt, die in enger Anlehnung an eine kürzlich beschriebene, neuartige Carben-Cyclisierung entwickelt wurde (Schema 59). Durch Implementierung der *geminalen* Hydrierung von stabilen und bequem zugänglichen Eninen konnte auf den Einsatz von potentiell gefährlichen und unökonomisch darzustellenden Diazoverbindungen verzichtet werden, womit einige der intrinsischen Problemstellungen adressiert werden konnten. Die neuartige Methodik erlaubte die Darstellung einer Reihe hochsubstituierter Furan-, Alkoxyfuran- und Butenolid-Derivate. Genaue Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus verschiedener Substrate offenbarten die Beteiligung zweier divergierender Reaktionspfade, nach denen Hydrierung und Carbenbildung entweder synchron (*gem*-Hydrierung) oder in zwei getrennten Prozessen ablaufen ( $\pi$ -Aktivierung gefolgt von H<sub>2</sub>-Insertion). Representative Carben-Intermediate auf beiden Routen wurden kristallographisch charakterisiert und gaben Einblicke in die strukturelle Beschaffenheit elektrophiler Ruthenium-Carbenkomplexe und  $\eta^3$ -Furylcarben-Verbindungen. So gelang die erstmalige Validierung der Bürgi-Dunitz-Trajektorie im Rahmen elektrophiler Fischer-Komplexe, sowie die präzedenzlose Beschreibung einer produktiven, katalytischen Carbenhydrogenolyse. Die Isolation eines dinuclearen Rutheniumkomplexes mit verbrückender ( $\mu_2$ - $\eta^3$ ) Furylcarben-Einheit legte die ausgeprägte Tendenz sterisch zugänglicher Pianostuhl-Carbenkomplexe

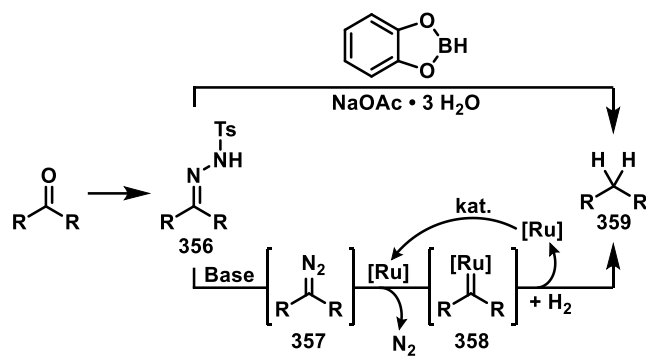
zur Dimerisierung offen und untermauert damit die Bedeutung des Sekundär-carbenoids **146** aus dem ersten Projekt.



Schema 59: Teilzusammenfassung des Projekts hydrierende Furan- und Butenolid Synthese

Von präparativer Bedeutung ist, dass Alkine somit prinzipiell in der Lage sind instabile Diazoverbindungen als Carbenvorläufer zu substituieren: Diese Demonstration lässt vermuten, dass auch weitere bekannte, auf Diazo-Zersetzung aufbauende Transformationen durch den Einsatz *geminaler* Hydrierungsreaktionen nachgeahmt und erweitert werden könnten. Besonders die in Abschnitt 1.3 beschriebenen katalytischen Reaktionen bieten einen interessanten Ausgangspunkt für die Entwicklung reduktiver Methodiken (bspw. hydrierende CH-Insertion). Als direktere Anwendung der hydrierenden Butenolidsynthese stehen sicherlich diverse Naturstoffe totalsynthetischen Untersuchungen zur Verfügung (hierbei sei auf den orthogonalen Zugang zu Butenoliden *via* hydrierender Metathese ( $\rightarrow$  **195**) und hydrierender Furansynthese hingewiesen).<sup>[163, 210]</sup>

Auch die erstmalige Beschreibung einer katalytischen Carben-Hydrogenolyse könnte als ertragreicher Elementarschritt Anwendung in weniger offensichtlichen Transformationen finden: Die Ähnlichkeit der Carben-Hydrogenolyse mit altbekannter Wolf-Kishner-Reduktion von Carbonylen wird bei Betrachtung von Tosylhydrazonen (**356**) als Carbenvorläufer<sup>[211]</sup> deutlich und könnte als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer katalytischen Variante dienen (Schema 60). Während sich die Kabalka-Modifikation<sup>[212]</sup> Catecholboran als terminales Reduktionsmittel zu Nutze macht, könnte in Gegenwart geeigneter Rutheniumkatalysatoren hingegen auch das deutlich ökonomischere H<sub>2</sub>-Gas eingesetzt werden. Hierbei würde die *in situ* erzeugte Diazoverbindung **357** am Katalysator zum Metallcarben **358** zersetzt und nach anschließender Hydrogenolyse das entsprechende Alkan **359** freisetzen.



**Schema 60:** Ruthenium-katalysierte Variante der Wolff-Kishner-Deoxygenierung basierend auf der Hydrogenolyse des intermediären Metallcarbenkomplexes **358**



## 5 Nachwort

Vom didaktischen Standpunkt aus unterstreicht die zugrundeliegende Gemeinsamkeit beider Projekte Woodwards Aphorismus „*the only model system worth using is the enantiomer*“, da bereits scheinbar unbedeutende Variationen der Substratstruktur maßgeblich auf den Verlauf chemischer Reaktionen einwirken können und daher Verallgemeinerungen lieber zurückhaltend zu formulieren sind. Vom praktischen Standpunkt aus sollte der sorgfältigen Strukturaufklärung unerwarteter Reaktionsprodukte ein hoher Stellenwert beigemessen werden, da der chemische Fortschritt nach wie vor wesentlich von dem Wert zufälliger Entdeckung abhängig ist. Wie im vorliegenden Fall gegeben, gilt dies insbesondere bei der Untersuchung katalytischer Systeme mit außergewöhnlich flacher Energielandschaft, in denen geringfügige Modifikationen zum Beschreiten einer benachbarten Senke führen kann. Vom holistischen Standpunkt aus bleibt die Frage nach der Einordnung der *geminalen* Hydrierung als neuartige Technologie und der aktuellen Position ihrer Anwender auf Bezdeks Zeitleiste<sup>[213]</sup> (Abbildung 5).

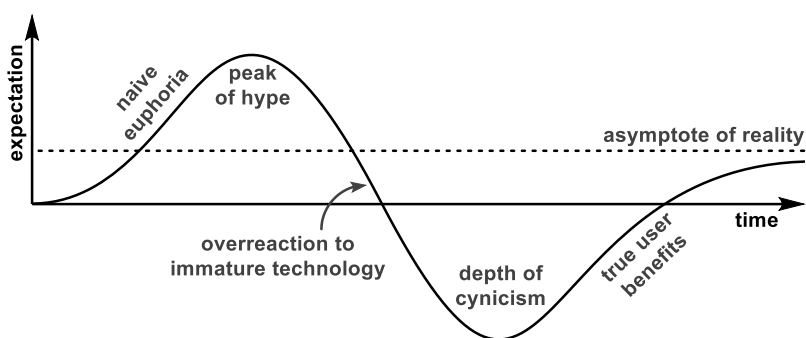


Abbildung 5: „The Evolution of New Technologies“ nach Bezdek<sup>[213]</sup>

## 6 Experimenteller Teil

Large parts of the experimental section have been published in the *Supporting Information* of the following articles: S. Peil, A. Guthertz, T. Biberger, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8851 – 8856; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 8943 – 8948; S. Peil, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18476 – 18481; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 18647 – 18652; S. Peil, G. Bistoni, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18541 - 18553

Unless stated otherwise, all reactions were carried out under argon atmosphere in flame dried Schlenk glassware. The solvents were purified by distillation over the indicated drying agents under argon: THF, Et<sub>2</sub>O (Mg/anthracene), hexanes (Na/K), EtOH, MeOH (Mg), 1,2-dichloroethane, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc, THP (CaH<sub>2</sub>), 2-butanone (B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). DMF, MeCN and Et<sub>3</sub>N were dried by an absorption solvent purification system based on molecular sieves. 1,2-Dichloroethane, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THP and 2-butanone were degassed *via* freeze-pump-thaw procedure (3 x) and stored over molecular sieves (except 2-butanone). Flash chromatography: Merck Geduran silica gel 60 (40 – 63 μm). TLCs were stained with KMnO<sub>4</sub>, anisaldehyde, or molybdato-phosphoric acid (5% in EtOH). NMR spectra were recorded on Bruker DPX 300, AMX 300, AV 400 or AV III 600 spectrometers in the solvents indicated; chemical shifts (δ) are given in ppm relative to TMS, coupling constants (*J*) in Hz. The solvent signals were used as references and the chemical shifts converted to the TMS scale (CDCl<sub>3</sub>: δ<sub>C</sub> = 77.16 ppm; residual CHCl<sub>3</sub>: δ<sub>H</sub> = 7.26 ppm; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: δ<sub>C</sub> = 54.00 ppm; residual CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: δ<sub>H</sub> = 5.32 ppm; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>: δ<sub>C</sub> = 128.06 ppm; residual C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>: δ<sub>H</sub> = 7.16 ppm; [D<sub>3</sub>]-acetonitrile: δ<sub>C</sub> = 118.26 ppm ; residual [D<sub>2</sub>]-acetonitrile: δ<sub>H</sub> = 1.94 ppm; [D<sub>6</sub>]-acetone: δ<sub>C</sub> = 29.8 ppm; residual [D<sub>5</sub>]-acetone: δ<sub>H</sub> = 2.05 ppm). Proton and carbon assignments were established using HSQC, HMBC and NOESY experiments. PHIP NMR experiments were acquired on a Bruker AVIII 500 MHz (11.7 T) NMR Magnet equipped with a BBFO probe with z-gradient. OPSY spectra were recorded using the opsy-d pulse sequence.<sup>50</sup> *para*-Hydrogen enriched to 92% was freshly generated using a commercially available *p*-H<sub>2</sub> Generator from Bruker BioSpin GmbH with an F–DGSi electrolytic hydrogen generator (WM.H2.500.V3) as the hydrogen source. IR: Alpha Platinum ATR (Bruker), wavenumbers (ν̄) in cm<sup>-1</sup>. MS (EI): Finnigan MAT 8200 (70 eV), ESI-MS: ESQ 3000 (Bruker) or Thermo Scientific LTQ-FT or Thermo Scientific Exactive. HRMS: Bruker APEX III FT-MS (7 T magnet) or MAT 95 (Finnigan) or Thermo Scientific LTQ-FT or Thermo Scientific Exactive. GC-MS was measured on a Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra instrument. Headspace GC-FID samples were measured on an Agilent Technology 6890 or 7890 chromatograph with a 30 m HP-plot Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> column (0.25 mm Ø, 5 μm film) using H<sub>2</sub> as the carrier gas. Headspace GC/MS samples were measured on an Agilent Technology 7890A instrument with AT 5975C MSD detection. Hydrogen gas (N50, ≥99.999 Vol.%) was purchased from AirLiquide and was used without further purification. Deuterium gas (99.8 atom% D, 99.995% purity) was purchased from SigmaAldrich. Both hydrogen and deuterium were handled with standard balloon techniques. Unless stated otherwise, all commercially available compounds (abcr, Acros, TCI, Aldrich, Alfa Aesar) were used as received. The ruthenium complexes [Cp\**Ru*Cl]<sub>4</sub><sup>51</sup> and [Cp(Me<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et)*Ru*(NCMe)<sub>3</sub>][PF<sub>6</sub>] (**247**, abbreviated [Cp<sup>E</sup>*Ru*(NCMe)<sub>3</sub>][PF<sub>6</sub>])<sup>52</sup> were prepared according to literature procedures.

<sup>50</sup> a) J. A. Aguilar, R. W. Adams, S. B. Duckett, G. G. R. Green, R. Kandiah, *J. Magn. Reson.* **2011**, *208*, 49–57; b) J. A. Aguilar, P. I. P. Elliott, J. López-Serrano, R. W. Adams, S. B. Duckett, *Chem. Commun.* **2007**, 1183 - 1185

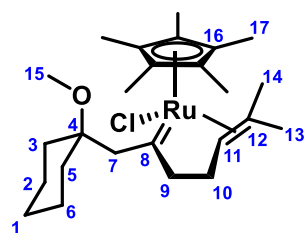
<sup>51</sup> P. J. Fagan, W. S. Mahoney, J. S. Calabrese, J. C. Williams, *Organometallics* **1990**, *9*, 1843 – 1852.

<sup>52</sup> T. Biberger, C. Gordon, M. Leutzsch, S. Peil, A. Guthertz, C. Copéret, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8845-8850.

## 6.1 Hydrogenative Cyclopropanation and Metathesis

### 6.1.1 Carbene Alkene Complex 143

**1-Methoxy-1-(6-methylhept-5-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (142).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 3.54 mL, 5.66 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (652 mg, 4.72 mmol) in THF (16 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of 5-bromo-2-methyl-2-pentene (1.00 g, 6.13 mmol) in THF (10.7 mL) and DMPU (2.9 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h. sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL), methyl *tert*-butyl ether (20 mL) and water (5 mL) were introduced and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with methyl *tert*-butyl ether (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1) to give the title compound as a colorless oil (401 mg, 39%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.17 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.29 – 2.16 (m, 4H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.70 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 4H), 1.57 – 1.45 (m, 4H), 1.31 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.9, 123.2, 86.5, 81.2, 74.2, 50.6, 37.2, 27.9, 25.9, 25.7, 23.0, 19.4, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2856, 1447, 1093 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 243.1719, found 243.1721.



**Ruthenium Carbene Complex 143.** [Cp\**Ru*Cl]<sub>4</sub> (123 mg, 0.11 mmol) was added to a stirred solution of enyne **142** (100 mg, 0.45 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) in a flame dried Schlenk tube at room temperature under argon. H<sub>2</sub> was bubbled through the mixture for 2 min before the mixture was stirred for 1.5 h at room temperature under an hydrogen atmosphere (balloon). The solvent was removed by purging the mixture with argon and subsequent evacuation of the tube. The residue was washed with pentane (3.5 mL) by means of cannula filtration. Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by extracting the residue with Et<sub>2</sub>O (2 mL) followed by slow cooling of the filtrate to –50 °C over the course of 48 h. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR: see Table 1; IR (film)  $\tilde{\nu}$  2927, 2851, 1442, 1375, 1164, 1069 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>ClORu [M]<sup>+</sup>: calcd 494.1884, found 494.1893.

**Table 1:** NMR analysis of Carbene Complex **143** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 °C, 400/101 MHz)

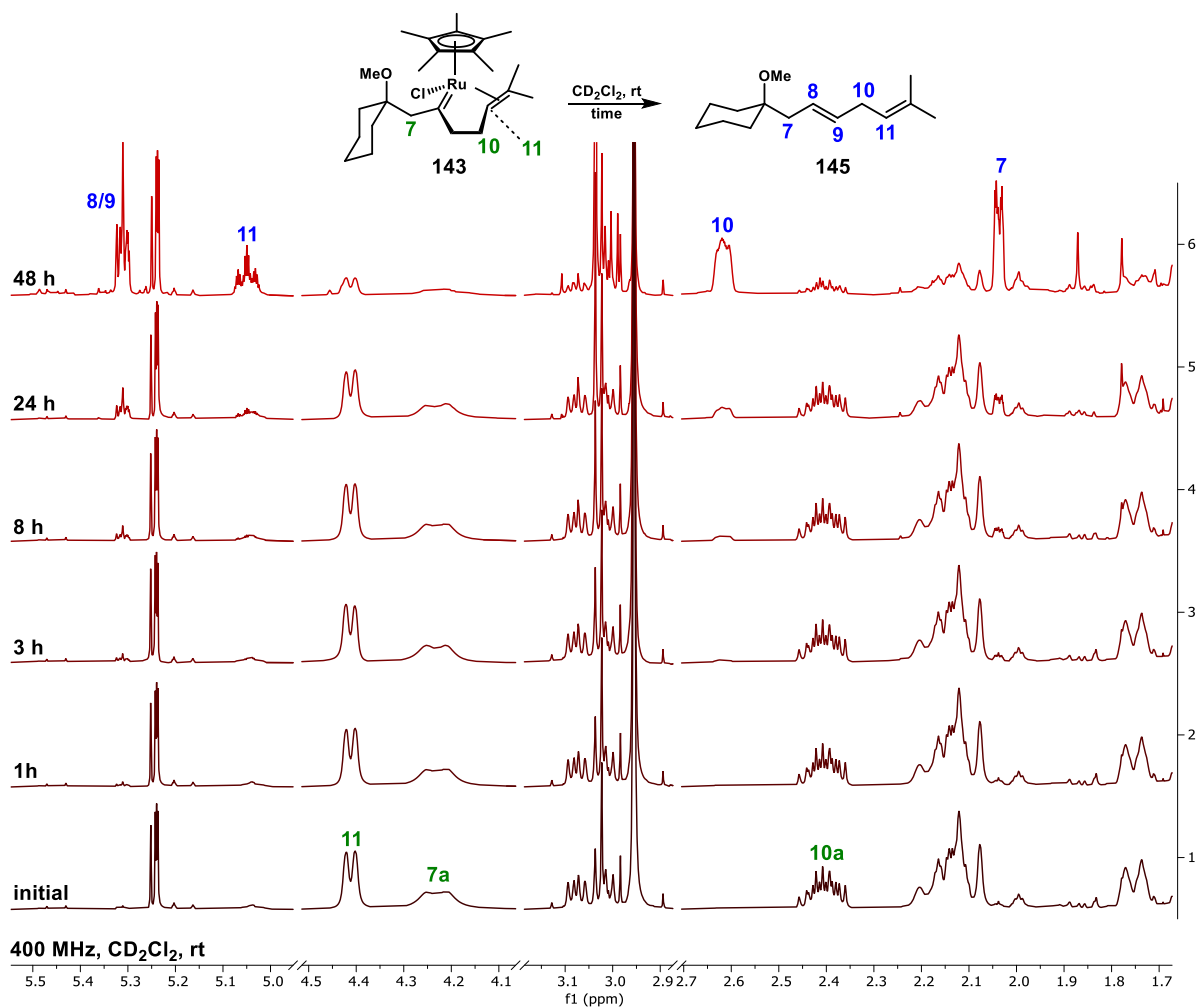
Atom [#]	$\delta$ [ppm]	<i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	NOESY
C	H				
1	25.7				
1	1.40 - 1.21				
2	21.8, 21.6				
2	1.40 - 1.21				
3	35.6			7b	
3	1.30				
4	76.6			7b, 15	
5	34.4			7a	
5	1.81, 1.19				
6	21.8, 21.6				
6	1.40 - 1.21				
7	65.9				
7a	4.29	17.1	7b	5, 9	7b, 15, 17

Experimenteller Teil

<b>7b</b>		2.13	17.1	7a	3, 4	7a
<b>8</b>	368.4				7a, 7b, 9a, 9b	
<b>9</b>	67.3				7a, 10a, 11	
<b>9a</b>		3.08	23.9, 9.1, 5.6	9b, 10a, 10b		9b, 13
<b>9b</b>		2.20		9a, 10a, 10b		9a
<b>10</b>	25.9					
<b>10a</b>		2.45		9a, 9b, 10b, 11	9, 11	10b, 11, 17
<b>10b</b>		2.17		9a, 9b, 10a, 11	11	10a
<b>11</b>	79.7				10a, 10b, 13, 14	
<b>11</b>		4.42	8.0, 1.9	10a, 10b, 13, 14	9, 12	10a, 14, 17
<b>12</b>	79.4				11	
<b>13</b>	25.0				14	
<b>13</b>		1.29			11, 14	9a
<b>14</b>	27.8				13	
<b>14</b>		1.22			11, 13	11, 17
<b>15</b>	48.5					
<b>15</b>		3.00			4	7a
<b>16</b>	99.7				17	
<b>17</b>	10.1					
<b>17</b>		1.55			16	7a, 10a, 11, 14

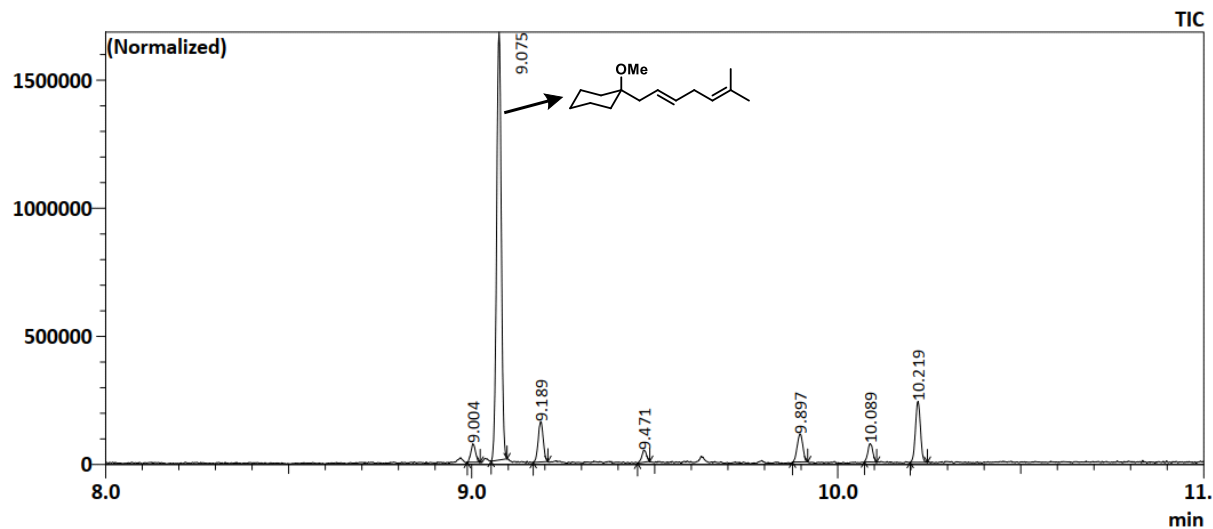
**Decomposition of Carbene Complex **143****

Complex **143** slowly decomposes into isomeric alkene **145** when left in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  solution under Ar at room temperature (approx. 70 % (GC) after 7 days). The structure of the product was established by deconvolution of the diagnostic olefin signals (8 and 9) in  $\text{C}_6\text{D}_6$  showing characteristic  $^3\text{J}(\text{H}-\text{H})$ -couplings ( $^3\text{J}(\text{H}9-\text{H}10) = 6.2 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J}(\text{H}8-\text{H}7) = 6.8 \text{ Hz}$ ) to the neighboring methylene groups.



**Figure 1:** Evolution of Complex **143** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  solution at room temperature over time (selected regions of the stacked spectra).

PEV-PA-395-40



Sample Information  
Fri 12.07.2019 - 08:57:10

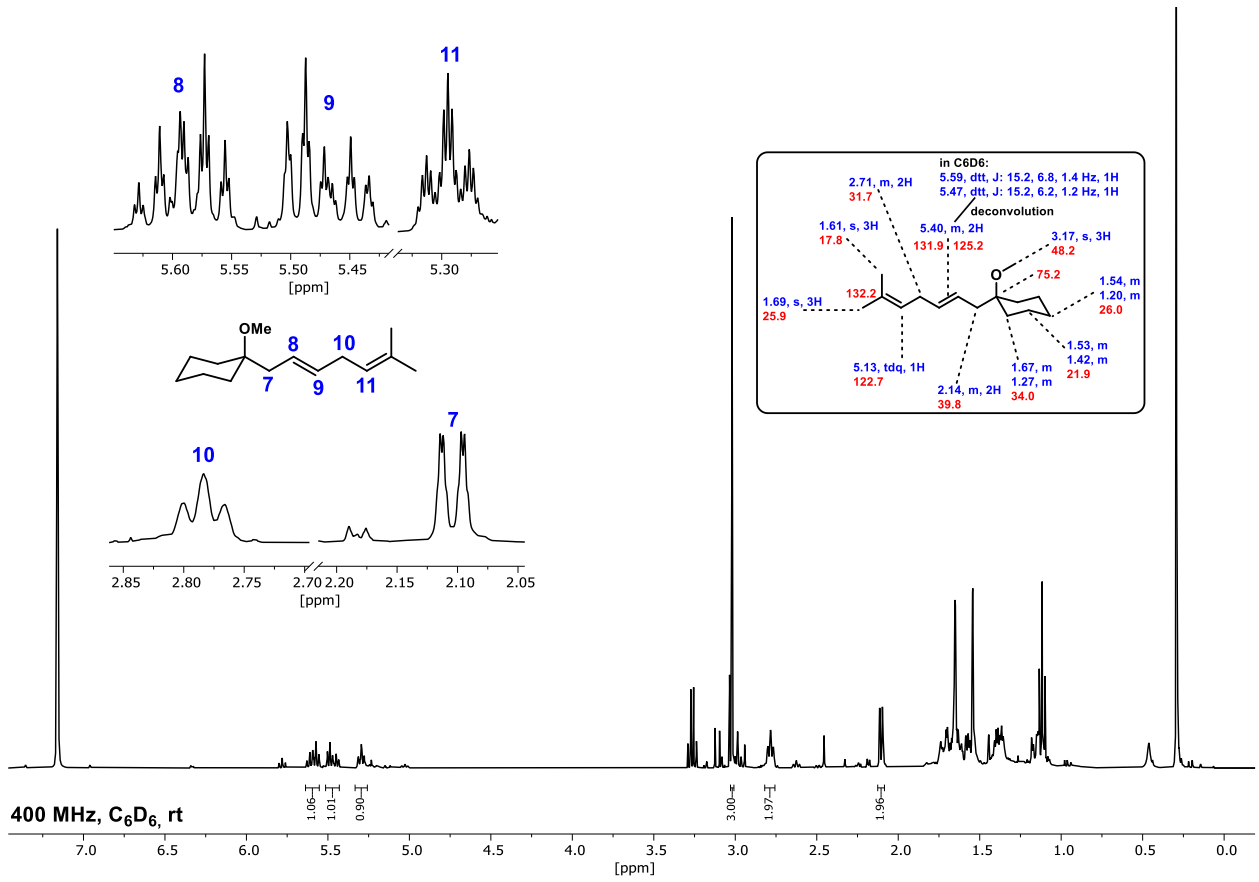
PEV-PA-395-40

C:\GCMSsolution\Data\Methode\50\_20.qgm  
C:\GCMSsolution\Data\User\Peil\PEV-PA-395-40.qgd

Peak Report

Peak	Time	%
1	9.00	2.9
2	9.07	69.0
3	9.19	7.1
4	9.47	2.0
5	9.90	5.4
6	10.09	3.1
7	10.22	10.5
		100.0

**Figure 2:** GCMS analysis of the reaction mixture after 7 days at room temperature showing the quite selective formation of **145** (approx. 70% TIC ratio of volatile material).



**Figure 3:** Diagnostic <sup>1</sup>H-spectrum (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) of the decomposition mixture and chemical shift assignments based on 2D spectra (insert).

## 6.1.2 Secondary Carbenoid Complex 146

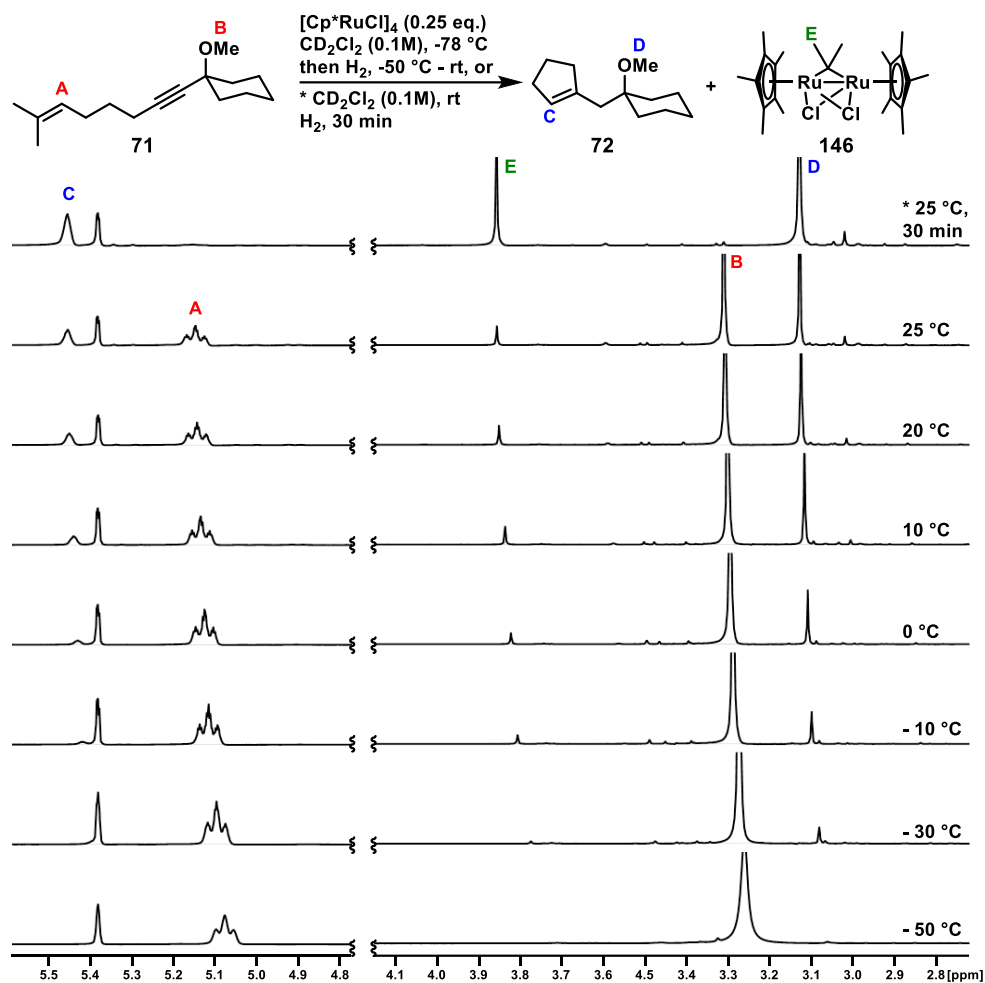
**A. Variable-temperature NMR Control of the Stoichiometric Reaction of Enyne 71 with [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> under H<sub>2</sub>.** [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> (16.1 mg, 0.015 mmol) was added to a stirred solution of enyne **71** (13.9 mg, 0.059 mmol) in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 mL) under argon in a flame-dried Schlenk tube. The mixture was transferred into a flame-dried J-Young-NMR tube under argon before it was cooled to –78 °C (dry ice/acetone bath). The atmosphere was exchanged for H<sub>2</sub> by purging the system with a H<sub>2</sub> for 2 min and the NMR tube was quickly closed under a H<sub>2</sub> current. The NMR tube was shaken before being introduced into the NMR spectrometer, the internal temperature of which had been set to –50 °C. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at temperatures from –50 °C to room temperature in 10 °C intervals (series of <sup>1</sup>H excerpts see Figure 4).

**Figure 4 and Figure 5:** *The formation of the metathesis product 72 starts at –30 °C (signals C + D) with steady increase upon raising the temperature in increments of 10 °C. An additional signal (E) appears in parallel, which was attributed to the bridged carbenoid 146. Conversion was incomplete even at room temperature, likely because of insufficient H<sub>2</sub> in solution and slow transfer from the gas phase.*

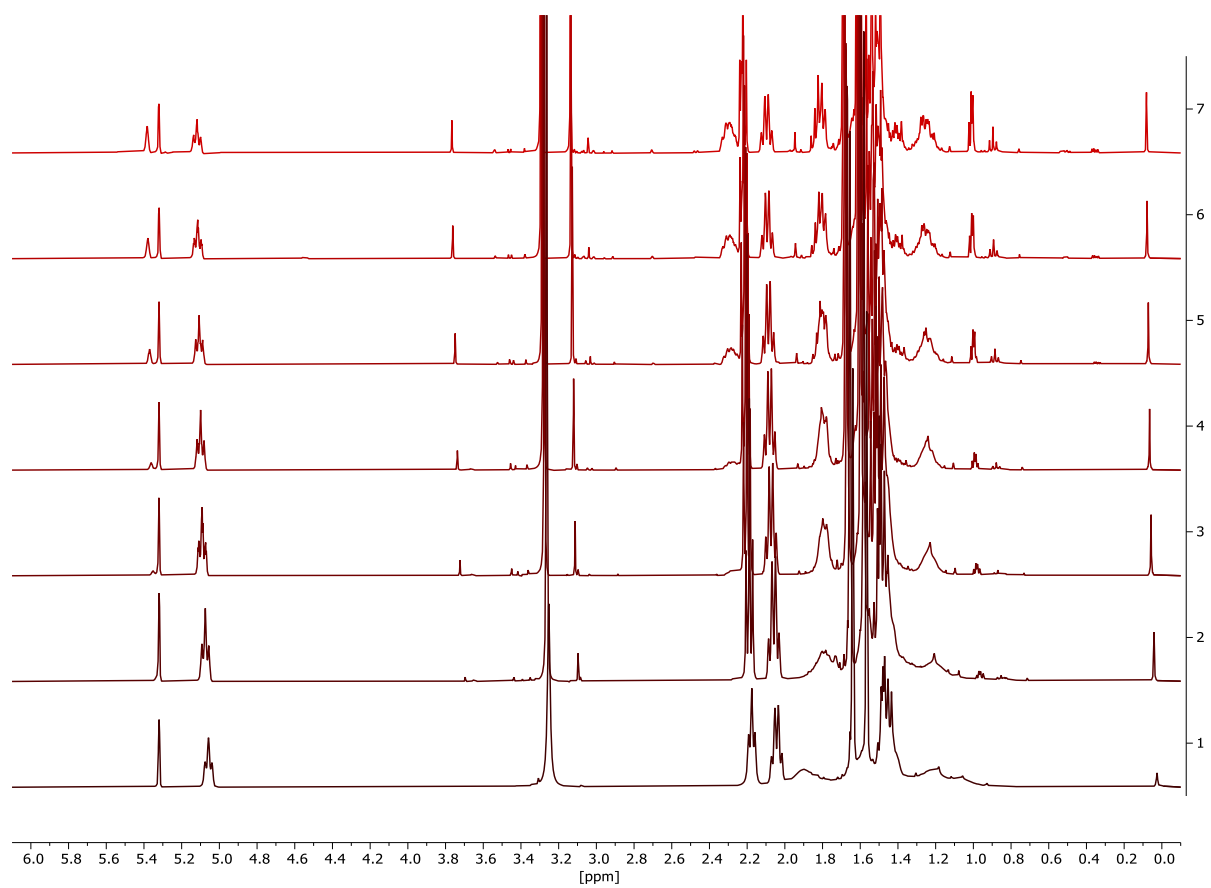
**B. Room Temperature NMR Spectra of a Stoichiometric Reaction of Enyne 71 with [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> under H<sub>2</sub>.** [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> (15.3 mg, 0.014 mmol) was added to a stirred solution of enyne **71** (14.5 mg, 0.062 mmol) in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 mL) under argon in a flame dried Schlenk tube at room temperature. H<sub>2</sub> was bubbled gently through the mixture for 2 min and stirring was continued for 30 min under a H<sub>2</sub> atmosphere. The mixture was transferred into a flame dried J-Young-NMR tube under argon for analysis.

**Figure 6 - Figure 9:** *The spectra show complete conversion of enyne 71 (signals A + B missing) to product 72 (signals C + D). Significant quantities of the bridged carbenoid 146 are detected (approx. 15% by comparison of signals D and E). <sup>13</sup>C NMR, HSQC and HMBC spectra were recorded to characterize the carbenoid species; the data is summarized in Table 2.*

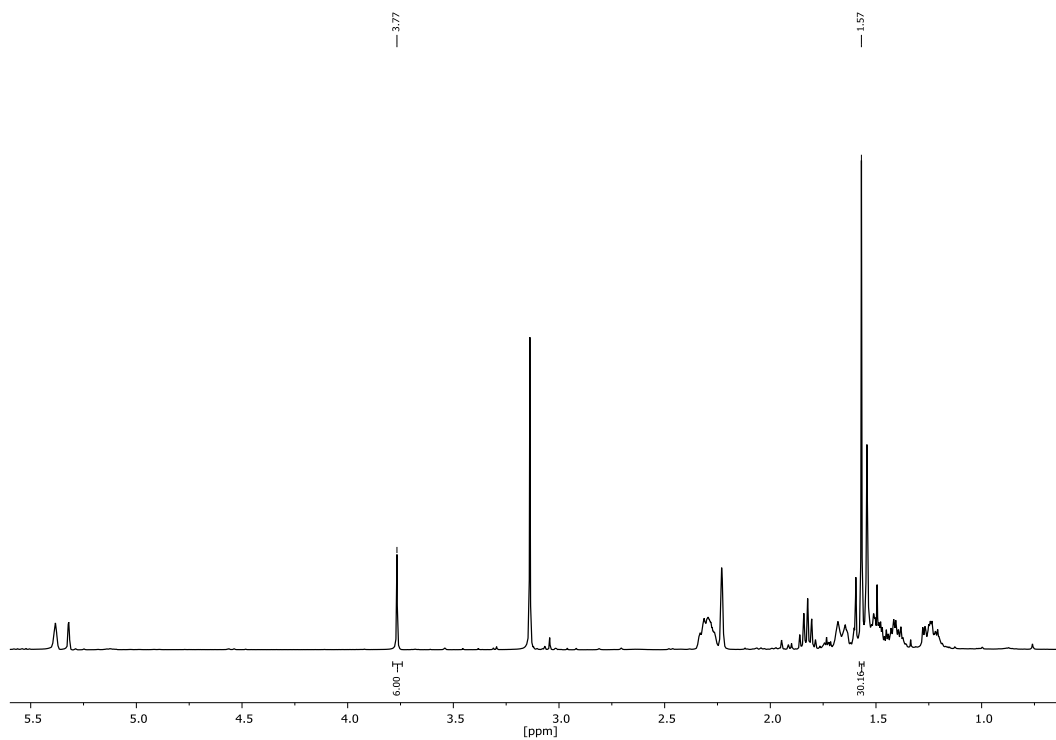




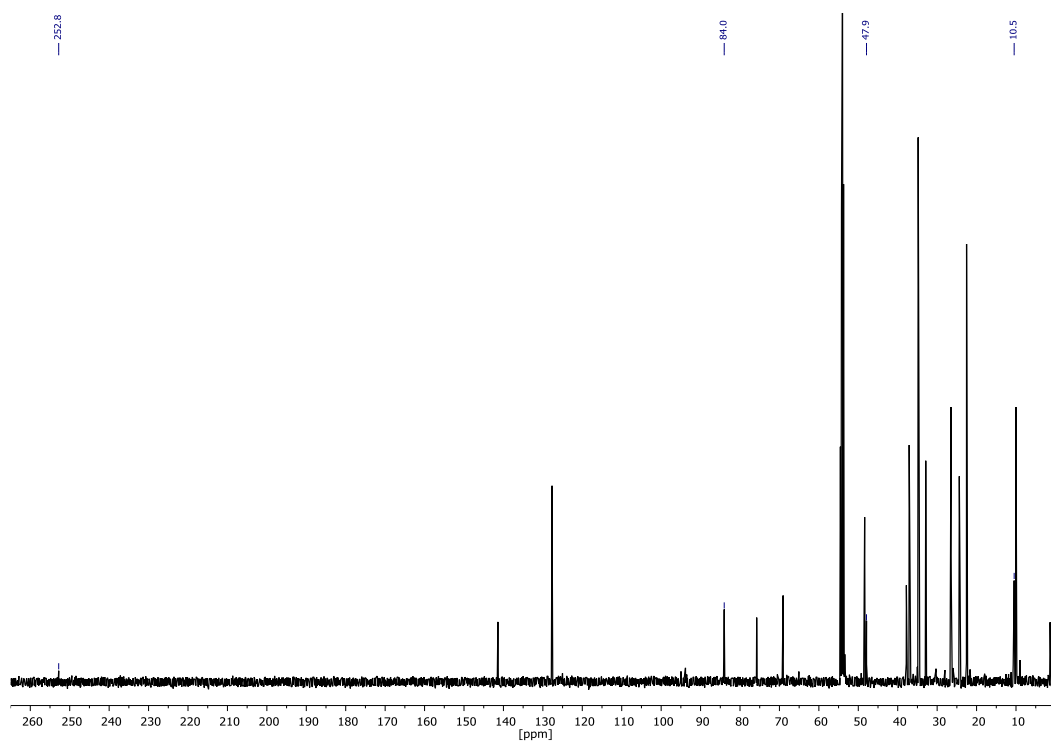
**Figure 4:** Low and room temperature stoichiometric NMR experiments. Shown is the relevant region in the  $^1\text{H}$  spectra recorded at the specified temperatures (complete spectra see Figure 5). Excerpt 1 (top) refers to experiment B, excerpts 2 – 8 refer to experiment A.



**Figure 5:** <sup>1</sup>H NMR spectra of low temperature stoichiometric NMR experiment A. Spectra are stacked according to Figure 4 (lane 1 @ -50 °C to lane 7 @ 25 °C)



**Figure 6:**  $^1\text{H}$  NMR spectrum stoichiometric experiment B performed at room temperature; peak-picking and integrals shown for signals attributed to carbenoid **146**.



**Figure 7:**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of the stoichiometric NMR experiment B performed at room temperature; peak-picking shown for signals attributed to carbenoid **146**.

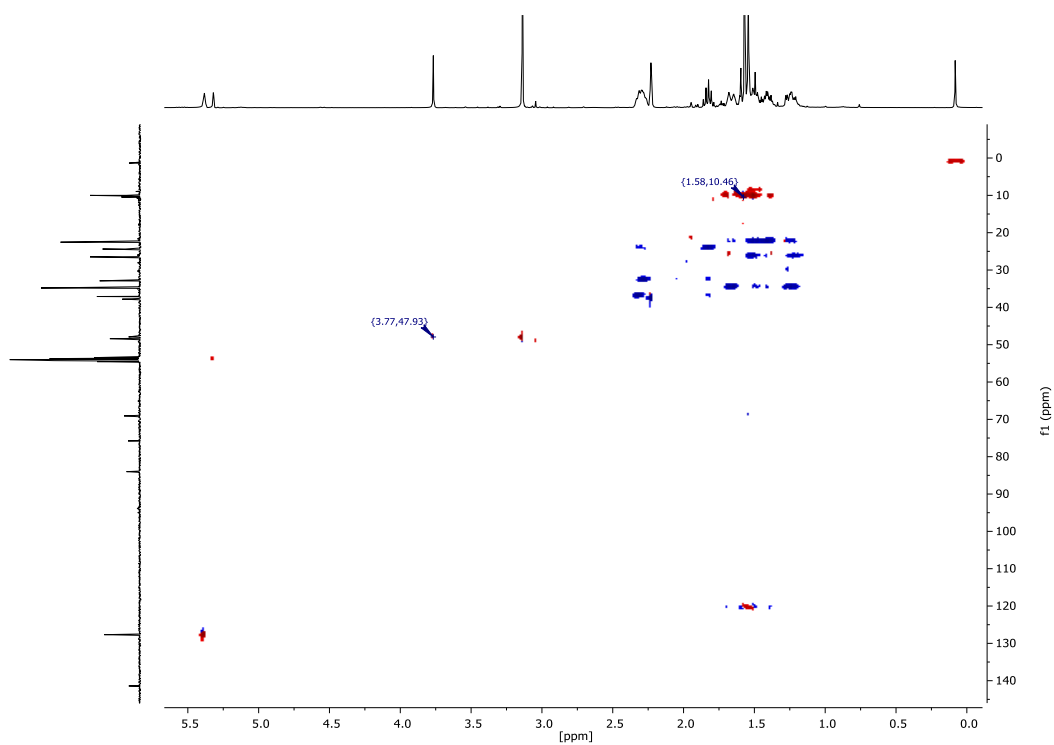


Figure 8: HSQC spectrum of experiment B, cross-peaks for carbenoid **146** are indicated

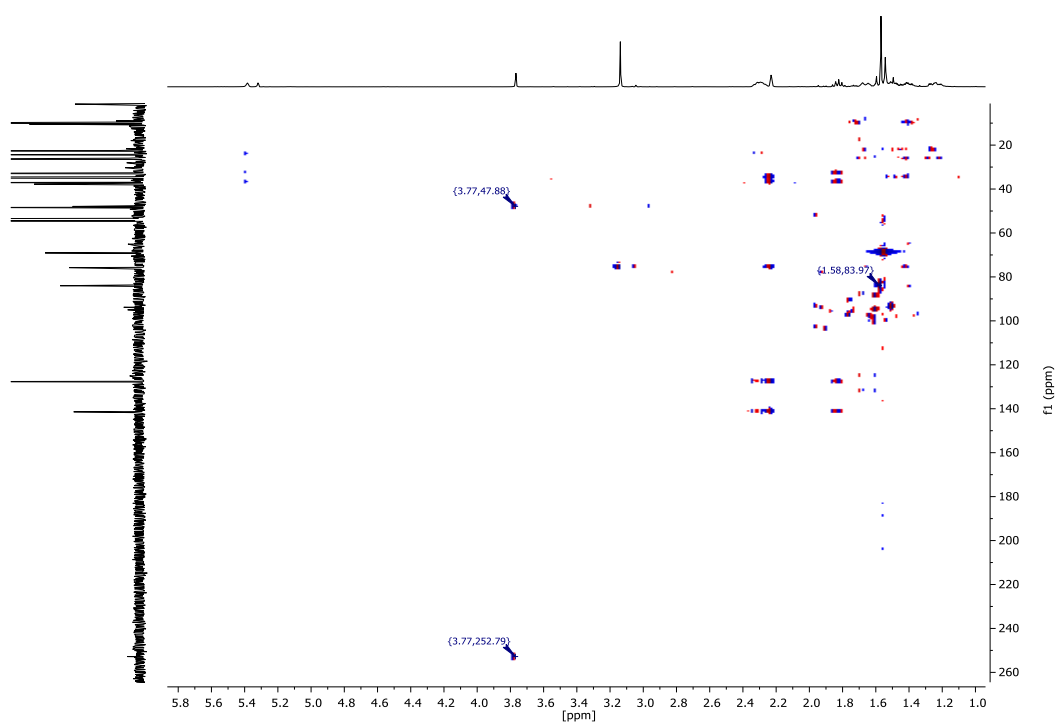
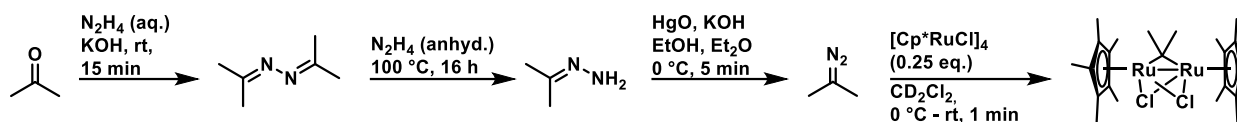


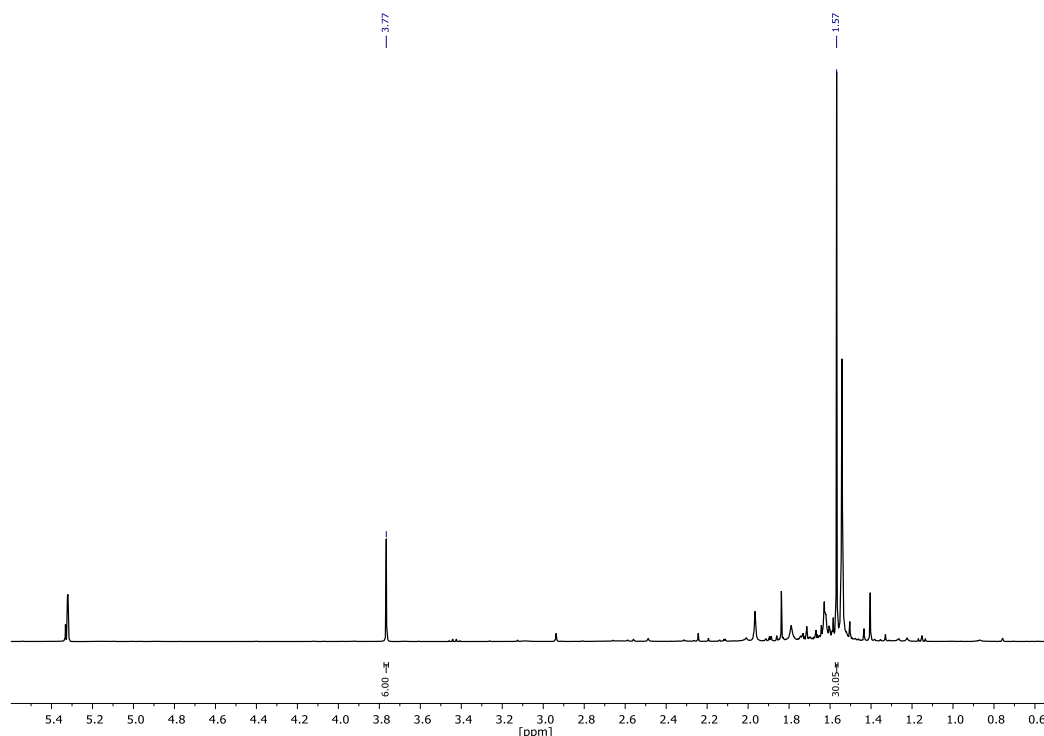
Figure 9: HMBC spectrum of experiment B, cross-peaks for carbenoid **146** are indicated



**Scheme 61:** Synthesis of bridged carbenoid **146** from 2-diazopropane.

**Independent Synthesis.** 2-Diazopropane (0.2 M in Et<sub>2</sub>O, 92  $\mu$ L, 0.02 mmol)<sup>53</sup> was added dropwise to a stirred solution of [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> (10 mg, 0.01 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) at 0 °C in a flame-dried Schlenk tube under argon. The mixture was stirred for 1 min before it was allowed to warm to room temperature. The solvent was removed by purging with argon and subsequent evacuation of the tube, and the green residue was dissolved in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for immediate NMR analysis.

**Figure 10 - Figure 12:** Identical sets of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C resonances were found as for the *in situ* generated carbenoid **146** from NMR experiment B (Figure 6 – Figure 9), thus strongly supporting the structural assignment. *nOe* data confirm the shown structure, which is also consistent with a previously reported dimeric carbenoid.<sup>54</sup>



**Figure 10:** <sup>1</sup>H NMR spectrum of the crude reaction mixture comprising carbenoid **146** prepared by decomposition of 2-diazopropane

<sup>53</sup> a) A. C. Day, M. C. Whiting, *Org. Synth.* **1970**, *50*, 3; b) S. D. Andrews, A. C. Day, P. Raymond, M. C. Whiting, *Org. Synth.* **1970**, *50*, 27.

<sup>54</sup> M. R. Gagné, R. H. Grubbs, J. Feldman, J. W. Ziller, *Organometallics* **1992**, *11*, 3933-3935.

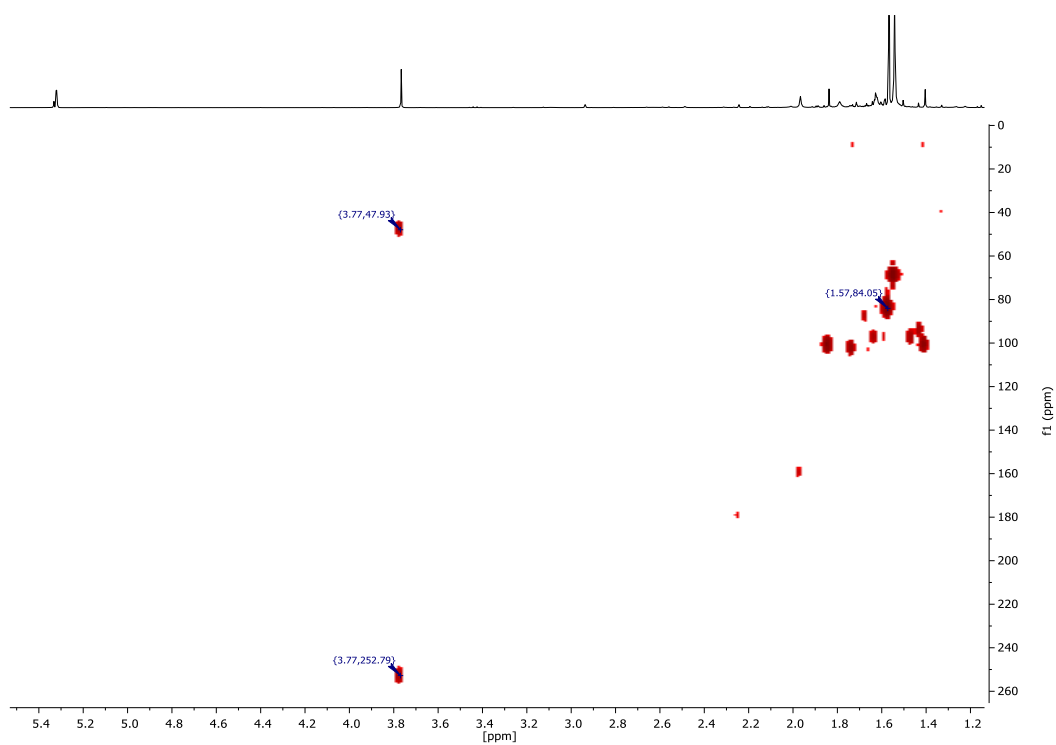


Figure 11: HMBC spectrum of carbenoid **146** generated from diazopropane

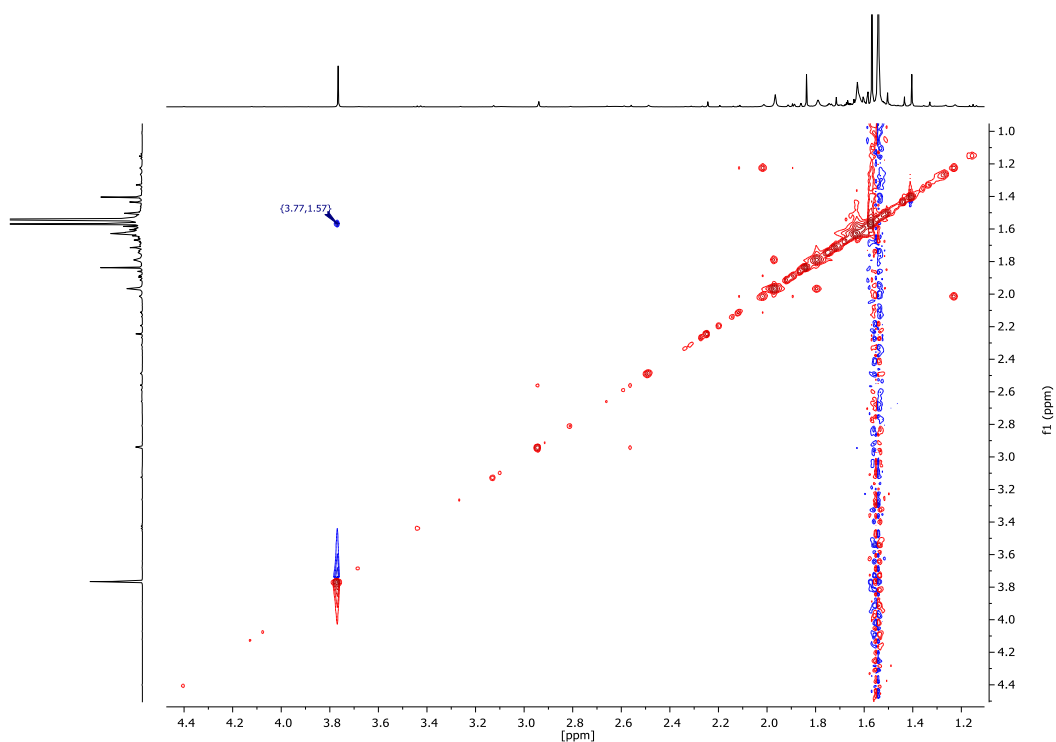
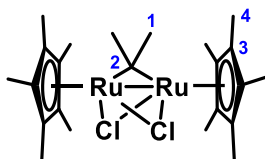


Figure 12: NOESY spectrum of of carbenoid **146** generated from diazopropane

**Table 2:** Detailed NMR analysis of bridged carbenoid **146**

Atom [#]		$\delta$ [ppm]	HMBC	NOESY
C	H			
1		47.9		
	1	3.77	2	4
2		252.8	1	
3		84.0	4	
4		10.5		
	4	1.57	3	1



### 6.1.3 Headspace GC Analysis

The reactions were setup as described in the Experimental Section (see below). After completion of the reaction, the mixture was allowed to cool to room temperature and a needle connected to a gas tight analysis bag was pierced through the septum used to seal the Schlenk tube. The headspace gases were transferred by purging the gas contained in the Schlenk tube into the gas bag by a stream of argon (approx. 50 mL). An aliquot of the gas mixture was analyzed by GC-FID and GC-MS. Retention times and fragmentation patterns of the analytes were compared with reference samples ("Phillips 40"), which unambiguously confirmed the formation of propane/propene from enyne **71** and of isobutane/isobutene from enyne **73** as the starting material (Figure 13).

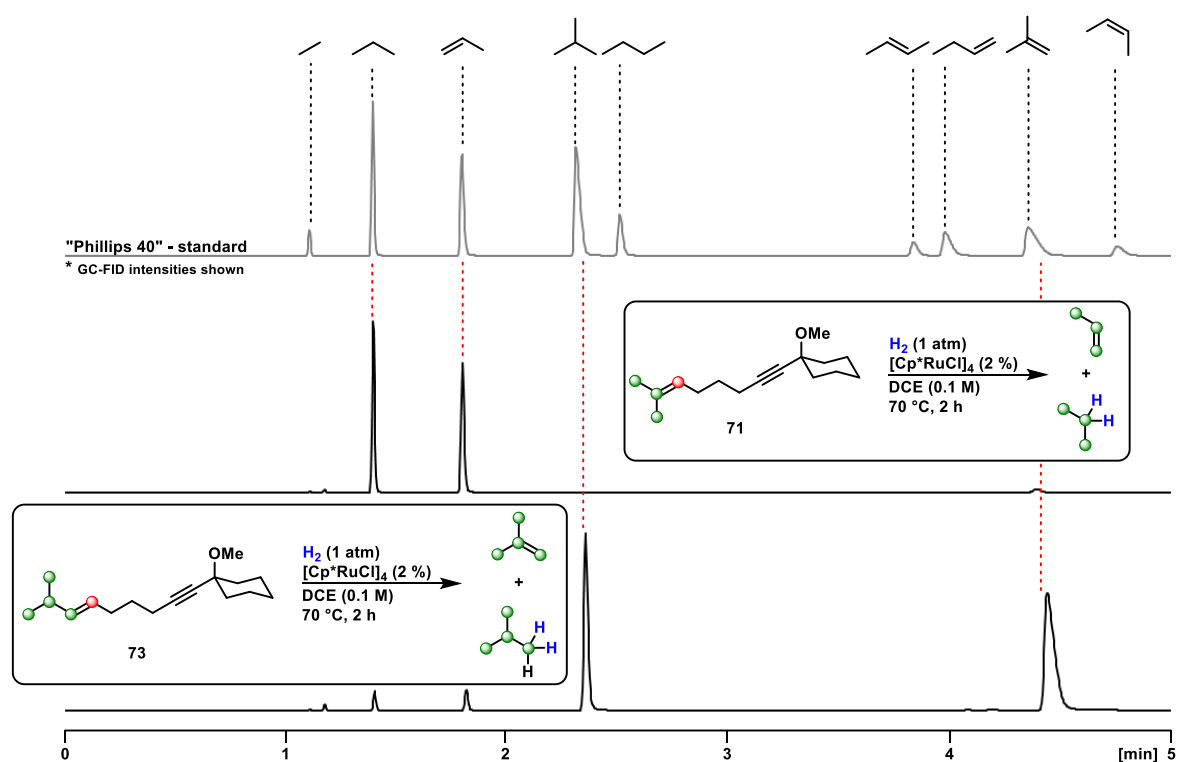


Figure 13: Excerpt of GC-FID traces of the headspace analytes formed in the shown reactions.



### 6.1.4 Computational Details

Unless otherwise specified, all calculations were carried out using a development version of the ORCA suite of programs based on version 4.2.<sup>55</sup> Analytical frequency calculations were done to characterize local minima (no imaginary frequencies) and transition states (TS's, one imaginary frequency) and to compute free energy corrections.

For all intermediates and transition states, a preliminary exploration of the conformational space was carried out using the semiempirical tight-binding based quantum chemistry method GFN2-xTB. For these calculations, the xTB code (version 6.1) was used (*xTb, Version 6.1; University Bonn: 2019; please contact xtb@thch.uni-bonn.de for access to the program*). The low-energy conformers were further optimized at the B3LYP-D3 level<sup>56</sup> with the def2-TZVP(-f) basis sets.<sup>57</sup> For complex **143**, the structure obtained was found to be fully consistent with that experimentally found in the solid state by means of X-Ray spectroscopy (see Figure 21). For transition states, the conformers were generated using a series of constrained/unconstrained geometry optimizations at the B3LYP-D3/def2-TZVP(f) level, as detailed in the references.<sup>58</sup>

Electronic energies were further refined by means of single point energy calculations at the DLPNO-CCSD(T)/TightPNO level.<sup>59</sup> For these calculations, the def2-TZVPP basis set was used in conjunction with its matching auxiliary /C counterpart. A solvation correction was computed in dichloromethane using the continuum solvation model C-PCM<sup>60</sup> at the same level of theory used for the geometry optimizations and added to the DLPNO-CCSD(T) electronic energy.

The data compiled in Table 3 confirm that SMD and C-PCM solvation schemes provide essentially the same results for all relevant stationary points found along the potential energy surface.

---

<sup>55</sup> F. Neese, *Wires Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73–78.

<sup>56</sup> a) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627; b) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comp. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.

<sup>57</sup> F. Weigend, R. Ahlrichs, *R. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.

<sup>58</sup> D. Yepes, F. Neese, B. List, G. Bistoni, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3613–3625.

<sup>59</sup> C. Riplinger, P. Pinski, U. Becker, E. F. Valeev, F. Neese, *J. Chem. Phys.* **2016**, *144*, 024109.

<sup>60</sup> V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995–2001.

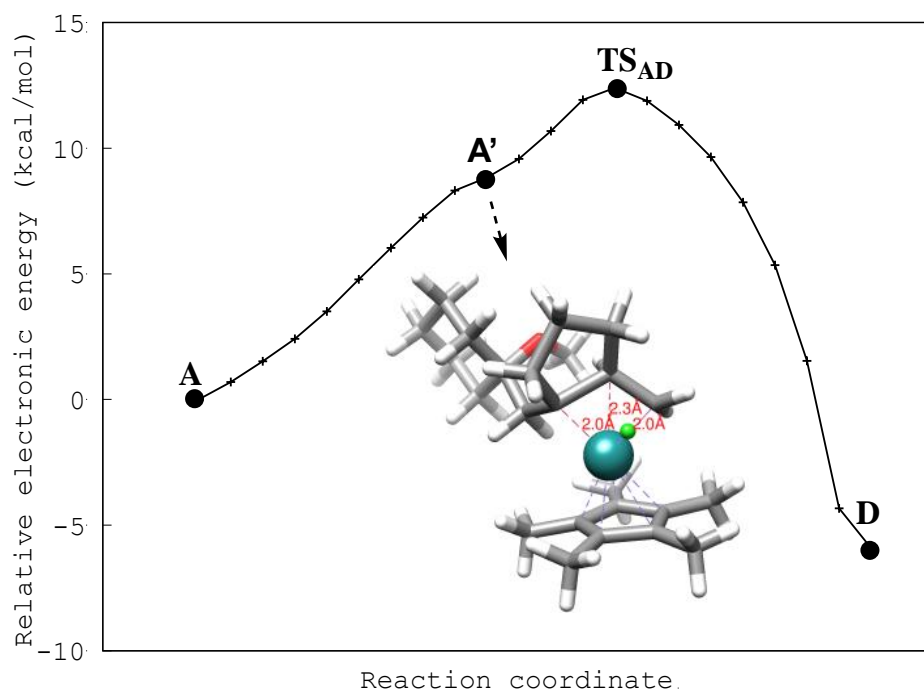
**Table 3:** The effect of different solvation schemes (C-PCM vs SMD) on the key free energy barriers determining the evolution of **160**.

	$\Delta G^\ddagger(TS_B)$		$\Delta G^\ddagger(TS_A)$	
	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
<b>63</b>	17.8	18.1	15.9	15.3
<b>79</b>	21.4	21.2	11.2	10.8
<b>71</b>	10.8	10.8	21.6	21.3
<b>90</b>	2.3	2.1	10.6	9.8
<b>89</b>	3.7	3.9	15.5	15.3

In all cases, the RIJCOSX approximation was used to approximate the two-electron integrals in DFT calculations as well as for the reference part in DLPNO-CCSD(T) calculations. In all cases, the def2/J auxiliary basis set was used in conjunction with the large grid "GridX7".

### Inflection Points

As discussed in the main text, depending on the substitution pattern of the substrate and on the transition state conformer considered, the metallacycle **A'** (**160**) is either a minimum or an "inflection point" on the B3LYP potential energy surface. In order to clarify this aspect, the minimum energy path (MEP) connecting **A** (**159**) and **D** (**162**) for substrate **63** was computed (Figure 14). It was calculated using the Climbing Image Nudged Elastic Band (CI-NEB) method<sup>61</sup> at the B3LYP-D3 level of theory. In this case, a small def2-svp basis set was used in order to speed up the calculation.

**Figure 14:** Minimum energy path for the first step of the cyclopropanation pathway for substrate **63**.

<sup>61</sup> G. Henkelman, H. Jonsson, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 9978-9985.

From visual inspection of Figure 14, **A' (160)** appears as an inflection point along the MEP. Its energy is ~3.5 kcal/mol below that of **TS<sub>AD</sub>**. The full theoretical characterization of **A' (160)** in these situations is beyond the scope of the present work. However, as **A' (160)** is the bifurcation point between the metathesis and the cyclopropanation pathway, its structure is shown in all energy profiles, irrespective of whether it corresponds to a minimum or to an inflection point. In the latter case, the associated Chemdraw structure is shown in gray. For substrates **71** and **89**, the relative energy between **A' (160)** and **TS<sub>AD</sub>** was estimated from relaxed scans at the B3LYP-D3/def2-svp level of theory.

## Energy Profiles for Additional Substrates

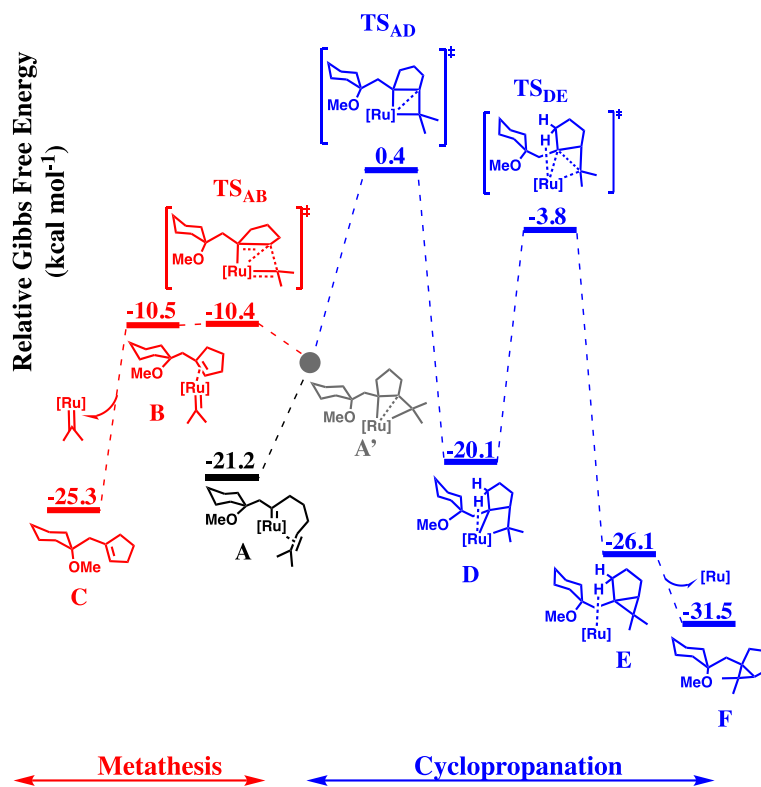


Figure 15: Metathesis versus cyclopropanation pathways for a carbene complex derived from enyne **71**.

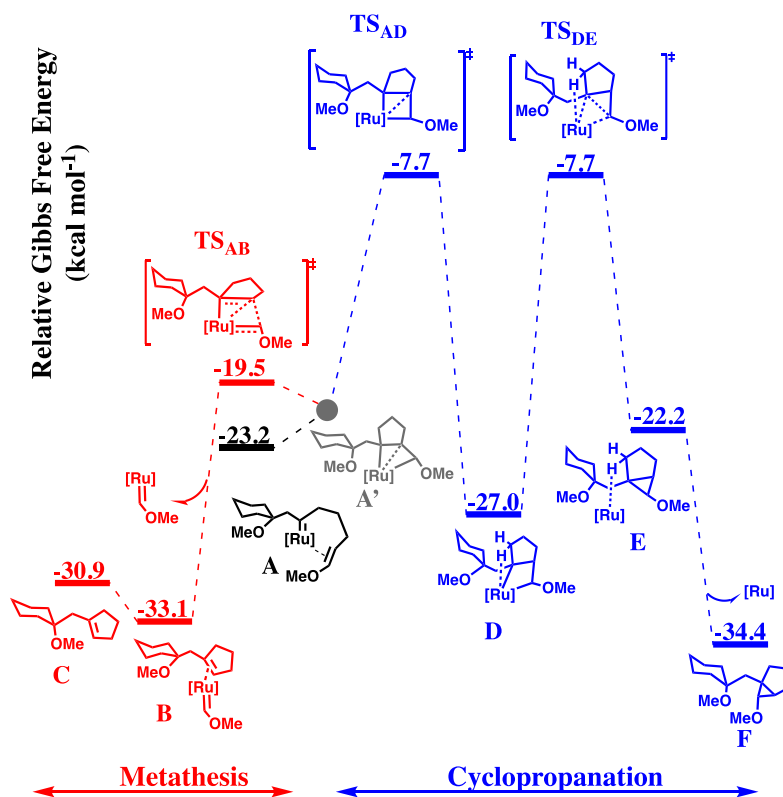


Figure 16: Metathesis versus cyclopropanation pathways for a carbene complex derived from enyne **89**.

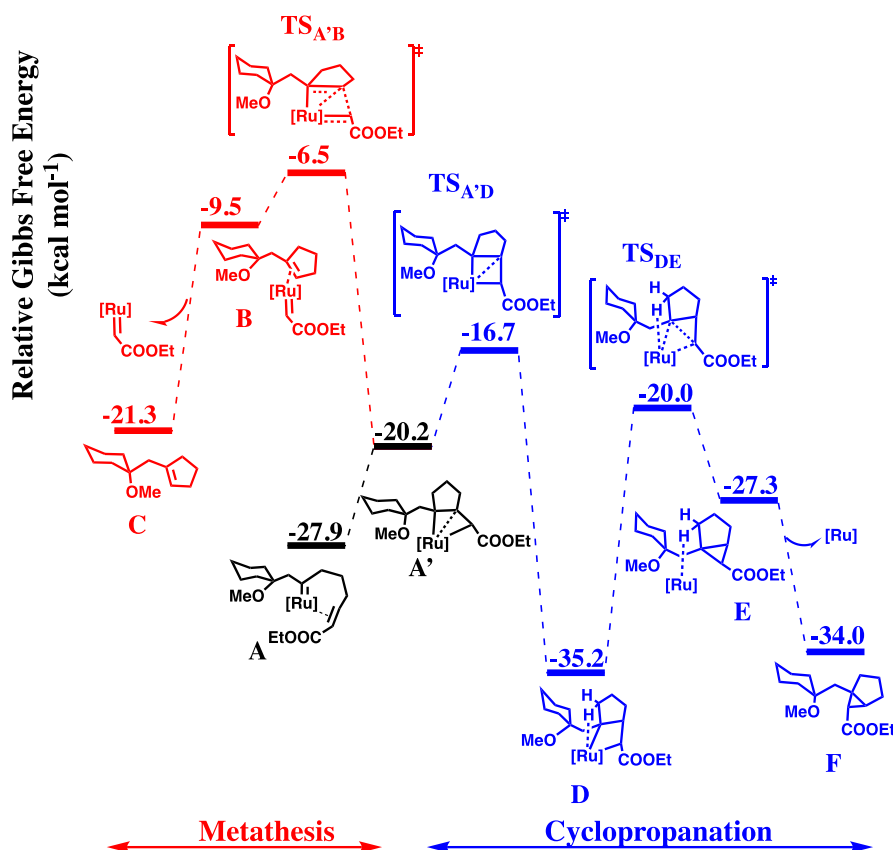


Figure 17: Metathesis versus cyclopropanation pathways for a carbene complex derived from enyne 79.

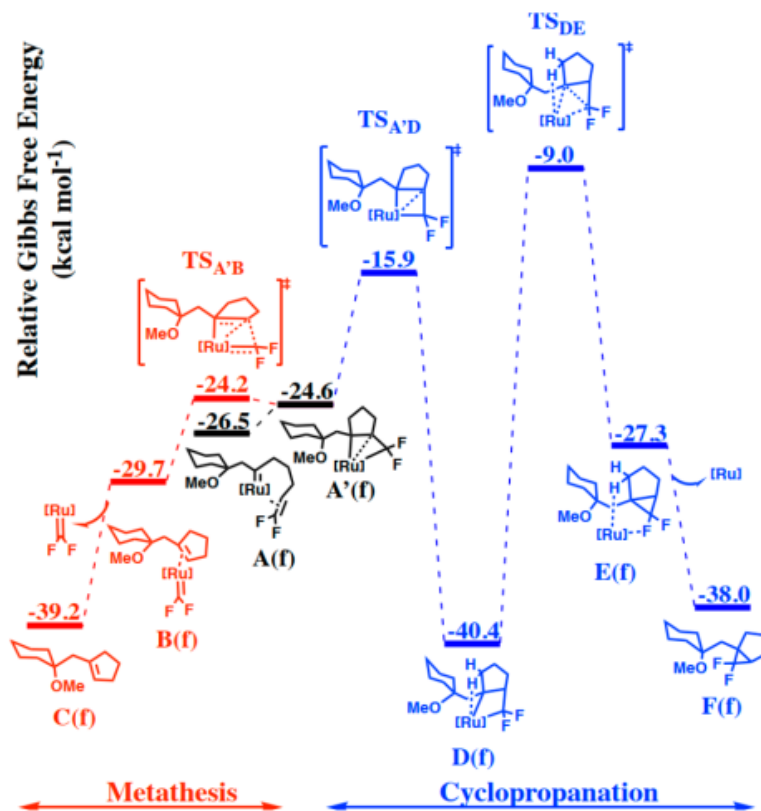
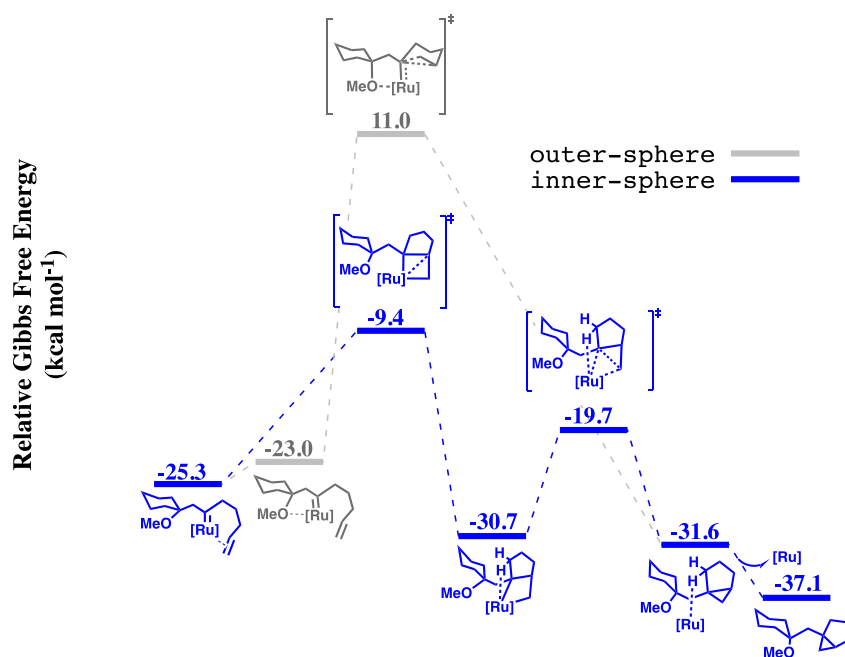
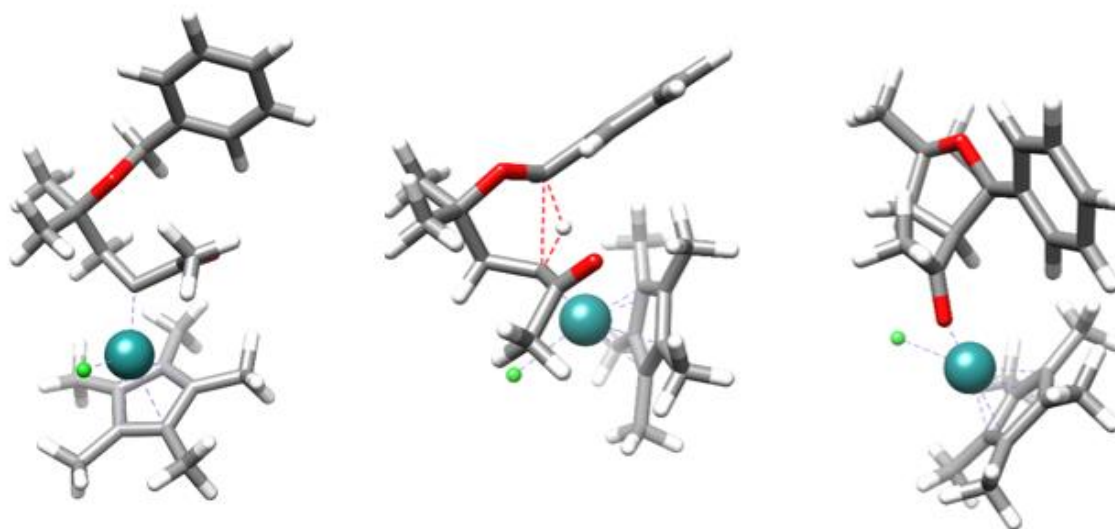


Figure 18: Metathesis versus cyclopropanation pathways for a carbene complex derived from enyne 90.

## Outer-Sphere versus Inner-Sphere Mechanism

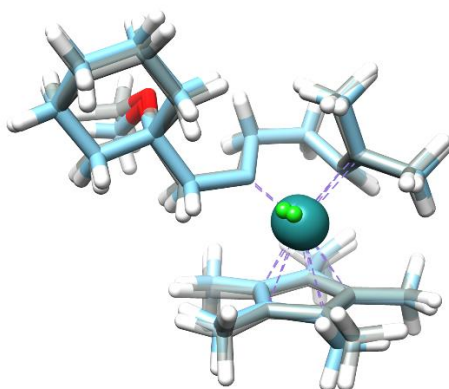


**Figure 19:** Outer-sphere vs inner-sphere cyclopropanation pathways for a carbene complex derived from enyne **63**.

Hydrogenative C–H Functionalization of Compound **456**

**Figure 20:** Left: Optimized structure for the carbene complex **290** proposed in Schema 46 of the main text. Centre: Optimized Transition state structure (H) for the corresponding C-H functionalization step. The associated free energy barrier was found to be 25.1 kcal/mol. Right: the resulting product in which compound **293** is coordinated to the Ru catalyst; its energy is with respect to the carbene complex **290** is  $-30.7$  kcal/mol.

### Structure of Complex 143



**Figure 21:** Superimposition of computed and experimental structures for complex **143**. The associated root mean square deviation (RMSD) is 0.33 Å

## 6.1.5 Ruthenacyclobutane Analysis

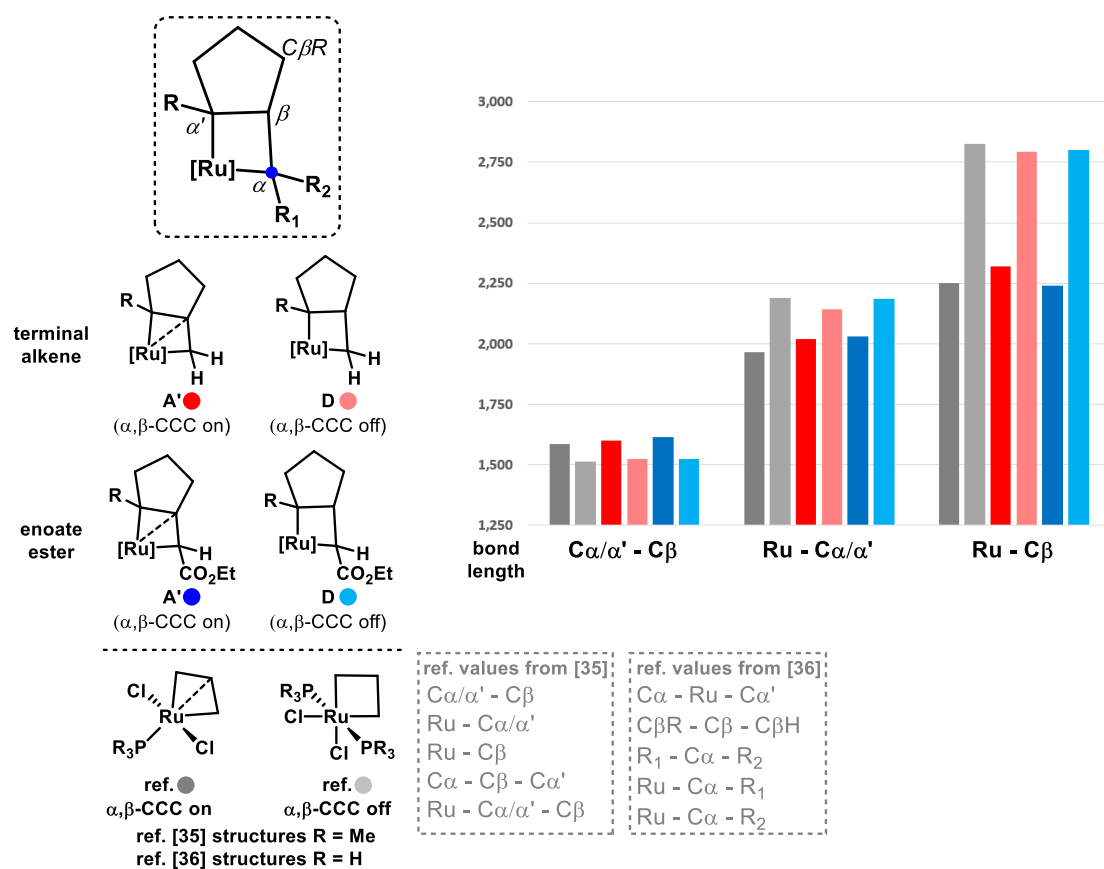
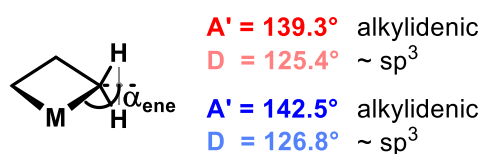


Figure 22: Comparison of the structural fingerprint of A' and D with reference compounds



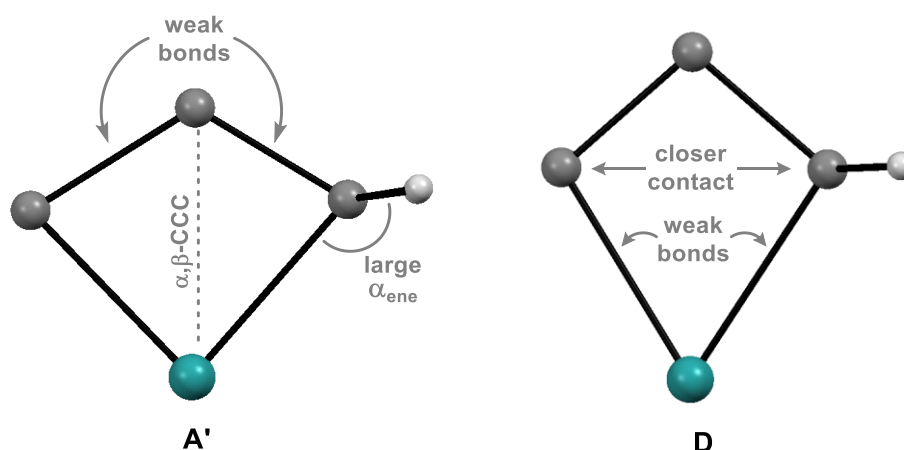
To test the importance of the structurally different ruthenacyclobutanes (RCBs) the metric data of RCBs **A'** (**160**) and **D** (**162**) were compared to previously described complexes in which the agostic interaction was present or absent.<sup>62</sup> The reference structures correspond to active (“ $\alpha,\beta$ -CCC on”) and dormant (“ $\alpha,\beta$ -CCC off”) metathesis intermediates with the ligand set derived from 1<sup>st</sup> generation Grubbs catalysts (Figure 22). **A'** (**160**) and **D** (**162**) for the terminal alkene and enoate ester cases were evaluated to ensure uniform behavior. Figure 22 shows the comparison of a range of geometric descriptors (lengths and angles) extracted from these six structures. Despite being embedded in very different ligand environments (Grubbs vs. pianostool) the agreement is very good and hence a convincing assignment based on this fingerprint can be made.

Most notably, RCBs **A'** (**160**) which are direct precursors for cycloreversion show the crucial agostic interaction manifested in short Ru-C <sub>$\beta$</sub>  contacts and wide C <sub>$\alpha$</sub> -C <sub>$\beta$</sub> -C <sub>$\alpha'$</sub>  angles. The C <sub>$\alpha/\alpha'$</sub> -C <sub>$\beta$</sub>  bonds are weakened (lengthened) whereas the Ru-C <sub>$\alpha/\alpha'$</sub>  bonds are short. The residual alkylidene character at C <sub>$\alpha$</sub>  (represented by the  $\alpha_{\text{ene}}$  angle, Figure 23), which becomes the secondary carbene after cycloreversion, is considerably higher in **A'** (**160**) than in **D** (**162**) (which is close to sp<sup>3</sup>-hybridized).



**Figure 23:**  $\alpha_{\text{ene}}$  angles of RCBs **A'** and **D**

This analysis shows that the two distinct ruthenacycles **A'** (**160**) and **D** (**162**) fulfill the two very different requirements for cycloreversion and reductive elimination, respectively. In the case of **A'** (**160**) the agostic interaction helps to weaken the C-C bond which is about to be broken in the cycloreversion, whereas reductive elimination is precluded by the strong Ru-C <sub>$\beta$</sub>  interaction. On the other hand, reductive elimination from **D** (**162**) is facilitated by weaker Ru-C <sub>$\alpha/\alpha'$</sub>  bonds and a narrow C <sub>$\alpha$</sub> -C <sub>$\beta$</sub> -C <sub>$\alpha'$</sub>  angle holding the two alkyl fragments closely together.



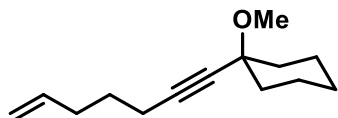
**Figure 24:** Summary and visual comparison of **A'** and **D** (excised from CCSD(T) structures)

<sup>62</sup> a) C. H. Suresh, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5366-5374; b) C. H. Suresh, N. Koga, N., *Organometallics* **2004**, *23*, 76-80.

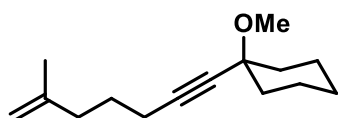
## 6.1.6 Substrates

## Substrates for Cyclopropanation

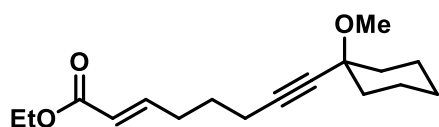
**1-(Hept-6-en-1-yn-1-yl)-1-methoxycyclohexane (63).** *n*-BuLi (2.26 mL, 3.6 mmol, 1.6 M in hexane) was added at 0 °C to a solution of alkyne **391** (500 mg, 3.6 mmol) in THF (16 mL) and HMPA (7 mL). After stirring for 1 h at 0 °C, the mixture was cooled to -78 °C and 5-bromo-1-pentene (0.24 mL, 1.8 mmol) was slowly introduced. The mixture was allowed to reach ambient temperature overnight. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (sat. aq. 20 mL), the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2% EtOAc in hexane) to give the title compound as a colorless oil (370 mg, 88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.10 – 4.92 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.41 (m, 9H), 1.34 – 1.21 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.1, 115.3, 86.1, 81.5, 74.2, 50.6, 37.2, 32.9, 28.3, 25.7, 23.1, 18.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2857, 1446, 1292, 1092, 1080, 921, 910 cm<sup>-1</sup>. ESI-MS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 229.1563, found: 229.1565.



**1-Methoxy-1-(6-methylhept-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (69).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.08 mL, 1.74 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (200 mg, 1.45 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of alkyl bromide **403** (283 mg, 1.74 mmol) in THF (3.3 mL) and DMPU (0.9 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), *tert*-butyl methyl ether (10 mL) and water (2 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 80:1 – 40:1) to give the title compound as a colorless oil (203 mg, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.73 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.72 (dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 3H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.59 – 1.46 (m, 5H), 1.34 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.2, 110.6, 86.3, 81.5, 74.2, 50.6, 37.2, 37.00, 27.1, 25.7, 23.1, 22.5, 18.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3074, 2933, 2857, 1650, 1447, 1093 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 243.1719, found: 243.1720.

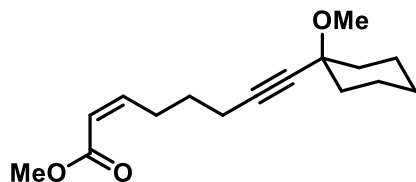


**Ethyl (E)-8-(1-methoxycyclohexyl)oct-2-en-7-ynoate (79).** (Carbethoxymethylene)-triphenylphosphorane (376 mg, 1.08 mmol) was added to a solution of aldehyde **418** (150 mg, 0.72 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (4.0 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 18 h. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and EtOAc (4 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 15:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (144 mg, 72%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95 (dt, *J* = 15.7, 7.0 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 15.7, 1.6 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.33 (qd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.43 (m, 10H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR



(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 148.2, 122.1, 85.4, 82.1, 74.1, 60.4, 50.6, 37.1, 31.3, 27.4, 25.7, 23.1, 18.3, 14.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2857, 1719, 1655, 1446, 1091 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI) for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 278.1876, found 278.1876.

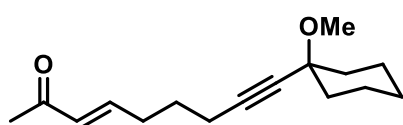
**Methyl (Z)-8-(1-methoxycyclohexyl)oct-2-en-7-ynoate (81).** 18-Crown-6 (545 mg, 2.06 mmol) was



added to a solution of KHMDS (239 mg, 1.20 mmol) in THF (4.2 mL) at room temperature. The solution was cooled to -78 °C before bis(2,2,2-trifluoroethyl) (methoxycarbonylmethyl)-phosphonate (0.25 mL, 1.20 mmol) was added dropwise and stirring was continued for 20 min at that temperature. A solution

of aldehyde **418** (179 mg, 0.86 mmol) in THF (1 mL) was slowly introduced and the mixture stirred for 3 h at -78 °C before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution and EtOAc (3 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 15:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (129 mg, 57%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.24 (dt, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 5.80 (dt, *J* = 11.5, 1.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.76 (qd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 4H), 1.51 (h, *J* = 9.7 Hz, 5H), 1.32 – 1.22 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 149.6, 120.1, 85.8, 81.7, 74.1, 51.2, 50.6, 37.1, 28.5, 28.4, 25.7, 23.0, 18.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2857, 1722, 1646, 1438, 1176 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 287.1618, found 287.1622.

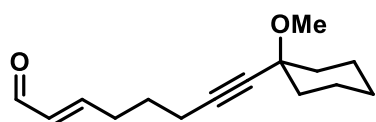
**(E)-9-(1-Methoxycyclohexyl)non-3-en-8-yn-2-one (83).** In a two-necked round-bottom flask equipped



with a reflux condenser was added (acetylmethylene)- triphenylphosphorane (344 mg, 1.08 mmol) to a solution of aldehyde **418** (150 mg, 0.72 mmol) in THF (4.0 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 18 h at 60 °C. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution

(1 mL) and EtOAc (4 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL) and the combined organic layers washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 4:1) to yield the title compound as a colorless oil (133 mg, 74%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.79 (dt, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 16.0, 1.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.36 (qd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.42 (m, 9H), 1.28 (td, *J* = 10.4, 6.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.6, 147.2, 131.9, 85.2, 82.2, 74.1, 50.6, 37.1, 31.5, 27.4, 27.1, 25.7, 23.0, 18.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2857, 2233, 1675, 1628, 1360, 1252, 1089 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 271.1668, found 271.1667.

**(E)-8-(1-Methoxycyclohexyl)oct-2-en-7-ynal (85).** (Formylmethylene)triphenylphosphorane (315 mg,

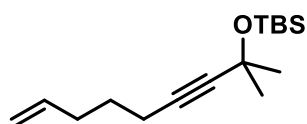


1.04 mmol) was added to a solution of aldehyde **418** (180 mg, 0.86 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.4 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 4 d. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 ml) and EtOAc (5 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was

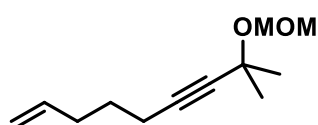
extracted with EtOAc (2 x 15 mL) and the combined organic layers washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1– 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (28 mg, 14%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.15 (ddt, *J* = 15.6, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.48 (dtd, *J* = 8.2, 6.9, 1.5 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.75 (dq, *J* = 8.0,

6.9 Hz, 2H), 1.69 – 1.42 (m, 7H), 1.33 – 1.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.0, 157.6, 133.6, 85.0, 82.4, 74.1, 50.6, 37.1, 37.1, 31.8, 27.2, 25.6, 23.0, 23.0, 18.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2856, 2235, 1688, 1447, 1088  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 257.1512, found 257.1513.

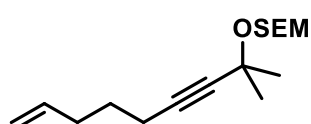
**tert-Butyldimethyl((2-methylnon-8-en-3-yn-2-yl)oxy)silane (360).** 2,6-Lutidine (0.4 mL, 3.4 mmol) and TBSOTf (0.47 mL, 2.0 mmol) were added at  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  to a solution of alcohol **423** (260 mg, 1.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL). The mixture was warmed to ambient temperature over the course of 2 h and stirring was continued for 14 h. The reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (5 mL), the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 100:1) to give the title compound as a colorless oil (349 mg, 77%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.65 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 4.88 (ddd,  $J = 17.1, 1.7, 1.7$  Hz, 1H), 4.85 – 4.80 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 0.71 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.1, 115.2, 86.1, 82.5, 66.5, 33.4, 33.0, 28.0, 25.9, 25.9, 18.2, 18.1, -2.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 1247, 1159, 1035, 834, 774  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (CI) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{OSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd: 267.2137, found: 267.2139.



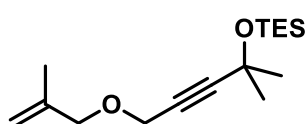
**8-(Methoxymethoxy)-8-methylnon-1-en-6-yne (361).** Hünig's base (1.17 mL, 6.7 mmol) and MOMCl (0.26 mL, 3.37 mmol) were added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  to a solution of alcohol **423** (171 mg, 1.12 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). The mixture was warmed to ambient temperature over 2 h and stirring was continued for another 14 h. The reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (5 mL), the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with sat.  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 97:3) to give the title compound as a colorless oil (156 mg, 71%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.78 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.06 – 4.95 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.48 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0, 115.3, 93.2, 85.1, 82.3, 71.4, 55.5, 32.9, 30.7, 28.0, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2934, 1256, 1144, 1031, 1001, 917, 810  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 219.1356, found: 219.1356.



**Trimethyl(2-(((2-methylnon-8-en-3-yn-2-yl)oxy)methoxy)ethyl)silane (362).** Hünig's base (1.21 mL, 6.9 mmol) and SEMCl (0.62 mL, 3.48 mmol) were added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  to a solution of alcohol **423** (176.9 mg, 1.16 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). The mixture was warmed to ambient temperature over 2 h and stirring was continued for another 14 h. The reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (5 mL), the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with sat.  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 100:1) to give the title compound as a colorless oil (311 mg, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.79 (ddt,  $J = 16.9, 10.1, 6.7$  Hz, 1H), 5.06 – 4.95 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 2.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.99 – 0.89 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.2, 116.6, 92.7, 86.2, 83.7, 72.5, 66.6, 34.2, 31.9, 29.3, 19.6, 19.4, 0.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 1248, 1095, 1027, 919, 857, 834  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 305.1907, found: 305.1908.



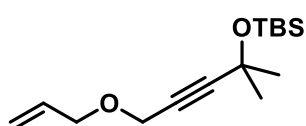
**Triethyl((2-methyl-5-((2-methylallyl)oxy)pent-3-yn-2-yl)oxy)silane (363).** Alcohol **431** (150 mg,



0.66 mmol) was added at 0 °C to a suspension of NaH (15.7 mg, 0.66 mmol) in THF (5 mL). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C before 3-bromo-2-methylpropene (0.13 mL, 1.3 mmol) was slowly introduced. The mixture was allowed to reach ambient temperature overnight. The

reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL), the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 98:2) to give the title compound as a colorless oil (145.8 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.99 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 3H), 1.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 0.67 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.7, 113.0, 91.7, 78.5, 73.6, 66.3, 57.5, 33.2, 19.7, 7.1, 6.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2876, 1458, 1359, 1239, 1161, 1035, 1004, 725 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 305.1907, found: 305.1903.

**((5-(Allyloxy)-2-methylpent-3-yn-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (364).** To a solution of allyl

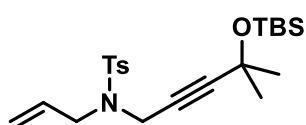


propargyl ether **398** (150 mg, 1.5 mmol) in THF (6 mL) was added *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.97 mL, 1.56 mmol) at –78 °C. The mixture was stirred for 1 h at this temperature before acetone (0.17 mL, 2.3 mmol) was slowly introduced. The mixture was allowed to reach ambient temperature

overnight. The reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was used directly in the next step.

2,6-Lutidine (0.2 mL, 1.74 mmol) and TBSOTf (0.24 mL, 1 mmol) were added at –15 °C to a solution of the crude alcohol (134 mg, 0.89 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL). The mixture was warmed to ambient temperature over 2 h and stirring was continued for another 14 h. The reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL), the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 99:1) to give the title compound as a colorless oil (220 mg, 94%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 5.31 (ddd, *J* = 17.2, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 5.22 (ddd, *J* = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.05 (dt, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.16 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.2, 117.9, 91.9, 78.4, 70.6, 66.4, 57.6, 33.0, 25.8, 18.1, –2.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 1721, 1360, 1248, 1162, 1035, 828, 775, 678 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 269.1931, found: 269.1933.

**N-Allyl-N-(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide**

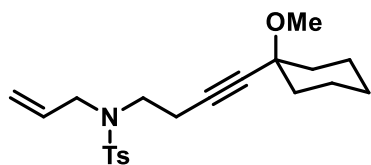


**(365).** TBSOTf (54 μL, 0.23 mmol) was added to a solution of alcohol **426** (60 mg, 0.20 mmol) and 2,6-lutidine (46 μL, 0.39 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) at –15 °C (ice/acetone bath). The mixture was stirred for 2 h before water (0.5 mL) was added. After reaching room temperature the layers were

separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless amorphous solid (67 mg, 81%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.74 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.4 Hz, 1H), 5.28 (dq, *J* = 17.2, 1.4 Hz,

1H), 5.23 (dq,  $J = 10.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.83 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.5, 136.6, 132.2, 129.7, 127.8, 119.9, 91.1, 75.1, 66.2, 49.1, 36.1, 32.8, 25.8, 21.6, 18.0, -2.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2929, 2856, 1352, 1162, 1042  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 444.1999, found: 444.2001.

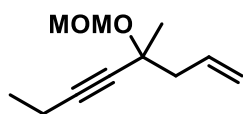
**N-Allyl-N-(4-(1-methoxycyclohexyl)but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (245).** Allyl bromide



(0.08 mL, 0.95 mmol) was added to a stirred suspension of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (131 mg, 0.95 mmol) and sulfonamide **427** (160 mg, 0.48 mmol) in MeCN (0.8 mL). After stirring for 18 h at 60 °C the mixture was allowed to cool to ambient temperature and diluted with MeCN (10 mL). The suspension was filtered through a plug of cotton wool

and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 6:1) to yield the title compound as a colorless oil (105 mg, 59%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 5.66 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 6.3$  Hz, 1H), 5.23 – 5.14 (m, 2H), 3.85 (dt,  $J = 6.3, 1.4$  Hz, 2H), 3.32 – 3.26 (m, 5H), 2.55 – 2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.42 (m, 7H), 1.35 – 1.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.5, 137.2, 133.2, 129.9, 127.3, 119.2, 83.1, 82.6, 74.0, 51.4, 50.7, 46.5, 36.9, 25.6, 22.9, 21.7, 19.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2857, 1449, 1345, 1158, 1092  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 398.1760, found: 398.1762.

**4-(Methoxymethoxy)-4-methyloct-1-en-5-yne (366).** Allylmagnesium chloride (2 M in THF, 0.59 mL,



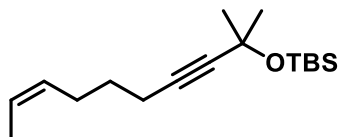
1.19 mmol) was added to a stirred solution of 3-hexyn-2-one (57.0 mg, 0.59 mmol) in THF (2 mL) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution

(3 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) were introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was directly used in the next step without further purification.

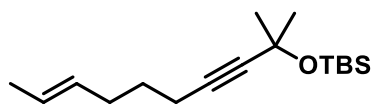
Hünig's base (0.54 mL, 3.1 mmol) and MOMCl (0.12 mL, 1.6 mmol) were added at 0 °C to a solution of the crude alcohol (82 mg, 0.59 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.1 mL). The mixture was warmed to ambient temperature over 2 h and stirring was continued for another 14 h. The reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (5 mL), the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 98:2) to give the title compound as a colorless oil (67 mg, 62% over two steps).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.01 – 5.81 (m, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 2H), 4.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.23 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.1, 117.9, 93.2, 88.6, 74.0, 55.7, 47.6, 28.1, 14.1, 12.5, 1.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2979, 1320, 1143, 1092, 1024, 917  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 205.1199, found: 205.1201.

## Substrates for Metathesis

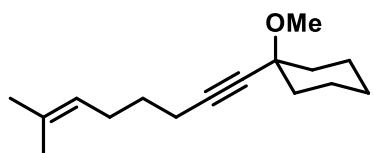
**(Z)-tert-butyldimethyl((2-methyldec-8-en-3-yn-2-yl)oxy)silane (65).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.68 mL, 2.69 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **459** (445 mg, 2.24 mmol) in THF (7.8 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of alkyl bromide **405** (439 mg, 2.69 mmol) in THF (5.1 mL) and DMPU (1.4 mL) was added. The mixture was then stirred at room temperature for 18 h. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL), *tert*-butyl methyl ether (20 mL) and water (10 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1 – 15:1) to give the title compound as a colorless oil (349 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.54 – 5.44 (m, 1H), 5.42 – 5.30 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 4H), 1.62 (ddt, *J* = 6.7, 1.8, 1.0 Hz, 3H), 1.56 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.15 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 129.7, 124.9, 86.0, 82.7, 66.5, 33.4, 28.6, 26.2, 25.9, 18.3, 18.1, 12.9, -2.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2857, 1247, 1160, 1037 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>OSi [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 303.2115, found 303.2115.



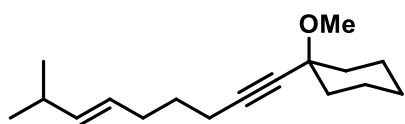
**(E)-tert-butyldimethyl((2-methyldec-8-en-3-yn-2-yl)oxy)silane (66).** Prepared analogously as a colorless oil (443 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.53 – 5.34 (m, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.67 – 1.63 (m, 3H), 1.55 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.15 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.5, 125.8, 86.0, 82.7, 66.5, 33.4, 31.9, 28.7, 25.9, 18.2, 18.1, 18.1, -2.9. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  2930, 2857, 1462, 1246, 1035 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>OSi [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: calcd 298.2566, found 298.2567.



**1-Methoxy-1-(7-methyloct-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (71).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.08 mL, 1.74 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (200 mg, 1.45 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of alkyl bromide **408** (307 mg, 1.74 mmol) in THF (3.3 mL) and DMPU (0.9 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), *tert*-butyl methyl ether (10 mL) and water (2 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 80:1 – 40:1) to give the product as a colorless oil (183 mg, 54%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.10 (tdq, *J* = 7.2, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.09 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.69 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 7H), 1.26 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.4, 123.8, 86.6, 81.2, 74.2, 50.6, 37.2, 29.3, 27.3, 25.9, 25.7, 23.1, 18.4, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2857, 1446, 1092 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 257.1876, found: 257.1877.

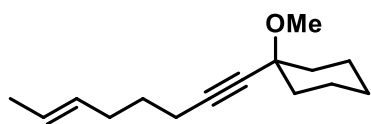


**(E)-1-Methoxy-1-(8-methylnon-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (73).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.08 mL, 1.74 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (200 mg, 1.45 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of alkyl bromide **412** (332 mg, 1.74 mmol) in THF (3.3 mL) and DMPU (0.9 mL) was introduced.



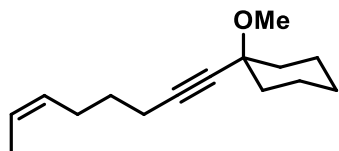
The mixture was stirred at room temperature for 18 h before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), *tert*-butyl methyl ether (10 mL) and water (2 mL) were added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the crude product purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 80:1 – 40:1) to give the product as a colorless oil (216 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41 (ddt, *J* = 15.3, 6.1, 1.0 Hz, 1H), 5.32 (dtd, *J* = 15.3, 6.4, 0.9 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.70 – 1.46 (m, 9H), 1.28 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8, 126.1, 86.4, 81.3, 74.2, 50.6, 37.2, 31.8, 31.2, 29.0, 25.7, 23.1, 22.8, 18.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2858, 2822, 1448, 1093 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 271.2032, found: 271.2032.

**(E)-1-Methoxy-1-(oct-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (74).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.08 mL, 1.74 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (200 mg, 1.45 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of alkyl bromide **404** (283 mg, 1.74 mmol) in THF (3.3 mL) and DMPU (0.9 mL) was added. The mixture was then stirred at room

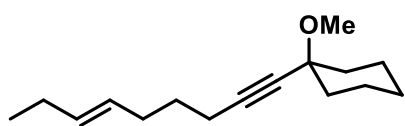


temperature for 18 h. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), *tert*-butyl methyl ether (10 mL) and water (2 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 80:1 – 40:1) to give the title compound as a colorless oil (204 mg, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.52 – 5.35 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.85 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.69 – 1.45 (m, 12H), 1.26 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.5, 125.8, 86.4, 81.3, 74.2, 50.6, 37.2, 31.8, 28.9, 25.7, 23.1, 18.2, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2856, 1447, 1092 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 243.1719, found: 243.1721.

**(Z)-1-Methoxy-1-(oct-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (75).** Prepared analogously as a colorless oil (184 mg, 58%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.54 – 5.44 (m, 1H), 5.43 – 5.31 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.69 – 1.46 (m, 12H), 1.33 – 1.24 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 129.7, 124.9, 86.4, 81.3, 74.2, 50.6, 37.2, 28.9, 26.1, 25.7, 23.1, 18.3, 12.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3013, 2933, 2857, 1446, 1092 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 243.1719, found: 243.1720.



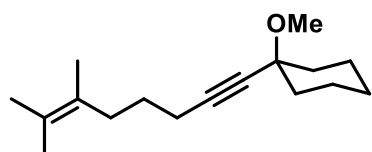
**(E)-1-Methoxy-1-(non-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (76).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.08 mL, 1.74 mmol) was added slowly to a solution of alkyne **391** (200 mg, 1.45 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of alkyl bromide **416** (308 mg, 1.74 mmol) in THF (3.3 mL) and DMPU (0.9 mL) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), *tert*-butyl methyl ether (10 mL) and water





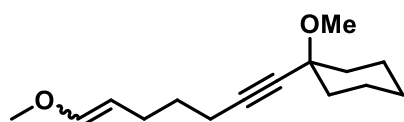
(2 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 80:1 – 40:1) to furnish the product as a colorless oil (193 mg, 57%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.53 – 5.44 (m, 1H), 5.43 – 5.31 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.70 – 1.46 (m, 9H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.1, 128.2, 86.4, 81.3, 74.2, 50.6, 37.2, 31.8, 29.0, 25.8, 25.7, 23.1, 18.2, 14.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2856, 2822, 1447, 1092 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 257.1876, found: 257.1876.

**1-(6,7-dimethyloct-6-en-1-yn-1-yl)-1-methoxycyclohexane (77).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.93 mL, 1.48 mmol) was added slowly to a solution of alkyne **391** (170 mg, 1.23 mmol) in THF (4.3 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before 6-bromo-2,3-dimethylhex-2-ene (283 mg, 1.48 mmol) dissolved in THF (2.8 mL) and DMPU (0.8 mL) was added.



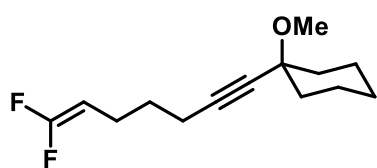
The mixture was allowed to warm to room temperature and continued stirring for 18 h. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), MTBE (10 mL) and water (2 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 80:1 – 40:1). The product was obtained as a colorless oil (180 mg, 59%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.35 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.67 – 1.61 (m, 6H), 1.63 – 1.45 (m, 9H), 1.34 – 1.20 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 127.1, 124.9, 86.7, 81.3, 74.2, 50.6, 37.2, 33.8, 27.7, 25.7, 23.1, 20.7, 20.3, 18.7, 18.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2858, 1446, 1092 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 271.2032, found: 271.2033.

**1-Methoxy-1-(7-methoxyhept-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (89).** PhLi (1.8 M in *n*-Bu<sub>2</sub>O, 0.41 mL, 0.73 mmol) was slowly added to a solution of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (263 mg, 0.77 mmol) in Et<sub>2</sub>O (3.2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at 0 °C before a solution of aldehyde **418** (80 mg, 0.38 mmol) in Et<sub>2</sub>O (1 mL) was introduced. The mixture was stirred at room temperature for 10 min before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and *tert*-butyl methyl ether (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to give the title compound as a pale yellow oil (44 mg, 48%).

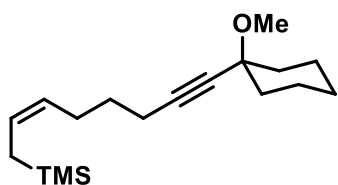


The mixture was stirred at room temperature for 10 min before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and *tert*-butyl methyl ether (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to give the title compound as a pale yellow oil (44 mg, 48%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (mixture of *E/Z* isomers: 54/46) 6.30 (dt, *J* = 12.7, 1.2 Hz, 0.54H), 5.90 (dt, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 0.46H), 4.70 (dt, *J* = 12.6, 7.4 Hz, 0.54H), 4.33 (td, *J* = 7.4, 6.2 Hz, 0.46H), 3.57 (s, 1.08H), 3.51 (s, 1.62H), 3.35 (s, s, 3H), 2.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (qd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 0.92H), 2.05 (qd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1.08H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.68 – 1.45 (m, 9H), 1.33 – 1.22 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.8, 146.8, 105.9, 102.0, 86.6, 86.2, 81.4, 81.2, 74.2, 74.2, 59.6, 56.1, 50.6, 37.2, 37.2, 30.0, 29.3, 26.9, 25.8, 25.7, 23.3, 23.1, 18.4, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2856, 1656, 1448, 1210, 1110, 1090 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI) for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd: 236.1771, found: 236.1773.

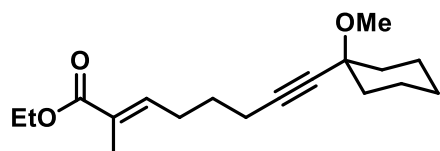
**1-(7,7-Difluorohept-6-en-1-yn-1-yl)-1-methoxycyclohexane (90).** A solution of aldehyde **418** (110 mg, 0.53 mmol) in DMF (2.3 mL) was added to solid PPh<sub>3</sub> (277 mg, 1.06 mmol) and sodium chlorodifluoroacetate (161 mg, 1.06 mmol). The mixture was stirred at 100 °C for 10 min before it was allowed to reach room temperature. Water (3 mL) and *tert*-butyl methyl ether (10 mL) were added and the layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 mL), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution (6% in water, 4 mL) and again brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 50:1) to give the title compound as a colorless oil (62 mg, 48%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.14 (dtd, *J* = 25.3, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (qt, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.43 (m, 9H), 1.34 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (dd, *J* = 287.5, 285.1 Hz), 85.3, 81.7, 77.3 (d, *J* = 21.6 Hz), 74.0, 50.4, 37.0, 28.6 (t, *J* = 2.5 Hz), 25.5, 22.9, 21.3 (d, *J* = 4.5 Hz), 19.0. <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -88.8 (d, *J* = 47.3 Hz), -91.3 (d, *J* = 47.4 Hz). IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2859, 1746, 1448, 1229, 1092 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI) for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>O [M-H]<sup>+</sup>: calcd: 241.1398, found: 241.1398.



**(Z)-(8-(1-Methoxycyclohexyl)oct-2-en-7-yn-1-yl)trimethylsilane (91)** (*E/Z* = 1:6). PhLi (1.8 M in dibutyl ether, 0.76 mL, 1.37 mmol) was slowly added to a solution of (2-trimethylsilylethyl)triphenylphosphonium iodide (671 mg, 1.37 mmol) in THF (5.8 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 1 h before aldehyde **418** (150 mg, 0.72 mmol) in THF (1 mL) was introduced. Stirring was continued for 18 h at ambient temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (3 mL) and methyl *tert*-butyl ether (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with methyl *tert*-butyl ether (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 100:1 – 50:1) to obtain the title compound as a colorless oil (*dr* = 6:1, 158 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) major: δ 5.48 – 5.36 (m, 1H), 5.29 – 5.18 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (qd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.45 (m, 11H), 1.33 – 1.23 (m, 1H), -0.00 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) major: δ 126.6, 126.5, 86.5, 81.3, 74.2, 50.6, 37.2, 29.2, 26.3, 25.7, 23.1, 18.6, 18.5, -1.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2857, 1447, 1247, 1093 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI) for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: calcd 293.2295, found 293.2292.

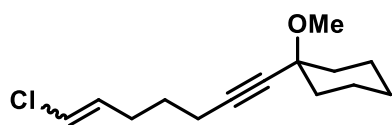


**Ethyl (E)-8-(1-methoxycyclohexyl)-2-methyloct-2-en-7-ynoate (92).** In a two-neck round-bottom flask equipped with a reflux condenser was added (1-ethoxycarbonylethylidene)-triphenylphosphorane (502 mg, 1.39 mmol) to a solution of aldehyde **418** (170 mg, 0.82 mmol) in THF (4.6 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 3 h at 60 °C. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and EtOAc (5 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 40:1 – 20:1) to yield the title compound as a colorless oil (156 mg, 65%, *E/Z* = 20:1). Diethyl 2,3-dimethylfumurate impurities were removed by bulb-to-bulb distillation (70 – 90 °C, 1 x 10<sup>-2</sup> mbar). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74 (tq, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 4H), 1.91 – 1.79 (m, 5H), 1.72 – 1.43 (m, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 141.1, 128.8, 85.6, 81.9, 74.2, 60.6,



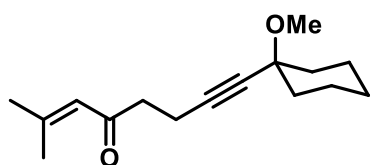
50.6, 37.1, 28.0, 27.8, 25.7, 23.1, 18.5, 14.5, 12.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2858, 1709, 1447, 1255, 1081  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd 315.1931, found 315.1931.

**1-(7-Chlorohept-6-en-1-yn-1-yl)-1-methoxycyclohexane (93).**



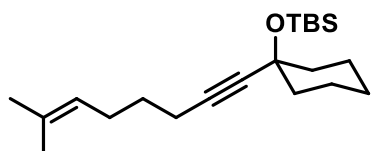
*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.08 mL, 1.73 mmol) was slowly added to a solution of (chloromethyl)triphenylphosphonium chloride (666 mg, 1.92 mmol) in THF (9.3 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at room temperature before a solution of aldehyde **418** (200 mg, 0.96 mmol) in THF (1 mL) was introduced. The mixture was stirred at room temperature for 1 h before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL) and *tert*-butyl methyl ether (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1) to give the title compound as a pale colorless oil (183 mg, 79%, *E/Z* = 1 : 0.66). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (dt, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 0.66H), 5.98 (dt, *J* = 13.3, 1.1 Hz, 1H), 5.89 (dt, *J* = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 5.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 0.66H), 3.35 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.36 (qd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1.5H), 2.27 (dt, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 4H), 2.19 (qd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2.5H), 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.43 (m, 18H), 1.35 – 1.17 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.0, 130.9, 118.9, 117.7, 85.8, 85.5, 82.0, 81.8, 74.2, 74.2, 50.6, 50.6, 37.2, 37.2, 30.0, 28.1, 27.8, 26.4, 25.7, 25.7, 23.1, 18.5, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2857, 1630, 1447, 1090  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: calcd 241.1353, found 241.1351.

**8-(1-Methoxycyclohexyl)-2-methyloct-2-en-7-yn-4-one (94).**



$\text{NaHCO}_3$  (109 mg, 1.3 mmol) and Dess-Martin periodinane (165 mg, 0.39 mmol) were added to a solution of alcohol **422** (65 mg, 0.26 mmol) in wet  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before aq. sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1 mL) and water (1 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1 – 20:1) to give the product as a colorless oil (44 mg, 68%, accompanied by small amounts (12 mol%) of an impurity). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.08 (hept, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.54 – 2.48 (m, 2H), 2.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 5H), 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.7, 156.0, 123.5, 85.4, 81.5, 74.1, 50.6, 43.4, 37.1, 27.8, 25.7, 23.0, 21.0, 13.8. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  2933, 2856, 2237, 1689, 1620, 1446, 1091  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd 271.1688, found 271.1688.

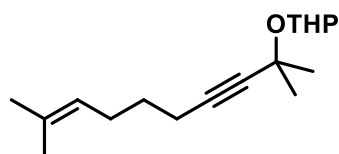
***tert*-Butyldimethyl((1-(7-methyloct-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexyl)oxy)silane (135).**



*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.3 mL, 2.1 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **425** (412 mg, 1.7 mmol) in THF (6.0 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of alkyl bromide **408** (398 mg, 2.2 mmol) in THF (3.9 mL) and DMPU (1.0 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 18 h. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (3 mL), *tert*-butyl methyl ether (20 mL) and water (2 mL) were introduced, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes) to give the title compound as a colorless oil (523 mg, 90%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.10

(m, 1H), 2.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.08 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.70 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 6H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.4, 123.9, 85.0, 84.9, 69.4, 41.6, 29.1, 27.4, 26.1, 25.9, 25.6, 23.0, 18.5, 18.3, 17.9, -2.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2855, 1446, 1250, 1095, 1052  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{OSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 357.2584, found: 257.2585.

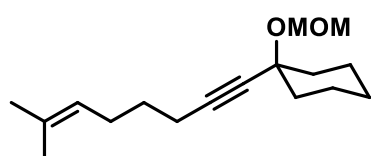
**2-((2,9-Dimethyldec-8-en-3-yn-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (367).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes,



0.54 mL, 0.86 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **396** (120 mg, 0.71 mmol) in THF (2.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before alkyl bromide **408** (164 mg, 0.93 mmol) dissolved in THF (1.6 mL) and DMPU (0.43 mL) was added. The mixture was

allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 22 h. Sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL), methyl *tert*-butyl ether (20 mL) and water (1 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with methyl *tert*-butyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1). The product was obtained as a colorless oil (147 mg, 78%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.10 (m, 1H), 5.07 – 5.03 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 2.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.07 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.69 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.51 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.5, 123.8, 96.3, 84.6, 82.8, 71.5, 63.6, 32.2, 31.3, 30.3, 29.1, 27.2, 25.9, 25.6, 20.9, 18.3, 17.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2937, 2860, 1440, 1378, 1022, 987  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 287.1981, found: 287.1983.

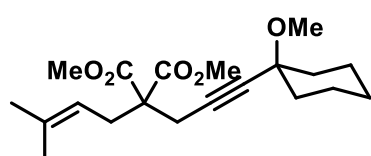
**1-(Methoxymethoxy)-1-(7-methyloct-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (368).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes,



12.2 mL, 19.5 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **424** (2.73 g, 16.2 mmol) in THF (57 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of alkyl bromide **408** (3.73 g, 21.1 mmol) in THF (37 mL) and DMPU (9.8 mL) was added.

The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (10 mL), *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and water (10 mL) were added, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to give the title compound as a colorless oil (4.12 g, 96%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.10 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.08 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.69 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.68 – 1.62 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 6H), 1.30 – 1.19 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.5, 123.8, 92.9, 87.5, 80.9, 75.5, 55.8, 39.1, 29.2, 27.3, 25.9, 25.6, 23.4, 18.4, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2857, 1447, 1149, 1026  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 287.1981, found: 287.1980.

**Dimethyl 2-(3-(1-methoxycyclohexyl)prop-2-yn-1-yl)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)malonate (369).** A

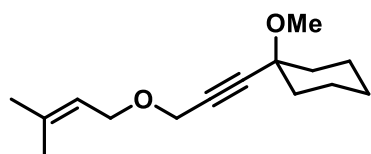


solution of alcohol **429** (180 mg, 0.54 mmol) in THF (1 mL) was slowly added to a suspension of NaH (64 mg, 2.7 mmol) in THF (2.2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (0.34 mL, 5.4 mmol) was carefully added at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, water (0.5 mL) and *tert*-butyl methyl

ether (10 mL) were introduced and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with

*tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 40:1 – 20:1 – 15:1) to yield the title compound as a colorless oil (84 mg, 45%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.91 (dddd, *J* = 9.2, 5.9, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.64 – 1.41 (m, 8H), 1.31 – 1.23 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 136.9, 117.3, 84.2, 81.2, 74.1, 57.6, 52.8, 50.7, 37.0, 31.0, 26.2, 25.6, 23.0, 22.9, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2857, 1738, 1437, 1224 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 373.1985, found: 373.1983.

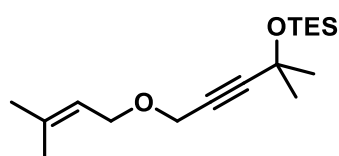
**1-Methoxy-1-(3-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)cyclohexane (370).** A solution of alcohol



**430** (360 mg, 2.1 mmol) in THF (1 mL) was added to a stirred suspension of NaH (87 mg, 3.6 mmol) in THF (13.9 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.30 mL, 2.6 mmol) was added. After stirring for

1 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), water (4 mL) and *tert*-butyl methyl ether (30 mL). The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 40:1 – 20:1) to give the title compound as a colorless oil (266 mg, 53%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.35 (tdq, *J* = 7.1, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.69 – 1.45 (m, 7H), 1.37 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 120.5, 87.3, 82.2, 74.1, 65.9, 57.28, 50.9, 36.8, 26.0, 25.6, 22.9, 18.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2856, 1674, 1446, 1073 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 259.1668, found: 259.1669.

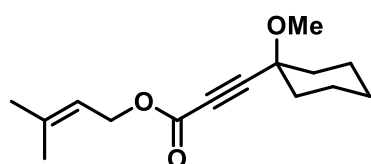
**Triethyl((2-methyl-5-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)pent-3-yn-2-yl)oxy)silane (371).** Alcohol **431**



(150 mg, 0.66 mmol) was added at 0 °C to a suspension of NaH (15.7 mg, 0.66 mmol) in THF (5 mL). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C before 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.15 mL, 1.3 mmol) was slowly introduced. The mixture was allowed to reach ambient

temperature overnight. The reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL), the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 mL) and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 50:1) to give the title compound as a colorless oil (126 mg, 65%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40 – 5.26 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 6H), 1.48 (s, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.66 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.2, 120.6, 91.6, 78.7, 66.3, 66.0, 57.4, 33.2, 26.0, 18.1, 7.1, 6.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2956, 1716, 1362, 1237, 1163, 1037, 1004, 726 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 319.2064, found: 319.2063.

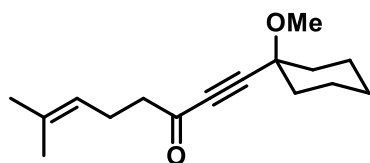
**3-Methylbut-2-en-1-yl 3-(1-methoxycyclohexyl)propiolate (372).** A solution of alcohol **433** (300 mg,



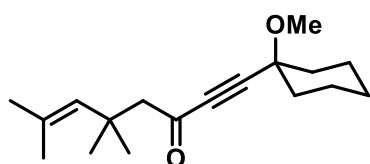
1.27 mmol) in THF (1 mL) was slowly added to a suspension of NaH (152 mg, 6.3 mmol) in THF (5.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (0.80 mL, 12.7 mmol) was carefully added at 0 °C. Stirring was continued for 1 h at room temperature before water (2 mL) and *tert*-butyl methyl ether

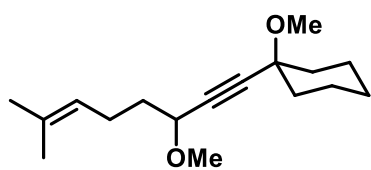
(30 mL) were introduced. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (129 mg, 41%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.37 (ddp, *J* = 8.8, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.73 – 1.58 (m, 4H), 1.59 – 1.44 (m, 4H), 1.38 – 1.25 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.8, 140.4, 117.8, 88.5, 77.9, 73.9, 63.0, 51.4, 36.1, 26.0, 25.3, 22.5, 18.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2937, 2860, 2238, 1711, 1230 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 273.1461, found: 273.1459.

**1-(1-Methoxycyclohexyl)-7-methyloct-6-en-1-yn-3-one (373).** NaHCO<sub>3</sub> (336 mg, 4.0 mmol) and Dess-Martin periodinane (508 mg, 1.2 mmol) were added to a solution of alcohol **435** (200 mg, 0.8 mmol) in wet CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.4 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before aq. sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 mL) and water (3 mL) were introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 30:1 – 20:1) to give the product as a colorless oil (193 mg, 97%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.08 (tdq, *J* = 7.2, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 3H), 1.68 (q, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 4H), 1.38 – 1.28 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.7, 133.5, 122.1, 93.2, 85.1, 74.0, 51.4, 46.0, 36.2, 25.8, 25.4, 23.0, 22.6, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2934, 2859, 2204, 1676, 1120 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 271.1668, found: 271.1668.



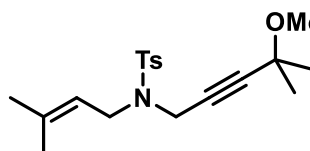
**1-(1-Methoxycyclohexyl)-5,5,7-trimethyloct-6-en-1-yn-3-one (374).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.64 mL, 1.02 mmol) was added dropwise to a stirred solution of alkyne **391** (153 mg, 1.11 mmol) in THF (3.5 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 20 min at that temperature. The mixture was cooled to – 78 °C and a solution of amide **274** (170 mg, 0.85 mmol) in THF (0.6 mL) was added. The mixture was allowed to reach – 10 °C and stirring was continued for 1 h at that temperature. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and EtOAc (3 mL) were introduced and the layers separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and excess alkyne removed under high vacuum (10<sup>-3</sup> mbar, rt). The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1) to give the title compound as a colorless oil (201 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.22 (hept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.67 – 1.44 (m, 7H), 1.39 – 1.29 (m, 1H), 1.24 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.1, 132.3, 132.0, 92.6, 86.7, 73.9, 58.0, 51.4, 36.2, 35.7, 29.5, 28.2, 25.4, 22.6, 19.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2860, 2204, 1667, 1447, 1094, 1079 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 277.2162, found 277.2159.



**1-Methoxy-1-(3-methoxy-7-methyloct-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (375).**

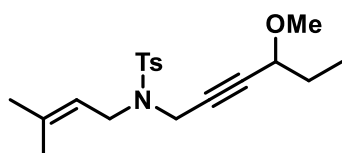
(200 mg, 0.8 mmol) in THF (1 mL) was added to a stirred suspension of NaH (96 mg, 4.0 mmol) in THF (3.2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (0.50 mL, 8.0 mmol) was introduced. After stirring for 1 h at room temperature, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), water (4 mL) and *tert*-butyl methyl ether (30 mL) were introduced and the layers separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to give the title compound as a colorless oil (184 mg, 87%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.11 (tdq, *J* = 7.3, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 5H), 1.35 – 1.19 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.6, 123.5, 87.0, 85.1, 74.2, 70.9, 56.5, 50.8, 37.0, 36.0, 25.9, 25.6, 24.1, 23.1, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2934, 2857, 1447, 1290, 1094 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI) for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd: 264.1084, found: 264.2085.

**N-(4-Methoxy-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (376).**

NaH (38 mg, 1.58 mmol) was added to a solution of alcohol **437** (106 mg, 0.32 mmol) in THF (1.4 mL) at room temperature. The suspension was stirred for 10 min before MeI (0.2 mL, 3.16 mmol) was slowly added. After stirring for another 1 h at room temperature, water (1 mL) and *tert*-butyl methyl ether (5 mL) were introduced, the layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless oil (106 mg, 96%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.13 (tdq, *J* = 7.3, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.2, 138.8, 136.5, 129.5, 127.7, 118.1, 87.0, 77.2, 70.2, 51.5, 43.9, 35.6, 28.0, 25.9, 21.5, 17.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2982, 2932, 1738, 1346, 1159 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 372.1604, found: 372.1603.

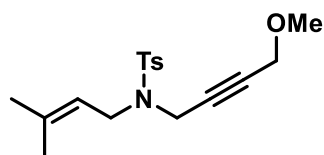
**N-(4-Methoxyhex-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (377).**

A solution of alcohol **438** in THF (3 mL) was slowly added to a suspension of NaH (214 mg, 8.9 mmol) in THF (7.7 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (1.12 mL, 17.9 mmol) was carefully added at 0 °C. After stirring for another 1 h at room temperature, water (1 mL) and *tert*-butyl methyl ether (10 mL)

were introduced and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 50 mL), the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless oil (235 mg, 40% over two steps). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 5.12 (tdq, *J* = 7.1, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.61 (tt, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.57 – 1.36 (m, 2H), 0.81

(t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 139.0, 136.5, 129.6, 127.9, 118.2, 84.1, 79.1, 72.4, 56.4, 44.1, 35.8, 28.6, 26.0, 21.6, 18.0, 9.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2971, 2932, 1449, 1343, 1159  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 372.1604, found: 372.1604.

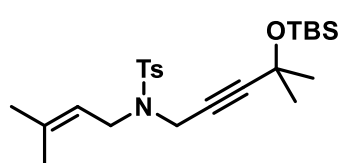
**N-(4-Methoxybut-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (378).** A



solution of alcohol **439** (150 mg, 0.49 mmol) in THF (2 mL) was slowly added to a suspension of NaH (59 mg, 2.4 mmol) in THF (2.1 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (0.31 mL, 4.9 mmol) was carefully added at 0 °C. Stirring was continued

for 1 h at room temperature before water (0.5 mL) and *tert*-butyl methyl ether (10 mL) were introduced and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless oil (126 mg, 80%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.11 (tdq,  $J = 7.1, 2.8, 1.4$  Hz, 1H), 4.10 (t,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 3.82 (t,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 3.80 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.72 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.66 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 139.1, 136.3, 129.5, 128.0, 118.1, 81.2, 79.8, 59.7, 57.5, 44.2, 35.9, 26.0, 21.7, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2975, 2926, 1598, 1343, 1090  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 344.1291, found: 344.1294.

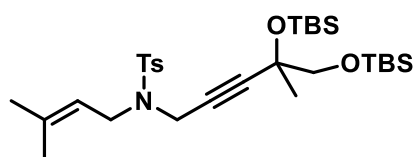
**N-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (379).** TBSOTf (82  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol) was added to a solution of alcohol **437**



(100 mg, 0.30 mmol) and 2,6-lutidine (69  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL) at -15 °C (ice/acetone bath). Stirring was continued for 2 h before water (0.5 mL) was added. After reaching room temperature, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine

and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless amorphous solid (126 mg, quant.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 5.12 (dddd,  $J = 8.6, 5.7, 2.8, 1.4$  Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.1, 138.6, 136.6, 130.0, 127.7, 118.2, 90.5, 75.4, 66.1, 44.0, 35.7, 32.6, 25.8, 25.6, 21.5, 17.9, 17.9, -3.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2929, 2855, 1451, 1343, 1160  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 472.2312, found: 472.2313.

**N-(4,5-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (380).** TBSOTf (0.15 mL, 0.64 mmol) was added to a solution of alcohol **441**



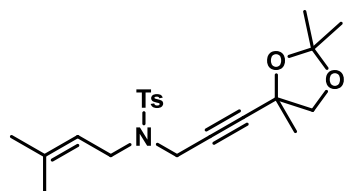
(250 mg, 0.054 mmol) and 2,6-lutidine (0.13 mL, 1.07 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.1 mL) at -78 °C. The mixture was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 2 h before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (0.5 mL) was added. The layers were separated and the

aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to yield the title compound as a light yellow oil (281 mg, 90%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 5.12 (tdq,  $J = 7.2,$



2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.71 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.68 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.2, 138.7, 136.9, 129.6, 127.8, 118.3, 88.5, 77.4, 71.6, 70.0, 44.0, 35.9, 27.2, 26.0, 26.0, 25.8, 21.7, 18.5, 18.1, -2.7, -2.9, -5.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2929, 2857, 1351, 1162, 1112  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{NO}_4\text{Si}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 602.3126, found: 602.3128.

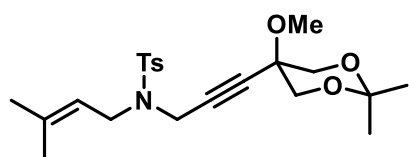
**4-Methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-N-(3-(2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-yl)benzene-sulfonamide (381).**



TBAF (1 M in THF, 0.82 mL, 0.82 mmol) was added to a solution of silyl ether **441** (190 mg, 0.41 mmol) in THF (4 M) at 0 °C. The mixture was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 30 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL) and water (1 mL) were introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product was filtered through a short plug of silica, eluting with hexanes/EtOAc (1:2). The crude product was used in the next step without further purification.

*p*-TsOH (6.8 mg, 0.04 mmol) was added to a solution of the crude diol and 2,2-dimethoxypropane (0.09 mL, 0.72 mmol) in acetone (1.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 18 h at room temperature before sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution (0.5 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 4:1) to obtain the title compound as a colorless oil (121 mg, 76%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.11 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.72 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.67 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.27 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 139.0, 136.6, 129.7, 127.9, 118.1, 110.8, 87.4, 75.5, 73.5, 44.1, 35.8, 27.1, 26.8, 26.2, 26.0, 21.7, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2985, 1452, 1346, 1203, 1093, 1062  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd 414.1710, found 414.1715.

**N-(3-(5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)prop-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (382).**

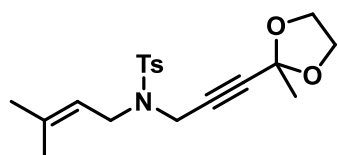


*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.00 mL, 1.60 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **436** (400 mg, 1.44 mmol) in THF (12 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature before 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one (282 mg, 2.17 mmol) in THF (1 mL) was introduced. The mixture was allowed to reach room temperature and stirring continued for 30 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 4:1 – 2:1) to yield the tertiary alcohol (241 mg, 41 %) which was immediately used in the next step.

$\text{NaH}$  (43 mg, 1.77 mmol) was added to a solution of this alcohol (241 mg, 0.59 mmol) in THF (2.5 mL) at room temperature. The suspension was stirred for 10 min before MeI (0.22 mL, 3.53 mmol) was slowly added. Stirring was continued for 1 h before water (2 mL) and EtOAc (30 mL) were introduced. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 30 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 45:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (151 mg, 61%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H),

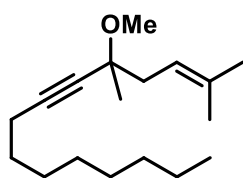
5.12 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.82 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.67 (dt,  $J = 12.7, 0.9$  Hz, 2H), 3.60 (dt,  $J = 12.2, 1.0$  Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.73 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.68 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6, 139.2, 136.5, 129.7, 127.9, 118.0, 98.4, 81.6, 81.4, 67.0, 65.4, 51.8, 44.2, 35.7, 26.6, 26.0, 21.7, 20.3, 18.0. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  2990, 2930, 1450, 1346, 1159, 1090  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$  [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 444.1815, found 444.1817.

**4-Methyl-N-(3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)prop-2-yn-1-yl)-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (383).**



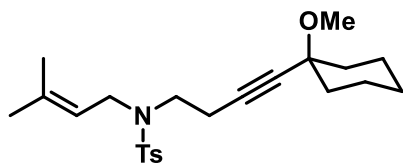
*p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (7.4 mg, 0.04 mmol) was added to a vigorously stirred suspension of ynone **442** (125 mg, 0.39 mmol) and triethylorthoformate (70 mg, 0.47 mmol) in ethylene glycol (1.9 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h before solid NaHCO<sub>3</sub> (30 mg) and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution (1 mL) were added. The mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and water (5 mL), the layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 6:1 – 4:1) to give the title compound as a colorless amorphous solid (116 mg, 82%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 5.10 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.82 – 3.77 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.72 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.67 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.43 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.5, 139.1, 136.3, 129.7, 127.8, 118.1, 100.5, 83.9, 76.3, 64.6, 44.2, 35.6, 26.2, 26.0, 21.7, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2973, 2895, 1347, 1185, 1161  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$  [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 386.1397, found: 386.1399.

**5-Methoxy-2,5-dimethylpentadec-2-en-6-yne (384).**



*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.60 mL, 0.96 mmol) was slowly added to a stirred suspension of isopropyltriphenylphosphonium iodide (492 mg, 1.14 mmol) in THF (5.7 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of aldehyde **447** (208 mg, 0.88 mmol) in THF (1.4 mL) was added. After stirring at 0 °C for 1 h, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL) and *tert*-butyl methyl ether (10 mL) were introduced and the layers separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 75:1 – 50:1) to yield the title compound as a colorless oil (55 mg, 24%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.24 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 2.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.74 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.32 – 1.23 (m, 8H), 0.91 – 0.86 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.2, 119.5, 85.9, 81.4, 74.0, 51.4, 39.8, 32.0, 29.4, 29.2, 29.0, 26.2, 25.9, 22.8, 18.8, 18.3, 14.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2928, 2857, 1458, 1367, 1089  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}$  [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 265.2526, found: 265.2526.

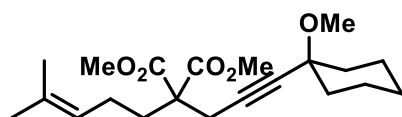
**N-(4-(1-Methoxycyclohexyl)but-3-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (244).**



1-Bromo-3-methyl-2-butene (0.28 mL, 2.4 mmol) was added to a stirred suspension of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (494 mg, 3.6 mmol) and sulfonamide **427** (400 mg, 1.2 mmol) in MeCN (3.8 mL). The mixture was stirred at 60 °C for 2 h before additional K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (494 mg, 3.6 mmol) and 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.28 mL, 2.4 mmol) were added. After stirring for another 18 h at 60 °C, the mixture was cooled to room temperature and diluted with MeCN (10 mL). The suspension was filtered through a plug of cotton wool and the filtrate was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica,

hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 6:1) to yield the title compound as pale yellow oil (306 mg, 64%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.01 (tdq,  $J = 7.1, 2.8, 1.4$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 2.53 – 2.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.66 (q,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 5H), 1.57 – 1.41 (m, 5H), 1.32 – 1.22 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.3, 137.4, 137.3, 129.7, 127.3, 119.1, 83.0, 82.8, 74.0, 50.6, 46.5, 46.2, 36.9, 25.9, 25.6, 22.9, 21.6, 19.8, 17.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2857, 1448, 1341, 1157  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 426.1073, found: 426.2072.

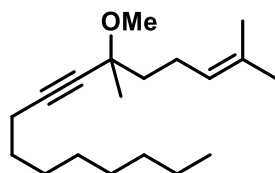
**Dimethyl 2-(3-(1-methoxycyclohexyl)prop-2-yn-1-yl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)malonate (246).** A



solution of alcohol **449** (340 mg, 0.97 mmol) in THF (1 mL) was slowly added to a suspension of NaH (70 mg, 2.9 mmol) in THF (3.9 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (0.31 mL, 4.9 mmol) was carefully added

at 0 °C. Stirring was continued for 1 h at room temperature before water (1 mL) and *tert*-butyl methyl ether (20 mL) were introduced and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless oil (263 mg, 74%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.08 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 4H), 1.70 – 1.56 (m, 3H), 1.67 (q,  $J = 1.9$  Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 – 1.40 (m, 6H), 1.30 – 1.18 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 132.8, 123.0, 84.3, 80.9, 74.2, 57.2, 52.8, 50.7, 37.0, 32.3, 25.8, 25.6, 23.2, 23.0, 22.9, 17.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2934, 2857, 1735, 1436, 1167  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 387.2142, found: 387.2142.

**6-Methoxy-2,6-dimethylhexadec-2-en-7-yne (385).** A solution of alcohol **450** (300 mg, 1.13 mmol) in

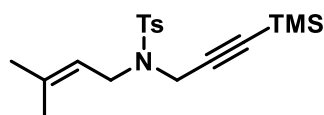


THF (1 mL) was added to a stirred suspension of NaH (68 mg, 2.84 mmol) in THF (4.9 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (0.36 mL, 5.67 mmol) was added. Stirring was continued for 1 h at room temperature before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL), water (2 mL) and *tert*-butyl methyl ether (20 mL) were introduced. The layers were separated,

the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to give the product as a colorless oil (284 mg, 90%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.13 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 3H), 1.68 (q,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.35 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.33 – 1.23 (m, 8H), 0.91 – 0.86 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.8, 124.3, 86.0, 81.2, 73.7, 51.3, 41.6, 32.0, 29.4, 29.2, 29.0, 29.0, 26.1, 25.9, 23.4, 22.8, 18.8, 17.8, 14.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2926, 2856, 1459, 1173, 1088, 1073  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd: 279.2682, found: 279.2680.

## Alkynylsilanes

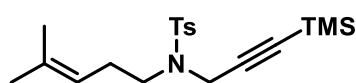
**4-Methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-N-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (386).**



*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.00 mL, 1.60 mmol) was added to a stirred solution of alkyne **436** (348 mg, 1.25 mmol) in THF (13.2 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 20 min at that temperature before  $\text{TMSCl}$

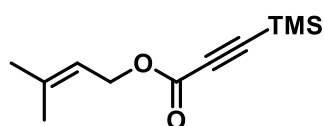
(0.48 mL, 3.76 mmol) was introduced. The mixture was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 30 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and EtOAc (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 10:1). The title compound was obtained as a colorless solid (225 mg, 51%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 5.11 (tdq,  $J = 7.1, 2.8, 1.4$  Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.73 (q,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 1.68 – 1.66 (m, 3H), -0.02 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.3, 139.0, 136.3, 129.6, 128.0, 118.2, 98.6, 90.6, 44.1, 36.5, 26.0, 21.7, 18.0, -0.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2961, 2926, 2175, 1342, 1161  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 372.1424, found 372.1431.

#### 4-Mmethyl-N-(4-methylpent-3-en-1-yl)-N-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (387).



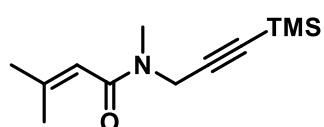
$n\text{-BuLi}$  (1.6 M in hexanes, 1.00 mL, 1.65 mmol) was added to a stirred solution of alkyne **400** (400 mg, 1.37 mmol) in THF (14.4 mL) at 0 °C. the mixture was stirred for 30 min at that temperature before  $\text{TMSCl}$  (0.52 mL, 4.12 mmol) was introduced. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 30 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and EtOAc (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1). The title compound was obtained as a colorless solid (325 mg, 65%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 5.09 (tdq,  $J = 7.3, 3.0, 1.5$  Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.69 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), -0.01 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.3, 136.2, 134.7, 129.6, 127.9, 120.1, 98.2, 90.9, 46.1, 37.4, 26.8, 25.8, 21.7, 18.0, -0.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2962, 2922, 2176, 1324, 1161  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 386.1580, found 386.1582.

#### 3-Methylbut-2-en-1-yl 3-(trimethylsilyl)propiolate (259).



added to a solution of alkyne **432** (1.49 g, 10.8 mmol) in THF (100 ml) at -78 °C and the mixture was stirred for 30 min at that temperature before  $\text{TMSCl}$  (4.10 mL, 32.3 mmol) was added. The mixture was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 30 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (20 mL) and EtOAc (50 mL) were introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1). The title compound was obtained as a colorless oil (2.02 g, 89%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.36 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 4.66 (dt,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.72 – 1.70 (m, 3H), 0.23 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.3, 140.6, 117.7, 94.8, 93.9, 62.9, 25.9, 18.2, -0.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2965, 2176, 1708, 1213  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 233.0968, found 233.0969.

#### N,3-Dimethyl-N-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)but-2-enamide (388).

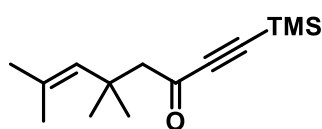


(0.81 mL, 7.24 mmol) was added to a stirred solution of *N*-methylpropargylamine (500 mg, 7.24 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mL, 14.5 mmol) and DMAP (44 mg, 0.36 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 2 h before water

(10 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  4:1 – 2:1) to yield the corresponding amide as a pale yellow oil (931 mg, 85%) which was directly used in the next step.

$\text{LiHMDS}$  (1 M in THF, 3.73 mL, 3.73 mmol) was added to a solution of this amide (460 mg, 3.04 mmol) in THF (30 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature before  $\text{TMSCl}$  (1.16 mL, 9.13 mmol) was added. The mixture was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 30 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (20 mL) and  $\text{EtOAc}$  (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{EtOAc}$  (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  10:1 – 4:1) to give the title compound as a colorless oil (554 mg, 82%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $70^\circ\text{C}$ )  $\delta$  5.86 (hept,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.16 (s (br), 3H), 2.99 (s (br), 3H), 1.89 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.86 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 0.17 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $70^\circ\text{C}$ )  $\delta$  169.0, 147.8, 119.1, 103.0, 89.4, 37.7, 35.1, 26.4, 20.5, 0.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2960, 2176, 1627, 1395, 1249  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NOSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 223.1387, found 223.1339.

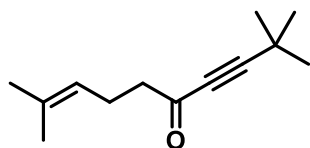
**5,5,7-Trimethyl-1-(trimethylsilyl)oct-6-en-1-yn-3-one (389).**  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M, 1.13 mL, 1.81 mmol) was



added to a solution of trimethylsilylacetylene (207 mg, 2.11 mmol) in THF (6.1 mL) at  $0^\circ\text{C}$  and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature. A solution of Weinreb amide **274** (300 mg, 1.51 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred for 1 h at room

temperature before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was introduced. The mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  1:0 – 100:1 - 50:1) to yield the title compound as a colorless oil (109 mg, 31%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.22 (hept,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.73 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.68 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 0.23 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.3, 132.3, 132.1, 103.7, 97.2, 57.6, 35.6, 29.5, 28.2, 19.3, -0.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2963, 2927, 1664, 1252, 1078  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 237.1669, found 237.1670.

**2,2,9-Trimethyldec-8-en-3-yn-5-one (390).**  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in hexanes, 1.23 mL, 2.03 mmol) was slowly



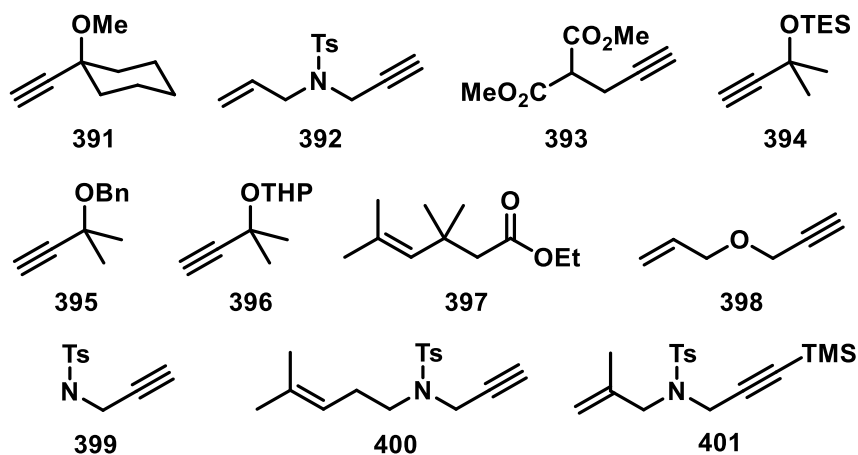
added to a solution of 3,3-dimethyl-1-butyne (195 mg, 2.37 mmol) in THF (13.7 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 30 min at  $0^\circ\text{C}$  before a solution of aldehyde **434** (250 mg, 1.69 mmol) in THF (1 mL) was introduced. The mixture was stirred for 5 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution

(4 mL) and  $\text{EtOAc}$  (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{EtOAc}$  (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  20:1) to yield the corresponding secondary alcohol (216 mg, 66%) which was immediately used in the next step.

$\text{NaHCO}_3$  (443 mg, 5.28 mmol) and Dess-Martin periodinane (671 mg, 1.58 mmol) were added to a solution this alcohol (205 mg, 1.06 mmol) in wet  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at room temperature for 30 min before aq. sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3 mL) and water (3 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with methyl *tert*-butyl ether (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated

and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 50:1) to give the title compound as a colorless oil (169 mg, 83%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.08 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.5$  Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 1.68 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.5, 133.2, 122.4, 101.8, 79.4, 45.9, 30.3, 27.9, 25.8, 23.1, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2971, 2929, 2205, 1673, 1266, 1124  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd 193.1587, found 193.1588.

## Building Blocks



The compounds **391**<sup>63</sup>, **392**<sup>64</sup>, **393**<sup>65</sup>, **394**<sup>66</sup>, **395**<sup>67</sup>, **396**<sup>68</sup>, **397**<sup>69</sup>, **398**<sup>70</sup>, **399**<sup>71</sup>, **400**<sup>72</sup>, **401**<sup>73</sup> were prepared according to literature procedures.

**4-Methylpent-4-en-1-ol (402).**  $\text{LiAlH}_4$  (570 mg, 15 mmol) was added in portions to a solution of ethyl 4-methylpent-4-enoate (1.1 g, 7.5 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 mL) at 0 °C. The mixture was stirred room temperature for 4 h before water (0.52 mL) and NaOH (0.52 mL, 15% in water) was carefully added. The mixture was stirred for 15 min at room temperature before more water (0.85 mL) was added. Stirring was continued for 15 min, the suspension was filtrated through a glas frit, the residue was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) and the combined filtrates were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1) to give the title compound as a colorless liquid (502 mg, 66%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.72 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.65 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.10 (t,  $J = 7.6$  Hz,

<sup>63</sup> C. E. Wagner, K. J. Shea, *Org. Lett.* 2004, 6, 313 – 316

<sup>64</sup> S. E. Gibson, J. A. C Kaufmann, P. R. Haycock, A. J. P. White, D. J. Hardick, M. J. Tozer, *Organometallics* 2007, 26, 1578 – 1580.

<sup>65</sup> T. Shimamoto, M. Chimori, H. Sogawa, K. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16410 – 16411.

<sup>66</sup> J. Li, J. Peng, Y. Deng, C. Ma, G. Zhang, Y. Bai, G. Lai, *Appl. Organomet. Chem.* 2012, 26, 461 – 466.

<sup>67</sup> B. M. Trost, D. R. Fandrick, D. C. Dinh, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14186 – 14187.

<sup>68</sup> D. N. Robertson, *J. Org. Chem.* 1960, 25, 931 – 932.

<sup>69</sup> S. V. Kelkar, A. A. Arbale, G. S. Joshi, G. H. Kulkarni, *Synth. Commun.* 1990, 20, 839-847.

<sup>70</sup> K. T. Sylvester, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 8772 – 8774.

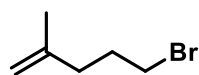
<sup>71</sup> T. Achard, A. Lepronier, Y. Gimbert, H. Clavier, L. Giordano, A. Tenaglia, G. A. Buono, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 3552-3556.

<sup>72</sup> S. Zhu, A. Pathigooll, G. Lowe, D. A. Walsh, M. Cooper, W. Lewis, H. W. Lam, *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 17598 – 17604.

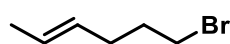
<sup>73</sup> T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 678 – 693.

2H), 1.76 – 1.67 (m, 5H), 1.53 – 1.44 (br, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.7, 110.3, 62.9, 34.2, 30.7, 22.5. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>74</sup>

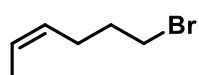
**5-Bromo-2-methylpent-1-ene (403).**  $\text{Br}_2$  (0.49 mL, 9.5 mmol) was added dropwise to a solution of  $\text{PPh}_3$  (2.6 g, 10.0 mmol) and imidazole (1.13 g, 16.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17.7 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min before alcohol **402** (502 mg, 5.0 mmol) was added at 0 °C. Stirring was continued for 45 min at 0 °C and for 1 h at reach room temperature. The suspension was washed  $\text{H}_2\text{O}_2$  solution (3 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  in water, 2 x 4 mL) and  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution (1 M, 2 x 15 mL). The combined thiosulfate layers were extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure. The solid white residue was suspended in hexanes (20 mL) by means of short ultrasonication and insoluble material filtered off through a short plug of silica. The filter cake and silica were thoroughly rinsed with hexanes (200 mL) and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure to give the product as a colorless liquid (427 mg, 52%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.80 – 4.73 (m, 1H), 4.75 – 4.69 (m, 1H), 3.41 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.1, 111.2, 36.2, 33.5, 30.7, 22.5. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>75</sup>



**(E)-6-Bromohex-2-ene (404).**  $\text{Br}_2$  (1.86 mL, 36.3 mmol) was added dropwise to a solution of  $\text{PPh}_3$  (10.1 g, 38.5 mmol) and imidazole (4.4 g, 64.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min before *trans*-4-hexen-1-ol (2.14 g, 21.4 mmol) was added at 0 °C. Stirring was continued for 45 min at 0 °C and at room temperature for another 30 min. The suspension was washed with  $\text{H}_2\text{O}_2$  solution (3 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  in water, 2 x 15 mL) and  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution (1 M, 2 x 30 mL). The combined thiosulfate layers were extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 80 mL) and the combined extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated, the solid residue was suspended in hexanes (30 mL) by means of short ultrasonication and the suspension filtered through a plug of silica. The filter cake and silica were thoroughly rinsed with hexanes (300 mL), the combined filtrates were evaporated to give the title compound as a colorless liquid (1.56 g, 45%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.50 (dq,  $J = 14.8, 6.1, 1.2$  Hz, 1H), 5.37 (dq,  $J = 15.1, 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 3.40 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.90 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.65 (dq,  $J = 6.3, 1.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.3, 126.6, 33.5, 32.6, 31.0, 18.1. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>76</sup>



**(Z)-6-Bromohex-2-ene (405).** Prepared analogously from *cis*-4-hexen-1-ol (1.0 g, 10.0 mmol) as a colorless liquid (1.10 g, 68%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.52 (dddd,  $J = 10.7, 8.3, 6.8, 5.2$  Hz, 1H), 5.38 – 5.29 (m, 1H), 3.41 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.92 (dq,  $J = 8.1, 6.7$  Hz, 2H), 1.64 (ddt,  $J = 6.8, 1.8, 0.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  128.5, 125.7, 33.6, 32.6, 25.4, 13.0. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>77</sup>



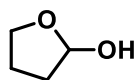
<sup>74</sup> A. Fernández-Mateos, P. H. Teijón, L. M. Burón, R. R. Clemente, R. R. González, *J. Org. Chem.* **2007**, 9973 - 9982

<sup>75</sup> J.-C. Jung, R. Kache, K. K. Vines, Y.-S. Zheng, P. Bijoy, M. Valluri, M. A. Avery, *J. Org. Chem.* **2004**, 9269 - 9284

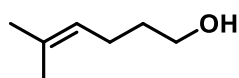
<sup>76</sup> W. Oppolzer, S. Siles, L. Snowden, B. H. Bakker, M. Petrzilka, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3497-3509

<sup>77</sup> N. Z. Burns, M. R. Witten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14578-14581

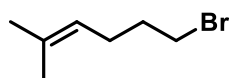
**Tetrahydrofuran-2-ol (406).** DIBAL-H (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 34.8 mL, 34.8 mmol) was slowly added to a solution of  $\gamma$ -butyrolactone (2.5 g, 29.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) at -78 °C and stirring was continued for 1.5 h at that temperature. MeOH (3 mL) and sat. Rochelle salt solution (3 mL) were introduced, the mixture was warmed to room temperature and vigorously stirred for 2 h until clean separation of the layers was reached. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was used without further purification (colorless oil, 1.06 g, 41%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.53 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 7.7, 7.2, 4.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  98.5, 67.5, 33.3, 23.6. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>78</sup>



**5-Methylhex-4-en-1-ol (407).** A solution of KO<sup>t</sup>Bu (1.16 g, 10.4 mmol) in THF (7.7 mL) was added to a suspension of isopropyltriphenylphosphonium iodide (4.1 g, 9.5 mmol) in THF (10.0 mL) at -78 °C. The mixture was warmed to 0 °C and stirred for 30 min at that temperature before a solution of lactol **406** (0.76 g, 8.63 mmol) in THF (4.2 mL) was introduced. The mixture was stirred at room temperature for 18 h before water (10 mL) and Et<sub>2</sub>O (50 mL) were added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/Et<sub>2</sub>O, 7:3) to furnish the product as a colorless liquid (444 mg, 45%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.13 (tdq, *J* = 7.2, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.69 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 5H), 1.40 (br, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  132.4, 124.0, 62.9, 32.9, 25.9, 24.5, 17.8. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>79</sup>



**6-Bromo-2-methylhex-2-ene (408).** Br<sub>2</sub> (0.38 mL, 7.2 mmol) was added dropwise to a solution of PPh<sub>3</sub> (2.0 g, 7.7 mmol) and imidazole (870 mg, 12.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.6 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min before alcohol **407** (440 mg, 3.9 mmol) was added at 0 °C. Stirring was continued for 45 min at 0 °C and for another 1 h at room temperature. The suspension was successively washed with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution (3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in water, 2 x 3 mL) and aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution (1 M, 2 x 10 mL). The combined thiosulfate layers were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 40 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure. The solid residue was suspended in hexanes (20 mL) by means of short ultrasonication and the resulting suspension filtered through a short plug of silica, thoroughly rinsing with hexanes (200 mL). The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to give the product as a colorless liquid (622 mg, 91%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.07 (tdq, *J* = 7.3, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.70 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  133.3, 122.6, 33.8, 33.0, 26.6, 25.9, 17.9. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>80</sup>



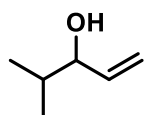
<sup>78</sup> T. Saito, Y. Nishimoto, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8516-8522.

<sup>79</sup> A. Natsch, S. Derrer, F. Flachsmann, J. Schmid, *Chem. Biodiversity* **2006**, *6*, 1-20.

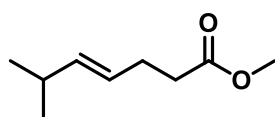
<sup>80</sup> F.-D. Boyer, I. Hanna, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2293-2295.



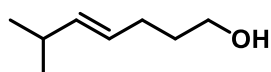
**4-Methylpent-1-en-3-ol (409).** Freshly distilled isobutyraldehyd (3.02 g, 41.7 mmol) in Et<sub>2</sub>O (44 mL) was added over 30 min to a stirred solution of vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 50 mL, 50 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C before being allowed to reach room temperature. The mixture was acidified with aqueous HCl (1 M, 55 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude product used without further purification (light yellow liquid, 3.75 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.86 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (ddd, *J* = 10.4, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.6, 115.7, 78.4, 33.7, 18.3, 17.9. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>81</sup>



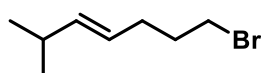
**Methyl (E)-6-methylhept-4-enoate (410).** Alcohol **409** (3.75 g, 37.4 mmol) was added to trimethylorthoacetate (14.3 mL, 112 mmol) and propionic acid (138 mg, 1.9 mmol) in a thick-walled pressure Schlenk flask. The sealed flask was immersed in a heating bath at 120 °C and the mixture stirred for 14 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and then stirred again at 120 °C open to air. After reaching ambient temperature, the solution was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) and aqueous HCl (1 M, 10 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature before the layers were separated and the aqueous phase extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude product was used without further purification in the next step (colorless oil, 5.45 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.43 (ddt, *J* = 15.4, 6.2, 1.0 Hz, 1H), 5.34 (dtd, *J* = 15.3, 6.0, 1.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 139.1, 125.0, 51.6, 34.4, 31.1, 28.0, 22.7.



**(E)-6-Methylhept-4-en-1-ol (411).** LiAlH<sub>4</sub> (1.7 g, 45 mmol) was added in portions to a solution of ester **409** (2.0 g, 12.8 mmol) in Et<sub>2</sub>O (40 mL) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 4 h before water (2 mL) and NaOH (2 mL, 15% in water) were carefully added. The mixture was stirred for 15 min at room temperature before more water (6 mL) was added. After stirring for additional 15 min, the suspension was filtrated through a glass frit, the residue was washed with Et<sub>2</sub>O (20 mL) and the combined filtrates were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude material used in the next step without further purification (colorless liquid, 1.65 g, quant.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.47 – 5.32 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5, 126.5, 62.8, 32.6, 31.1, 29.0, 22.8. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>82</sup>



**(E)-7-Bromo-2-methylhept-3-ene (412).** Br<sub>2</sub> (0.67 mL, 13.0 mmol) was added dropwise to a solution of PPh<sub>3</sub> (3.60 g, 13.7 mmol) and imidazole (1.54 g, 22.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min before alcohol **411** (880 mg, 6.9 mmol) was added at 0 °C. Stirring was continued for 30 min at 0 °C and for 1 h at ambient temperature. The suspension was washed with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution (3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in water, 2 x 6 mL) and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution (1 M, 2 x 20 mL). The combined thiosulfate layers were extracted with

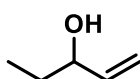


<sup>81</sup> D. M. Hodgson, M. J. Fleming, S. J. Stanway, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4763 – 4773.

<sup>82</sup> C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 967 – 970.

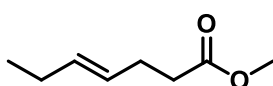
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 80 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure. The solid white residue was suspended in hexanes (30 mL) by means of short ultrasonication and the suspension filtered through a plug of silica. The filter cake and silica were thoroughly rinsed with hexanes (300 mL) and the combined filtrates were evaporated to give the product as a colorless liquid (1.08 g, 83%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45 (ddt, *J* = 15.3, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 5.30 (dtd, *J* = 15.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 1.91 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.5, 124.9, 33.5, 32.7, 31.2, 31.0, 22.7.

**Pent-1-en-3-ol (413).** Freshly distilled propionaldehyd (2.42 g, 41.7 mmol) in Et<sub>2</sub>O (42 mL) was added



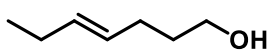
over 30 min to a stirred solution of vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 50 mL, 50 mmol) at –78 °C. The mixture was stirred for 1 h at –78 °C before it was allowed to reach room temperature. The mixture was acidified with aqueous HCl (1 M, 55 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude product as a pale yellow liquid, which was used without further purification (3.28 g, 91%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.86 (ddd, *J* = 16.9, 10.4, 6.2 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.1, 114.9, 74.7, 30.0, 9.7. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>83</sup>

**Methyl (*E*)-hept-4-enoate (414).** Alcohol **413** (3.28 g, 38.0 mmol) was added to trimethylorthoacetate



(14.5 mL, 114 mmol) and propionic acid (140 mg, 1.9 mmol) in a thick-walled pressure Schlenk flask. The flask was sealed and immersed into a pre-heated oil bath at 120 °C and the mixture stirred at this temperature for 14 h. The mixture was cooled to room temperature before being reheated to 120 °C in air. After reaching room temperature, the solution was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) and aqueous HCl (1 M, 10 mL) and the mixture was stirred for 1 h before the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL), the combined organic layers were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub> solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude product used without further purification (colorless oil, 4.77 g, 88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.51 (dtt, *J* = 14.9, 6.0, 1.1 Hz, 1H), 5.38 (dtt, *J* = 15.2, 6.2, 1.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 133.5, 127.0, 51.6, 34.3, 28.0, 25.7, 13.9. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>84</sup>

**(*E*)-Hept-4-en-1-ol (415).** LiAlH<sub>4</sub> (1.87 g, 49 mmol) was added in portions to a solution of ester **414**



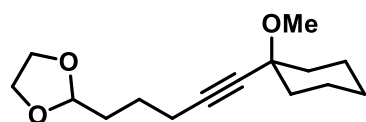
(2.0 g, 14.1 mmol) in Et<sub>2</sub>O (44 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 4 h before water (2 mL) and NaOH (2 mL, 15% in water) were carefully added. The mixture was stirred for 15 min before more water (6 mL) was added. Stirring was continued for another 15 min, the suspension was filtrated through a glas frit, the residue was washed with Et<sub>2</sub>O (20 mL) and the combined filtrates were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude product used without further purification (colorless liquid,

<sup>83</sup> R. N. Shakhmaev, A. U. Ishbaeva, I. S. Shayakhmetova, *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, 79, 1171 - 1174

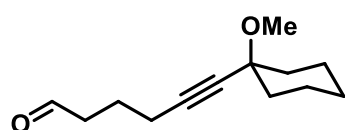
<sup>84</sup> R. Takeuchi, Y. Tsuji, M. Fujita, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1831 - 1846

1.49 g, 93%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.54 – 5.46 (m, 1H), 5.47 – 5.34 (m, 1H), 3.65 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.9, 128.6, 62.8, 32.6, 29.0, 25.7, 14.1. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>85</sup>

**(E)-7-Bromohept-3-ene (416).**  $\text{Br}_2$  (0.72 mL, 14.0 mmol) was added dropwise to a solution of  $\text{PPh}_3$  (3.86 g, 14.7 mmol) and imidazole (1.65 g, 24.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (26 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min before alcohol **415** (840 mg, 7.4 mmol) was added at 0 °C. Stirring was continued for 45 min at 0 °C and at room temperature for 1 h. The suspension was washed  $\text{H}_2\text{O}_2$  solution (3 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  in water, 2 x 6 mL) and  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution (1 M, 2 x 20 mL). The combined thiosulfate layers were extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 80 mL) and the combined organic layers dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure. The white residue was suspended in hexanes (30 mL) by means of short ultrasonication and insoluble materials were filtered off through a plug of silica. The filter cake and silica were thoroughly rinsed with hexanes (300 mL) and the combined filtrate were concentrated under reduced pressure to give the title compound as a colorless liquid (1.06 g, 82%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.52 (dtt,  $J$  = 15.3, 6.2, 1.3 Hz, 1H), 5.34 (dtt,  $J$  = 15.1, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 3.41 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.14 (dddd,  $J$  = 8.6, 7.5, 6.1, 1.3 Hz, 2H), 2.00 (qdq,  $J$  = 7.5, 6.4, 1.2 Hz, 2H), 1.91 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 0.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.9, 127.0, 33.5, 32.6, 31.0, 25.7, 14.0. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>85</sup>



**2-(5-(1-Methoxycyclohexyl)pent-4-yn-1-yl)-1,3-dioxolane (417).**  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in hexanes, 1.63 mL, 2.60 mmol) was added slowly to a solution of alkyne **391** (300 mg, 2.17 mmol) in THF (7.6 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of 2-(3-bromopropyl)-1,3-dioxolane (508 mg, 2.60 mmol) in THF (4.9 mL) and DMPU (1.3 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 18 h. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (3 mL), *tert*-butyl methyl ether (20 mL) and water (3 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  1:0 – 80:1 – 40:1) to give the product as a colorless oil (301 mg, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.89 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.30 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.57 – 1.45 (m, 4H), 1.25 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  104.36, 85.93, 81.62, 74.16, 65.03, 50.63, 37.16, 33.15, 25.70, 23.61, 23.06, 18.82. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2859, 1449, 1142, 1091  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 275.1618, found: 275.1618.

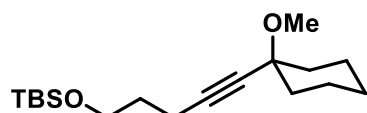


**6-(1-Methoxycyclohexyl)hex-5-ynal (418).** A solution of dioxolane **417** (150 mg, 0.59 mmol) in acetone (2.7 mL) was added to a solution of *p*- $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (6 mg, 0.03 mmol) in water (2.7 mL). The mixture was stirred at 70 °C for 3 h before sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution (2 mL) was introduced. The mixture was diluted with *tert*-butyl methyl ether (10 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 30 mL) and the combined organic layers

<sup>85</sup> S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, W. Sattler, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15898 - 15901

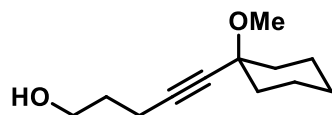
were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to give the title compound as a colorless oil (110 mg, 89%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.59 (td,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 2.33 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 4H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 5H), 1.33 – 1.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.0, 84.9, 82.5, 74.1, 50.6, 43.0, 37.1, 25.6, 23.0, 21.5, 18.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2857, 1725, 1448, 1091  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 231.1355, found: 231.1357.

***tert*-Butyl((5-(1-methoxycyclohexyl)pent-4-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane (419).** *n*-BuLi (1.6 M in



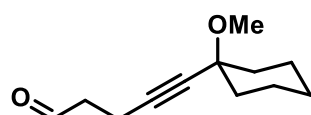
hexanes, 1.63 mL, 2.60 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (300 mg, 2.17 mmol) in THF (7.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of (3-bromopropoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (659 mg, 2.60 mmol) in THF (5 mL) and DMPU (1.3 mL) was added. The mixture was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 22 h. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (4 mL), *tert*-butyl methyl ether (20 mL) and water (4 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 50:1 – 40:1) to give the title compound as a colorless oil (396 mg, 59%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.71 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.32 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.72 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 5H), 1.32 – 1.23 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  86.1, 81.3, 74.2, 61.8, 50.6, 37.2, 32.1, 26.1, 25.7, 23.1, 18.5, 15.2, -5.2. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  2933, 2857, 1255, 1096, 836  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 333.2220, found 333.2222.

**5-(1-Methoxycyclohexyl)pent-4-yn-1-ol (420).** TBAF (1 M in THF, 1.88 mL, 1.88 mmol) was added to a



silyl ether **419** (390 mg, 1.26 mmol) in THF (8 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for 30 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL) and water (2 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 5:1 – 2:1) to obtain the title compound as a colorless oil (186 mg, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.77 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.37 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 6H), 1.32 – 1.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  85.5, 81.9, 74.1, 62.0, 50.6, 37.1, 31.7, 25.7, 23.0, 15.5. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  3364 (br), 2932, 2856, 2231, 1446, 1078  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 196.1458, found 196.1457.

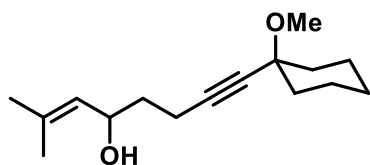
**5-(1-Methoxycyclohexyl)pent-4-ynal (421).**  $\text{NaHCO}_3$  (336 mg, 4.0 mmol) and Dess-Martin periodinane



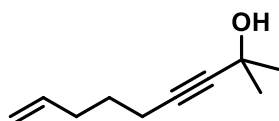
(508 mg, 1.2 mmol) were added to a solution of alcohol **420** (157 mg, 0.8 mmol) in wet  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.4 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before aq. sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3 mL) and water (3 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ methyl *tert*-butyl ether 1:0 – 10:1 – 5:1) to give the product as a colorless oil (109 mg, 70%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.67 (tt,  $J$  = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 2.57 (td,  $J$  = 7.0, 1.2 Hz, 2H), 1.87 –

1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 5H), 1.32 – 1.18 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.7, 84.1, 82.5, 74.1, 50.7, 43.0, 37.0, 25.6, 23.0, 12.3. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  2933, 2856, 1725, 1446, 1089  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 217.1199, found 217.1201.

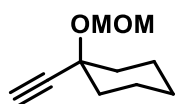
**8-(1-Methoxycyclohexyl)-2-methyloct-2-en-7-yn-4-ol (422).** A solution of aldehyde **421** (100 mg, 0.51 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) was slowly added to a solution of (2-methylprop-1-en-1-yl)magnesium bromide (0.5 M in THF, 1.54 mL, 0.77 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5.4 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred for 1 h at that temperature. The mixture was allowed to reach room temperature before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  4:1) to yield the title compound as a colorless oil (74 mg, 57%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.17 (ddq,  $J = 8.6, 2.8, 1.4$  Hz, 1H), 4.52 (ddd,  $J = 8.8, 7.4, 5.8$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.36 (dt,  $J = 16.9, 7.2$  Hz, 1H), 2.28 (dt,  $J = 16.8, 7.0$  Hz, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.79 (dd,  $J = 13.4, 7.2$  Hz, 1H), 1.73 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.70 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 6H), 1.28 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.9, 127.5, 85.9, 81.6, 74.2, 67.9, 50.6, 37.2, 37.1, 36.7, 26.0, 25.7, 23.1 (2C), 18.4, 15.3. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  3371 (br), 2932, 2231, 1445, 1079  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 273.1825, found 273.1825.



**2-Methylnon-8-en-3-yn-2-ol (423).**  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in hexanes, 19.3 mL, 30.1 mmol) was added at  $0^\circ\text{C}$  to a solution of 2-methyl-3-buten-2-ol (1.50 mL, 15.5 mmol) in THF (45 mL) and HMPA (18 mL). After 1 h at  $0^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and 5-bromo-1-pentene (1.53 mL, 12.9 mmol) was slowly introduced. The mixture was warmed to room temperature during 1 h and then stirred at  $70^\circ\text{C}$  for another 18 h. The mixture was cooled to room temperature and the reaction quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (50 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with sat.  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  5:1) to give the title compound as a colorless oil (1.54 g, 78%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.79 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 2H), 2.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.9, 115.1, 85.4, 82.2, 65.3, 32.8, 31.7, 27.8, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3331, 2980, 2933, 1641, 1439, 1364, 1240, 1163, 1133, 1083, 950, 912, 838  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 175.1093, found: 175.1094.

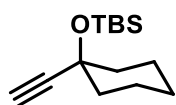


**1-Ethynyl-1-(methoxymethoxy)cyclohexane (424).** A solution of 1-ethynyl-1-cyclohexanol (4.0 g, 32.2 mmol) in THF (15 mL) was slowly added to a stirred suspension of  $\text{NaH}$  (1.55 g, 64.4 mmol) in THF (65 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 30 min at room temperature before MOMCl (0.61 mL, 8.1 mmol) was added at  $0^\circ\text{C}$ . Stirring was continued for 2 h at room temperature before aq. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (6 mL), water (4 mL) and *tert*-butyl methyl ether (80 mL) were introduced. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  20:1 – 10:1) to give the title compound as a colorless oil (5.06 g, 93%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.94 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.73 – 1.48 (m, 7H), 1.33 – 1.18 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,

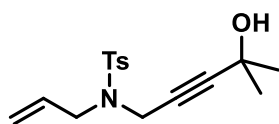


CDCl<sub>3</sub>) δ 92.9, 84.9, 74.8, 74.7, 56.0, 38.6, 25.4, 23.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3305, 3264, 2934, 1149, 1023 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 191.1042, found: 191.1042.

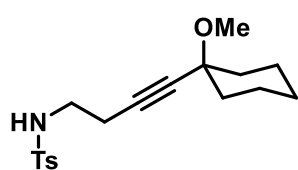
**tert-Butyl((1-ethynylcyclohexyl)oxy)dimethylsilane (425).** TBSOTf (0.83 mL, 3.6 mmol) was added to a solution of 1-ethynyl-1-cyclohexanol (500 mg, 4.0 mmol) and 2,6-lutidine (0.94 mL, 8.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.8 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h before water (2 mL) was added. After reaching room temperature, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes) to yield the title compound as a colorless oil (610 mg, 71%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.45 (s, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.38 (m, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.17 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 88.7, 72.8, 69.2, 41.2, 26.0, 25.4, 22.8, 18.3, -2.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3310, 2932, 2856, 1252, 1101, 835, 774 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 239.1826, found: 239.1825.



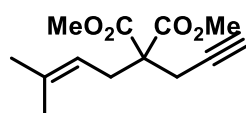
**N-Allyl-N-(4-hydroxy-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (426).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.59 mL, 0.94 mmol) was added slowly to a solution of alkyne **392** (181 mg, 0.73 mmol) in THF (7.6 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at 0 °C before acetone (0.75 mL, 10.1 mmol) was introduced. The mixture was warmed to room temperature and stirring continued for 30 min. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (3 mL) and EtOAc (30 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 2:1 – 1:1) to yield the title compound as a pale yellow amorphous solid (72 mg, 32%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.5 Hz, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (br, 1H), 1.27 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.7, 136.4, 132.1, 129.7, 128.1, 120.0, 90.6, 74.8, 64.9, 49.2, 36.1, 31.2, 21.6. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  3510, 2981, 2929, 1598, 1160 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 308.1315, found: 308.1316.



**N-(4-(1-Methoxycyclohexyl)but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (427).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 2.0 mL, 3.2 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (400 mg, 2.9 mmol) in THF (5.0 mL) at 0 °C. A solution of *N*-tosylaziridine (428 mg, 2.2 mmol) in THF (3.3 mL) and DMPU (0.9 mL) was slowly added and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), water (2 mL) and EtOAc (20 mL) were introduced before the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 5:1 – 4:1 – 3:1) to give the title compound as a colorless oil (405 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 4.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 5H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.36 (m, 5H), 1.34 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.7, 137.1, 129.9, 127.2, 84.0, 81.9, 74.0, 50.7, 42.2, 36.9, 25.5, 22.9, 21.7, 20.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3283 (br), 2933, 2857, 1446, 1090 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 358.1447, found: 358.1444.



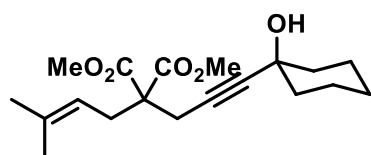
**Dimethyl 2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate (428).** Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.45 g, 4.5 mmol) and



1-bromo-3-methyl-2-butene (0.67 mL, 5.8 mmol) were added to a solution of malonate **393** (330 mg, 1.9 mmol) in acetone (12.8 mL). The mixture was stirred at reflux temperature for 18 h before it was allowed to cool to room

temperature. After dilution with *tert*-butyl methyl ether (40 mL), the mixture was filtered through a pad of Celite and the filter cake was washed with *tert*-butyl methyl ether (100 mL). The combined filtrates were evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:0 – 20:1 – 10:1 – 6:1) to give the title compound as a colorless oil (412 mg, 89%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.89 (tdq, *J* = 7.3, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.80 – 2.76 (m, 4H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.70 (q, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.66 – 1.64 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 137.1, 117.1, 79.4, 71.3, 57.3, 52.9, 30.9, 26.2, 22.7, 18.1. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>86</sup>

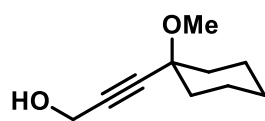
**Dimethyl 2-(3-(1-hydroxycyclohexyl)prop-2-yn-1-yl)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)malonate (429).**



LiHMDS (1 M in THF, 1.0 mL, 1.0 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **428** (200 mg, 0.84 mmol) in THF (8.2 mL) at –78 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature.

Cyclohexanone (0.13 mL, 1.26 mmol) was slowly added at –78 °C and the resulting mixture warmed to room temperature. After 5 min, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and EtOAc (20 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 5:1) to give the title compound as a colorless oil (189 mg, 67%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.90 (tp, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.79 (s, 2H), 2.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 5H), 1.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.58 – 1.44 (m, 5H), 1.23 – 1.13 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 136.9, 117.2, 87.1, 79.6, 68.9, 57.6, 52.8, 40.2, 31.0, 26.2, 25.3, 23.5, 22.9, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3468 (br), 2933, 2858, 1732, 1437 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 359.1829, found: 359.1829.

**3-(1-Methoxycyclohexyl)prop-2-yn-1-ol (430).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 2.94 mL, 4.7 mmol) was

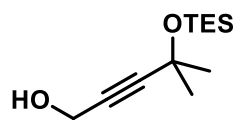


slowly added to a solution of alkyne **391** (500 mg, 3.6 mmol) in THF (38 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before powdered paraformaldehyde (141 mg, 4.7 mmol) was introduced. After stirring at room temperature for 18 h the reaction was quenched with water (10 mL) and

EtOAc (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 4:1) to yield the title compound as a colorless oil (371 mg, 61%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.33 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.70 – 1.44 (m, 8H), 1.37 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 87.0, 84.1, 73.9, 51.3, 50.8, 36.7, 25.5, 22.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3423 (br), 2935, 2858, 1448, 1077 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 191.1042, found: 191.1042.

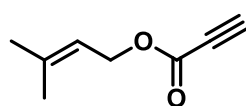
<sup>86</sup> S. Ferrer, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2018**, *37*, 781 – 786.

**4-Methyl-4-((triethylsilyloxy)pent-2-yn-1-ol (431).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.57 mL, 2.5 mmol) was added at 0 °C to a solution of alkyne **394** (500 mg, 2.5 mmol) in THF (10 mL). The mixture was stirred



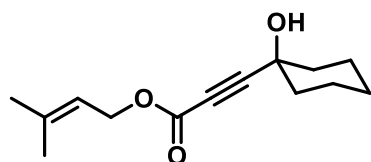
for 1 h at this temperature before powdered paraformaldehyde (90 mg, 3.0 mmol) was slowly introduced and stirring was continued overnight at ambient temperature. The reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 9:1) to give the title compound as a colorless oil (529 mg, 92%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.74 – 0.62 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 91.4, 80.4, 66.3, 51.4, 33.1, 7.1, 6.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3340, 2955, 2876, 1377, 1239, 1160, 1035, 1002, 724 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 251.1438, found: 251.1436.

**3-Methylbut-2-en-1-yl propiolate (432).** Propiolic acid (500 mg, 7.1 mmol) and 1-bromo-3-methyl-2-



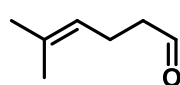
butene (1.65 mL, 14.3 mmol) were added to a stirred suspension of NaHCO<sub>3</sub> (1.2 g, 14.3 mmol) in DMF (8.8 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 18 h before it was diluted with water (60 mL) and Et<sub>2</sub>O (30 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with water (60 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) to give the title compound as a colorless oil (993 mg, quant.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.37 (tdq, *J* = 7.2, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 4.69 (dt, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 3H), 1.75 – 1.70 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.91, 140.95, 117.46, 74.90, 74.57, 63.22, 25.93, 18.21. IR (film)  $\nu$  3271, 2975, 2937, 2119, 1707 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 139.0734, found: 139.0754.

**3-Methylbut-2-en-1-yl 3-(1-hydroxycyclohexyl)propiolate (433).** LiHMDS (1 M in THF, 1.7 mL,



1.7 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **432** (200 mg, 1.45 mmol) in THF (14.1 mL) at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature. Cyclohexanone (0.23 mL, 2.17 mmol) was slowly added at -78 °C to the mixture allowed to reach room temperature. After 5 min sat., NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and EtOAc (20 mL) were introduced, the layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>, the solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 7:1 – 5:1) to give the title compound as a colorless oil (312 mg, 91%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30 (tdq, *J* = 7.2, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.65 – 1.41 (m, 7H), 1.28 – 1.15 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 140.4, 117.6, 90.3, 76.0, 68.5, 62.9, 39.1, 25.8, 24.9, 22.8, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3401 (br), 2935, 2860, 2227, 1709, 1228 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 259.1346, found: 259.1304.

**5-Methylhex-4-enal (434).** 2-Methyl-3-buten-2-ol (8.0 g, 93 mmol), ethyl vinyl ether (17.8 mL,

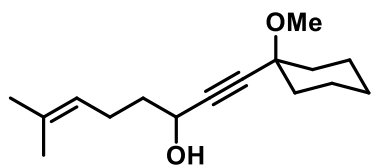


186 mmol) and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%, 0.1 mL, 1.4 mmol) were stirred in a sealed thick-walled pressure Schlenk flask for 2.5 h at 150 °C. The mixture was cooled to room temperature before Et<sub>3</sub>N (0.6 mL, 4.2 mmol) was added. The crude product was purified by distillation under reduced pressure (60 mbar, 120 °C bath temperature). The product was obtained as a colorless oil by collecting the fraction boiling at ≈72 °C (2.38 g, 23%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,



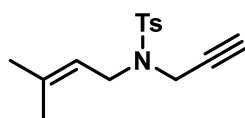
CDCl<sub>3</sub>) δ 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.09 (tdq, *J* = 7.1, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.69 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H).<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.8, 133.4, 122.3, 44.1, 25.8, 21.1, 17.9. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>87</sup>

**1-(1-Methoxycyclohexyl)-7-methyloct-6-en-1-yn-3-ol (435).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 3.6 mL, 5.8 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (800 mg, 5.8 mmol) in THF (47 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of the freshly distilled aldehyde **434** (500 mg, 4.5 mmol) in THF (3 mL) was introduced. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 10 min before water

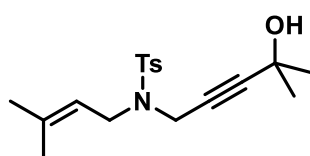


(5 mL) and EtOAc (50 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 7:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless oil (647 mg, 58%).<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.14 (tdq, *J* = 7.2, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.70 (q, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.61 – 1.46 (m, 5H), 1.35 – 1.23 (m, 1H).<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.8, 123.4, 87.2, 86.1, 74.0, 62.4, 50.8, 38.2, 36.9, 36.8, 25.9, 25.6, 24.0, 23.0, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3416 (br), 2933, 2857, 1446, 1079 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 273.1825, found: 273.1823.

**4-Methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (436).** 1-Bromo-3-methyl-2-butene (0.66 mL, 5.7 mmol) was added to a solution of *N*-tosylpropargylamine **399** (1.00 g, 4.8 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.32 g, 9.6 mmol) in MeCN (8 mL). The mixture was stirred at 60 °C for 6 h before it was cooled to room temperature and diluted with MeCN (10 mL). The suspension was filtered through a pad of Celite and the filter cake was washed with EtOAc (40 mL). The combined filtrates were evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 6:1 – 4:1) to give the title compound as a colorless oil (923 mg, 70%).<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 5.10 (tdq, *J* = 7.2, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.72 (q, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.5, 139.2, 136.3, 129.5, 128.0, 118.1, 77.2, 73.5, 44.1, 35.5, 26.0, 21.7, 18.0. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>88</sup>



**N-(4-Hydroxy-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide**



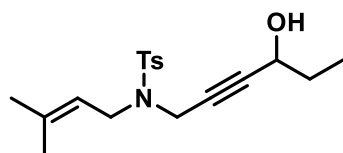
**(437).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.35 mL, 2.16 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **436** (460 mg, 1.66 mmol) in THF (17.5 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at 0 °C before acetone (1.22 mL, 16.6 mmol) was introduced. After stirring at room temperature for 30 min, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (3 mL) and EtOAc (30 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 4:1 – 2:1) to yield the title compound as a pale yellow amorphous solid (297 mg, 53%).<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.34 –

<sup>87</sup> X. Wei, J. C. Lorenz, S. Kapadia, A. Saha, N. Haddad, C. A. Busacca, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4250 – 4253.

<sup>88</sup> W. Wang, J. Yang, F. Wang, M. Shi, *Organometallics* **2011**, *30*, 3859 – 3869.

7.29 (m, 2H), 5.11 (ddq,  $J = 8.8, 5.8, 1.4$  Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.81 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.47 (br, 1H), 1.25 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.5, 139.1, 136.6, 129.6, 128.1, 118.1, 90.1, 75.3, 64.9, 44.1, 35.7, 31.1, 26.0, 21.6, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3522, 2979, 2921, 1596, 1327, 1152  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd: 358.1447, found: 358.1444.

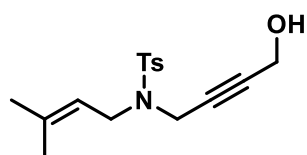
**N-(4-Hydroxyhex-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (438).** *n*-BuLi



(1.6 M in hexanes, 1.35 mL, 2.16 mmol) was added slowly to a solution of alkyne **436** (460 mg, 1.66 mmol) in THF (17.5 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at 0 °C before freshly distilled propionaldehyde (1.20 mL, 16.6 mmol) was introduced. Stirring was

continued at room temperature for 30 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (3 mL) and EtOAc (30 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ , the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 8:1 – 4:1 – 3:1) to yield the title compound as a light yellow oil which was directly used in the subsequent step.

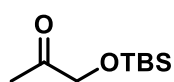
**N-(4-Hydroxybut-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (439).** *n*-BuLi



(1.6 M in hexanes, 0.59 mL, 0.94 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **436** (200 mg, 0.72 mmol) in THF (7.6 mL) at –78 °C. The solution was stirred for 3 h at –78 °C before powdered paraformaldehyde (28 mg, 0.94 mmol) was introduced. After stirring at room temperature for 1 h, sat.

$\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (3 mL) and EtOAc (30 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 4:1 – 2:1) to yield the title compound as a light yellow oil (159 mg, 72%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 5.10 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 4.07 (t,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 3.97 (dt,  $J = 6.1, 2.0$  Hz, 2H), 3.80 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.72 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.67 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6, 139.2, 136.4, 129.4, 128.1, 118.0, 83.5, 79.2, 50.9, 44.2, 35.8, 26.0, 21.7, 18.0. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>89</sup>

**1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-one (440).** Imidazole (1.0 g, 14.8 mmol) was added in



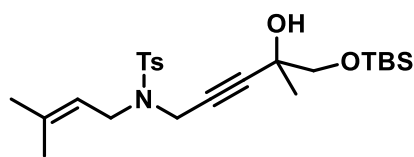
portions to a stirred solution of hydroxyacetone (90%, 555 mg, 6.7 mmol) and TBSCl (1.53 g, 10.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (26 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room

temperature for 1 h before brine (10 mL) was added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product purified by flash chromatography (silica, pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1 – 10:1) to give the title compound as a colorless oil (1.1 g, 88%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.14 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.4, 69.7, 26.1, 25.9, 18.4, –5.4. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>90</sup>

<sup>89</sup> S. Clark, F. Romiti, K. F. Hogg, M. Haniti, S. A. Hamid, S. C. Richter, A. Boyer, J. C. Redman, L. J. Farrugia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5744 – 5747

<sup>90</sup> M. S. Davey, R. Malde, R. C. Mykura, A. T. Baker, T. E. Taher, C. S. Le Duff, B. E. Willcox, Y. Mehellou, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 2111 – 2117.

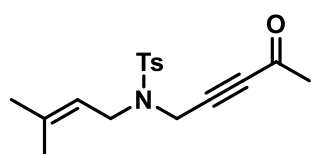
**N-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (441).**



*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.46 mL, 2.34 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **436** (500 mg, 1.80 mmol) in THF (19.0 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 20 min at 0 °C before ketone **440** (509 mg, 2.7 mmol)

was introduced. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 5 min before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) and EtOAc (50 mL) were introduced. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 6:1 – 4:1) to yield the title compound as a colorless oil (503 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.11 (tdq, *J* = 7.2, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.51 (br, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.4, 139.0, 136.6, 129.6, 128.0, 118.2, 87.7, 76.5, 70.8, 67.8, 44.0, 35.8, 26.0, 26.0, 25.2, 21.7, 18.5, 18.1, -5.2, -5.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3513 (br), 2929, 2858, 1347, 1160, 1093 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>SSi [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 488.2261, found: 488.2264.

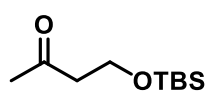
**4-Methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-N-(4-oxopent-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (442).**



(1.6 M in hexanes, 1.46 mL, 2.34 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **436** (500 mg, 1.80 mmol) in THF (19.0 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 20 min at 0 °C before *N*-methoxy-*N*-methylacetamide (0.29 mL, 2.7 mmol) was introduced. After reaching room temperature, the mixture

was stirred for 5 min before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) and EtOAc (50 mL) were added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL), and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 6:1 – 4:1) to yield the title compound as a yellow oil (248 mg, 43%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 5.10 (tdq, *J* = 7.1, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.3, 144.0, 139.9, 135.8, 129.8, 127.9, 117.6, 84.9, 84.6, 44.6, 35.7, 32.4, 26.0, 21.7, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2974, 2921, 2209, 1679, 1348, 1162 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 342.1134, found: 342.1135.

**4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butan-2-one (443).**

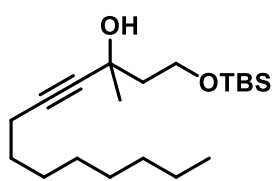


to a stirred solution of 4-hydroxy-2-butanone (90%, 2.1 g, 21.5 mmol) and TBSCl (4.85 g, 32.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (83 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h before brine (20 mL) was added and the layers were separated.

The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1 – 10:1) to give the title compound as a colorless oil (4.05 mg, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 0.87 (s, 4H), 0.05 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208.2, 59.0, 46.7, 31.0, 26.0, 18.4, -5.3. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>91</sup>

<sup>91</sup>C.-L. Kao, W. Kittlemann, H. Zhang, H. Seto, H.-W. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5677 – 5680.

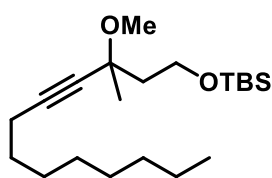
**1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyltridec-4-yn-3-ol (444).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 7.04 mL,



11.3 mmol) was slowly added to a solution of 1-decyne (2.03 mL, 11.3 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 20 min at 0 °C before ketone **443** (1.9 g, 9.4 mmol) was introduced. After stirring at room temperature for 20 min, aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) and *tert*-butyl methyl ether (100 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was

extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to yield the title compound as a colorless oil (2.65 g, 83%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.53 (br, 1H), 4.23 (ddd, *J* = 10.8, 10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 10.1, 4.5, 3.4 Hz, 1H), 2.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (ddd, *J* = 14.1, 10.8, 4.5 Hz, 1H), 1.69 (dt, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 8H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 84.1, 83.5, 68.8, 62.1, 43.6, 32.0, 30.9, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 26.0, 22.8, 18.9, 18.3, 14.3, -5.4, -5.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3503 (br), 2954, 2928, 2856, 1255, 1093 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 363.2690, found: 363.2691.

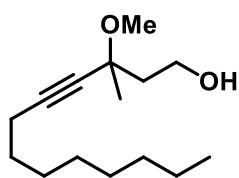
***tert*-Butyl((3-methoxy-3-methyltridec-4-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane (445).** A solution of alcohol **444**



(1.8 g, 5.3 mmol) in THF (5 mL) was added to a stirred suspension of NaH (317 mg, 13.2 mmol) in THF (23 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (1.66 mL, 26.4 mmol) was added. After stirring for 1 h at room temperature, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL), water (10 mL) and *tert*-butyl methyl ether (60 mL) were added to the mixture and

the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the crude product purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to give the title compound as a colorless oil (1.77 g, 94%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80 (ddd, *J* = 7.9, 6.6, 1.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.99 – 1.84 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.34 – 1.21 (m, 8H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.06 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 86.2, 80.8, 72.5, 60.0, 51.2, 44.2, 32.0, 29.4, 29.2, 29.0, 28.9, 26.6, 26.1, 22.8, 18.8, 18.5, 14.3, -5.1, -5.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2928, 2856, 1463, 1254, 1079 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 377.2846, found: 377.2846.

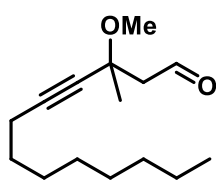
**3-Methoxy-3-methyltridec-4-yn-1-ol (446).** TBAF (1 M in THF) was added to a solution of silyl ether **445**



(1.77 g, 4.98 mmol) in THF (32 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL), water (5 mL) and EtOAc (30 mL) were introduced. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 80 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography

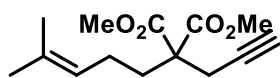
(silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 4:1) to give the title compound as a colorless oil (1.03 g, 86%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.98 (ddd, *J* = 11.6, 8.3, 3.5 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 11.3, 6.0, 3.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.74 (br, 1H), 2.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.97 (ddd, *J* = 14.4, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 14.4, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 87.3, 80.2, 75.0, 60.4, 51.3, 44.1, 32.0, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 26.1, 22.8, 18.7, 14.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3424 (br), 2927, 2856, 1464, 1078 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 263.1981, found: 263.1981.

**3-Methoxy-3-methyltridec-4-ynal (447).** NaHCO<sub>3</sub> (874 mg, 10.4 mmol) and Dess-Martin periodinane (1.06 g, 2.5 mmol) were added to a solution of alcohol **446** (500 mg, 2.08 mmol) in wet CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution (7 mL) and water (4 mL) were introduced. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 60 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>.



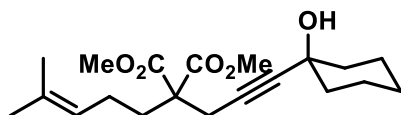
The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1). The product was obtained as a colorless oil (421 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.85 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 15.3, 2.8 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.27 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.9, 88.4, 79.5, 70.9, 54.5, 51.6, 32.0, 29.3, 29.2, 29.0, 28.7, 26.5, 22.8, 18.7, 14.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2928, 2856, 1726, 1463, 1075 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 261.1825, found: 261.1827.

**Dimethyl 2-(4-methylpent-3-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate (448).** Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.4 g, 10.5 mmol) and 5-bromo-2-methyl-2-pentene (1.40 mL, 10.5 mmol) were added to a solution of malonate **393** (594 mg, 3.5 mmol) in acetone (23.1 mL). The mixture was stirred at reflux temperature for 18 h before it was cooled to room temperature and diluted with *tert*-butyl methyl ether (40 mL). The mixture was filtered through a pad of Celite and the filter cake was washed with *tert*-butyl methyl ether (100 mL). The combined filtrates were evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 40:1 – 20:1 – 15:1 – 10:1) to give the title compound as a colorless oil (740 mg, 84%).



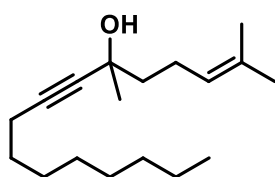
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.09 (tdq, *J* = 6.9, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.67 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.8, 133.0, 122.9, 79.0, 71.4, 56.8, 52.9, 32.2, 25.8, 23.0, 22.9, 17.7. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>92</sup>

**Dimethyl 2-(3-(1-hydroxycyclohexyl)prop-2-yn-1-yl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)malonate (449).**



LiHMDS (1 M in THF, 1.9 mL, 1.9 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **448** (400 mg, 1.59 mmol) in THF (15.4 mL) at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at this temperature. Cyclohexanone (0.25 mL, 2.38 mmol) was slowly added at -78 °C and the resulting mixture was warmed to room temperature. After 5 min, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and EtOAc (20 mL) were introduced and the layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 5:1). The product was obtained as a colorless oil (351 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.08 (tdq, *J* = 7.1, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.87 (s, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 5H), 1.70 – 1.63 (m, 5H), 1.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.50 (qd, *J* = 10.6, 9.6, 3.2 Hz, 5H), 1.25 – 1.13 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 132.9, 123.0, 87.1, 79.2, 68.9, 57.2, 52.8, 40.3, 32.3, 25.8, 25.3, 23.5, 23.2, 22.9, 17.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3498 (br), 2933, 2857, 1733, 1438, 1171 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 373.1985, found: 373.1983.

<sup>92</sup> M. Nishizawa, V. K. Yadav, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1609 - 1611.

**2,6-Dimethylhexadec-2-en-7-yn-6-ol (450).**

*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.78 mL, 2.85 mmol) was slowly added to a solution of 1-decyne (0.51 mL, 2.85 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 20 min at 0 °C before 6-methyl-5-hepten-2-one (300 mg, 2.38 mmol) was introduced. After stirring at room temperature for 20 min, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL) and *tert*-butyl methyl ether (25 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>, the solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (546 mg, 87%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.20 – 5.14 (m, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.85 (br, 1H), 1.69 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 – 1.66 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 9H), 0.91 – 0.86 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.4, 124.2, 84.2, 84.0, 68.7, 43.8, 32.0, 30.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 25.9, 24.0, 22.8, 18.8, 17.8, 14.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3384 (br), 2925, 2856, 1455, 1375 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 287.2345, found: 287.2345.

### 6.1.7 Cyclopropanation and Metathesis

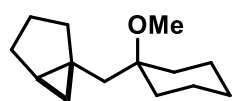
**Representative Procedure A. Preparation of Cycloalkene 72.**  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  (2.3 mg, 2 mol%) was added to a stirred solution of enyne **71** (24.8 mg, 0.11 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 mL, 0.1 M) in a flame dried Schlenk tube under argon.  $\text{H}_2$  was bubbled through the mixture for 2 min before the flask was immersed into a pre-heated oil bath at 70 °C keeping a static  $\text{H}_2$  atmosphere (ambient pressure,  $\text{H}_2$  filled balloon). After stirring for 3 h at 70 °C, the mixture was allowed to cool to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  100:1) to yield the title product as colorless oil (20.4 mg, 93%).

**Representative Procedure B. Preparation of Cycloalkene 209.** TBACl (0.021 M in 1,2-dichloroethane, 0.42 mL, 11 mol%) was added to solid  $[\text{Cp}(\text{Me}_2\text{CO}_2\text{Et})\text{Ru}(\text{NCMe})_3][\text{PF}_6]$  (**247**, 4.3 mg, 10 mol%) in a flame dried Schlenk tube under argon. The mixture was stirred for 5 min at room temperature before a solution of enyne **246** (29.3 mg, 0.08 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL, 0.1 M) was added.  $\text{H}_2$  was bubbled through the mixture for 2 min before the flask was immersed into a pre-heated oil bath at 70 °C keeping a static  $\text{H}_2$  atmosphere (ambient pressure,  $\text{H}_2$  filled balloon). After stirring for 3 h at 70 °C, the mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  40:1 – 20:1 – 10:1) to yield the title product as pale grey oil (16.9 mg, 65%).

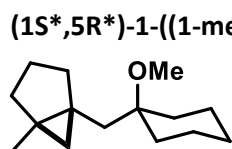
**Representative Procedure C. Preparation of Cyclopropane 182.**  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  (2.6 mg, 2 mol%) was added to a stirred solution of enyne **360** (31.6 mg, 0.12 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL, 0.1 M) in a flame dried Schlenk tube under argon.  $\text{H}_2$  was bubbled through the mixture for 2 min and stirring was continued for 18h under  $\text{H}_2$  atmosphere (ambient pressure,  $\text{H}_2$  filled balloon). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  100:1) to yield the title product as colorless oil (29.1 mg, 91%).

**Representative Procedure D. Preparation of Cyclopropane 187.**  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  (1.0 mg, 2 mol%) was added to a stirred solution of enyne **365** (20.0 mg, 0.05 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 mL, 0.5 M) in a flame dried thick-walled Schlenk tube under argon.  $\text{H}_2$  was bubbled through the mixture for 2 min before the tube was sealed and immersed into a pre-heated oil bath at 90 °C keeping a static  $\text{H}_2$  atmosphere. The mixture was stirred for 18 h at 90 °C before it was cooled to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  97:3) to yield the title product as colorless solid (15.6 mg, 78%).

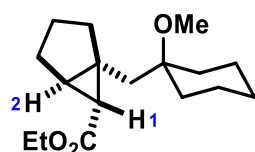
## Cyclopropanation

**(1S\*,5R\*)-1-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)bicyclo[3.1.0]hexane (64).**

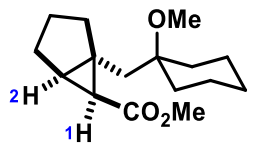
According to the Representative Procedure A from enyne **63** (31.2 mg, 0.15 mmol); colorless oil (29.3 mg, 93%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.15 (s, 3H), 1.92 – 1.72 (m, 4H), 1.71 – 1.47 (m, 7H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 1.36 – 1.24 (m, 3H), 1.24 – 1.06 (m, 2H), 0.86 (dt,  $J = 8.1, 4.1$  Hz, 1H), 0.40 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 0.31 (dd,  $J = 8.0, 5.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  77.4, 48.2, 42.6, 35.1, 34.5, 32.5, 27.1, 26.1, 25.0, 23.9, 22.1, 22.1, 13.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2853, 1456, 1288, 1080 1026, 806  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd: 209.1810; found: 209.1901.

**(1S\*,5R\*)-1-((1-methoxycyclohexyl)methyl)-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane [3.1.0]hexane (70).**

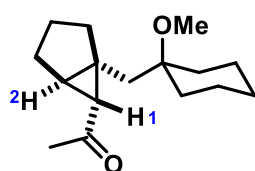
According to the Representative Procedure A from enyne **69** (35.0 mg, 0.16 mmol); colorless oil (32.2 mg, 91%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.15 (s, 3H), 1.97 (dd,  $J = 12.4, 7.8$  Hz, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 4H), 1.53 – 1.38 (m, 5H), 1.40 – 1.22 (m, 3H), 1.13 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.53 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 0.04 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  76.7, 48.2, 38.8, 35.1, 34.5, 34.5, 34.2, 27.8, 26.6, 26.2, 22.1, 22.1, 20.8, 19.2, 18.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2928, 2851, 1445, 1081  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd: 223.2056, found: 223.2055.

**Ethyl (1S\*,5R\*,6R\*)-1-((1-methoxycyclohexyl)methyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate (80).**

According to General Procedure A from enyne **79** (34.0 mg, 0.12 mmol); colorless oil (22.8 mg, 67%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.00 (ddd,  $J = 13.4, 8.4, 1.1$  Hz, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 5H), 1.65 – 1.33 (m, 7H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.22 – 1.05 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 76.3, 60.3, 48.1, 36.9, 34.9, 33.8, 33.7, 33.5, 33.1, 27.2, 26.3, 26.0, 21.9, 21.8, 21.1, 14.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2859, 1718, 1176, 1154, 1079  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd 281.2111, found 281.2110.

**Methyl (1S\*,5R\*,6S\*)-1-((1-methoxycyclohexyl)methyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate (82).**

According to General Procedure A from enyne **81** (32.1 mg, 0.12 mmol); colorless oil (29.6 mg, 92%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.10 (ddd,  $J = 13.1, 8.8, 1.9$  Hz, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 5H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.63 – 1.29 (m, 10H), 1.27 – 1.12 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1, 76.4, 51.7, 48.1, 43.3, 34.7, 34.3, 33.7, 31.5, 31.3, 30.3, 26.0, 25.7, 24.6, 22.0, 22.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2859, 1728, 1436, 1152, 1078  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 289.1774, found 289.1779.

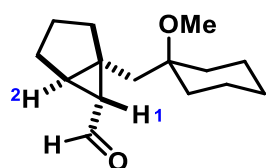
**1-((1S\*,5R\*,6R\*)-1-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)ethan-1-one (84).**

According to General Procedure A from enyne **83** (27.3 mg, 0.11 mmol); colorless oil (22.7 mg, 82%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (ddd,  $J = 13.5, 8.5, 1.1$  Hz, 1H), 1.99 – 1.34 (m, 15H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 1.05 (ddd,  $J = 13.3, 11.7, 4.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.6, 76.2, 48.1, 41.2, 36.1, 35.0, 33.8, 33.3, 32.9, 32.3, 27.4, 25.9, 21.8, 21.1. IR



(film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2858, 1688, 1361, 1185, 1077  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$  [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 273.1825, found 273.1821.

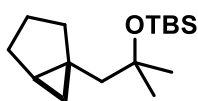
**(1S\*,5R\*,6R\*)-1-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carbaldehyde (86).**



<sup>3</sup>J(H(1)-H(2)): 3.7 Hz

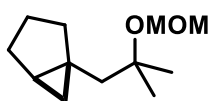
According to General Procedure A from enyne **85** (20.1 mg, 0.09 mmol); colorless oil (12.5 mg, 62%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.49 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.06 (dd,  $J$  = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 1.99 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 1.97 – 1.70 (m, 8H), 1.69 – 1.37 (m, 6H), 1.27 – 1.06 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.5, 76.1, 48.1, 40.3, 36., 35.11, 35.0, 35.0, 34.0, 33.6, 27.2, 25.9, 21.9, 21.8, 21.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2858, 1695, 1075  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$  [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 259.1668, found 259.1669.

**((1-((1S\*,5R\*)-Bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-2-methylpropan-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (182).**



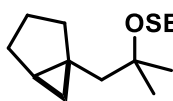
According to the Representative Procedure C from enyne **360** (31.6 mg, 0.12 mmol); colorless oil (29.1 mg, 91%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.92 (dd,  $J$  = 14.1, 1.4 Hz, 1H), 1.81 (dd,  $J$  = 12.0, 7.8 Hz, 1H), 1.74 – 1.51 (m, 4H), 1.29 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 0.87 – 0.86 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.44 – 0.31 (m, 2H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  75.6, 52.2, 33.1, 30.9, 30.3, 27.0, 26.1, 26.0, 24.0, 22.3, 18.2, 13.6, -1.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2929, 2857, 1462, 1251, 1144, 1031, 832, 769, 689  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (CI) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{OSi}$  [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 269.2295, found: 269.2295.

**(1S\*,5R\*)-1-(2-(Methoxymethoxy)-2-methylpropyl)bicyclo[3.1.0]hexane (183).**



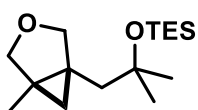
Representative Procedure C from enyne **361** (34.3 mg, 0.17 mmol); colorless oil (27.4 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.71 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.00 (dd,  $J$  = 14.4, 1.5 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.48 (m, 5H), 1.35 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 – 1.08 (m, 1H), 0.87 (dt,  $J$  = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 0.45 – 0.40 (m, 1H), 0.39 – 0.32 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  91.1, 78.1, 55.2, 48.6, 33.0, 27.3, 27.0, 26.9, 25.6, 24.1, 22.3, 13.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2928, 1715, 1449, 1259, 1087, 1030, 919, 806  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$  [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 221.1511, found: 221.1514.

**(2-(((1-((1S\*,5R\*)-Bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-2-methylpropan-2-**



**yl)oxy)methoxy)ethyl)trimethylsilane (184).** According to the Representative Procedure C from enyne **362** (27.6 mg, 0.10 mmol); colorless oil (28.0 mg, quant.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.77 – 4.71 (m, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 1.97 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 4H), 1.34 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 0.97 – 0.82 (m, 3H), 0.43 – 0.38 (m, 1H), 0.34 (dd,  $J$  = 7.9, 4.8 Hz, 1H), -0.00 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  89.3, 77.9, 64.9, 48.6, 33.0, 27.3, 27.0, 25.7, 24.1, 22.3, 18.4, 13.6, -1.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 1259, 1091, 1023, 858, 833, 797, 692  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$  [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 307.2064, found: 307.2066.

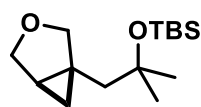
**triethyl((2-methyl-1-((1R\*,5R\*)-5-methyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)propan-2-yl)oxy)silane**



**(185).** According to the Representative Procedure E from enyne **363** (21.0 mg, 0.07 mmol); colorless oil (18.8 mg, 89%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.96 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 3.58 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 1.91 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.16 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H), 0.70 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 0.58 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 6H), 0.33 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  75.1,

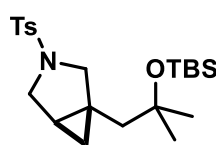
74.6, 74.1, 45.2, 31.5, 29.3, 28.4, 25.8, 19.7, 13.6, 7.3, 6.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2956, 2876, 1458, 1225, 1173, 1097, 1035, 925, 719  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 307.2064, found: 307.2064.

**((1-((1R\*,5R\*)-3-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-2-methylpropan-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane**

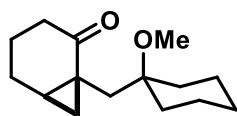


**(186)**. According to the Representative Procedure D from enyne **364** (22.3 mg, 0.08 mmol), colorless oil (12.7 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.90 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 3.62 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 2.13 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 1.32 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 1.13 (td,  $J$  = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.63 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  75.0, 74.1, 69.0, 48.8, 31.2, 29.2, 26.1, 25.9, 22.9, 18.2, 14.7, -1.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2956, 2856, 1780, 1364, 1252, 1131, 1024, 830, 770, 690  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 271.2088, found: 271.2087.

**(1R\*,5R\*)-1-(2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-3-tosyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane**



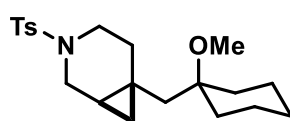
**(187)**. According to the Representative Procedure D from enyne **365** (20.0 mg, 0.05 mmol); colorless solid (15.6 mg, 78%). Single crystals suitable for X-ray analysis were grown by slowly cooling a saturated solution of product in Et<sub>2</sub>O to -20 °C. m.p.: 104-105 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 3.64 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 3.47 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J$  = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 2.91 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.96 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 – 0.97 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.74 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 0.59 (dd,  $J$  = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.3, 133.6, 129.6, 127.8, 74.9, 54.3, 49.6, 49.2, 31.4, 28.8, 26.2, 25.0, 21.7, 21.2, 18.2, 15.2, -1.7, -1.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2928, 2855, 1462, 1347, 1163, 1132, 1027, 832, 771, 664, 567, 548  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 446.2156, found: 446.2155.



**(1S\*,6S\*)-1-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-one (188)**.

A detailed procedure for the preparation of this compound, a compilation of analytical and spectroscopic data as well as copies of the spectra are contained in the Supporting Information of a previous publication.<sup>93</sup>

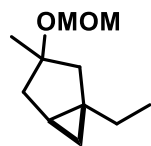
**(1R\*,6R\*)-6-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (189)**.



According to the Representative Procedure A from enyne **245** (35.0 mg, 0.09 mmol); colorless oil (27.2 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 3.31 (dt,  $J$  = 11.4, 1.4 Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J$  = 11.6, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.71 (ddd,  $J$  = 12.0, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (dt,  $J$  = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 1.92 (ddd,  $J$  = 13.8, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.60 – 1.33 (m, 6H), 1.28 – 1.08 (m, 4H), 0.82 (dtd,  $J$  = 8.8, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 0.51 (dd,  $J$  = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 0.42 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.4, 133.9, 129.7, 127.7, 76.7, 47.9, 45.0, 44.9, 42.9, 35.1, 34.9, 28.0, 26.0, 21.9, 21.8, 21.7, 17.8, 17.2, 15.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2929, 2854, 1455, 1339, 1160, 1075  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 400.1917, found: 400.1917.

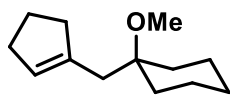
<sup>93</sup> A. Guthertz, M. Leutzsch, L. M. Wolf, P. Gupta, S. M. Rummelt, R. Goddard, C. Fares, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3156-3169.

**(1R\*,5S\*)-1-ethyl-3-(methoxymethoxy)-3-methylbicyclo[3.1.0]hexane (451).** According to the Representative Procedure D (using additional [Cp\**Ru*Cl]<sub>4</sub> (2 mol%) added after 12 h and stirring was continued for another 12 h) from enyne **366** (24.0 mg, 0.14 mmol); colorless oil (19.5 mg, 80%, mixture of diastereomers 1.3 : 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.37 (s, 1.35H), 3.34 (s, 1.65H), 2.32 (dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 0.55H), 2.12 – 1.82 (m, 2H), 1.71 – 1.48 (m, 2.75H), 1.31 (s, 1.65H), 1.29 – 1.24 (m, 0.7H), 1.22 (s, 1.35H), 1.17 – 1.09 (m, 0.45H); 1.04 – 0.94 (m, 55H), 0.94 – 0.85 (m, 3H), 0.84 – 0.78 (m, 0.55H), 0.59 – 0.52 (m, 0.45H), 0.41 – 0.34 (m, 0.55H), 0.23 – 0.16 (m, 0.45H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 92.0, 91.7, 89.4, 86.5, 55.5, 55.3, 46.9, 45.3, 43.6, 42.0, 31.5, 30.2, 29.8, 29.4, 27.6, 27.0, 23.8, 22.9, 22.0, 17.5, 12.0, 11.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2959, 2626, 2727, 1461, 1259, 1074, 1019, 796 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 207.1356, found: 207.1357.

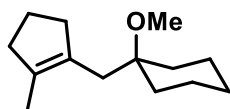


## Metathesis

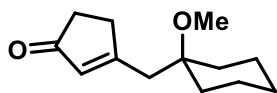
**1-(Cyclopent-1-en-1-ylmethyl)-1-methoxycyclohexane (72).** According to the Representative Procedure A from enyne **71** (24.8 mg, 0.11 mmol), colorless oil (20.4 mg, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.43 – 5.36 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.59 – 1.37 (m, 5H), 1.32 – 1.16 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.7, 127.6, 75.6, 48.3, 37.5, 36.9, 34.5, 32.6, 26.0, 23.9, 22.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3038, 2929, 2848, 1455, 1444, 1081 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 195.1734, found: 195.1741.



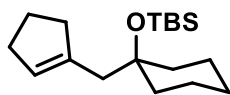
**1-methoxy-1-((2-methylcyclopent-1-en-1-yl)methyl)cyclohexane (78).** According to Representative Procedure B from enyne **77** (24.9 mg, 0.10 mmol); colorless oil (1.6 mg, 8% after HPLC). Inspection of the crude reaction mixture revealed approximately 30% yield of the above product (from ratio of metathesis and *trans*-hydrogenation products). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.19 (s, 3H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 4H), 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.38 (m, 5H), 1.27 – 1.17 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.3, 131.9, 76.6, 48.4, 38.5, 38.0, 35.6, 34.5, 26.0, 22.1, 22.0, 14.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2850, 1444, 1081 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 231.1719, found 231.1720.



**3-((1-Mmethoxycyclohexyl)methyl)cyclopent-2-en-1-one (95).** According to General Procedure A from enyne **94** (27.5 mg, 0.11 mmol); colorless oil (11.8 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.01 (tt, *J* = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.71 – 2.65 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.40 – 2.36 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 3H), 1.49 – 1.39 (m, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210.3, 179.1, 132.9, 75.7, 48.5, 39.5, 35.6, 34.7, 33.3, 25.7, 22.0. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  2930, 2856, 1702, 1674, 1610, 1072 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 231.1355, found 231.1357.

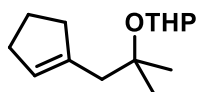


***tert*-Butyl((1-(cyclopent-1-en-1-ylmethyl)cyclohexyl)oxy)dimethylsilane (136).** According to the Representative Procedure A from enyne **135** (31.4 mg, 0.09 mmol), colorless oil (19.0 mg, 69%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.53 – 1.24 (m, 8H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.4, 127.9, 75.9, 43.8, 38.2, 37.4, 32.6, 26.3, 25.9, 24.2, 23.0, 18.6, -1.4.



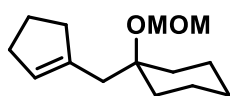
IR (film)  $\tilde{\nu}$  2927, 2853, 1471, 1251, 1056, 769  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>Si</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 317.2271, found: 317.2271.

**2-((1-(Cyclopent-1-en-1-yl)-2-methylpropan-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (190).** According to



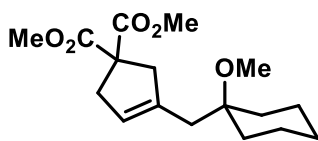
General Procedure A from enyne **367** (29.0 mg, 0.11 mmol); colorless oil (21.0 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.41 (m, 1H), 4.80 – 4.75 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 6H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.6, 127.9, 94.1, 76.7, 63.3, 44.0, 37.0, 32.6, 32.6, 27.5, 26.1, 25.7, 24.2, 20.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2939, 2847, 1382, 1129, 1023, 991  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APCI) for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 225.1849, found: 225.1848.

**1-(Cyclopent-1-en-1-ylmethyl)-1-(methoxymethoxy)cyclohexane (191).** According to the



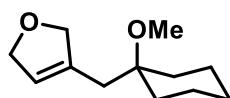
Representative Procedure A from enyne **368** (26.6 mg, 0.10 mmol), colorless oil (18.0 mg, 80%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.43 – 5.38 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.34 – 2.26 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.20 (m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.5, 128.1, 90.8, 77.8, 55.9, 39.5, 37.1, 35.5, 32.6, 25.9, 24.0, 22.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2927, 2849, 1448, 1140, 1028  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 247.1668, found: 247.1671.

**Dimethyl 3-((1-methoxycyclohexyl)methyl)cyclopent-3-ene-1,1-dicarboxylate (192).** According to



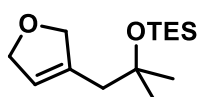
the Representative Procedure A from enyne **369** (24.6 mg, 0.07 mmol); colorless oil (16.8 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.27 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.03 – 2.96 (m, 4H), 2.22 (q,  $J$  = 1.2 Hz, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 3H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.9, 138.1, 124.2, 75.5, 59.6, 52.9, 48.3, 44.4, 40.6, 36.9, 3.3, 25.9, 22.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2855, 1734, 1434, 1250  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 333.1672, found: 333.1673.

**3-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)-2,5-dihydrofuran (193).** According to the Representative Procedure



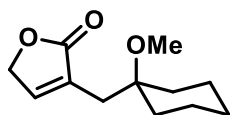
A from enyne **370** (25.9 mg, 0.11 mmol); pale yellow oil (16.9 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.60 – 5.52 (m, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 2H), 4.61 – 4.55 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.31 – 2.28 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.48 (m, 3H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 1.34 – 1.21 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136.4, 122.6, 77.9, 75.7, 75.2, 48.3, 34.3, 34.1, 25.9, 22.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2855, 1750, 1145, 1073  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 219.1357, found: 219.1355.

**((1-(2,5-Dihydrofuran-3-yl)-2-methylpropan-2-yl)oxy)triethylsilane (194).** According to the



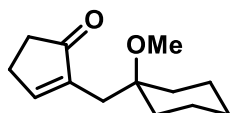
Representative Procedure A from enyne **371** (27.0 mg, 0.09 mmol), colorless oil (22.2 mg, 95%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.54 – 5.50 (m, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 4H), 2.29 (s, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.94 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H), 0.63 – 0.54 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.0, 122.6, 78.1, 75.5, 73.3, 43.7, 30.1, 7.2, 6.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3412, 2973, 1735, 1370, 1234, 1072, 1010, 901, 736  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 279.1751; found: 279.1753.

**3-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)furan-2(5H)-one (195).** According to the Representative Procedure



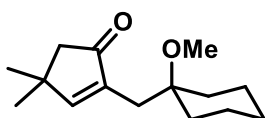
A from enyne **372** (27.1 mg, 0.11 mmol); light yellow oil (11.9 mg, 52%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (p,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.80 (q,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.46 (q,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 5H), 1.36 – 1.20 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.3, 147.4, 129.6, 75.3, 70.5, 48.6, 34.1, 30.8, 25.8, 21.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2856, 1730, 1455, 1346, 1071  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$  [M+H] $^+$ : calcd: 211.1329, found: 211.1329.

**2-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)cyclopent-2-en-1-one (196).** According to the Representative



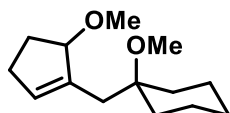
Procedure A from enyne **373** (25.4 mg, 0.10 mmol); yellow oil (14.5 mg, 68%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 – 7.43 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.40 – 2.36 (m, 2H), 2.34 (q,  $J = 1.3$  Hz, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.41 (m, 4H), 1.32 – 1.16 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.2, 160.8, 141.9, 75.4, 48.5, 34.2, 34.0, 30.1, 26.9, 25.9, 21.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2856, 1700, 1444, 1074  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$  [M+Na] $^+$ : calcd: 231.1355, found: 231.1357.

**2-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)-4,4-dimethylcyclopent-2-en-1-one (197).** According to General



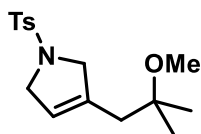
Procedure A from enyne **374** (23.1 mg, 0.08 mmol); colorless oil (14.1 mg, 71%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.28 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.57 – 1.39 (m, 5H), 1.27 – 1.15 (m, 3H), 1.20 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.9, 170.2, 138.5, 75.3, 49.9, 48.4, 39.1, 34.1, 29.7, 28.5, 25.9, 21.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2861, 1703, 1073  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (CI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$  [M+Na] $^+$ : calcd 237.1849, found 237.1849.

**1-Methoxy-1-((5-methoxycyclopent-1-en-1-yl)methyl)cyclohexane (198).** According to the



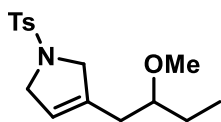
Representative Procedure A from enyne **375** (30.5 mg, 0.12 mmol); colorless oil (13.7 mg, 53%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.67 (m, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.59 – 1.37 (m, 3H), 1.34 – 1.18 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.0, 132.0, 87.9, 75.7, 55.6, 48.3, 35.0, 34.2, 33.5, 30.3, 28.9, 26.1, 22.1, 22.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2853, 1456, 1260, 1083  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$  [M+Na] $^+$ : calcd: 247.1668, found: 247.1668.

**3-(2-Methoxy-2-methylpropyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (199).** According to the

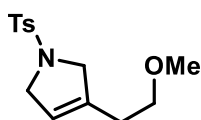


Representative Procedure A from enyne **376** (34.8 mg, 0.1 mmol), colorless solid (24.0 mg, 78%). Single crystals suitable for X-ray analysis were grown by vapor diffusion of pentane into a saturated solution of product in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at room temperature. mp.: 76-77 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 5.33 – 5.29 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 2H), 1.04 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 136.7, 134.5, 129.8, 127.6, 121.7, 74.5, 57.6, 54.9, 49.4, 40.2, 24.8, 21.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2962, 2860, 2829, 1336, 1155, 1055  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  [M+Na] $^+$ : calcd: 332.1291, found: 332.1288.

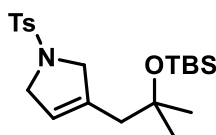
**3-(2-Methoxybutyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (200).** According to the Representative Procedure A from enyne **377** (41.8 mg, 0.12 mmol), pale brown oil (13.3 mg, 36%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.48 – 1.31 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.5, 137.0, 134.4, 129.8, 127.6, 120.3, 80.5, 57.1, 56.6, 55.1, 32.8, 25.8, 21.7, 9.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2967, 2930, 1598, 1341, 1160 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 332.1291, found: 332.1291.



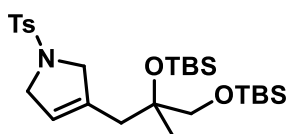
**3-(2-Methoxyethyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (201).** According to the Representative Procedure A from enyne **378** (34.8 mg, 0.11 mmol), colorless oil (3.5 mg, 11%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 5.34 (hept, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.5, 137.0, 134.5, 129.9, 127.6, 119.6, 70.5, 58.8, 56.8, 55.1, 29.3, 21.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2921, 2863, 1341, 1160, 1100 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: calcd: 282.1158, found: 282.1158.



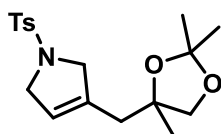
**3-(2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (202).** According to the Representative Procedure A from enyne **379** (44.8 mg, 0.10 mmol); colorless solid (31.0 mg, 76%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.4, 137.1, 134.6, 129.8, 127.6, 121.7, 73.5, 57.7, 54.8, 45.0, 30.0, 26.0, 21.7, 18.1, -1.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3039, 2928, 2856, 1337, 1161, 1102 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 432.1999, found: 432.2000.

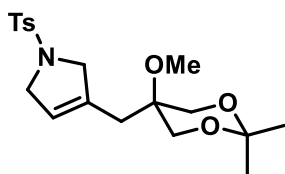


**3-(2,3-Bis((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (203).** According to the Representative Procedure A from enyne **380** (55.0 mg, 0.09 mmol), colorless oil (34.2 mg, 67%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 4H), 3.26 – 3.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.3, 136.6, 134.5, 129.8, 127.7, 121.8, 76.2, 69.8, 57.9, 54.8, 39.6, 26.1, 26.0, 25.4, 21.7, 18.4, 18.3, -1.7, -1.8, -5.4, -5.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2929, 2856, 1163, 1096 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 562.2813, found: 562.2814.

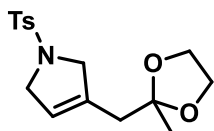


**1-Ttosyl-3-((2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole (204).** According to General Procedure A from enyne **381** (43.8 mg, 0.11 mmol); colorless oil (29.0 mg, 74%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 – 2.17 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.5, 136.1, 134.4, 129.8, 127.6, 122.4, 109.8, 80.2, 74.4, 57.6, 55.0, 39.6, 27.3, 27.2, 24.6, 21.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2983, 2868, 1341, 1160, 1100, 1055 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: calcd 352.1577, found 352.1581.

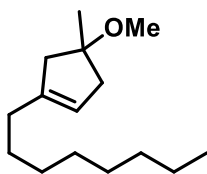


**3-((5-Methoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (205).**

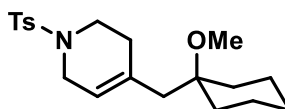
According to General Procedure A from enyne **382** (39.4 mg, 0.09 mmol); colorless oil (24.6 mg, 69%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 5.45 – 5.40 (m, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.65 (d,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 3.49 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6, 134.5, 134.3, 129.9, 127.6, 122.6, 98.8, 71.7, 65.2, 57.4, 54.9, 50.1, 30.8, 24.4, 23.0, 21.7. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  2990, 2941, 2249, 1340, 1160, 1092  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 404.1502, found 404.1504.

**3-((2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (206).**

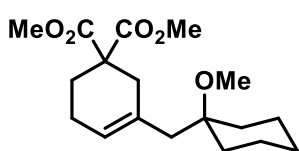
Representative Procedure A from enyne **383** (36.0 mg, 0.10 mmol); colorless oil (17.3 mg, 54%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.18 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 135.2, 134.4, 129.8, 127.6, 122.4, 109.0, 64.8, 57.3, 55.1, 38.9, 23.9, 21.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2983, 2875, 1341, 1161, 1046  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd: 346.1084, found: 346.1083.

**4-Methoxy-4-methyl-1-octylcyclopent-1-ene (207).**

According to the Representative Procedure A from enyne **384** (30.3 mg, 0.11 mmol), colorless oil (25.2 mg, 98%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.23 (hept,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.58 – 2.45 (m, 2H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.30 – 1.23 (m, 10H), 0.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.9, 121.0, 83.9, 50.7, 47.0, 44.5, 32.0, 31.5, 29.6, 29.6, 29.4, 27.7, 25.6, 22.8, 14.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2959, 2924, 2854, 1461, 1077  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd: 247.2032, found: 247.2032.

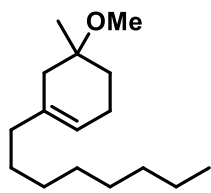
**4-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (208).**

Representative Procedure B from enyne **244** (33.7 mg, 0.08 mmol), colorless oil (17.9 mg, 59%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.14 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.68 – 1.31 (m, 6H), 1.31 – 1.11 (m, 3H), 0.96 – 0.81 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.5, 133.6, 133.5, 129.7, 127.9, 120.0, 75.7, 48.2, 45.0, 43.2, 42.7, 34.4, 29.9, 25.9, 22.0, 21.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2929, 2854, 1458, 1341, 1161  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd: 386.1760, found: 386.1758.

**Dimethyl 3-((1-methoxycyclohexyl)methyl)cyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate (209).**

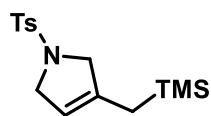
Representative Procedure B from enyne **246** (29.3 mg, 0.08 mmol), colorless oil (16.9 mg, 65%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.37 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.09 (s, 4H), 1.68 (dt,  $J = 13.4$ , 4.0 Hz, 2H), 1.60 – 1.36 (m, 5H), 1.29 – 1.14 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 131.9, 123.8, 75.8, 53.9, 52.7, 48.3, 44.0, 35.4, 34.3, 27.3, 26.0, 22.8, 22.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2852, 1733, 1435, 1253  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd: 347.1829, found: 347.1830.

**5-Methoxy-5-methyl-1-octylcyclohex-1-ene (210).** According to the Representative Procedure B from enyne **385** (31.0 mg, 0.11 mmol), colorless oil (22.7 mg, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40 – 5.32 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 4H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 1.16 (s, 3H), 0.91 – 0.85 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.9, 119.4, 73.5, 49.0, 39.9, 37.9, 32.1, 31.9, 29.7, 29.5, 29.5, 27.8, 23.5, 22.8, 22.7, 14.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2923, 2853, 1462, 1369, 1095 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI) for C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: calcd: 256.2635, found: 256.2632.

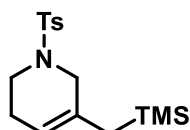


## Allylsilanes

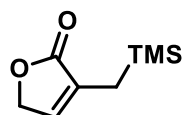
**1-Tosyl-3-((trimethylsilyl)methyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole (252).** According to General Procedure A from enyne **386** (36.1 mg, 0.10 mmol); colorless oil (26.3 mg, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.5, 136.9, 134.3, 129.8, 127.6, 115.9, 58.2, 55.5, 21.6, 19.1, -1.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2950, 2846, 1330, 1248, 1157, 1103 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SSi [M]<sup>+</sup>: calcd 309.1219, found 309.1218.



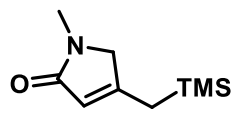
**1-Tosyl-5-((trimethylsilyl)methyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (253).** According to General Procedure B (with 20 mol% [Cp(Me<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et)Ru(NCMe)<sub>3</sub>][PF<sub>6</sub>]) and 25 mol% TBACl (0.04 M), for 16 h) from enyne **387** (37.4 mg, 0.10 mmol); colorless oil (19.6 mg, 59%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 3.38 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.36 (s, 2H), -0.03 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.5, 133.6, 131.8, 129.7, 127.8, 116.9, 48.9, 42.8, 25.4, 24.9, 21.7, -1.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2845, 1341, 1247, 1162 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>SSi [M]<sup>+</sup>: calcd 323.1370, found 323.1366.



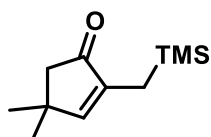
**3-((Trimethylsilyl)methyl)furan-2(5H)-one (254).** According to General Procedure A from enyne **259** (27.8 mg, 0.13 mmol); light brown oil (12.7 mg, 56%). On larger scale a slightly modified protocol was followed (see preparation of **39**). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.88 (td, *J* = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 4.74 (q, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.78 (q, *J* = 1.5 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0, 140.5, 132.2, 70.1, 15.6, -1.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 1745, 1249, 1159, 1064, 1037 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: calcd 171.0836, found 171.0836.



**1-Methyl-4-((trimethylsilyl)methyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (255).** According to General Procedure A from enyne **388** (24.8 mg, 0.11 mmol); light yellow oil (14.5 mg, 71%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.67 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 0.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 157.9, 119.9, 58.1, 29.0, 21.6, -1.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2845, 1341, 1247, 1162 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NOSi [M]<sup>+</sup>: calcd 183.1074, found 183.1071.

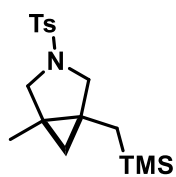


**4,4-Dimethyl-2-((trimethylsilyl)methyl)cyclopent-2-en-1-one (256).** According to General Procedure A from enyne **389** (25.0 mg, 0.11 mmol); colorless oil (13.0 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.59 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H), -0.02 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.6, 164.4, 140.8, 50.1, 38.6, 28.8, 14.0, -1.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 1703, 1247, 1160, 1039 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si [M]<sup>+</sup>: calcd 196.1278, found 196.1277.



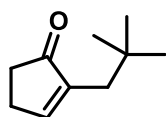


**(1R\*,5R\*)-1-Methyl-3-tosyl-5-((trimethylsilyl)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (257).** According to



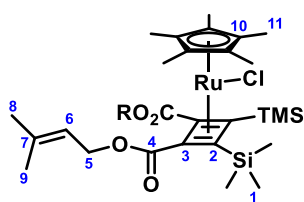
General Procedure A from known enyne **401** (18.0 mg, 0.54 mmol); colorless oil (13.0 mg, 72%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.54 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.49 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.70 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 0.67 (dd,  $J = 14.8, 1.0$  Hz, 1H), 0.38 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 0.09 (dt,  $J = 5.0, 1.0$  Hz, 1H), 0.00 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.5, 133.7, 129.7, 127.7, 55.3, 55.2, 28.1, 25.9, 21.7, 20.1, 17.3, 14.8, -0.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2854, 1339, 1246, 1159  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : calcd 338.1605, found 338.1604.

**2-Neopentylcyclopent-2-en-1-one (258).** According to General Procedure A from enyne **390** (25.3 mg,



0.13 mmol); light yellow oil (12.8 mg, 64%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (tt,  $J = 2.8, 0.9$  Hz, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.40 – 2.36 (m, 2H), 2.10 (q,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 0.87 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.2, 160.1, 144.2, 37.7, 34.3, 31.5, 29.4, 26.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2952, 2856, 1698, 1365  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : calcd 153.1274, found 153.1273.

**Ruthenium Cyclobutadiene Complex 260.** To a flame dried two-necked round-bottom flask was



charged with  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  (103 mg, 95  $\mu\text{mol}$ ). The flask was evacuated and refilled with  $\text{H}_2$  (by means of attaching a balloon filled with hydrogen *via* needle and septum). A solution of enyne **259** (1.00 g, 4.75 mmol) in 1,2-dichloroethane (50 mL) was introduced before the flask was immersed into a pre-heated oil bath at 70  $^\circ\text{C}$  keeping a static  $\text{H}_2$  atmosphere (ambient pressure,  $\text{H}_2$  filled balloon). After stirring for 3 h at 70  $^\circ\text{C}$ , the mixture was

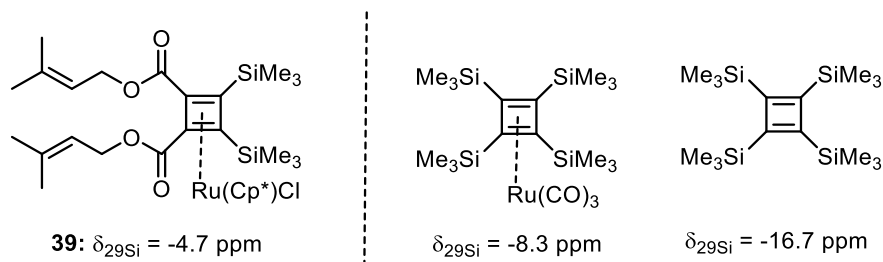
allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  10:0 – 4:1) to yield butenolide **56** (480 mg, 59%) as an off-white solid. Single crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slowly cooling a concentrated solution in  $\text{Et}_2\text{O}$  to -80  $^\circ\text{C}$  over the course of 24 h.

A second fraction (less polar than the butenolide) contained the title complex which was obtained as a brown solid (95.5 mg, 48% with regard to  $[\text{Ru}]$ ). Single crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation of a concentrated solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40 (tdq,  $J = 7.4, 2.9, 1.4$  Hz, 2H), 4.65 (dt,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, 4H), 1.76 (m, 6H), 1.71 (m, 6H), 1.61 (s, 15H), 0.11 (s, 18H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2, 139.5, 118.3, 101.9, 86.0, 81.3, 61.8, 25.9, 18.2, 9.3, 2.2.  $^{29}\text{Si NMR}$  (119 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2899, 1701, 1471, 1377, 1170, 1084  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) for  $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{ClO}_4\text{RuSi}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 715.1950, found 715.1958.

**Table 4:** NMR analysis of Cyclobutadiene Complex **260** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

Atom [#]	$\delta$ [ppm]	J [Hz]	COSY	HMBC
C	H			
1	2.2			
1		0.11		2
2	86.0			1
3	81.3			
4	165.2			5
5	61.8			
5		4.65	7.4	5
5				4, 6, 7
6	118.3			5, 8, 9
6		5.40	7.4, 1.4	6
6				8, 9

<b>7</b>	139.5			5, 8, 9
<b>8</b>	25.9			6, 9
<b>8</b>		1.76	1.4	6, 7, 9
<b>9</b>	18.2			6, 8
<b>9</b>		1.71	1.4	6, 7, 8
<b>10</b>	101.9			11
<b>11</b>	9.3			
<b>11</b>		1.61		10

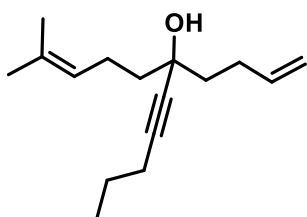


**Figure 25:** Comparison of the  $^{29}\text{Si}$  NMR shift of the new complex **260** which features notably short  $[\text{Ru}-\text{Cl}] \cdots \text{Si}$  contacts in the solid state.<sup>94</sup>

<sup>94</sup> a) K. Takashi, V. Y. Lee, A. Sekiguchi, *Organometallics* **2009**, *28*, 1248-1251; b) G. Maier, J. Neudert, D. Pappusch, A. Sekiguchi, M. Tanaka, T. Matsuo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13819-13826.

## 6.1.8 Side Reactions

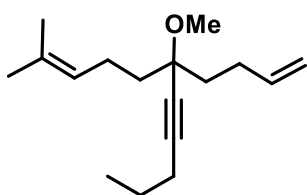
**6-(but-3-en-1-yl)-2-methylundec-2-en-7-yn-6-ol (452).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.58 mL, 2.53 mmol)



was slowly added to a solution of 1-pentyne (0.27 mL, 2.74 mmol) in THF (17 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 10 min at 0 °C before 9-methyldeca-1,8-dien-5-one<sup>95</sup> (350 mg, 2.1 mmol) was introduced. After stirring at room temperature for 20 min, sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL) and *tert*-butyl methyl ether (20 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x

20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>, the solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to yield the title compound as a colorless oil (276 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.88 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.06 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 4H), 2.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.89 (br, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 10H), 1.53 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.9, 132.4, 124.3, 114.7, 85.5, 82.8, 71.6, 42.4, 41.7, 29.1, 25.9, 23.5, 22.4, 20.8, 17.8, 13.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3413 (br), 2964, 2931, 2234, 1450, 1377, 1071 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 257.1876, found 257.1876.

**(S)-6-(but-3-en-1-yl)-6-methoxy-2-methylundec-2-en-7-yne (212).** A solution of alcohol **452** (260 mg,

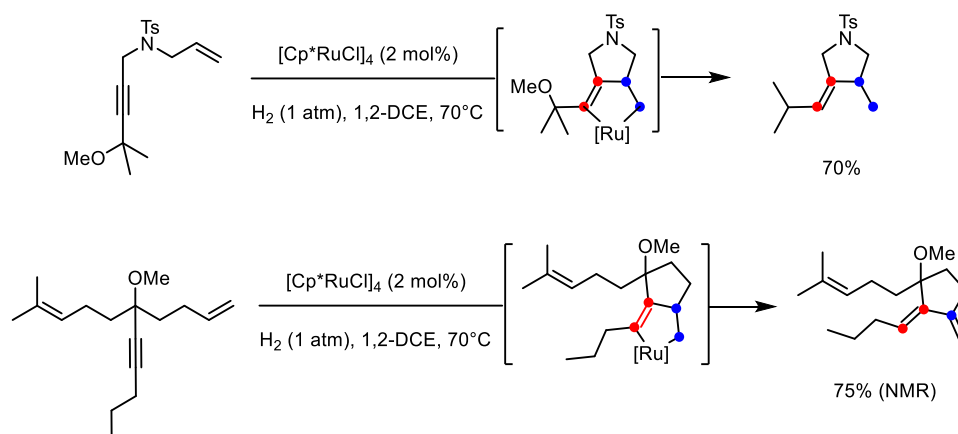


1.11 mmol) in THF (1 mL) was added to a stirred suspension of NaH (66 mg, 2.77 mmol) in THF (6 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at room temperature before MeI (0.35 mL, 5.55 mmol) was added. Stirring was continued for 1 h at room temperature before sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL), water (2 mL) and *tert*-butyl methyl ether (20 mL) were

introduced. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1) to give the product as a colorless oil (239 mg, 87%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.12 (tdq, *J* = 7.1, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 5.03 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.94 (ddt, *J* = 10.1, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (dd, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 2H), 1.68 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.9, 131.8, 124.2, 114.4, 87.0, 80.5, 76.4, 51.2, 38.3, 37.6, 28.6, 25.8, 22.9, 22.4, 20.8, 17.8, 13.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2964, 2934, 1451, 1081 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 271.2032, found 271.2032.

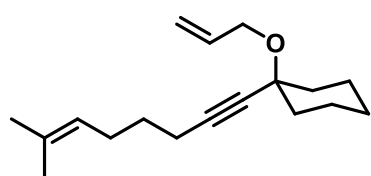
Enyne **212** was subjected to Representative Procedure A in which case only 75%<sub>NMR</sub> of enyne cycloisomerization product **213** was obtained (Scheme 62).

<sup>95</sup> A. P. Ramirez, A. M. Thomas, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2009**, 11, 507 - 510



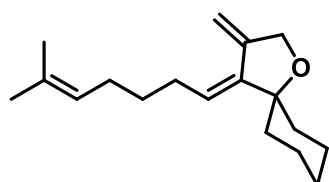
**Scheme 62:** Competing enyne cycloisomerization with (top) or without (bottom) subsequent hydrogenative cleavage of the transient metallacycle formed by oxidative cyclization; bottom: the competition experiment shows that the terminal alkene reacts preferentially, as expected.

**1-(Allyloxy)-1-(7-methyloct-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (214).**



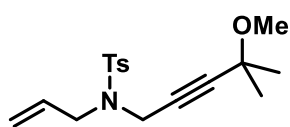
A solution of 1-(7-methyloct-6-en-1-yn-1-yl)cyclohexan-1-ol (110 mg, 0.50 mmol) in THF (1 mL) was added to a stirred suspension of NaH (14 mg, 0.60 mmol) in THF (3 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 60 min at room temperature before allylbromide (0.17 mL, 2.00 mmol) was added. Stirring was continued for 2 h at  $50^\circ\text{C}$  before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL), water (1 mL) and *tert*-butyl methyl ether (5 mL) were introduced. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  1:0 – 80:1 – 50:1) to give the product as a colorless oil (93 mg, 72%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.96 (ddt,  $J = 17.2, 10.4, 5.6$  Hz, 1H), 5.29 (dq,  $J = 17.2, 1.8$  Hz, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 2H), 4.11 (dt,  $J = 5.6, 1.5$  Hz, 2H), 2.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.09 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.69 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 7H), 1.32 – 1.22 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.1, 132.4, 123.8, 116.1, 86.6, 81.5, 74.2, 64.5, 37.8, 29.3, 27.3, 25.9, 25.7, 23.2, 18.4, 17.8. IR (neat)  $\tilde{\nu}$  2933, 2857, 1448, 1293, 1079, 1067  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 283.2032, found 283.2034.

**(E)-3-Methylene-4-(6-methylhept-5-en-1-ylidene)-1-oxaspiro[4.5]decane (215).**



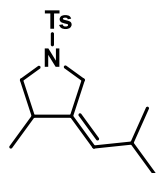
According to Representative Procedure A from Enyne **214** (25.0 mg, 0.1 mmol); colorless oil (13.0 mg, 52%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.83 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.17 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.71 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.36 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 2.21 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.03 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 9H), 1.70 (dd,  $J = 2.4, 1.1$  Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.45 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.2, 142.7, 132.2, 124.4, 121.0, 99.1, 84.4, 69.1, 34.3, 30.4, 27.8, 27.6, 25.9, 25.6, 22.5 17.92. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2928, 2855, 1446, 1057, 869  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : calcd 260.2135, found 260.2132.

**N-Allyl-N-(4-methoxy-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (216).** NaH (62 mg, 2.60 mmol) was added to a solution of alcohol **426** (320 mg, 1.04 mmol) in THF (4.5 mL) at room temperature. The suspension was stirred for 10 min before MeI (0.33 mL, 5.20 mmol) was slowly added. Stirring was continued for 1 h before water (2 mL) and *tert*-butyl methyl ether (20 mL) were added.

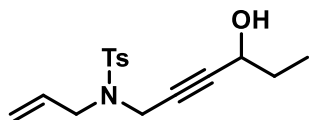


The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 20 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless oil (269 mg, 80%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 5.75 (ddt, *J* = 17.2, 10.0, 6.5 Hz, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.83 (dt, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.6, 136.4, 132.2, 129.7, 127.8, 120.0, 87.7, 76.8, 70.3, 51.6, 49.2, 36.1, 28.2, 21.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2984, 2934, 1350, 1163, 1075 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 344.1291, found 344.1293.

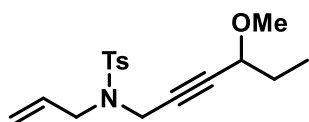
**(Z)-3-Methyl-4-(2-methylpropylidene)-1-tosylpyrrolidine (217).** According to the Representative Procedure A from enyne **216** (28.9 mg, 0.09 mmol); colorless solid (20.2 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 4.98 (dq, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 13.9, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 14.0, 2.5, 1.8 Hz, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 2.66 – 2.61 (m, 1H), 2.60 (q, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.6, 137.4, 133.1, 129.8, 129.3, 127.9, 55.0, 49.5, 37.2, 29.1, 22.8, 22.8, 21.7, 16.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2958, 2928, 2868, 1462, 1344, 1160 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 294.1522, found 294.1521.



**N-Allyl-N-(4-hydroxyhex-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (453).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.65 mL, 2.63 mmol) was added slowly to a solution of alkyne **392** (505 mg, 2.03 mmol) in THF (21 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at 0 °C before propionaldehyde (0.22 mL, 3.04 mmol) was introduced. The mixture was warmed to room temperature and stirring continued for 10 min. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) and EtOAc (50 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 2:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (391 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 5.75 (ddt, *J* = 17.2, 10.0, 6.4 Hz, 1H), 5.33 – 5.21 (m, 2H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.83 (dq, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.55 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (br, 1H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.7, 136.4, 132.1, 129.6, 128.0, 120.0, 86.7, 77.7, 63.5, 49.3, 36.2, 30.6, 21.7, 9.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3511 (br), 2969, 2934, 1446, 1346, 1161 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 330.1134, found 330.1136.

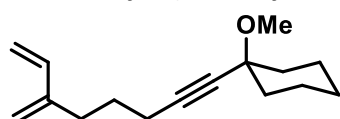


**N-Allyl-N-(4-methoxyhex-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (218).** NaH (76 mg, 3.17 mmol) was added to a solution of alcohol **453** (390 mg, 1.27 mmol) in THF (5.45 mL) at room temperature. The suspension was stirred for 10 min before MeI (0.40 mL, 6.34 mmol) was slowly added. Stirring was continued for 10 min before water (2 mL) and EtOAc (20 mL) were added. The



aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 8:1 – 6:1) to yield the title compound as a light yellow oil (345 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.5 Hz, 1H), 5.32 – 5.21 (m, 2H), 4.16 – 4.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.83 (dq, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 3.61 (tt, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.59 – 1.36 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.6, 136.3, 132.1, 129.7, 127.8, 120.0, 84.6, 78.5, 72.4, 56.4, 49.2, 36.2, 28.6, 21.6, 9.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2972, 2934, 1598, 1447, 1348, 1161, 1091 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 344.1291, found 344.1291.

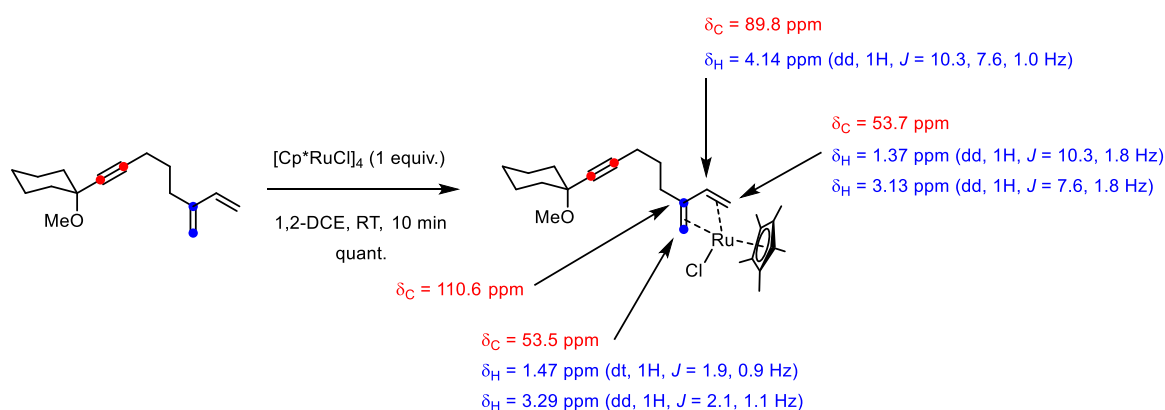
**1-Methoxy-1-(6-methyleneoct-7-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (220).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.36 mL,



2.18 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (273 mg, 1.98 mmol) in THF (6.9 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of 6-bromo-3-methylenehex-1-ene<sup>96</sup> (416 mg,

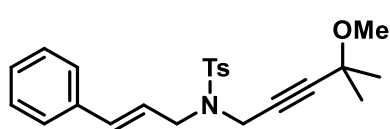
2.38 mmol) in THF (4.5 mL) and DMPU (1.2 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 3 d. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL), *tert*-butyl methyl ether (20 mL) and water (4 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 80:1 – 60:1) to give the product as a colorless oil (387 mg, 84%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.37 (ddd, *J* = 17.6, 10.8, 0.7 Hz, 1H), 5.25 (ddd, *J* = 17.6, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 5.07 (ddd, *J* = 10.8, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 5.04 – 5.00 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.45 (m, 9H), 1.34 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.8, 138.8, 116.3, 113.5, 86.1, 81.7, 74.2, 50.6, 37.2, 30.6, 27.6, 25.7, 23.1, 18.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3088, 2933, 2857, 2234, 1595, 1447, 1091 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: calcd 233.1900, found 233.1898.

Enyne **220** was subjected to Representative Procedure A in which case only ~10% conversion of the starting material to  $\pi$ -complex **221** was detected. A stoichiometric reaction (Scheme 63) lead to the quantitative formation of **221**.

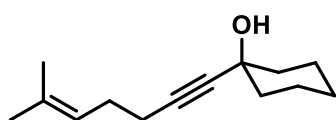


**Scheme 63:** Representative example for the competitive formation of a stable  $\pi$ -complex **221**

<sup>96</sup> P. A. A. Klusener, L. Tip, L. Brandsma, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2041 - 2064

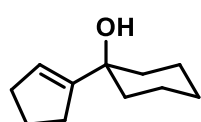
**N-Cinnamyl-N-(4-methoxy-4-methylpent-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (222).**

(200 mg, 8.34 mmol) was added to a solution of the corresponding tertiary alcohol<sup>97</sup> (640 mg, 1.67 mmol) in THF (7.1 mL) at room temperature. The suspension was stirred for 10 min before MeI (1.1 mL, 16.7 mmol) was slowly added. After stirring for another 1 h at room temperature, water (5 mL) and *tert*-butyl methyl ether (20 mL) were introduced, the layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless solid (618 mg, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 6.56 (dt, *J* = 15.7, 1.3 Hz, 1H), 6.11 (dt, *J* = 15.8, 6.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.23 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.7, 136.4, 136.2, 135.0, 129.8, 128.8, 128.2, 127.9, 126.7, 123.2, 87.8, 76.9, 70.4, 51.7, 48.8, 36.3, 28.2, 21.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3021, 2979, 2931, 1344, 1161 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 420.1604, found 420.1604.

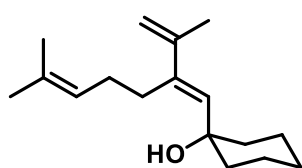
**1-(6-Methylhept-5-en-1-yn-1-yl)cyclohexan-1-ol (224).**

*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 3.2 mL, 5.1 mmol) was added to a solution of 1-ethynyl-1-cyclohexanol (315 mg, 2.5 mmol) in THF (6.9 mL) and DMPU (2.6 mL) at 0 °C in a heavy walled pressure schlenk flask. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C before 5-bromo-2-methyl-2-pentene (0.28 mL, 2.1 mmol) in THF (1.7 mL) was added. The flask was sealed and the mixture heated to 65 °C for 16 h with stirring. Water (2 mL) and MTBE (5 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 7:1 – 5:1). The product was obtained as a colorless oil (50 mg, 11%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.21 – 5.11 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 4H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 6H), 1.29 – 1.14 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.0, 123.1, 84.8, 84.0, 69.0, 40.4, 27.8, 25.9, 25.4, 23.6, 19.3, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3357 (br), 2930, 2856, 1446, 1057, 962 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>: calcd: 229.1563, found: 229.1564.

Enyne **224** (27.0 mg, 0.13 mmol) was subjected to Representative Procedure A to yield:

**1-(Cyclopent-1-en-1-yl)cyclohexan-1-ol (226).**

Colorless oil (8.4 mg, 39%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.60 (p, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.72 – 1.41 (m, 10H), 1.34 – 1.19 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.3, 123.7, 71.5, 36.8, 32.6, 31.2, 25.9, 23.7, 22.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3372 (br), 2929, 2848, 1447, 1258, 1035, 951 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O [M]<sup>+</sup>: calcd: 166.1352, found: 166.1352. *and*

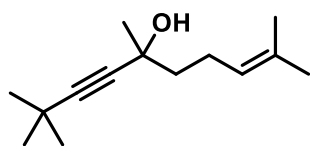
**(Z)-1-(6-Methyl-2-(prop-1-en-2-yl)hepta-1,5-dien-1-yl)cyclohexan-1-ol (227).**

Colorless oil (5.2 mg, 16%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.62 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.09 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.48 – 1.42 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.7, 142.6, 133.7, 132.3, 124.7, 112.5, 72.2, 39.9, 28.2, 27.9,

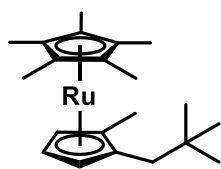
<sup>97</sup> M. Pawliczek, P. G. Jones, D. B. Werz, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 28, 6278 - 6288

25.9, 25.6, 22.7, 21.9, 17.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3455 (br), 2927, 2856, 1604, 1448, 1375, 1258, 1055  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 271.2032, found: 271.2032.

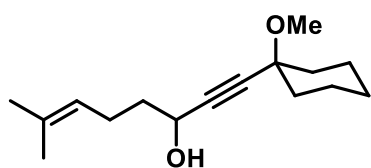
**2,2,5,9-Tetramethyldec-8-en-3-yn-5-ol (231).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.91 mL, 1.5 mmol) was slowly added to a solution of 3,3-dimethyl-1-butyne (120 mg, 1.5 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before 6-methyl-5-hepten-2-one (276 mg, 2.2 mmol) in THF (2 mL) was added. After being allowed to warm to room temperature the mixture was stirred for 10 min before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL) and EtOAc (50 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. Excess ketone was removed under high vacuum ( $10^{-3}$  mbar). The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1 – 20:1) to yield the title compound as a colorless oil (196 mg, 64%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.22 – 5.15 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 2H), 1.95 – 1.76 (br, 1H), 1.70 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.67 – 1.62 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.3, 124.3, 92.4, 82.3, 68.5, 43.9, 31.3, 30.4, 27.4, 25.9, 24.0, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3371 (br), 2968, 2928, 2866, 1453, 1362  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 231.1719, found: 231.1719.



**Ruthenocene 233.** According to Representative Procedure A (with 15.0 mg  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ , 0.014 mmol) from enyne **231** (23.0 mg, 0.11 mmol), flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 50:1), colorless oil (9.0 mg, 41%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.02 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 2.2, 1.3$  Hz, 1H), 1.93 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 1.83 (s, 15H), 1.76 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.86 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  86.4, 84.7, 84.2, 74.9, 74.5, 70.9, 41.4, 32.8, 29.7, 12.7, 11.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3079, 2948, 2903, 2856, 1475, 1376, 1362, 1031, 805  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{Ru}$   $[\text{M}]^+$ : calcd: 386.1541, found: 386.1541.

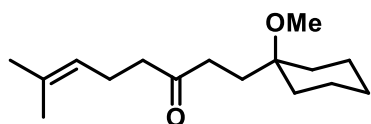


**1-(1-Methoxycyclohexyl)-7-methyloct-6-en-1-yn-3-ol (234).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 3.6 mL, 5.8 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (800 mg, 5.8 mmol) in THF (47 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before freshly distilled aldehyde **434** (500 mg, 4.5 mmol) in THF (3 mL) was added. After being allowed to warm to room temperature the mixture was stirred for 10 min before water (5 mL) and EtOAc (50 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1 – 7:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless oil (647 mg, 58%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.14 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 4.44 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.70 (q,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.61 – 1.46 (m, 5H), 1.35 – 1.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.8, 123.4, 87.2, 86.1, 74.0, 62.4, 50.8, 38.2, 36.9, 36.8, 25.9, 25.6, 24.0, 23.0, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3416 (br), 2933, 2857, 1446, 1079  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 273.1825, found: 273.1823.

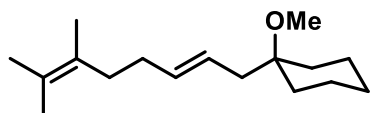




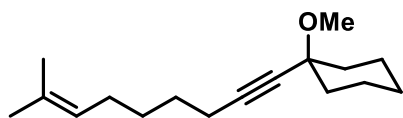
**1-(1-Methoxycyclohexyl)-7-methyloct-6-en-3-one (237).** According to Representative Procedure A from enyne **234** (26.6 mg, 0.11 mmol), flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1 – 10:1), light yellow oil (25.4 mg, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.05 (tdq,  $J = 7.2, 2.8, 1.4$  Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 4H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.67 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.58 – 1.37 (m, 6H), 1.29 – 1.15 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  211.3, 132.8, 122.9, 74.4, 48.2, 43.2, 36.3, 34.2, 29.3, 26.0, 25.8, 22.9, 22.0, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2856, 1713, 1445, 1073  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 275.1981, found: 275.1983.



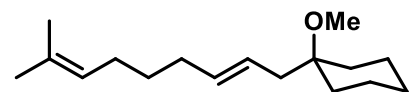
**(E)-1-(6,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-1-methoxycyclohexane (241).** According to Representative Procedure A from enyne **77** (23.0 mg, 0.09 mmol); colorless oil (22.7 mg, 98%, mixture of alkene positional isomers 10:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (major isomer) 5.40 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.69 – 1.15 (m, 10H), 1.63 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (major isomer) 133.3, 127.4, 125.1, 124.3, 75.2, 48.2, 39.8, 34.7, 34.0, 31.6, 26.0, 22.0, 20.7, 20.3, 18.5.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (major isomer) 5.57 (dt,  $J = 14.9, 6.9$  Hz, 1H), 5.52 – 5.41 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.18 (d,  $J = 3.1$  Hz, 4H), 2.10 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.76 – 1.10 (m, 10H), 1.67 – 1.61 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (major isomer) 133.3, 127.4, 125.1, 124.3, 75.2, 48.2, 39.8, 34.7, 34.0, 31.6, 26.0, 22.0, 20.7, 20.3, 18.45. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2927, 2857, 1455, 1147, 1081  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd: 273.2189, found: 273.2189.



**1-Methoxy-1-(8-methylnon-7-en-1-yn-1-yl)cyclohexane (242).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.09 mL, 1.74 mmol) was slowly added to a solution of alkyne **391** (200 mg, 1.45 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before a solution of 7-bromo-2-methylhept-2-ene<sup>98</sup> (331 mg, 1.74 mmol) in THF (3.3 mL) and DMPU (0.9 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for 18 h. Sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL), *tert*-butyl methyl ether (10 mL) and water (2 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 80:1 – 40:1) to give the product as a colorless oil (198 mg, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.16 – 5.06 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.23 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.69 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.66 – 1.61 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.57 – 1.39 (m, 10H), 1.33 – 1.21 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.7, 124.6, 86.6, 81.2, 74.2, 50.6, 37.2, 29.2, 28.7, 27.6, 25.9, 25.7, 23.1, 18.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2856, 1446, 1092  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 271.2032, found 271.2032.



**(E)-1-Methoxy-1-(8-methylnona-2,7-dien-1-yl)cyclohexane (243).** According to Representative Procedure A from Enyne **242** (24.8 mg, 0.1 mmol); colorless oil (24.1 mg, 96%, mixture of positional isomers (8:1)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , major)  $\delta$  5.61 – 5.51 (m, 1H), 5.51 – 5.40 (m, 1H), 5.22 (tdq,  $J = 7.2, 2.9, 1.2$  Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 6H), 1.77 – 1.58 (m, 4H), 1.68 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.57 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.47 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.43 – 1.35 (m, 2H),



<sup>98</sup> K. Speck, K. Karaghisoff, T. Magauer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1982 - 1985

1.22 – 1.07 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , major)  $\delta$  133.1, 131.3, 126.2, 125.2, 74.8, 47.9, 40.4, 34.2, 32.8, 30.3, 28.0, 26.4, 25.9, 22.2, 17.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2926, 2853, 1454, 1444, 1081  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd 251.2369, found 251.2368.

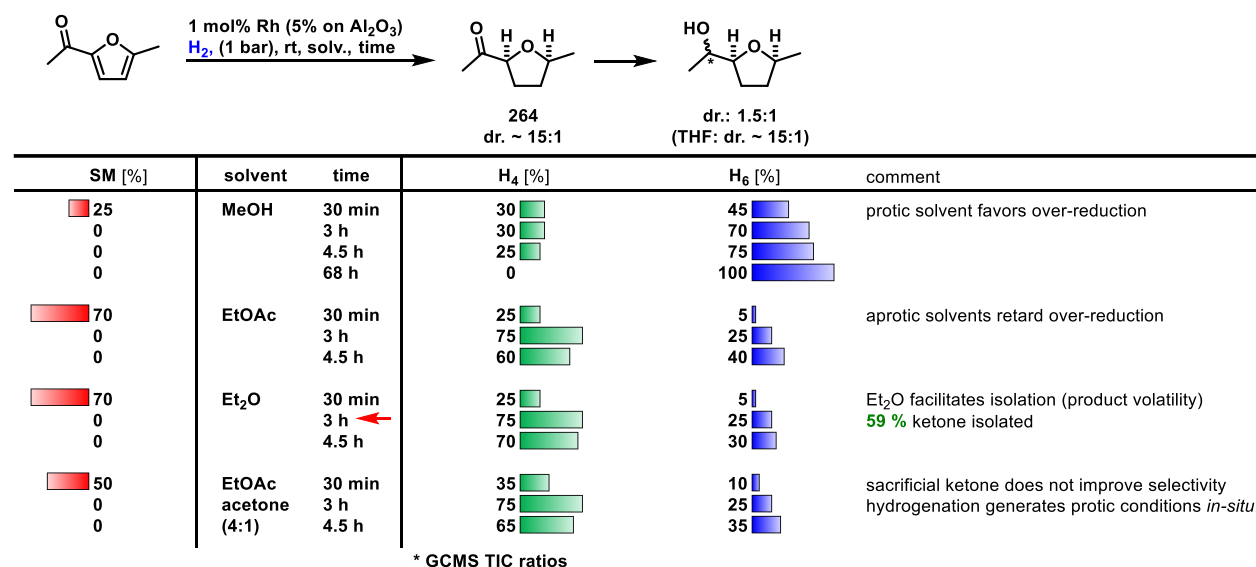
**Table 5:** Further side reactions under standard conditions ((Cp\*RuCl)<sub>4</sub> cat., H<sub>2</sub>, 1,2-DCE, 70 °C, 3 h).

entry	substrate	identified side products	comment
1			allylic substitution/ decarboxylation
2			oxidative cyclization/ hydrogenation
3			oxidative cyclization
4			oxidative cyclization/ hydrogenation
5			oxidative cyclization
6			hydrogenative metathesis
			<i>trans</i> -hydrogenation
			enyne addition/ isomerization

## 6.1.9 Total Synthesis of Sinularone E and F

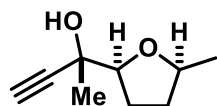
**1-((2S\*,5S\*)-5-Methyltetrahydrofuran-2-yl)ethan-1-one (264).** A flame dried two-necked round-bottom flask was charged with Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5% Rh w/w, 300 mg, 0.15 mmol). The flask was evacuated and refilled with H<sub>2</sub> (by means of attaching a balloon filled with hydrogen *via* needle and septum). A solution of 2-acetyl-5-methylfuran **267** (2.00 g, 16.1 mmol) in Et<sub>2</sub>O (50 mL) was introduced and the mixture stirred at ambient temperature to the point of complete consumption of the starting material (typically 3 h, see below). The mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1 – 2:1) to yield the title compound as a colorless liquid (1.23 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.19 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 4.06 (dp, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210.9, 84.1, 77.3, 32.8, 29.4, 26.2, 21.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2972, 1715, 1354, 1086 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 129.0910, found 129.0909.

Care must be taken to thoroughly monitor the reaction progress. Otherwise the yield of the desired ketone is reduced by subsequent reduction to the alcohol. As soon as all UV active material (TLC) is consumed, the reaction mixture should be purged by an inert gas. Premature quenching leads to purification issues due to the copolarity of starting material and desired product. Selected experimental data is summarized below.



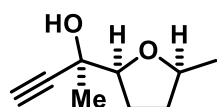
**(S\*)-2-((2S\*,5S\*)-5-Methyltetrahydrofuran-2-yl)but-3-yn-2-ol (270) and (R\*)-2-((2S\*,5S\*)-5-Methyltetrahydrofuran-2-yl)but-3-yn-2-ol (271).** LaCl<sub>3</sub> · 2 LiCl (0.6 M in THF, 13.6 mL, 9.53 mmol) was added to a solution of ketone **264** (1.11 g, 8.66 mmol) in THF (14 mL) at room temperature. After stirring for 1 h, the mixture was cooled to 0 °C and ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 26.0 mL, 13.0 mmol) was slowly added. Stirring was continued for 1 h at the same temperature before sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) was introduced. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 60 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 4:1 – 3:1) to yield the two title compounds.

The major diastereomer (**270**) was obtained as a colorless oil (695 mg, 54%). Single crystals suitable for



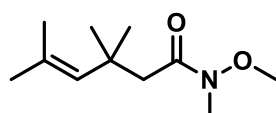
X-ray analysis were obtained by slow cooling of the neat material to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.14 (dq,  $J = 12.4, 6.2$  Hz, 1H), 3.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.55 (br, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.1, 85.3, 76.4, 71.3, 68.4, 33.0, 25.8, 25.1, 21.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3407 (br), 3295 (br), 2973, 2872, 2109, 1446, 1379, 1087  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : calcd 155.1067, found 155.1066.

The minor diastereomer (**271**) was obtained as a colorless oil (176 mg, 12%). Single crystals suitable



for X-ray analysis were obtained by sublimation ( $10^{-3}$  mbar,  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  85.7, 85.4, 76.6, 72.1, 70.4, 33.3, 27.7, 26.4, 21.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3429 (br), 3290 (br), 2973, 2873, 2109, 1376, 1088  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 177.0886, found 177.0888.

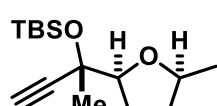
**N-Methoxy-N,3,3,5-tetramethylhex-4-enamide (274)**. A solution of *i*-PrMgBr (2 M in THF, 5.56 mL,



11.1 mmol) was added to a stirred solution of ester **273/397** (410 mg, 2.22 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (650 mg, 6.67 mmol) in THF (7.2 mL) at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After 30 min, sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution

(2 mL) was added and the mixture allowed to reach room temperature. After extraction with EtOAc (3 x 30 mL), the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 4:1) to give the title compound as a colorless oil (420 mg, 95%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.25 (hept,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.72 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.68 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.24 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5 (br), 133.6, 130.9, 61.1, 43.6 (br), 35.3, 32.0 (br), 29.3, 28.3, 19.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2962, 2931, 1660, 1444, 1372, 1005  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 222.1464, found 222.1463.

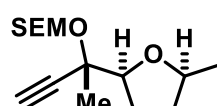
**tert-Butyldimethyl(((S\*)-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)but-3-yn-2-yl)oxy)silane (277)**.



2,6-lutidine (0.19 mL, 1.62 mmol) was added to a solution of alcohol **270** (125 mg, 0.81 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.1 mL). The mixture was cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  before TBSOTf (0.22 mL, 0.97 mmol) was slowly added. After stirring for 2 h at room

temperature, sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL) and water (1 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted with methyl *tert*-butyl ether (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to give the title compound as a colorless oil (211 mg, 97%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.70 (dd,  $J = 7.4, 6.2$  Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  86.7, 86.3, 76.6, 73.0, 71.5, 33.0, 28.9, 27.4, 25.9, 21.3, 18.2, -2.6, -3.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3311, 2930, 2857, 1251, 1121, 1094  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : calcd 269.1931, found 269.1929.

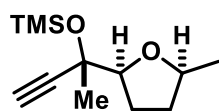
**Trimethyl(2-(((S\*)-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)but-3-yn-2-**



yl)oxy)methoxy)ethyl)silane (**278**). SEMCl (0.41 mL, 2.33 mmol) was added to a solution of alcohol **270** (120 mg, 0.78 mmol) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.68 mL, 3.89 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was allowed to reach room temperature and

stirring was continued for 16 h before sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was introduced. The layers were separated and the aqueous layer extracted with methyl *tert*-butyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to yield the title compound as a colorless oil (207 mg, 94%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.92 (dd,  $J = 7.3, 6.4$  Hz, 1H), 3.72 (td,  $J = 9.7, 7.0$  Hz, 1H), 3.60 (td,  $J = 9.7, 7.0$  Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 3H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.26 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  91.5, 84.6, 83.5, 76.6, 76.0, 74.8, 65.5, 33.0, 27.8, 24.5, 21.0, 18.3, -1.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3310, 2954, 2879, 1248, 1096, 1020  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd 307.1700, found 307.1701.

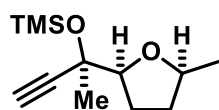
**Trimethyl(((S\*)-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)but-3-yn-2-yl)oxy)silane (279).**



Lutidine (1.00 mL, 8.82 mmol) was added to a solution of alcohol **270** (680 mg, 4.41 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17.0 mL). The mixture was cooled to 0 °C before TMSOTf (0.96 mL, 5.29 mmol) was slowly added. After 5 min, sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL)

and water (2 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted with methyl *tert*-butyl ether (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/methyl *tert*-butyl ether 1:0 – 10:1) to give the title compound as a pale yellow oil (923 mg, 92%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.05 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J = 7.3, 6.2$  Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.24 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.20 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  86.7, 86.2, 76.6, 73.3, 71.7, 33.1, 28.5, 27.5, 21.3, 2.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3310, 2970, 2871, 1249, 1094  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (CI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>: calcd 226.1384, found 226.1381.

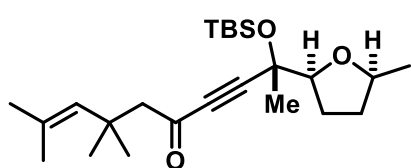
**Trimethyl(((R\*)-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)but-3-yn-2-yl)oxy)silane (283).**



Lutidine (0.24 mL, 2.08 mmol) was added to a solution of alcohol **271** (160 mg, 1.04 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.00 mL). The mixture was cooled to 0 °C before TMSOTf (0.23 mL, 1.25 mmol) was slowly added. After 5 min, sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL)

and water (1 mL) were introduced and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with methyl *tert*-butyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/methyl *tert*-butyl ether 1:0 – 10:1) to give the title compound as a light yellow oil (208 mg, 89%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.87 (dd,  $J = 7.5, 5.4$  Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.19 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.3, 85.9, 76.8, 73.1, 71.3, 33.3, 27.6, 27.0, 21.2, 2.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3310, 2969, 2870, 1249, 1081  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd 249.1281, found 249.1282.

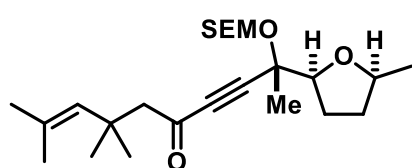
**(S\*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7,7,9-trimethyl-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)dec-8-en-3-yn-5-one (280).**



*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.24 mL, 0.32 mmol) was added dropwise to a stirred solution of alkyne **277** (85 mg, 0.32 mmol) in THF (1.3 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 15 min at that temperature. The mixture was then cooled to -78 °C before a solution of amide **274** (75 mg, 0.38 mmol) in THF (0.3 mL) was added. The mixture was allowed to reach 0 °C and stirring was continued for 2 h at that temperature. Sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL) and EtOAc (3 mL) were added and

the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1) to give the title compound as a colorless oil (78 mg, 61%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.22 (hept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 7.3, 6.0 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.10 – 1.87 (m, 3H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.18 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.6, 132.5, 131.8, 93.7, 86.1, 85.5, 76.7, 72.2, 57.5, 35.6, 33.0, 29.4, 29.4, 28.3, 28.2, 27.8, 25.8, 21.2, 19.2, 18.2, -2.6, -2.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2957, 2930, 2858, 2210, 1667, 1250, 1094 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 429.2795, found 429.2796.

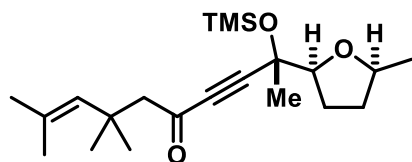
**(S\*)-7,7,9-Trimethyl-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-((2-trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-dec-8-en-3-yn-5-one (281).**



0.60 mmol) was added dropwise to a stirred solution of alkyne **278** (154 mg, 0.54 mmol) in THF (2.2 ml) at -50 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature. A solution of amide **274** (130 mg, 0.65 mmol) in THF (0.4 mL) was added and the mixture was allowed to reach room temperature.

After stirring for 2 h., sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and EtOAc (5 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to give the title compound as a colorless oil (120 mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.21 (hept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 7.5, 6.1 Hz, 1H), 3.71 (td, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 3.59 (td, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 3H), 1.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 0.93 (ddd, *J* = 10.7, 6.5, 3.5 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.6, 132.3, 132.0, 91.7, 90.9, 86.8, 84.2, 76.7, 76.2, 65.7, 57.8, 35.6, 33.0, 29.4, 29.4, 28.2, 28.0, 23.9, 21.0, 19.2, 18.3, -1.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2956, 2879, 2213, 1668, 1248, 1095, 1014 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 445.2745, found 445.2745.

**(S\*)-7,7,9-Trimethyl-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-((trimethylsilyl)oxy)dec-8-en-3-yn-5-one (282).**

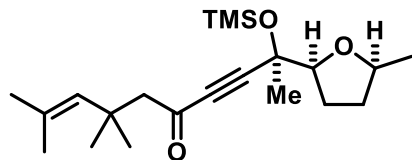


*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.47 mL, 0.75 mmol) was added dropwise to a stirred solution of alkyne **279** (185 mg, 0.82 mmol) in THF (2.5 ml) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 20 min at that temperature. The mixture was then cooled to -78 °C before a solution of amide **274** (125 mg,

0.63 mmol) in THF (0.6 mL) was added. The mixture was allowed to reach 0 °C and stirring was continued for 2 h at that temperature. Sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (1 mL) and EtOAc (3 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and excess alkyne removed by bulb-to-bulb distillation (10<sup>-3</sup> mbar, 50 °C, 1 h). The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1 – 20:1) to give the title compound as a colorless oil (149 mg, 65%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.22 (hept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 7.2, 6.1 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.08 – 1.85 (m, 3H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H),

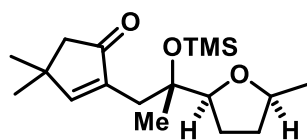
0.20 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.6, 132.4, 131.8, 93.6, 85.9, 85.6, 76.8, 72.2, 57.5, 35.6, 33.0, 29.5, 29.4, 28.2, 27.9, 27.8, 21.2, 19.2, 2.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2967, 2871, 2210, 1666, 1250, 1093  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 387.2326, found 387.2330.

**(R\*)-7,7,9-Trimethyl-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-((trimethylsilyl)oxy)dec-8-en-3-yn-5-one (284).**



*n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 0.51 mL, 0.82 mmol) was added dropwise to a stirred solution of alkyne **283** (200 mg, 0.88 mmol) in THF (2.8 ml) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 20 min at that temperature. The mixture was then cooled to – 78 °C before a solution of amide **274** (135 mg, 0.68 mmol) in THF (0.6 mL) was added. The mixture was allowed to reach 0 °C and stirring was continued for 2 h at that temperature. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL) and EtOAc (3 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated and excess alkyne removed by bulb-to-bulb distillation ( $10^{-3}$  mbar, 50 °C). The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1 – 20:1) to give the title compound as a colorless oil (193 mg, 78%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.21 (hept,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 3H), 1.72 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.68 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.22 ( $J$  = 6.2 Hz, 3H), 0.21 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.7, 132.4, 131.9, 93.8, 85.6, 85.5, 76.8, 71.8, 57.5, 35.6, 33.2, 29.5 (2C), 28.2, 28.0, 26.8, 21.2, 19.2, 2.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2967, 2872, 2212, 1667, 1249, 1092  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 387.2326, found 387.2331.

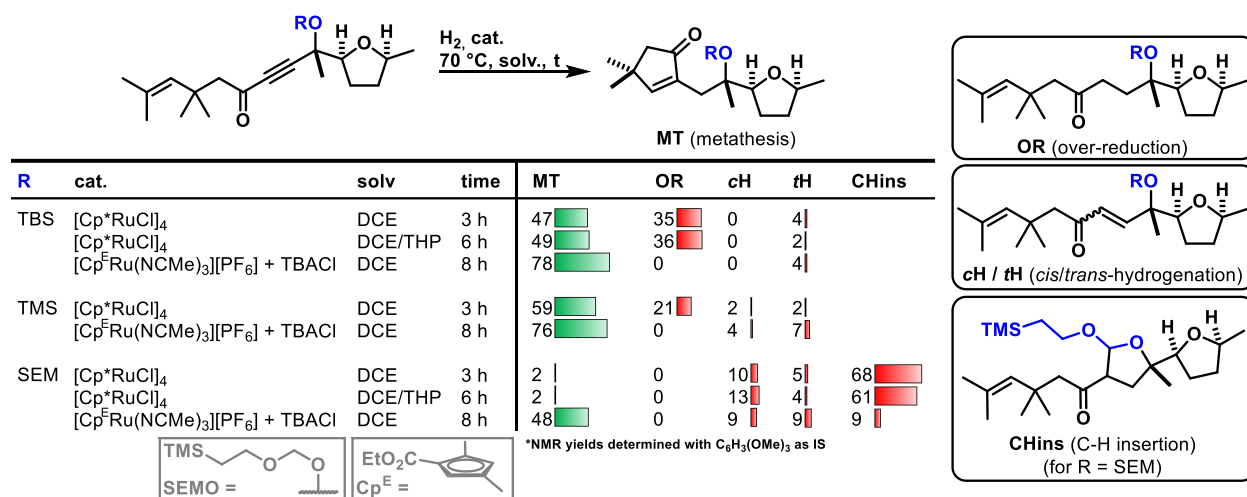
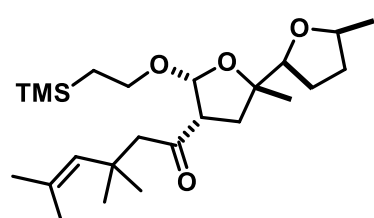
**4,4-Dimethyl-2-((S\*)-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-((trimethylsilyl)oxy)propyl)cyclo-pent-2-en-1-one (287).**



TBACl (0.04 M in 1,2-dichloroethane, 0.20 mL, 8  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of  $[\text{Cp}(\text{Me}_2\text{CO}_2\text{Et})\text{Ru}(\text{NCMe}_3)_3][\text{PF}_6]$  (**247**, 3.90 mg, 7  $\mu\text{mol}$ ) in 1,2-dichloroethane (0.16 mL, aliquot from 0.04 M stock solution) at room temperature and the mixture was stirred for 5 min. Enyne **282** (24.0 mg, 0.07 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.36 mL) was added and  $\text{H}_2$  was bubbled through the mixture for 2 min before the flask was immersed into a pre-heated oil bath at 70 °C keeping a static  $\text{H}_2$  atmosphere (ambient pressure,  $\text{H}_2$  filled balloon). After stirring for 8 h at 70 °C, the mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to yield the title product as colorless oil (16.2 mg, 76%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (t,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 3.93 (dp,  $J$  = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J$  = 13.5, 1.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.22 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.43 – 1.32 (m, 1H), 1.22 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.09 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.8, 171.2, 139.1, 85.0, 77.3, 75.7, 50.1, 38.9, 33.3, 32.7, 28.5, 28.5, 27.0, 23.2, 21.1, 2.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2957, 2867, 1705, 1247, 1092  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 347.2013, found 347.2012.

Care must be taken to completely quench the highly Lewis-acidic precatalyst **247** with sufficient amounts of TBACl before addition of the enyne. Otherwise substantial amounts of silyl ether may get cleaved under the reaction conditions leading to irreproducible yields. Selected experimental data is summarized below.

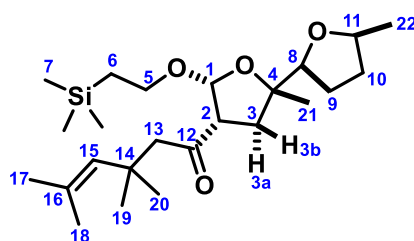



**1-((2S\*,2'S\*,4S\*,5R\*,5'S\*)-2,5'-Dimethyl-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)octahydro-[2,2'-bifuran]-4-yl)-3,3,5-trimethylhex-4-en-1-one (288).**


According to Representative Procedure A from enyne **281** (24.0 mg, 57  $\mu$ mol); 68% (NMR), dr.= 6:1. *Major diastereomer*: colorless oil (8.8 mg, 36%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.20 (hept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 10.9, 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 11.0, 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 11.9, 7.9,

5.1 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 4H), 1.19 (s, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.84 (qdd, *J* = 13.8, 10.8, 5.9 Hz, 2H), -0.02 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.5, 133.3, 131.1, 102.5, 86.5, 85.9, 76.1, 64.6, 57.7, 54.7, 34.9, 33.3, 32.5, 29.6, 29.2, 28.2, 27.5, 22.0, 21.0, 19.2, 18.1, -1.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2965, 1719, 1363, 1248, 1098, 1017 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 447.2901, found 447.2908.

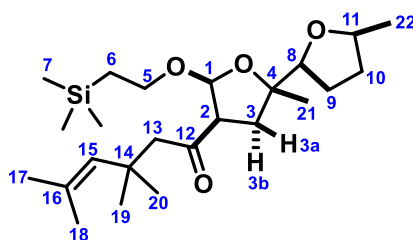
*Minor diastereomer*: colorless oil (2.5 mg, 10%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.20 (hept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (td, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 10.3, 9.6, 6.2 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 11.3, 8.6, 5.2 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 12.7, 11.3 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 12.7, 8.6 Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.86 (m, 2H), -0.01 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.7, 133.3, 130.8, 102.8, 85.4, 85.4, 75.7, 64.4, 58.9, 54.4, 34.6, 33.8, 33.0, 29.4, 29.1, 28.0, 26.7, 25.1, 21.2, 19.0, 18.1, -1.4.



**Table 6:** Detailed NMR analysis of the major diastereomer (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)

Experimenteller Teil

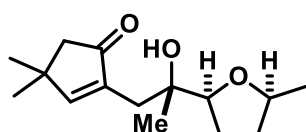
Atom [#]	$\delta$ [ppm]	J [Hz]	COSY	HMBC	NOESY
<b>C</b>	<b>H</b>				
<b>1</b>	102.33			3b	
<b>1</b>	5.26	5.1	2	3, 4, 5	2, 5a, 5b, 6a, 6b, 13a, 13b, 18, 21
<b>2</b>	57.49			3a, 3b	
<b>2</b>	3.23	5.1, 7.9, 11.9	1, 3a, 3b		1, 3b, 13a, 13b, 15, 21
<b>3</b>	32.34			1, 21	
<b>3a</b>	2.28	11.9, 12.3	2, 3b	2, 4, 8, 12, 21	3b, 8, 9a, 9b, 10b
<b>3b</b>	1.61	7.9, 12.3	2, 3a	1, 2, 21	2, 3a, 21
<b>4</b>	86.30			1, 3a, 8, 21	
<b>5</b>	64.45			1, 6a, 6b	
<b>5a</b>	3.80	6.1, 9.7, 10.8	5b, 6a, 6b		1, 7, 8
<b>5b</b>	3.40	9.7, 11.0, 5.8	5a, 6a, 6b		1, 7
<b>6</b>	17.98			7	
<b>6a</b>	0.86	10.8, 5.8, 14.0	5a, 5b	5	1, 7
<b>6b</b>	0.81	6.1, 11.0, 14.0	5a, 5b	5	1, 7
<b>7</b>	-1.45			7	
<b>7</b>	-0.02			6, 7	5a, 5b, 6a, 6b, 8, 19, 20
<b>8</b>	85.77			3a	
<b>8</b>	3.90	7.4, 7.4	9a, 9b	4, 21	3a, 5a, 7, 9a, 10a, 11, 21
<b>9</b>	27.33				
<b>9a</b>	1.90	7.4	8, 9b	10	3a, 8, 9b, 11
<b>9b</b>	1.63	7.4	8, 9a, 10b		3a, 9a, 10a, 21, 22
<b>10</b>	33.15			9a, 22	
<b>10a</b>	1.93		10b, 11		8, 9b, 10b, 11, 22
<b>10b</b>	1.38		9b, 10a, 11		3a, 10a, 11, 21, 22
<b>11</b>	75.90			22	
<b>11</b>	3.98	6.1, 8.1, 6.0	10a, 10b, 22		8, 9a, 10a, 10b, 22
<b>12</b>	204.38			3a, 13a, 13b	
<b>13</b>	54.53			15, 19, 20	
<b>13a</b>	2.63	15.6	13b	12, 14, 15, 19, 20	1, 2, 15, 18, 19, 20
<b>13b</b>	2.44	15.6	13a	12, 14, 15, 19, 20	1, 2, 15, 18, 19, 20
<b>14</b>	34.72			13a, 13b, 15, 19, 20	
<b>15</b>	133.18			13a, 13b, 17, 18, 19, 20	
<b>15</b>	5.20	1.5, 1.4	17, 18	13, 14, 17, 18	2, 13a, 13b, 17, 18, 19, 20
<b>16</b>	130.92			17, 18	
<b>17</b>	28.01			15, 18	
<b>17</b>	1.68	1.5	15	15, 16, 18	15
<b>18</b>	19.04			15, 17	
<b>18</b>	1.72	1.4	15	15, 16, 17	1, 13a, 13b, 15, 19, 20
<b>19</b>	29.02, 29.46			13a, 13b, 20	
<b>19</b>	1.19, 1.20			13, 14, 15, 20	7, 13a, 13b, 15, 18
<b>20</b>	29.02, 29.46			13a, 13b, 19	
<b>20</b>	1.19, 1.20			13, 14, 15, 19	7, 13a, 13b, 15, 18
<b>21</b>	21.85			3a, 3b, 8	
<b>21</b>	1.18			3, 4	1, 2, 3b, 8, 9b, 10b
<b>22</b>	20.85				
<b>22</b>	1.24	6.1	11	10, 11	9b, 10a, 10b, 11


**Table 7:** Detailed NMR analysis of the minor diastereomer (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)

Atom [#]	$\delta$ [ppm]	J [Hz]	COSY	HMBC	NOESY
C	H				
1	102.81			3b	
1	5.24	5.2	2	2, 3, 4, 5	2, 5a, 5b, 13a, 13b
2	58.86			1, 3a, 3b	
2	3.33	8.6, 11.3, 5.2	1, 3a, 3b		1, 8, 13a, 19, 20, 22
3	33.75			1, 21	
3a	2.26	11.3, 12.8	2, 3b	2, 4, 12, 21	21
3b	1.93	8.6, 12.8	2, 3a	1, 2, 4	8
4	85.40			1, 3a, 3b, 9, 21	
5	64.36			1, 6	
5a	3.79	9.6, 10.0, 6.7	5b, 6		1, 7, 21
5b	3.41	9.6, 6.2, 10.3	5a, 6		1, 7
6	18.06			7	
6a	0.86		5a, 5b	5	7
6b	-1.40			7	
7	-0.01			6, 7	5a, 5b, 6, 21
7	85.37	7.4, 7.4			
8	3.72		9		2, 3b, 9, 11, 21
8	26.71				
9	1.80		8, 10a, 10b	4, 10, 11	8, 21
9a	33.04			9, 22	
9b	1.92		9, 10b, 11		10b, 11
10	1.44		9, 10a, 11		10a, 22
10a	75.67			9, 22	
10b	3.99	6.1	10a, 10b, 22		8, 10a, 22
11	204.66			3a, 13a, 13b	
11	54.41			15, 19, 20	
12	2.61	15.6	13b	12, 14, 15, 19, 20	1, 2, 15, 18, 19, 20
13	2.42	15.6	13a	12, 14, 15, 19, 20	1, 18, 19, 20
13a	34.63			13a, 13b, 15, 19, 20	
13b	133.31			13a, 13b, 17, 18, 19, 20	
14	5.20	1.3, 1.5	17	13, 14, 17, 18, 19, 20	13a, 17, 19, 20
15	130.84			17, 18	
15	28.03			15, 18	
16	1.68	1.5	15	15, 16, 18	15
17	19.04			15, 17	
17	1.72	1.4		15, 16, 17	13a, 13b, 19, 20
18	29.09, 29.39			13a, 13b, 15, 20	
18	1.19, 1.19			13, 14, 15, 20	2, 13a, 13b, 15, 18

19	29.09, 29.39			13a, 13b, 15, 19	
19	1.19, 1.19			13, 14, 15, 19	2, 13a, 13b, 15, 18
20	25.07			3a	
20	1.29			3, 4	3a, 5a, 7, 8, 9
21	21.18				
21	1.21	6.1	11	10, 11	2, 10b, 11
22	20.85				
22	1.24				

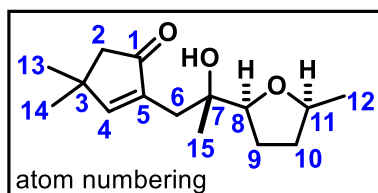
**(±)-Sinularone F (261)**. TBAF (1 M in THF, 0.13 mL, 0.13 mmol) was added to a solution of silyl ether **287** (21.0 mg, 65  $\mu$ mol) in THF (1.0 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution was added



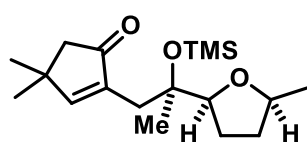
and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 4:1 – 2:1) to give the title compound as a colorless oil

(14.4 mg, 88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.21 (t,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.69 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.52 (dd,  $J$  = 14.0, 1.0 Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J$  = 14.1, 0.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.23 – 1.17 (m, 9H), 1.00 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.7, 170.6, 139.5, 85.1, 75.7, 72.4, 50.1, 39.2, 34.7, 33.1, 28.4 (2C), 26.1, 22.5, 21.4. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  7.36 (t,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.86 (dp,  $J$  = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.56 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 1.15 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 0.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  208.9, 170.2, 138.4, 84.7, 74.7, 71.8, 49.3, 38.5, 32.7, 31.7, 28.1, 28.0, 25.6, 22.9, 20.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3442 (br), 2961, 2867, 1702, 1092 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 253.1798, found 253.1802. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>99</sup>

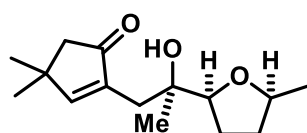
<sup>99</sup> H. Shi, S. Yu, D. Liu, L. van Ofwegen, P. Proksch, W. Lin, *Marine Drugs* **2012**, *10*, 1331-1344.

**Sinularone F**

<sup>13</sup> C [#]	natural <sup>A</sup> δ <sup>13</sup> C [ppm]	synthetic <sup>B</sup> δ <sup>13</sup> C [ppm]	difference Δδ <sup>13</sup> C [ppm]	drift corrected <sup>C</sup>
				difference Δδ <sup>13</sup> C [ppm]
1	209,4	208,9	0,5	0
2	49,8	49,3	0,5	0
3	38,9	38,5	0,4	-0,1
4	170,7	170,2	0,5	0
5	138,9	138,4	0,5	0
6	32,2	31,7	0,5	0
7	72,3	71,8	0,5	0
8	85,2	84,7	0,5	0
9	26,1	25,6	0,5	0
10	33,2	32,7	0,5	0
11	75,2	74,7	0,5	0
12	21,4	20,9	0,5	0
13	28,5	28,1	0,4	-0,1
14	28,5	28,0	0,5	0
15	23,4	22,9	0,5	0

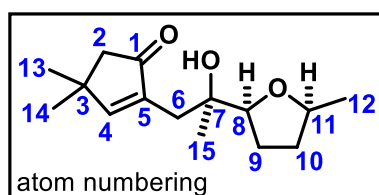
<sup>A</sup> 125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO<sup>B</sup> 101 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO<sup>C</sup> 0.5 ppm systematic drift**4,4-Dimethyl-2-((R\*)-2-((2S\*,5S\*)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-****((trimethylsilyl)oxy)propyl)cyclo-pent-2-en-1-one (289).** TBACl (0.02 M in 1,2-dichloroethane,0.56 mL, 12 μmol) was added to solid [Cp(Me<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et)Ru(NCMe)<sub>3</sub>][PF<sub>6</sub>] (5.3 mg, 10 μmol) in a flame dried Schlenk tube under argon. The mixture was stirred for 5 min at room temperature before a solution of enyne **284** (36.0 mg, 0.10 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was added. H<sub>2</sub> was

bubbled through the mixture for 2 min before the flask was immersed into a pre-heated oil bath at 70 °C keeping a static H<sub>2</sub> atmosphere (ambient pressure, H<sub>2</sub> filled balloon). After stirring for 3 h at 70 °C, the mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to yield the title product as a pale yellow oil (22.0 mg, 67%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.90 (dp, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.95 – 1.70 (m, 3H), 1.44 – 1.30 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.11 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.8, 170.5, 139.2, 85.2, 76.9, 75.7, 50.1, 39.0, 33.5, 33.2, 28.6, 28.4, 26.5, 23.7, 21.0, 2.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2957, 2867, 1708, 1248, 1091 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 347.2013, found 347.2011.

**(±)-Sinularone E (262).** TBAF (1 M in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol) was added to a solution of silyl ether

**289** (18.2 mg, 56 μmol) in THF (0.9 mL) at 0 °C. After 1 h, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash

chromatography (silica, hexanes/EtOAc 4:1 – 2:1) to give the title compound as a colorless oil (13.7 mg, 97%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (t,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 3.98 (dp,  $J$  = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 3.70 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 2.79 (br, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.22 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  211.4, 172.0, 139.3, 85.4, 75.8, 73.0, 50.2, 39.4, 33.4 (2C), 28.4, 28.4, 26.2, 22.7, 21.2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.35 (t,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J$  = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 2.27 (dd,  $J$  = 13.8, 0.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.08 (dd,  $J$  = 13.8, 1.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.70 (m, 3H), 1.33 – 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 6H), 1.13 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  208.9, 170.3, 138.3, 84.7, 74.8, 72.0, 49.3, 38.5, 33.0, 32.8, 28.1, 28.0, 25.8, 21.4, 20.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3446, 2962, 2867, 1689, 1091  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 275.1618, found 275.1619. The spectral data is consistent with previously reported values.<sup>100</sup>


**Sinularone E**

$^{13}\text{C}$ [#]	natural <sup>A</sup> $\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	synthetic <sup>B</sup> $\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	difference $\Delta\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	drift corrected <sup>C</sup>
				difference $\Delta\delta^{13}\text{C}$ [ppm]
1	209,4	208,9	0,5	0
2	49,8	49,3	0,5	0
3	38,9	38,5	0,4	-0,1
4	170,8	170,3	0,5	0
5	138,8	138,3	0,5	0
6	33,5	33,0	0,5	0
7	72,5	72,0	0,5	0
8	85,2	84,7	0,5	0
9	26,2	25,8	0,4	-0,1
10	33,3	32,8	0,5	0
11	75,3	74,8	0,5	0
12	21,3	20,9	0,4	-0,1
13	28,6	28,1	0,5	0
14	28,4	28,0	0,4	-0,1
15	21,9	21,4	0,5	0

<sup>A</sup> 125 MHz,  $d_6$ -DMSO

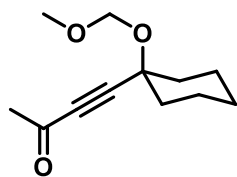
<sup>B</sup> 101 MHz,  $d_6$ -DMSO

<sup>C</sup> 0.5 ppm systematic drift

<sup>100</sup> H. Shi, S. Yu, D. Liu, L. van Ofwegen, P. Proksch, W. Lin, *Marine Drugs* **2012**, *10*, 1331-1344.

## 6.1.10 CH Insertion Reactions

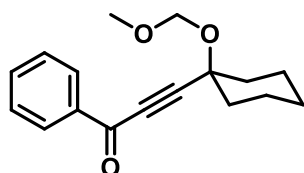
**4-(1-(Methoxymethoxy)cyclohexyl)but-3-yn-2-one (454).** *n*-BuLi (1.6 M, 1.23 mL, 1.96 mmol) was



added to a solution of alkyne **424** (300 mg, 1.78 mmol) in THF (18.8 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature. A solution of *N*-methoxy-*N*-methylacetamide (0.28 mL, 2.68 mmol) in THF (1 mL) was added and stirring was continued for 30 min at room temperature before sat.

NH<sub>4</sub>Cl solution was introduced. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (293 mg, 78%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.90 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 4H), 1.61 – 1.49 (m, 3H), 1.37 – 1.25 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.3, 93.1, 92.7, 85.9, 74.4, 56.1, 37.9, 33.0, 25.2, 22.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2860, 2216, 1681, 1358, 1211 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 233.1148, found 233.1151.

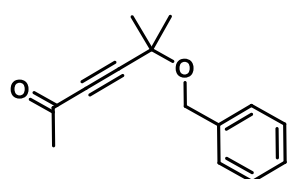
**3-(1-(Methoxymethoxy)cyclohexyl)-1-phenylprop-2-yn-1-one (455).** *n*-BuLi (1.6 M, 1.23 mL,



1.96 mmol) was added to a solution of alkyne **424** (300 mg, 1.78 mmol) in THF (18.8 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature. A solution of *N*-methoxy-*N*-methylbenzamide (441 mg, 2.68 mmol) in THF (1 mL) was added and stirring was continued for 30 min at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution was introduced. The

mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (410 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 – 8.11 (m, 2H), 7.61 (tt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.70 – 1.52 (m, 3H), 1.35 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.8, 136.9, 134.3, 129.7, 128.8, 95.2, 93.2, 84.2, 74.6, 56.1, 38.0, 25.2, 23.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2206, 1644, 1449, 1247, 1017 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 295.1308, found 295.1305.

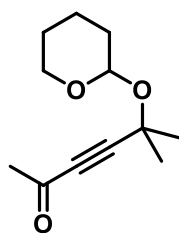
**5-(Benzyloxy)-5-methylhex-3-yn-2-one (456).** *n*-BuLi (1.6 M, 1.23 mL, 1.96 mmol) was added to a



solution of the alkyne **395** (300 mg, 1.72 mmol) in THF (18.8 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature. A solution of *N*-methoxy-*N*-methylacetamide (0.28 mL, 2.68 mmol) in THF (1 mL) was added and stirring continued for 30 min at room temperature before sat.

NH<sub>4</sub>Cl solution was introduced. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (213 mg, 57%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.18 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.51 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.4, 138.5, 128.5, 127.8, 127.7, 93.4, 84.0, 70.7, 67.1, 32.9, 28.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2987, 2213, 1680, 1359, 1244, 1158, 1051 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 217.1223, found 216.1224.

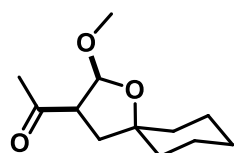
**5-Methyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-3-yn-2-one (457).** *n*-BuLi (1.6 M, 1.23 mL, 1.96 mmol) was added to a solution of alkyne **396** (300 mg, 1.78 mmol) in THF (18.8 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature.



A solution of *N*-methoxy-*N*-methylacetamide (0.28 mL, 2.68 mmol) in THF (1 mL) was added and stirring continued for 30 min at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution was added. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent

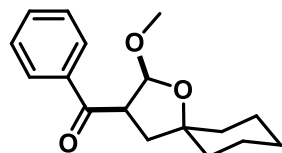
was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (236 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.02 – 4.98 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.61 – 1.42 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.5, 96.3, 94.0, 83.4, 70.6, 63.4, 32.9, 31.9, 29.7, 29.4, 25.4, 20.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2942, 2214, 1681, 1358, 1245, 1022 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 211.1329, found 211.1326.

**1-((2S\*,3R\*)-2-Methoxy-1-oxaspiro[4.5]decan-3-yl)ethan-1-one (291).** According to Representative



Procedure A from alkyne **454** (22.3 mg, 0.11 mmol); colorless oil (14.7 mg, 65%, dr = 6:1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.16 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (ddd, *J* = 11.3, 8.6, 4.9 Hz, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.84 (dd, *J* = 12.6, 8.6 Hz, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 1.52 (m, 1H), 1.47 – 1.29 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.2, 103.2, 85.2, 57.8, 54.4, 40.3, 38.2, 29.7, 25.4, 23.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2929, 1716, 1448, 1362, 1110, 1041 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 235.1305, found 235.1306.

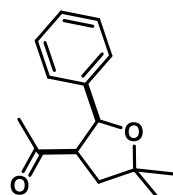
**((2S\*,3R\*)-2-Methoxy-1-oxaspiro[4.5]decan-3-yl)(phenyl)methanone (292).** According to



Representative Procedure A from alkyne **455** (30.6 mg, 0.11 mmol) with 5 mol% [Cp\**Ru*Cl]<sub>4</sub> over 16 h; colorless oil (15.6 mg, 51%, dr = 8:1). Single crystals suitable for X-ray analysis were obtained by storage of the neat material at –20 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.60 –

7.52 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 11.0, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.58 (dd, *J* = 12.7, 11.0 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 12.7, 8.5 Hz, 1H), 1.79 – 1.33 (m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.3, 137.6, 133.0, 128.8, 128.1, 103.9, 84.8, 54.6, 53.0, 40.3, 38.5, 34.7, 25.5, 24.1, 24.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2856, 1686, 1448, 1218, 1109, 1039 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 274.1569, found 274.1572.

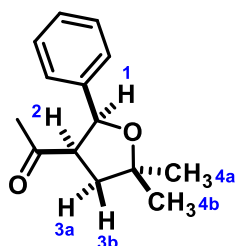
**1-((2S\*,3R\*)-5,5-Dimethyl-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)ethan-1-one (293).** According to



Representative Procedure A from alkyne **456** (25.5 mg, 0.12 mmol); colorless oil (12.8 mg, 50%, dr = 17:1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.21 (m, 5H), 5.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.65 (td, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 12.8, 7.1 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 12.8, 8.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

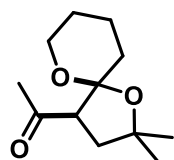
δ 207.6, 138.9, 128.5, 128.2, 127.0, 81.3, 80.8, 58.5, 40.5, 30.8, 28.4, 27.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2970, 2871, 1709, 1455, 1367, 1294, 1165 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 218.1301, found 218.1300.




**diagnostic NOEs:**

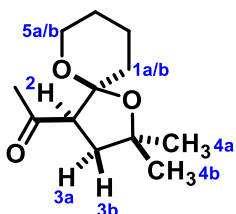
H(1) - CH<sub>3</sub>(4a)  
 H(2) - CH<sub>3</sub>(4a)  
 H(3a) - CH<sub>3</sub>(4a)  
 H(3b) - CH<sub>3</sub>(4b)  
 H(1) - H(2)

**1-((4S\*,5S\*)-2,2-Dimethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan-4-yl)ethan-1-one (294).** According to



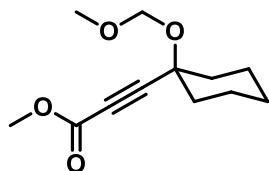
Representative Procedure A from alkyne **457** (24.7 mg, 0.12 mmol); colorless oil (11.3 mg, 45%, dr = 7:1). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer): δ 3.86 (td, *J* = 12.2, 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (dd, *J* = 13.5, 8.2 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 12.2, 8.2 Hz, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer): δ 206.0, 105.2, 80.8, 61.9, 61.2, 39.3, 34.0, 30.2 (2C), 29.5, 25.1, 20.1. IR (film)

ν̄ 2941, 2874, 1712, 1595, 1364 cm<sup>-1</sup>. HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 213.1485, found 213.1486.


**diagnostic NOEs:**

H(2) - CH<sub>3</sub>(4a)  
 H(2) - H(1a/b)  
 H(3a) - H(2)  
 H(3a) - H(4a)  
 H(5a/b) - CH<sub>3</sub>(4b)

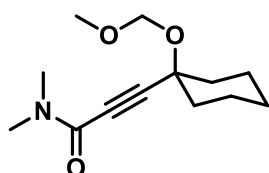
**Methyl 3-(1-(methoxymethoxy)cyclohexyl)propiolate (295).** *n*-BuLi (1.6 M, 1.23 mL, 1.96 mmol) was



added to a solution of alkyne **424** (300 mg, 1.78 mmol) in THF (18.8 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature. A solution of methyl chloroformate (337 mg, 3.57 mmol) in THF (1 mL) was added at -78 °C, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 30 min before sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution (10 mL) was

added. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1) to yield the title compound as a colorless oil (385 mg, 89%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.89 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.76 – 1.48 (m, 7H), 1.37 – 1.17 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.0, 93.1, 88.7, 78.0, 74.3, 56.1, 52.9, 37.8, 25.2, 22.8. IR (film) ν̄ 2937, 2229, 1715, 1435, 1238, 1017 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 249.1098, found 249.1010.

**3-(1-(Methoxymethoxy)cyclohexyl)-N,N-dimethylpropiolamide (296).** *n*-BuLi (1.6 M, 0.49 mL,



0.79 mmol) was added to a solution of alkyne **424** (111 mg, 0.67 mmol) in THF (10.0 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at that temperature. A solution of dimethylcarbonyl chloride (142 mg, 1.32 mmol) in THF (1 mL) was added at -78 °C, the mixture was allowed to warm to room

temperature and stirring was continued for 30 min before sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution (10 mL) was introduced. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography to yield the title compound as a colorless oil (134 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.91 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.71

(m, 4H), 1.61 – 1.48 (m, 3H), 1.30 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.2, 93.1, 92.1, 79.3, 74.6, 56.0, 38.4, 38.0, 34.2, 25.2, 22.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2859, 2229, 1633, 1392, 1146, 1020  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd 240.1594, found 240.1592.

## 6.2 Hydrogenative Synthesis of Furans and Butenolides

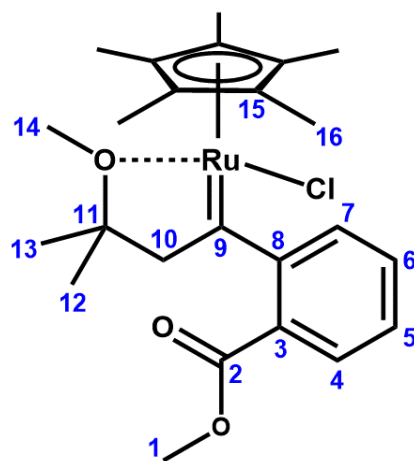
### 6.2.1 Ruthenium Carbene Complex **318**

**gem-Hydrogenation: Carbene Complex **318**.** [Cp\**Ru*Cl]<sub>4</sub> (91.0 mg, 0.08 mmol) was added to a stirred solution of enyne **317** (77.8 mg, 0.33 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.9 mL, 0.04 M) in a flame dried Schlenk tube at 0 °C under argon. H<sub>2</sub> was bubbled through the mixture for 2 min before the mixture was stirred for 1 h at 0 °C under am hydrogen atmosphere (balloon). The solvent was removed by purging the mixture with argon and subsequent evacuation of the tube. The brown solidified foam was dissolved in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and immediately subjected to NMR analysis. Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by extracting the residue with pentane (3 mL) at

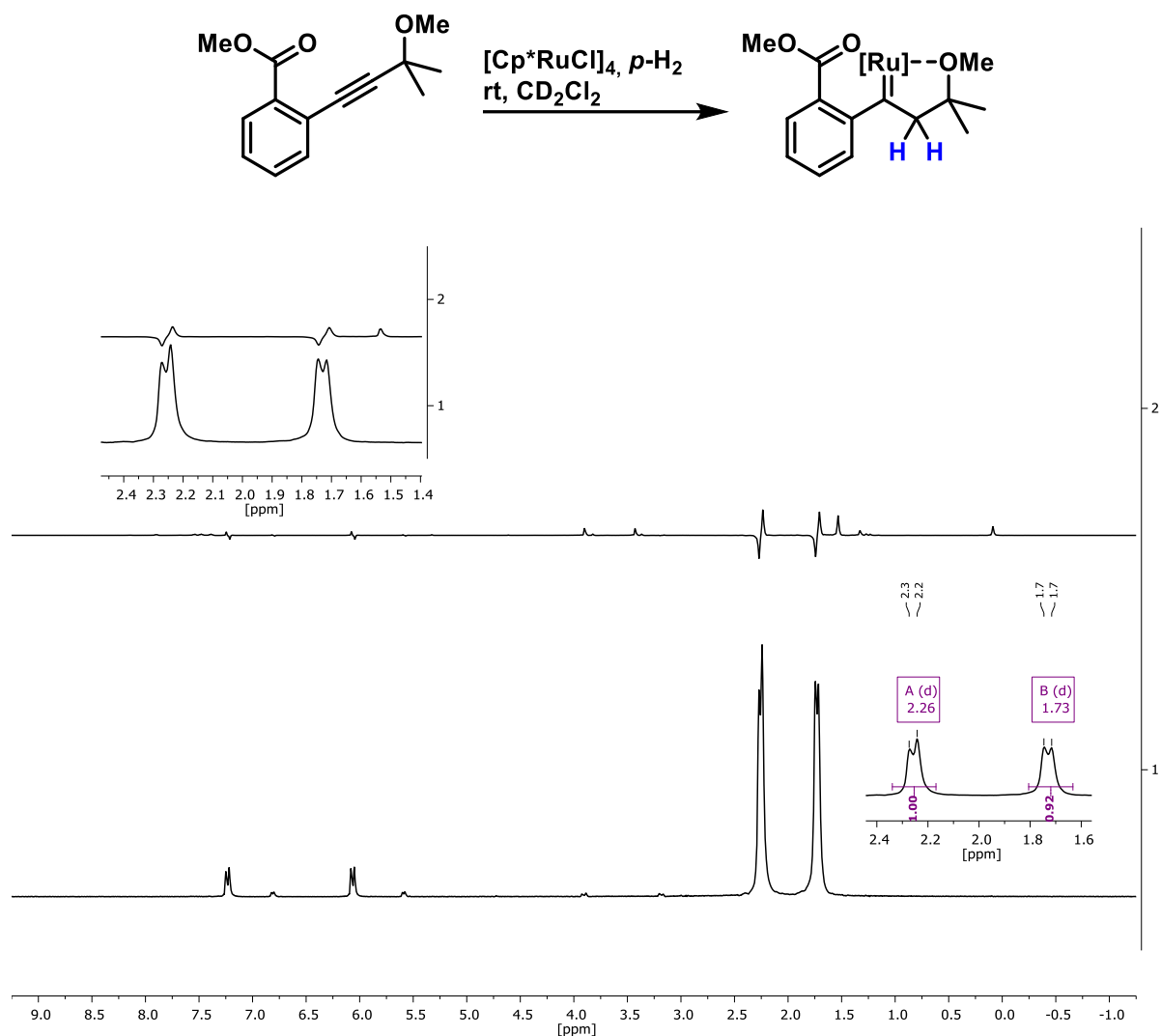
0 °C followed by slow cooling the resulting solution to -55 °C over the course of 36 h (fine brown needles). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, -50 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8.00 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 15H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, -50 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 302.2, 168.8, 161.0, 131.2, 129.0, 126.4, 119.9, 93.0, 85.1, 70.8, 55.3, 52.6, 22.8, 22.6, 9.9. IR (solid)  $\tilde{\nu}$  2904, 1764, 1720, 1436, 1275, 1252, 1073 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>3</sub>Ru [M]<sup>+</sup>: calcd 506.1162, found 506.1156.

**Table 8:** NMR signal assignments of complex **318** (500 MHz, -50 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Atom [#]	δ [ppm]	<i>J</i> [Hz]	HMBC	NOESY
<b>C</b>				
<b>1</b>	52,64		1	
<b>1</b>	3,77		1, 2	4, 10a, 12, 16
<b>2</b>	168,76		1, 4	
<b>3</b>	119,93		5, 7	
<b>4</b>	129,00		6	
<b>4</b>	7,64	d 1.4, d 7.6	2, 6, 8	1, 16
<b>5</b>	126,42		7	
<b>5</b>	7,36	d 1.4, d 7.4, d 7.6	3, 7	16
<b>6</b>	131,22		4	
<b>6</b>	7,43	d 7.6, d 7.4, d 1.4	4, 8	16
<b>7</b>	129,00		5, 7	
<b>7</b>	8,01	d 7.6, d 1.4	3, 5, 7, 9	10b, 13, 16
<b>8</b>	161,02		4, 6, 10a, 10b	
<b>9</b>	302,16		7, 10a, 10b	
<b>10</b>	70,82		10b, 12, 13	
<b>10a</b>	2,19	d 18.0	8, 9, 11, 12, 13	1, 12, 16
<b>10b</b>	1,51	d 18.0	8, 9, 10, 11, 12, 13	7, 13
<b>11</b>	85,05		10a, 10b, 12, 13, 14	
<b>12</b>	22,55		10a, 10b, 13	
<b>12</b>	1,18		10, 11, 13	1, 10a, 14, 16
<b>13</b>	22,77		10a, 10b, 12	
<b>13</b>	1,21		10, 11, 12	7, 10b, 14
<b>14</b>	55,28			
<b>14</b>	3,31		11	12, 13, 16
<b>15</b>	93,04		16	
<b>16</b>	9,85		16	
<b>16</b>	1,27		15, 16	1, 4, 5, 6, 7, 10a, 12, 14



**PHIP Experiment: Formation of Carbene 318.**  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  (1.9 mg, 4 mol%) was added to a stirred solution of enyne **317** (10.1 mg, 0.04 mmol) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) in a flame dried Schlenk tube under argon. The mixture was transferred into a pressure NMR tube (5 mm medium wall precision pressure/vacuum valve NMR sample tube, *Wilmad-LabGlass*), which was tightly closed. The tube was connected to the *p*- $\text{H}_2$  generator and all tubings were evacuated and backfilled with *para*-hydrogen (*p*- $\text{H}_2$ ) three times. Then, the pressure was increased to 5 bar and the valve was opened to fill the tube with *para*-hydrogen to a total pressure of  $\approx 6$  bar. After closing the valve, the tube was shaken and immediately inserted into the NMR magnet.<sup>101</sup>



**Figure 26:** OPSY spectrum recorded upon *gem*-hydrogenation of **317**.

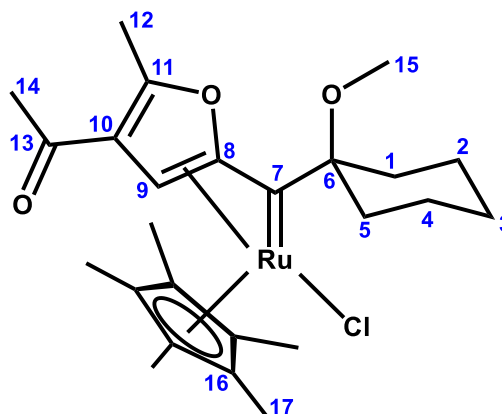
<sup>101</sup> T. Biberger, C. P. Gordon, M. Leutzsch, S. Peil, A. Guthertz, C. Copéret, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8845 – 8850

6.2.2 Furylcarbene Complexes **326** and **342**

**Furyl Carbene Complex 326.**  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  (109 mg, 0.1 mmol) was added to a stirred solution of enyne **321** (100 mg, 0.4 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 mL) in a flame dried Schlenk tube at room temperature under argon. The mixture was stirred for 30 min before the solvent was removed in vacuo. The crude material was triturated with pentane (3 mL) and subsequently extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 mL). The extract was cooled from 25 °C to -50 °C over the course of 48 h to obtain deep burgundy colored prisms.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  6.79 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 4H), 1.52 (s, 15H), 1.42 – 1.29 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  266.7, 194.4, 165.7, 132.3, 124.4, 100.1, 96.6, 89.7, 53.1, 32.7, 29.7, 27.4, 25.8, 21.6, 15.7, 10.8. IR (solid)  $\tilde{\nu}$  2927, 1672, 1566, 1378, 1196, 1068  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{RuCl}$   $[\text{M}]^+$ : calcd 520.1313, found 520.1321.

**Table 9:** NMR signal assignments of complex **326** (400 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

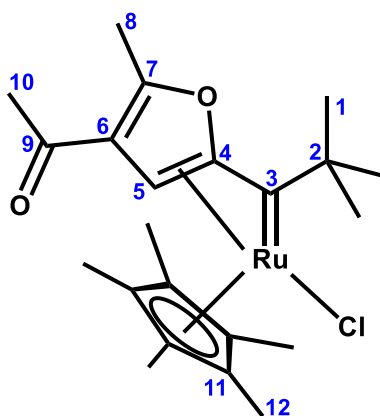
Atom [#]	$\delta$ [ppm]	J [Hz]	HMBC	NOESY
C	H			
1	32.08			
	1	2,03; 2,22		
2	20,99			
	2	1,81; 1,58		
3	25,15			
	3	1,78; 1,37		
4	20,99			
	4	1,81; 1,58		
5	26.80			
	5	2,19; 1,58		
6	99,53		15	
7	266,08			
8	131,76		9	
9	89,08		12, 14	
	9	6,82	8, 13, 11, 10	14
10	123,86		9, 12, 14	
11	165,11		9, 12	
12	15,13			
	12	2,47	13, 11, 10, 9	
13	193,83		9, 12, 14	
14	29,17			
	14	2,48	13, 10, 9	9
15	52,52			
	15	3,53	6	1, 5
16	96,05		17	
17	10,21			
	17	1,55	16	1, 9, 12, 14, 15



**Furyl Carbene Complex 342.**  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  (12.2 mg, 0.01 mmol) was added to a stirred solution of enyne **340** (8.6 mg, 0.044 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL, 0.06 M) in a flame dried Schlenk tube at room temperature under argon. The mixture was stirred for 30 min before the solvent was removed by purging of the mixture with argon and subsequent evacuation of the tube to give the complex as a brown solid (quant.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  6.26 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 2.48 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.53 (s, 15H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  285.3, 194.5, 168.6, 123.0, 118.2, 98.1, 80.3, 52.2, 29.8, 27.1, 15.7, 11.0. IR (solid)  $\tilde{\nu}$  2965, 2908, 1671, 1578, 1260, 1216, 1018  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClO}_2\text{Ru}$   $[\text{M}]^+$ : calcd 464.1051, found 464.1047.

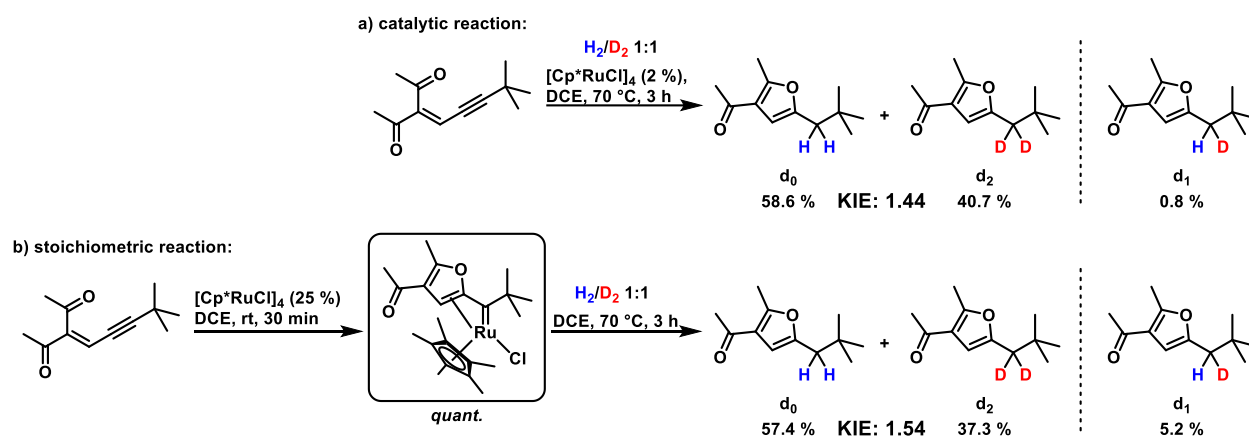
**Table 10:** NMR signal assignments of complex **342** (400 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

Atom [#]	$\delta$ [ppm]	J [Hz]	HMBC	NOESY
C	H			
1	27,05		1	
	1	1,45	1, 2, 3	
2	52,22		1	
3	285,25		1	
4	118,17		5	
5	80,29		10	
	5	6,26	4, 6, 7	10, 12
6	122,98		5, 8, 10	
7	168,62		5, 8	
8	15,67			
	8	2,48	6, 7	12
9	194,52		10	
10	29,82			
	10	2,45	5, 6, 9	5, 12
11	98,08		12	
12	10,95			
	12	1,53	11	5, 8, 10



### 6.2.3 H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> Crossover Experiments

**Competitive H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> Carbene Insertion Experiments.** The insertion of ruthenium carbene **342** was investigated by its reaction with H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> (1:1 v/v) mixtures. Catalytic and stoichiometric experiments were performed as shown in Scheme 64.



**Scheme 64:** Catalytic and stoichiometric crossover and competition KIE experiments under H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>

**Catalytic Reaction.** The experiment was performed according to the Representative Procedure B (with enyne **340** (32.7 mg, 0.17 mmol) under an H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> atmosphere (prepared by manually mixing H<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> in a 10-mL-Hamilton syringe and injecting the mixture through a rubber septum). The product (colorless oil, 19.8 mg, 59 %) contains [**d**<sub>0</sub>]-**341** (58.6%), [**d**<sub>2</sub>]-**341** (40.7%) and traces of [**d**<sub>1</sub>]-**341** (determined by MS, see below). The analytical data of these compounds are contained in the product characterization section.

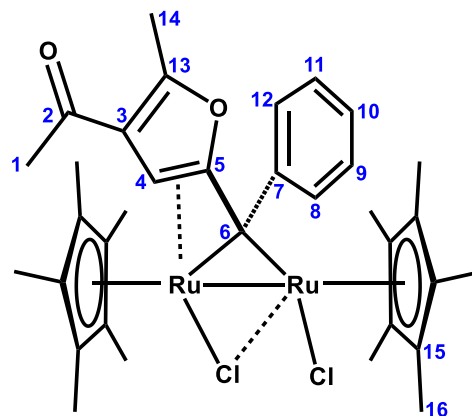
**Stoichiometric Reaction.** [Cp<sup>\*</sup>RuCl]<sub>4</sub> (16.7 mg, 0.015 mmol) was added to a stirred solution of enyne **340** (11.8 mg, 0.061 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.8 mL) in a flame dried Schlenk tube at room temperature under argon. The mixture was stirred for 30 min to complete carbene formation. H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> (1:1) was then bubbled through the mixture before the mixture was stirred for 3 h at 70 °C under ambient pressure of H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> (balloon). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography. The product (colorless oil, 86 %) contains [**d**<sub>0</sub>]-**341** (57.4%), [**d**<sub>2</sub>]-**341** (37.3%), and [**d**<sub>1</sub>]-**341** (5.2%).

## 6.2.4 Bridged Carbenoid Complex 354

**Bridged Carbene Complex 354.** To a stirred solution of  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  (128 mg, 0.12 mmol) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) was added a solution of enyne **352** (50 mg, 0.24 mmol) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) over 1 h *via* syring pump under argon at room temperature. The solvent was evaporated in vacuo and the residue triturated with pentane (3 mL) and subsequently extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 mL). The extract was cooled from 25 °C to -50 °C over the course of 48 h to obtain dark green prisms.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, -50 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.89 (dt,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 8.32 (dt,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.36 (td,  $J = 8.1, 7.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.13 (s, 15H), 1.12 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, -50 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  194.6, 189.9, 162.2, 150.7, 138.9, 133.7, 128.4, 126.5, 126.1, 124.5, 122.2, 76.2, 29.8, 15.5. IR (solid)  $\tilde{\nu}$  3051, 2966, 2904, 1669, 1579, 1373, 1021  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Ru}_2$  [M]<sup>+</sup>: calcd 756.0649, found 756.0633.

**Table 11:** NMR signal assignments of complex **354** (400 MHz, -50 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

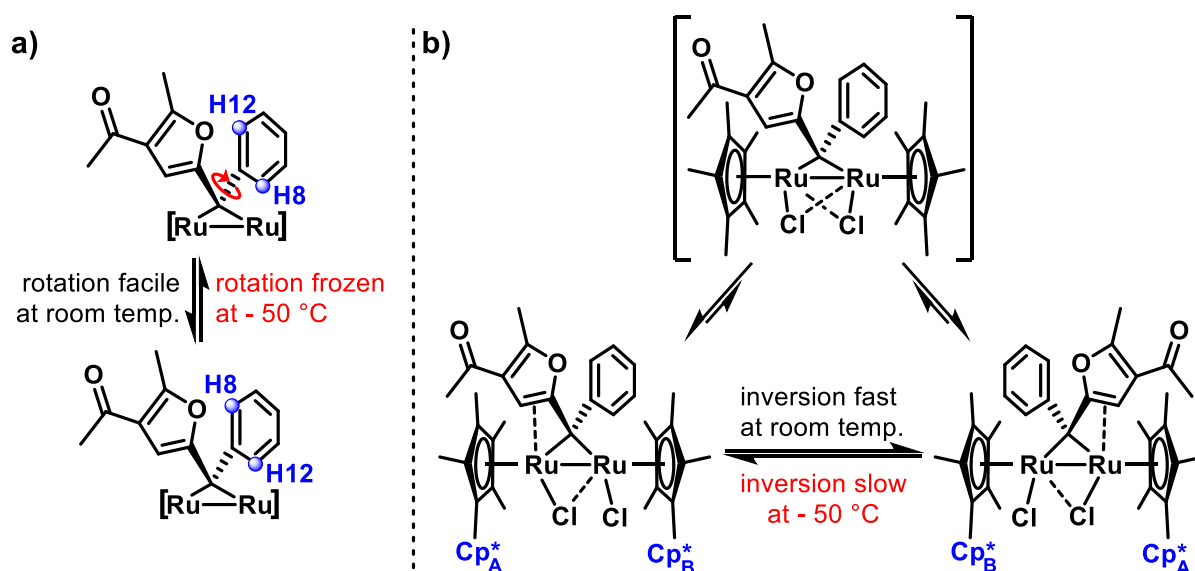
Atom [#]	$\delta$ [ppm]	J [Hz]	HMBC	NOESY
C	H			
<b>1</b>	29,76			
<b>1</b>	2,28		2, 3	4, 16
<b>2</b>	194,63		1	
<b>3</b>	122,2		1, 4, 14	
<b>4</b>	76,24			
<b>4</b>	3,63		3, 5, 13	1, 16
<b>5</b>	133,75		4	
<b>6</b>	189,93		8, 12	
<b>7</b>	150,69		9, 11	
<b>8</b>	124,55		10, 12	
<b>8</b>	8,32	7,7	6, 10, 12	9, 16
<b>9</b>	126,12		11	
<b>9</b>	7,28	7,7	7, 11	8, 16
<b>10</b>	126,55		8, 12	
<b>10</b>	7,28		8, 12	
<b>11</b>	128,41		9	
<b>11</b>	7,36	8,1	7, 9	12, 16
<b>12</b>	138,92		8, 10	
<b>12</b>	8,89	8,1	6, 8, 10	11, 16
<b>13</b>	162,23		4, 14	
<b>14</b>	15,49			
<b>14</b>	2,52		3, 13	
<b>15a</b>	87,53		16a	
<b>15b</b>	94,13		16b	
<b>16a</b>	9,63			
<b>16a</b>	1,12		15a	1, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 14
<b>16b</b>	9,04			
<b>16b</b>	1,13		15b	1, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 14



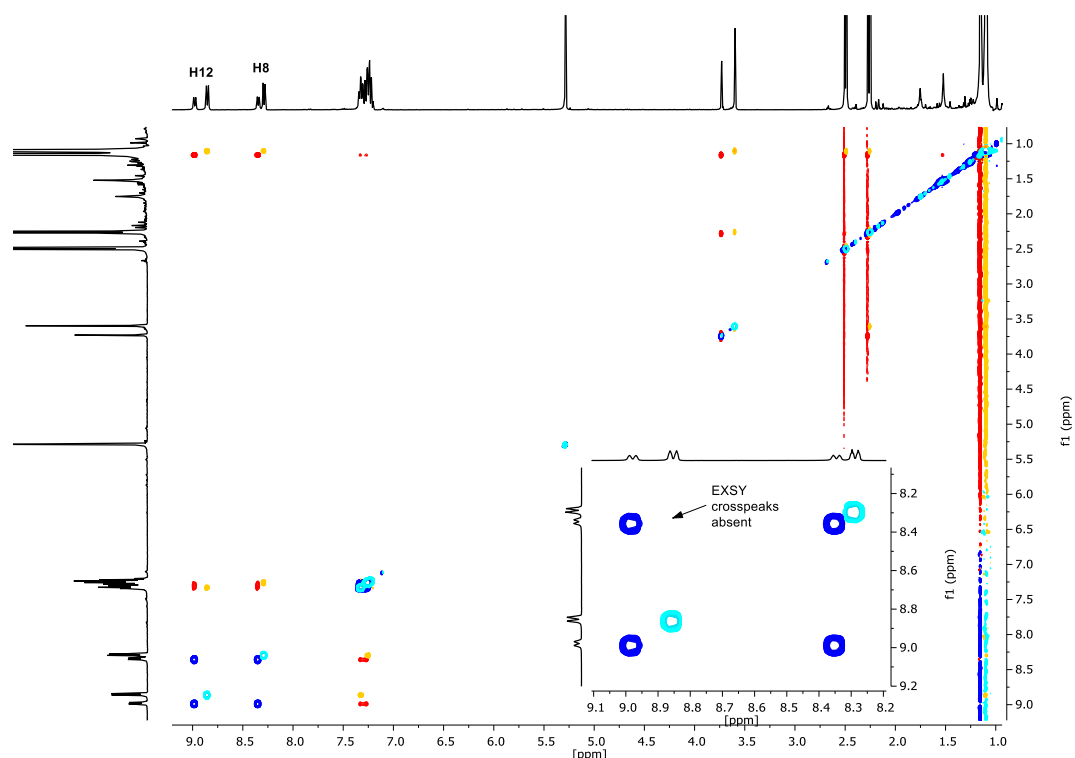


**Dynamic Behavior of Complex 354.** Complex **354** exhibits a marked dynamic behavior at room temperature (compared to  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) as evident by NMR. At room temperature rotation around the carbene-phenyl bond (Scheme 65a) is slow enough to yield two well resolved  $^1\text{H}$  resonances for H8 and H12 (arbitrary assignment). Nevertheless, exchange between these protons is evident by EXSY correlation (Figure 27). At  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  this rotation is frozen out as indicated by the missing exchange correlation.

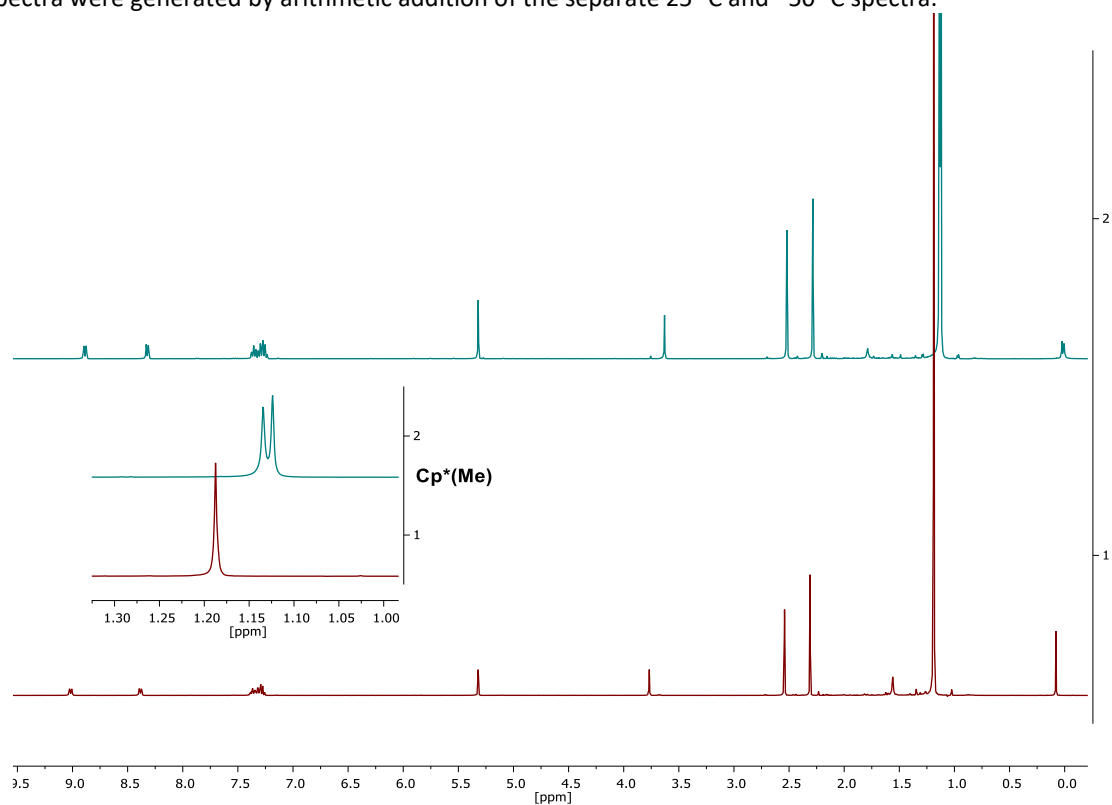
A second (potentially coupled) phenomenon concerns the ligand exchange dynamic about the homobimetallic core (Scheme 65b). At room temperature fast interconversion of **354** and *ent*-**354** (inversion) lead to a single  $^1\text{H}$  Cp\* resonance (Figure 28), a broad  $^{13}\text{C}$  Cp\*(Me) resonance and no detectable  $^{13}\text{C}$  Cp\*(C<sub>q</sub>) resonance (Figure 29), likely due to extreme signal broadening. At  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  this interconversion is slow enough, such that two sets of Cp\* signals corresponding to the two inequivalent Cp\* fragments in **354** are detected.



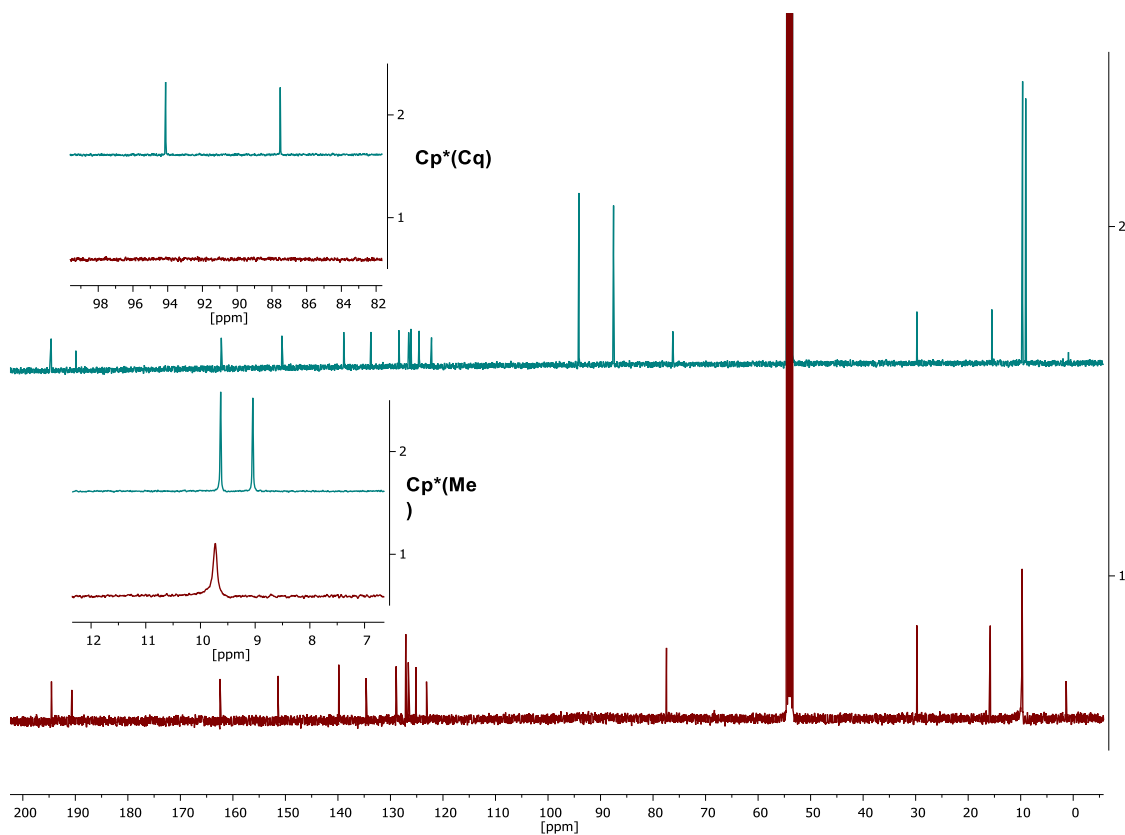
Scheme 65: Dynamic behavior of bridging carbene complex **354**.



**Figure 27:** Overlay of EXSY/NOESY spectra of carbene **354** at 25 °C (red/blue) and -50 °C (orange/cyan). The insert reveals the missing exchange correlation between H8/H12 at low temperature. Horizontal and vertical trace spectra were generated by arithmetic addition of the separate 25 °C and -50 °C spectra.



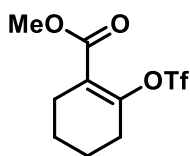
**Figure 28:**  $^1\text{H}$  NMR spectra of complex **354** at room temperature (maroon) and -50 °C (turquoise); the insert shows the coalescence of the non-equivalent  $\text{Cp}^*$  fragments at higher temperature.



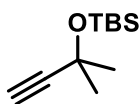
**Figure 29:**  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of complex **354** at room temperature (maroon) and  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  (turquoise); the inserts show the extreme line broadening of the signals of the quaternary C-atoms ( $C_q$ ) of the  $\text{Cp}^*$  ring (top) at room temperature and the coalescence of the Me-signals of the  $\text{Cp}^*$  ring (bottom).

## 6.2.5 Substrates

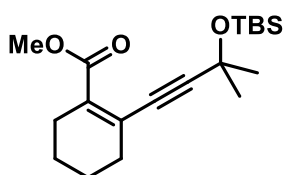
**Methyl 2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (458).** Methyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate (900 mg, 5.76 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of NaH (166 mg, 6.92 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before Tf<sub>2</sub>O (1.16 mL, 6.92 mmol) was slowly added. Stirring was continued at room temperature for 16 h before water (10 mL) was added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to yield the title compound as a brown oil, which was used without further purification (1.66 g, quant.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3, 151.9, 123.0, 118.5 (q, *J* = 319.7 Hz), 52.3, 28.7, 26.2, 22.4, 21.1. The spectral data is consistent with those reported in the literature.<sup>102</sup>



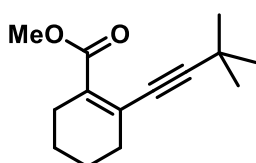
***tert*-Butyldimethyl((2-methylbut-3-yn-2-yl)oxy)silane (459).** TBSOTf (3.28 mL, 14.3 mmol) was added to a solution of 2-methyl-3-butyn-2-ol (1.00 g, 11.9 mmol) and 2,6-lutidine (2.77 mL, 23.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mL) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h before water (10 mL) and sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes) to yield the title compound as a colorless liquid (1.73 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39 (s, 1H), 1.47 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.17 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.5, 70.7, 66.3, 33.0, 25.8, 18.1, -2.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2858, 1252, 1163, 1040 cm<sup>-1</sup>.



**Methyl 2-(3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylbut-1-yn-1-yl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (301).** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.85 mL, 4.86 mmol), CuI (93 mg, 0.49 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0.24 mmol) were added to a stirred solution of alkenyl triflate **458** (700 mg, 2.43 mmol) and alkyne **459** (963 mg, 4.86 mmol) in DMF (12.2 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) and EtOAc (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 x 10 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 50:1 – 20:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (755 mg, 92%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (s, 3H), 2.40 – 2.34 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.50 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.16 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 134.2, 128.0, 101.6, 82.7, 66.9, 51.6, 33.1, 32.1, 26.4, 25.9, 21.9, 21.8, 18.1, -2.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2857, 1727, 1707, 1228, 1160, 1037 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 359.2013, found 359.2008.



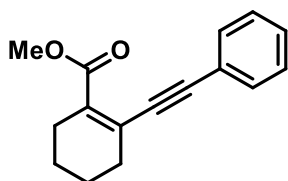
**Methyl 2-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (460).** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.85 mL, 4.86 mmol), CuI (93 mg, 0.49 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0.24 mmol) were added to a stirred solution of alkenyl triflate **458** (700 mg, 2.43 mmol) and 3,3-dimethyl-1-butyne (400 mg, 4.86 mmol) in DMF (12.2 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution



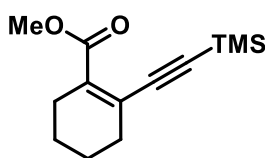
<sup>102</sup> C. Kong, T. G. Driver, *Org. Lett.* **2015**, 17, 802 - 805

(10 mL) and EtOAc (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 x 10 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1– 20:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (267 mg, 50%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (s, 3H), 2.37 – 2.31 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 4H), 1.26 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 133.1, 129.0, 105.9, 79.4, 51.4, 32.8, 31.0, 28.4, 26.4, 22.0, 21.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2968, 2934, 2215, 1702, 1257, 1227, 1048 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 220.1458, found 220.1460.

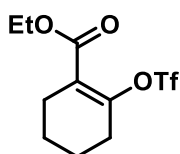
**Methyl 2-(phenylethynyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (461).** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.85 mL, 4.86 mmol), CuI (93 mg, 0.49 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0.24 mmol) were added to a stirred solution of alkenyl triflate **458** (700 mg, 2.43 mmol) and phenylacetylene (496 mg, 4.86 mmol) in DMF (12.2 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) and EtOAc (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 x 10 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1) to yield the title compound as a pale brown oil (413 mg, 71%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (ddd, *J* = 7.8, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 7.8, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.9, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.5, 134.1, 132.4, 131.5, 130.3, 127.3, 124.3, 103.8, 78.0, 52.1, 31.0, 28.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2968, 2867, 2238, 1732, 1715, 1288, 1246, 1079 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 216.1145, found 216.1143.



**Methyl 2-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (462).** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.88 mL, 5.02 mmol), CuI (96 mg, 0.50 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (176 mg, 0.25 mmol) were added to a stirred solution of alkenyl triflate **458** (724 mg, 2.51 mmol) and trimethylsilylacetylene (493 mg, 5.02 mmol) in DMF (12.6 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) and EtOAc (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 x 10 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1– 20:1) to yield the title compound as a yellow oil (542 mg, 91%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (s, 3H), 2.40 – 2.29 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 0.21 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 135.7, 128.0, 104.7, 101.6, 51.6, 32.3, 26.4, 21.8, 21.7, 0.1. The spectral data is consistent with those reported in the literature.<sup>103</sup>



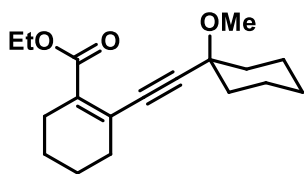
**Ethyl 2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (463).** Ethyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate (400 mg, 2.35 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of NaH (68 mg, 2.82 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before Tf<sub>2</sub>O (0.47 mL, 2.82 mmol) was slowly added. The mixture was stirred at room temperature for 16 h before water (5 mL) was added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to yield the title compound as a brown oil, which was used without further purification (525 mg, 74%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (m, 2H),



<sup>103</sup> K. Ohe, K. Miki, T. Yokoi, F. Nishino, S. Uemura, *Organometallics* **2000**, *19*, 5525 – 5528

2.40 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 151.5, 123.4, 118.5 (q,  $J = 320$  Hz), 61.7, 28.6, 26.3, 22.4, 21.2, 14.1. The spectral data is consistent with those reported in the literature.<sup>104</sup>

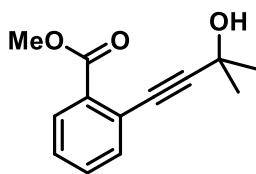
**Ethyl 2-((1-methoxycyclohexyl)ethynyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (464).** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.23 mL,



1.32 mmol), CuI (25 mg, 0.13 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (46 mg, 0.07 mmol) were added to a stirred solution of alkenyl triflate **463** (200 mg, 0.66 mmol) and 1-ethynyl-1-methoxycyclohexane **391** (183 mg, 1.32 mmol) in DMF (3.3 mL). The mixture was stirred for 1 h at room

temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (3 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 x 4 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 15:1) to yield the title compound as a light yellow oil (106 mg, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.71 – 1.48 (m, 11H), 1.33 – 1.26 (m, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 134.5, 127.4, 97.6, 86.3, 74.7, 60.7, 51.0, 36.9, 32.7, 26.4, 25.7, 23.0, 21.9, 21.8, 14.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2858, 1719, 1698, 1231, 1089  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 290.1876, found 290.1880.

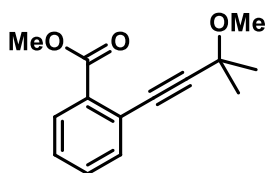
**Methyl 2-(3-hydroxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)benzoate (465).** To a solution of methyl 2-iodobenzoate



(1.78 g, 6.81 mmol) and 2-methyl-3-butyn-2-ol (687 mg, 8.17 mmol) in Et<sub>3</sub>N (19 mL) was added Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (96 mg, 0.14 mmol), CuI (26 mg, 0.14 mmol) and PPh<sub>3</sub> (71 mg, 0.27 mmol). The mixture was stirred for 12 h at 80 °C before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (15 mL) and Et<sub>2</sub>O (20 mL) were added. The layers were

separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 5:1) to yield the title compound as a yellow oil (1.12 g, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.45 (td,  $J = 7.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.35 (td,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.26 – 2.08 (br, 1H), 1.64 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 134.0, 132.2, 131.8, 130.5, 128.1, 123.3, 99.0, 81.1, 65.8, 53.6, 52.3, 31.4. The spectral data is consistent with those reported in the literature.<sup>105</sup>

**Methyl 2-(3-methoxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)benzoate (317).** Propargylic alcohol **465** (500 mg,



2.29 mmol) was added slowly to a stirred suspension of NaH (110 mg, 4.58 mmol) in THF (9.3 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min at room temperature before MeI (0.72 mL, 11.5 mmol) was added dropwise. After stirring for 30 min the reaction was quenched with water (2 mL) and EtOAc (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted

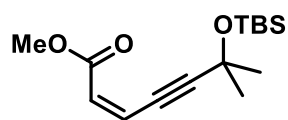
with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 5:1) to yield the title compound as a colorless oil (291 mg, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (ddd,  $J = 7.8, 1.4, 0.5$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 7.8, 1.4, 0.6$  Hz, 1H), 7.45 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 7.9, 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 134.23, 132.3, 131.7, 130.5, 128.0, 123.3, 96.3, 83.1,

<sup>104</sup> B. Scheiper, M. Bonnekesel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3943 - 3949

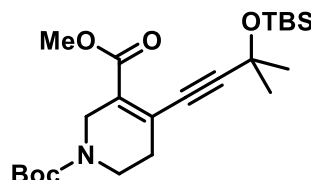
<sup>105</sup> A. Padwa, K. E. Krumpe, J. M. Kassir, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4940 - 4948

71.2, 52.3, 52.0, 28.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2984, 2949, 1730, 1717, 1250, 1073  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : calcd 255.0992, found 255.0988.

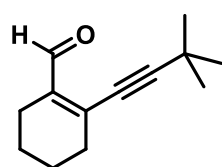
**Methyl (Z)-6-((tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methylhept-2-en-4-ynoate (466).** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.37 mL, 2.12 mmol), CuI (41 mg, 0.21 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (77 mg, 0.11 mmol) were added to a stirred solution of methyl (Z)-3-iodoacrylate (225 mg, 1.06 mmol) and alkyne **459** (422 mg, 2.13 mmol) in DMF (5.4 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 x 5 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to yield the title compound as a light yellow oil (244 mg, 81%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.15 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.16 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.2, 128.1, 122.9, 107.2, 79.6, 67.1, 51.6, 32.8, 25.8, 18.1, -3.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2930, 2857, 1733, 1611, 1159, 1034  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 305.1543, found 305.1540.



**1-(tert-Butyl) 3-methyl 4-(3-((tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbut-1-yn-1-yl)-5,6-dihydropyridine-1,3(2H)-dicarboxylate (467).** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.37 mL, 2.12 mmol), CuI (41 mg, 0.21 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (77 mg, 0.11 mmol) were added to a stirred solution of the corresponding piperidyl triflate (414 mg, 1.06 mmol)<sup>106</sup> and alkyne **459** (422 mg, 2.13 mmol) in DMF (5.4 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 x 5 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a pale brown oil (353 mg, 76%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.19 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.15 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.4 (br), 154.5, 130.4 (br), 128.4 (br), 104.2, 81.6, 80.4 (br), 67.0, 51.7, 43.8 (br), 39.0 (br), 32.9, 31.9 (br), 28.6, 25.8, 18.1, -2.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2856, 1732, 1699, 1238, 1159, 1035  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : calcd 460.2490, found 460.2484.



**2-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)cyclohex-1-ene-1-carbaldehyde (468).** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.52 mL, 2.96 mmol), CuI (56 mg, 0.30 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (104 mg, 0.15 mmol) were added to a stirred solution of 2-bromocyclohex-1-ene-1-carbaldehyde (280 mg, 1.48 mmol)<sup>107</sup> and 3,3-dimethyl-1-butyne (243 mg, 2.96 mmol) in DMF (7.5 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (7 mL) and EtOAc (15 mL) were introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 x 5 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 40:1) to yield the title compound as a colorless oil (249 mg, 88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.17 (s, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.6, 141.6, 141.3, 108.7,

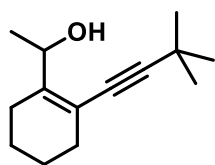


<sup>106</sup> N. Su, J. A. Theorell, D. J. Wink, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed* **2015**, 54, 12942 – 12946

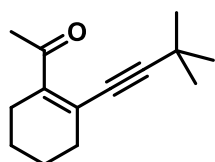
<sup>107</sup> S. Bhunia, S. Ghorpade, D. B. Huple, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed* **2012**, 51, 2939 - 2942

76.6, 32.9, 30.9, 28.5, 22.0 (2C), 21.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2968, 2932, 2214, 1673, 1601, 1225  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$  [M]<sup>+</sup>: calcd 190.1352, found 190.1351.

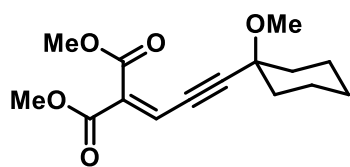
**1-(2-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethan-1-ol (469).** MeLi (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 0.58 mL, 0.93 mmol) was added to a stirred solution of **468** (147 mg, 0.77 mmol) in Et<sub>2</sub>O (4.0 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C before sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL) was introduced and the mixture warmed to room temperature. The layers were separated and the organic phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to give the title product as a colorless oil (143 mg, 90%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.92 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.24 – 1.98 (m, 4H), 1.81 (s, br, 1H), 1.68 – 1.49 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  146.0, 115.7, 102.7, 78.3, 69.7, 31.3, 30.8, 28.2, 23.4, 22.6, 22.4, 20.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3326 (br), 2967, 2927, 1450, 1361, 1265, 1055  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$  [M]<sup>+</sup>: calcd 206.1665, found 206.1666.



**1-(2-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethan-1-one (470).** NaHCO<sub>3</sub> (274 mg, 3.3 mmol) and Dess-Martin periodinane (333 mg, 0.9 mmol) were added to a solution of alcohol **469** (135 mg, 0.65 mmol) in wet CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h before sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution (2 mL) and water (2 mL) were introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1) to give the title compound as a colorless oil (106 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.55 (s, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.26 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.7, 142.1, 128.9, 108.3, 80.6, 33.5, 30.9, 30.8, 28.5, 25.6, 22.2, 21.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2968, 2932, 2863, 2212, 1656, 1362, 1243  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$  [M]<sup>+</sup>: calcd 204.1509, found 204.1509.



**Dimethyl 2-(3-(1-methoxycyclohexyl)prop-2-yn-1-ylidene)malonate (471).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.85 mL, 2.95 mmol) was added dropwise to a stirred solution of alkyne **391** (340 mg, 2.46 mmol) in THF (8.0 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 10 min at that temperature before DMF (0.46 mL, 5.90 mmol) was introduced and stirring was continued for 30 min. 10% aq. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> solution (10 mL) was added and the mixture was warmed to 0 °C and stirred for 30 min. *tert*-Butyl methyl ether (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to yield the crude propargylic aldehyde, which was directly used in the subsequent step.

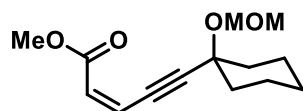


The crude aldehyde was added to a mixture of HOAc (0.07 mL, 1.23 mmol), piperidine (49  $\mu$ L, 0.49 mmol) and dimethyl malonate (0.24 mL, 2.09 mmol) in toluene (2.1 mL). MgSO<sub>4</sub> (120 mg, 0.98 mmol) was introduced and the mixture stirred at 60 °C for 1 h before the reaction was quenched with water (3 mL). The layers were separated and the organic phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 6:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (152 mg, 22% over



two steps).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.74 – 1.42 (m, 7H), 1.36 – 1.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.8, 163.7, 135.1, 125.4, 107.4, 81.3, 74.8, 52.9, 52.7, 51.2, 36.5, 25.4, 22.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2936, 2858, 2200, 1725, 1608, 1436, 1254, 1071  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 303.1203, found 303.1200.

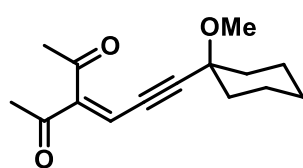
**Methyl (Z)-5-(1-(methoxymethoxy)cyclohexyl)pent-2-en-4-ynoate (472).** *i*-Pr $_2$ NEt (0.49 mL,



2.83 mmol), CuI (54 mg, 0.28 mmol) and Pd(PPh $_3$ ) $_2$ Cl $_2$  (99 mg, 0.14 mmol) were added to a stirred solution of methyl (Z)-3-iodoacrylate (300 mg, 1.42 mmol) and alkyne **424** (422 mg, 2.13 mmol) in DMF (7.1 mL). The

mixture was stirred for 1 h at room temperature before sat. NH $_4$ Cl solution (5 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined extracts were washed with sat. NaCl solution (3 x 5 mL) and dried over MgSO $_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a light yellow oil (249 mg, 70%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.20 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.76 – 1.52 (m, 7H), 1.35 – 1.22 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.1, 128.4, 122.7, 102.9, 93.2, 83.6, 75.6, 56.0, 51.7, 38.6, 25.5, 23.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2210, 1728, 1611, 1438, 1172, 1021  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 275.1254, found 275.1252.

**3-(3-(1-Methoxycyclohexyl)prop-2-yn-1-ylidene)pentane-2,4-dione (321).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes,

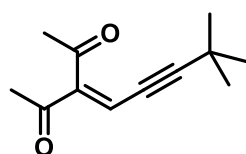


2.71 mL, 4.34 mmol) was added dropwise to a stirred solution of alkyne **391** (500 mg, 3.62 mmol) in THF (11.7 mL) at  $-78$   $^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred for 10 min at that temperature before DMF (0.67 mL, 8.68 mmol) was added and stirring was continued for 30 min. 10% aq. KH $_2$ PO $_4$  solution (10 mL) was introduced and the mixture was warmed to 0  $^{\circ}\text{C}$  and stirred

for 30 min. *tert*-Butyl methyl ether (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO $_4$ . The solvent was removed under reduced pressure to yield the crude propargylic aldehyde which was directly used in the subsequent step.

The crude aldehyde was added to a mixture of HOAc (0.10 mL, 1.80 mmol), piperidine (36  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol) and acetylacetone (0.32 mL, 3.07 mmol) in toluene (3.1 mL). MgSO $_4$  (87 mg, 0.72 mmol) was added and the mixture was stirred at 30  $^{\circ}\text{C}$  for 1 h before water (3 mL) was introduced. The layers were separated and the organic layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO $_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 5:2 – 4:1) to yield the title compound as a light yellow oil (486 mg, 54% over two steps).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.73 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.73 – 1.41 (m, 7H), 1.38 – 1.26 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.1, 195.7, 150.5, 121.7, 109.3, 81.4, 74.7, 51.3, 36.4, 31.1, 27.3, 25.4, 22.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2936, 2858, 2208, 1666, 1247, 1090  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd 271.1305, found 271.1301.

**3-(4,4-Dimethylpent-2-yn-1-ylidene)pentane-2,4-dione (473).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 3.74 mL,



6.00 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 3,3-dimethyl-but-1-yne (410 mg, 4.99 mmol) in Et $_2$ O (16.8 mL) at  $-78$   $^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred for 10 min at that temperature before DMF (0.93 mL, 12.0 mmol) was introduced and stirring was continued for 30 min. 10% aq. KH $_2$ PO $_4$  solution (15 mL) was added and the mixture was warmed to 0  $^{\circ}\text{C}$  and stirred for 30 min. The mixture was diluted with Et $_2$ O

(30 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to yield the crude propargylic aldehyde, which was directly used in the subsequent step.

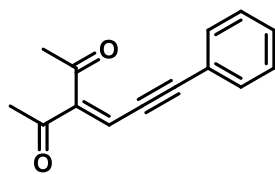
The crude aldehyde was added to a mixture of HOAc (0.14 mL, 2.49 mmol), piperidine (49  $\mu$ L, 0.49 mmol) and acetylacetone (0.44 mL, 4.24 mmol) in toluene (4.3 mL). MgSO<sub>4</sub> (120 mg, 1.00 mmol) was introduced and the mixture was stirred at 40 °C for 1 h before water (3 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (277 mg, 29% over two steps). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.71 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.4, 195.9, 149.4, 123.5, 118.1, 75.9, 31.0, 130.4, 29.0, 27.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2971, 2220, 2195, 1691, 1664, 1362, 1245, 1225 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 193.1223, found 193.1224.

**3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)propionaldehyde (474).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 6.24 mL, 9.98 mmol) was added dropwise to a stirred solution of (*tert*-butyldimethylsilyl)acetylene (1.40 g, 9.98 mmol) in THF (10.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at that temperature before DMF (3.09 mL, 39.9 mmol) was introduced and stirring was continued for 30 min. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (30 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min. *tert*-butyl methyl ether (60 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 70 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:0 – 20:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (1.54 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.18 (s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.8, 103.2, 102.1, 26.1, 16.7, -5.1. The spectral data is consistent with those reported in the literature.<sup>108</sup>

**3-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene)pentane-2,4-dione (475).** Aldehyde **474** (500 mg, 2.97 mmol) was added to a mixture of HOAc (0.09 mL, 1.49 mmol), piperidine (29  $\mu$ L, 0.30 mmol) and acetylacetone (0.27 mL, 2.67 mmol) in toluene (2.5 mL). MgSO<sub>4</sub> (72 mg, 0.59 mmol) was introduced and the suspension was stirred at ambient temperature for 1 h before water (2 mL) was added. The layers were separated and the organic phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (572 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.67 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.1, 195.7, 150.9, 121.7, 113.8, 100.4, 31.1, 27.5, 26.1, 16.8, -4.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2930, 2858, 1668, 1362, 1248 cm<sup>-1</sup>. HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: calcd 251.1462, found 251.1460.

<sup>108</sup> A. Weber, R. Dehn, N. Schläger, B. Dieter, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 568 - 571

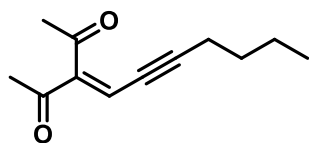
**3-(3-Phenylprop-2-yn-1-ylidene)pentane-2,4-dione (352).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 3.06 mL, 4.90 mmol) was added dropwise to a stirred solution of phenylacetylene (500 mg, 4.90 mmol) in THF (15.9 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred for 10 min at that temperature before DMF (0.91 mL, 11.7 mmol) was introduced and stirring was continued for 30 min. 10% aq.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  solution (10 mL) was added and the mixture was warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for



30 min. The mixture was diluted with *tert*-butyl methyl ether (20 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure to yield the crude propargylic aldehyde, which was directly used in the subsequent step.

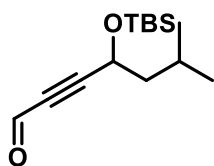
The crude aldehyde was added to a mixture of HOAc (0.14 mL, 2.45 mmol), piperidine (48  $\mu\text{L}$ , 0.49 mmol) and acetylacetone (0.42 mL, 4.16 mmol) in toluene (4.2 mL).  $\text{MgSO}_4$  (118 mg, 0.98 mmol) was introduced and the suspension was stirred at  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h before water (3 mL) was added. The layers were separated and the organic phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (513 mg, 49% over two steps).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.0, 195.7, 149.5, 132.3, 130.3, 128.8, 122.4, 121.7, 107.2, 85.4, 31.2, 27.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3032, 2191, 1662, 1572, 1243, 1175  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> : calcd 235.0729, found 235.0727.

**3-(Hept-2-yn-1-ylidene)pentane-2,4-dione (347).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 3.74 mL, 6.00 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 1-hexyne (410 mg, 4.99 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (16.8 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred for 10 min at that temperature before DMF (0.93 mL, 12.0 mmol) was introduced and stirring was continued for 30 min. 10% aq.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  solution (15 mL) was added and the mixture was warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 30 min. The mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure to yield the crude propargylic aldehyde, which was directly used in the subsequent step.



The crude aldehyde was added to a mixture of HOAc (0.14 mL, 2.49 mmol), piperidine (49  $\mu\text{L}$ , 0.49 mmol) and acetylacetone (0.44 mL, 4.24 mmol) in toluene (4.3 mL).  $\text{MgSO}_4$  (120 mg, 1.00 mmol) was introduced and the mixture was stirred at  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h before water (3 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (403 mg, 42% over two steps).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.69 (t,  $J = 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (td,  $J = 7.0, 2.5\text{ Hz}$ , 2H), 2.31 (s, 3H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.51, 195.94, 149.65, 123.42, 110.63, 76.98, 31.08, 30.25, 27.36, 22.10, 20.05, 13.63. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2959, 2934, 2209, 1689, 1663, 1375, 1247  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (CI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> : calcd 193.1223, found 193.1223.

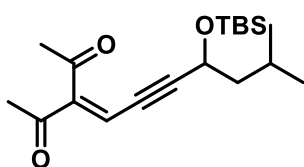
**4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-2-ynal (476).** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 9.98 mL,



16.0 mmol) was added dropwise to a stirred solution of *tert*-butyldimethyl((5-methylhex-1-yn-3-yl)oxy)silane<sup>109</sup> (3.45 g, 15.21 mmol) in THF (16 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at that temperature before DMF (4.7 mL, 60.8 mmol) was introduced and stirring was continued for 30 min. sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (30 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min. *tert*-butyl

methyl ether (60 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 70 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 40:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (2.62 g, 68%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.24 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 1.83 (ddq, *J* = 13.0, 7.4, 6.5 Hz, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 13.3, 7.9, 6.4 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 13.6, 7.5, 6.1 Hz, 2H), 0.94 (d, *J* = 4.3 Hz, 4H), 0.92 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.8, 98.4, 83.8, 61.4, 46.8, 25.8, 24.5, 22.9, 22.2, 18.3, -4.4, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2956, 2931, 2858, 2228, 1671, 1085 cm<sup>-1</sup>. HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: calcd 255.1775, found 255.1773.

**3-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-2-yn-1-ylidene)pentane-2,4-dione (477).** Aldehyde



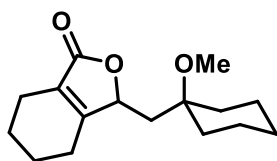
**476** (2.58 g, 10.1 mmol) was added to a mixture of HOAc (0.29 mL, 5.07 mmol), piperidine (100  $\mu$ L, 1.01 mmol) and acetylacetone (0.94 mL, 9.13 mmol) in toluene (8.6 mL). MgSO<sub>4</sub> (490 mg, 4.06 mmol) was introduced and the suspension was stirred at ambient temperature for 1 h before water (10 mL) was added. The layers were separated and the

organic phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to yield the title compound as a pale yellow oil (2.58 g, 76%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 7.9, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (ddd, *J* = 13.4, 7.7, 6.5 Hz, 1H), 1.53 (ddd, *J* = 13.5, 7.4, 6.3 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.0, 195.7, 150.0, 121.9, 109.9, 79.7, 62.2, 47.3, 31.2, 27.5, 25.9, 24.6, 22.9, 22.4, 18.3, -4.4, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2956, 2930, 2858, 2206, 1693, 1668, 1248, 1078 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 359.2013, found 359.2013.

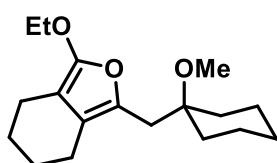
<sup>109</sup> R. S. Menon, M. G. Banwell, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5483 - 5485

## 6.2.6 Synthesis of Furans and Butenolides

**Representative Procedure A. Preparation of 3-((1-methoxycyclohexyl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one (307).** [Cp\**RuCl*]<sub>4</sub> (2.2 mg, 2 mol%) was

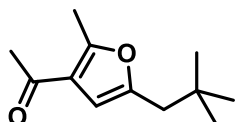


added to a stirred solution of enyne **464** (29.7 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) in a flame dried Schlenk tube under argon. H<sub>2</sub> was bubbled through the solution for 2 min before the mixture was stirred for 3 h at room temperature under ambient pressure of H<sub>2</sub> (balloon). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was loaded onto a prepared silica flash (degassed silica and solvents) and left for 1 h to ensure complete hydrolysis of the furan initially formed. The product was then eluted with hexanes/EtOAc (4:1 – 2:1) to give butenolide **8** as a colorless oil (23.9 mg, 88%). Single crystals suitable for X-ray analysis were obtained by layering a saturated Et<sub>2</sub>O solution with pentane at 0 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.98 – 4.92 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.35 – 2.15 (m, 4H), 1.92 (dd, *J* = 15.5, 1.6 Hz, 1H), 1.88 – 1.39 (m, 13H), 1.36 – 1.22 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 164.3, 126.4, 79.5, 74.5, 48.3, 39.3, 34.8, 33.9, 25.7, 23.3, 22.1, 21.9, 21.8, 21.8, 20.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2926, 2857, 1738, 1677, 1064, 1031 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 287.1618, found 287.1617.



The 2-ethoxyfuran primarily formed can be obtained in reasonable purity (≈ 95%) upon filtration of the crude product through Florisil. It analyzed as follows: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.66 – 1.40 (m, 11H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.23 – 1.08 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.5, 136.3, 119.3, 96.8, 76.4, 68.3, 48.7, 34.4, 33.9, 25.8, 23.6, 23.4, 21.9, 21.5, 19.6, 15.4.

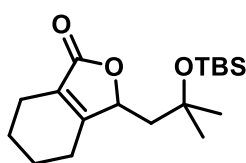
**Representative Procedure B. Preparation of 1-(2-Methyl-5-neopentylfuran-3-yl)ethan-1-one (341).**



[Cp\**RuCl*]<sub>4</sub> (3.7 mg, 2 mol%) was added to a stirred solution of enyne **473** (32.9 mg, 0.17 mmol) in 1,2-dichloroethane (1.7 mL) in a flame dried Schlenk tube under argon. H<sub>2</sub> was bubbled through the solution for 2 min before the mixture was stirred for 3 h at 70 °C under ambient pressure of H<sub>2</sub> (balloon). The

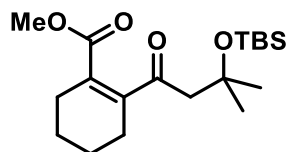
solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to afford the title product as a colorless oil (24.0 mg, 72%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.21 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.93 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.6, 157.0, 152.8, 122.2, 107.6, 42.0, 31.6, 29.5, 29.3, 14.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2869, 1675, 1568, 1232 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 194.1301, found 194.1301.

**3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one**

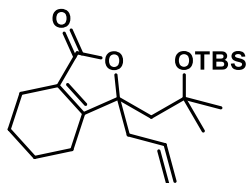


**(304).** Prepared according to the Representative Procedure A from enyne **301** as a colorless solid (27.9 mg, 80 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.10 – 5.03 (m, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 4H), 1.90 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.84 – 1.60 (m, 4H), 1.40 (dd, *J* = 14.6, 9.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1, 164.7, 126.2, 80.5, 72.7, 47.8, 32.0,

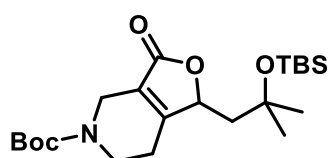
29.0, 26.0, 23.3, 21.8, 20.1, 18.2, –1.9, –2.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 2852, 1744, 1679, 1034 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: calcd 347.2013, found 347.2008.

**methyl 2-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylbutanoyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (305).**

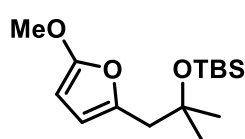
According to the Representative Procedure A (*aerobic hydrolysis on untreated silica/solvent*) from enyne **301** (38.9 mg, 0.12 mmol); colorless oil (12.1 mg, 30%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.71 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.29 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.1, 167.8, 151.1, 126.8, 73.2, 54.8, 52.0, 29.9, 27.4, 26.0, 25.1, 21., 21.42, 18.1, -1.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2856, 1716, 1248, 1042  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$  [M+Na] $^+$ : calcd 377.2119, found 377.2115.

**3-Allyl-3-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one (306).**

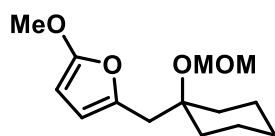
Prepared according to the Representative Procedure A from enyne **301** (32.7 mg, 0.10 mmol); the crude product was filtered through a pad of Florisil and the filtrate was evaporated. A thick-walled Schlenk tube was charged with the resulting crude furan, NaI (2.9 mg, 0.02 mmol), allyl iodide (36  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol) and THF (0.7 mL) The tube was sealed and the resulting mixture stirred at 100  $^\circ\text{C}$  for 16 h before it was cooled to ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to give the title compound as a colorless oil (19.4 mg, 55%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.43 (dddd,  $J = 16.8, 10.1, 7.9, 6.5$  Hz, 1H), 5.07 – 4.98 (m, 2H), 2.92 (ddt,  $J = 14.7, 6.5, 1.3$  Hz, 1H), 2.34 (ddt,  $J = 14.7, 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 2.30 – 2.10 (m, 4H), 2.07 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 1.76 – 1.57 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 166.5, 131.2, 126.9, 119.0, 89.2, 74.1, 50.4, 41.0, 32.0, 30.2, 26.1, 23.1, 21.7, 21.7, 20.0, 18.2, -1.6, -1.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2856, 1749, 1462, 1253, 1026  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$  [M+Na] $^+$ : calcd 387.2326, found 387.2321.

**tert-Butyl 1-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-3-oxo-1,4,6,7-tetrahydrofuro[3,4-c]-pyridine-5(3H)-carboxylate (308).**

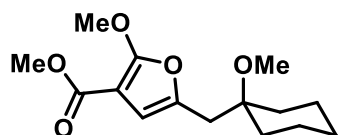
Prepared according to the Representative Procedure A from enyne **467** as a pale yellow oil (29.2 mg, 65%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.17 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.19 (br, 1H), 4.06 (dq,  $J = 17.9, 2.8$  Hz, 1H), 3.76 (dt,  $J = 13.4, 5.3$  Hz, 1H), 3.53 (br, 1H), 2.49 – 2.36 (br, 1H), 2.34 – 2.25 (br, 1H), 1.90 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.45 (dd,  $J = 14.6, 9.5$  Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 163.6 (br), 154.8, 124.4, 80.7, 80.6, 72.5, 47.6, 40.2 (br), 39.2 (br), 31.9, 28.9, 28.5, 26.0, 23.7, 18.2, -2.0, -2.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2857, 1754, 1698, 1414, 1162, 1036  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$  [M+Na] $^+$ : calcd 448.2490, found 448.2489.

**tert-Butyl((1-(5-methoxyfuran-2-yl)-2-methylpropan-2-yl)oxy)dimethylsilane (309).**

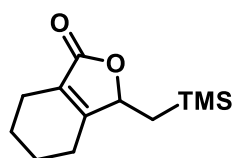
Prepared according to the Representative Procedure A from enynen **466**; the crude product was immediately subjected to chromatographic purification to avoid hydrolysis; colorless oil (27.5 mg, 83%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.89 (dt,  $J = 3.1, 0.7$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6, 143.7, 108.4, 79.8, 73.6, 57.8, 43.7, 29.7, 25.9, 18.2, -2.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2856, 1616, 1586, 1259, 1042  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$  [M+Na] $^+$ : calcd 307.1700, found 307.1697.

**2-Methoxy-5-((1-(methoxymethoxy)cyclohexyl)methyl)furan (310).**

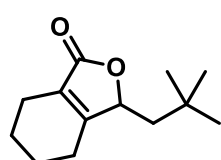
According to the Representative Procedure A from enyne **472** as a colorless oil (25.5 mg, 71%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.90 (dt,  $J = 3.1, 0.7$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.73 (d,  $J = 0.7$  Hz, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.67 – 1.36 (m, 7H), 1.29 – 1.17 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7, 142.4, 108.8, 91.0, 79.8, 77.3, 57.7, 55.8, 37.7, 34.8, 25.7, 22.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2860, 1738, 1615, 1586, 1261, 1029  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd 277.1410, found 277.1408.

**Methyl 2-methoxy-5-((1-methoxycyclohexyl)methyl)furan-3-carboxylate (311).**

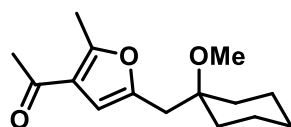
Prepared according to the Representative Procedure A from enyne **471** as a colorless oil (11.0 mg, 66 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.26 (t,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.64 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.61 – 1.38 (m, 5H), 1.35 – 1.14 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.7, 161.3, 142.2, 109.1, 91.7, 75.1, 58.0, 51.3, 48.6, 35.1, 34.0, 25.8, 21.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2856, 1705, 1601, 1079  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: calcd 283.1540, found 283.1538.

**3-((Trimethylsilyl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one (312).**

Prepared according to the Representative Procedure A from enyne **462** as a colorless solid (17.1 mg, 76%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.90 – 4.82 (m, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 4H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.10 (dd,  $J = 14.7, 3.9$  Hz, 1H), 0.71 (dd,  $J = 14.8, 10.7$  Hz, 1H), 0.10 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 166.2, 125.3, 81.6, 23.0, 21.8, 21.8, 20.8, 20.0, –0.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2946, 1737, 1674, 1316, 1242, 1030  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>: calcd 224.1227, found 224.1223.

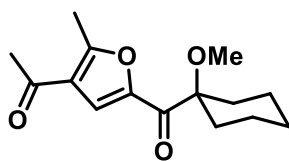
**3-Neopentyl-4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one (313).**

Prepared according to the Representative Procedure A from enyne **460** as a pale yellow oil (19.4 mg, 66 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.86 – 4.79 (m, 1H), 2.31 – 2.11 (m, 4H), 1.85 – 1.65 (m, 4H), 1.62 (dd,  $J = 14.7, 1.8$  Hz, 1H), 1.28 (dd,  $J = 14.7, 10.4$  Hz, 1H), 1.02 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0, 164.6, 126.2, 81.2, 46.5, 30.5, 30.0, 23.3, 21.8, 21.8, 20.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2939, 2865, 1743, 1679, 1028  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>: calcd 208.1458, found 208.1455.

**1-(5-((1-Methoxycyclohexyl)methyl)-2-methylfuran-3-yl)ethan-1-one (16).**

Prepared according to the Representative Procedure B as a pale yellow oil (16.4 mg, 57 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.28 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.72 – 2.69 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.61 – 1.40 (m, 5H), 1.35 – 1.16 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.4, 157.2, 150.4, 122.4, 108.2, 75.1, 48.6, 35.1, 34.0, 29.3, 25.8, 21.9, 14.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2857, 1674, 1567, 1230, 1073  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (CI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: calcd 251.1641, found 251.1643.

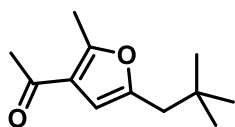
**1-(5-(1-Methoxycyclohexane-1-carbonyl)-2-methylfuran-3-yl)ethan-1-one (324).** [Cp\**RuCl*]<sub>4</sub> (16.7 mg, 0.015 mmol) was added to a stirred solution of enyne **321** (9.6 mg, 0.04 mmol) in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL)



in a flame dried Schlenk tube at room temperature under argon. The mixture was stirred for 30 min to complete carbene formation. Air was then bubbled through the mixture. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 10:1 – 5:1 – 4:1). The product was obtained as a light yellow

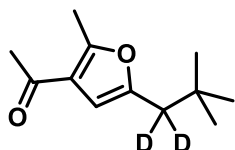
oil (6.5 mg, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.35 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.7, 193.4, 162.8, 147.7, 123.1, 120.3, 83.5, 52.3, 32.0, 29.2, 25.5, 21.3, 15.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2934, 2857, 2250, 1666, 1573, 1520, 1070 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 265.1434, found 265.1431.

**1-(2-Methyl-5-neopentylfuran-3-yl)ethan-1-one (341).** Prepared according to the Representative



Procedure B from enyne **473** as a colorless oil (18.2 mg, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.21 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.93 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.6, 157.0, 152.8, 122.2, 107.6, 42.0, 31.6, 29.5, 29.3, 14.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2869, 1675, 1568, 1232 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 194.1301, found 194.1301.

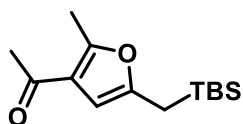
**[D<sub>2</sub>]-22a.** Prepared as described above by running the reaction under H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> (1:1) atmosphere



(prepared by manually mixing H<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> in a 10-mL-Hamilton syringe) The resulting product (19.8 mg, 59%) contained **341** (58.6%) and **[D<sub>2</sub>]-341** (40.7%)

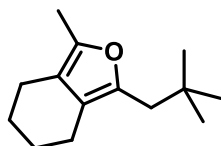
Analytical data of **[D<sub>2</sub>]-341**: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.21 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 0.93 (s, 9H). <sup>2</sup>H NMR (77 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.37. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.4, 156.9, 152.6, 122.0, 107.5, 41.1 (quint., *J* = 19.5 Hz), 31.27, 29.28, 29.12, 14.41. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>D<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 196.1427, found 196.1427.

**1-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)methyl)-2-methylfuran-3-yl)ethan-1-one (343).** Prepared according to



the Representative Procedure B from enyne **475** as a colorless oil (18.2 mg, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.02 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 0.88 (s, 9H), -0.01 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.5, 156.1, 152.8, 122.5, 104.2, 29.3, 26.5, 16.8, 14.5, 14.2, -5.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2928, 2857, 1676, 1569, 1233 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si [M]<sup>+</sup>: calcd 252.1540, found 252.1539.

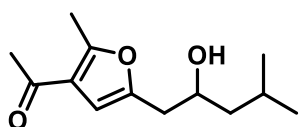
**1-Methyl-3-neopentyl-4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran (345).** Prepared according to the



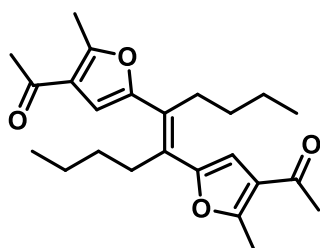
Representative Procedure B from enyne **470** (25.7 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (17.0 mg, 66%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (dd, *J* = 7.5, 3.6 Hz, 4H), 2.34 (s, 2H), 2.14 (t, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.65 (m, 4H), 0.93 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.3, 143.3, 118.0, 116.0, 40.6, 33.1, 29.8, 23.8, 23.7, 21.3, 20.6, 11.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2930, 2861, 1444, 1364, 1242 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O [M]<sup>+</sup>: calcd 206.1665,

found 206.1667.

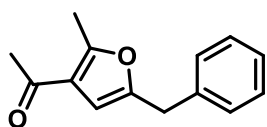


**1-(5-(2-Hydroxy-4-methylpentyl)-2-methylfuran-3-yl)ethan-1-one (346).**

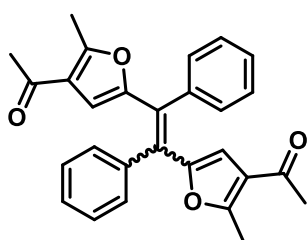
According to the Representative Procedure B from enyne **477** (69 mg, 0.21 mmol) followed by desilylation: The crude product was dissolved in MeOH (4.1 mL) and cooled to 0 °C. Aqueous HCl (2 M, 1.0 mL) was added slowly and the mixture was stirred for 1 h at room temperature before NaHCO<sub>3</sub> and EtOAc were added. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 2:1). The product was obtained as a pale yellow oil (25.4 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.34 (s, 1H), 3.96 (ddt, *J* = 9.0, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 15.1, 4.1 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.81 (dddd, *J* = 13.3, 12.0, 6.0, 3.9 Hz, 1H), 1.45 (ddd, *J* = 14.2, 8.9, 5.4 Hz, 1H), 1.28 (ddd, *J* = 13.9, 8.7, 4.2 Hz, 1H), 0.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 7H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.4, 157.7, 150.9, 122.3, 107.8, 68.4, 46.2, 36.6, 29.3, 24.8, 23.5, 22.2, 14.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3432 (br), 2955, 2925, 1666, 1566, 1232 cm<sup>-1</sup>. HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 225.1485, found 225.1481.

**(E)-1,1'-(Dec-5-ene-5,6-diylbis(2-methylfuran-5,3-diyl))bis(ethan-1-one) (349).**

Prepared according to the Representative Procedure A but under Ar atmosphere from enyne **347** (26.1 mg, 0.14 mmol); the crude product was immediately purified by flash chromatography to give the title compound as a colorless oil (15.5 mg, 59 %). Single crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation of a dilute solution in Et<sub>2</sub>O/pentane (1:1, v/v). m.p.: 92-93 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.53 (s, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.58 – 2.49 (m, 4H), 2.43 (s, 6H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.29 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.2, 157.5, 152.5, 129.3, 122.8, 109.3, 33.0, 31.9, 29.3, 22.9, 14.7, 14.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2919, 2854, 1680, 1578, 1398, 1232 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd 385.2373, found 385.2271.

**1-(5-Benzyl-2-methylfuran-3-yl)ethan-1-one (23c) and 1-(5-Benzyl-2-methylfuran-3-yl)ethan-1-one (344).**

H<sub>2</sub> was bubbled through a stirred mixture of [Cp\*<sub>2</sub>RuCl]<sub>2</sub> (2.0 mg, 2 mol%) in 1,2-dichloroethane (5 mL) at room temperature for 2 min before immersing the Schlenk tube in a pre-heated oil bath (70 °C). A solution of enyne **352** (19.5 mg, 0.09 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.8 mL) was added over 4 h *via* syringe pump to the catalyst solution which was stirred under an atmosphere of H<sub>2</sub> (balloon). After reaction times of 80 min and 160 min, additional [Cp\*<sub>2</sub>RuCl]<sub>2</sub> (2.0 mg, 2 mol% in 0.5 mL 1,2-dichloroethane each) was added *via* syringe. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1 – 10:1) to give the product as a colorless oil (9.2 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.4, 157.7, 152.7, 137.5, 128.9, 128.8, 126.9, 122.3, 107.0, 34.4, 29.3, 14.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3029, 2919, 1673, 1566, 1229 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd 214.0988, found 214.0988.



When the reaction is carried out at higher concentration, alkene **353** becomes the major product, see Table 12. Purification by flash chromatography gave pure isomers, which analyzed as follows: (*E*)-**353**: yellow solid (4.4 mg, 19%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.34 (m, 6H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 2.20 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.2, 158.1, 152.6, 140.2, 130.3, 128.6, 128.3, 127.8, 122.8,

113.0, 29.1, 14.3. (Z)-**353**: pale yellow oil (4.3 mg, 19%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 – 7.11 (m, 10H), 6.29 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.34 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.3, 157.9, 153.4, 139.8, 131.5, 129.6, 128.0, 127.7, 122.9, 112.6, 29.3, 14.6. The spectral data of these compounds is consistent with those reported in the literature.<sup>110</sup>

---

<sup>110</sup> Y. Zhou, J. Ma, K. Chen, H. Jiang, S. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13345 - 13348

**Table 12:** Concentration-dependence of the product distribution in the hydrogenative cyclization of enyne **352** with formation of products **344** and **353**

#	[cat.]	c (initial)	substrate solution	addition over:	temp.	conversion	344/353-ratio (crude NMR)	isolated yield (344)
1	2 %	0.1 M	neat	instant	70 °C	full	0.04	
2	2 %	0.1 M	0.1 M	2 h	70 °C	full	0.7	25%
3	2 %	0.03 M	0.1 M	4 h	70 °C	45 %	1.3	19%
4	3 %	0.03 M	0.1 M	14 h	rt	10 %	1.0	
5	4 %	0.03 M	0.1 M	2 h	70 °C	90 %	0.9	
6	2+2 %	0.03 M	0.1 M	4 h	70 °C	90 %	1.9	38%
7	2+2+2 %	0.02 M	0.13 M	4 h	70 °C	full	10.0	47%

## 7 Literatur

- [1] M. Leutzsch, L. M. Wolf, P. Gupta, M. Fuchs, W. Thiel, C. Fares, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12431-12436.
- [2] a) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**; b) I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley, **2003**; c) U. Hanefeld, L. Lefferts, *Catalysis: An Integrated Textbook for Students*, Wiley, **2017**.
- [3] A. Szöke, W. G. Scott, J. Hajdu, *FEBS Letters* **2003**, *553*, 18-20.
- [4] Z. Wang, *Sabatier-Senderens Reduction*, Wiley, **2010**.
- [5] a) V. Voorhees, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397-1405; b) R. H. Baker, R. D. Schuetz, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1250-1252.
- [6] a) H. Adkins, R. Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1091-1095; b) H. Adkins, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1095-1097.
- [7] H. Adkins, H. R. Billica, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 695-698.
- [8] S. Nishimura, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, *34*, 32-36.
- [9] a) J. Krupka, *American Journal of Chemistry and Application* **2017**, *4*, 26-29; b) I. Horiuti, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1934**, *30*, 1164-1172; c) F. Zaera, *Langmuir* **1996**, *12*, 88-94; d) F. Delbecq, D. Loffreda, P. Sautet, *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 323-326.
- [10] M. Stradiotto, R. J. Lundgren, *Ligand Design in Metal Chemistry: Reactivity and Catalysis*, Wiley, **2016**.
- [11] M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2230-2234.
- [12] a) J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732; b) P. Meakin, J. P. Jesson, C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3240-3242.
- [13] a) J. A. Osborn, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2397-2407; b) R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2134-2143.
- [14] a) R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205-215; b) R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331-337.
- [15] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568.
- [16] R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119.
- [17] J. Halpern, *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *50*, 11-19.
- [18] a) B. L. Conley, M. K. Pennington-Boggio, E. Boz, T. J. Williams, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294-2312; b) Y. Shvo, D. Czarkie, Y. Rahamim, D. F. Chodosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7400-7402.
- [19] P. S. Hallman, B. R. McGarvey, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3143-3150.
- [20] a) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563; b) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- [21] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2143-2147.
- [22] a) C. Oger, L. Balas, T. Durand, J.-M. Galano, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1313-1350; b) C. Belger, N. M. Neisius, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12214-12220; c) M. W. van Laren, C. J. Elsevier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3715-3717; d) A. J. Lough, R. H. Morris, L. Ricciuto, T. Schleis, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *270*, 238-246.
- [23] a) J. López-Serrano, S. B. Duckett, S. Aiken, K. Q. Almeida Leñero, E. Drent, J. P. Dunne, D. Konya, A. C. Whitwood, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6513-6527; b) F. Luo, C. Pan, W. Wang, Z. Ye, J. Cheng, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1399-1403; c) R. Shen, T. Chen, Y. Zhao, R. Qiu, Y. Zhou, S. Yin, X. Wang, M. Goto, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17037-17044; d) D. Srimani, Y. Diskin-Posner, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14131-14134; e) T. Chen, J. Xiao, Y. Zhou, S. Yin, L.-B. Han, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *749*, 51-54; f) M. K.

- Karunananda, N. P. Mankad, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14598-14601; g) E. Richmond, J. Moran, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6922-6929; h) S. Furukawa, T. Komatsu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2121-2125; i) D. Gong, B. Hu, W. Yang, D. Kong, H. Xia, D. Chen, *Organometallics* **2020**, *39*, 862-869; j) N. O. Thiel, B. Kaewmee, T. Tran Ngoc, J. F. Teichert, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1597-1603.
- [24] a) K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 355-360; b) A. Guthertz, M. Leutzsch, L. M. Wolf, P. Gupta, S. M. Rummelt, R. Goddard, C. Fares, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3156-3169.
- [25] D. Schleyer, H. G. Niessen, J. Bargon, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 423-426.
- [26] M. Fuchs, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3978-3982.
- [27] S. B. Duckett, R. E. Mewis, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1247-1257.
- [28] D. S. Frohnapfel, J. L. Templeton, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *206-207*, 199-235.
- [29] M. L. Buil, O. Eisenstein, M. A. Esteruelas, C. García-Yebra, E. Gutiérrez-Puebla, M. Oliván, E. Oñate, N. Ruiz, M. A. Tajada, *Organometallics* **1999**, *18*, 4949-4959.
- [30] a) E. Shirakawa, Y. Imazaki, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2009**, 5088-5090; b) Y. Imazaki, E. Shirakawa, R. Ueno, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14760-14763.
- [31] M. A. Esteruelas, F. J. Lahoz, E. Onate, L. A. Oro, C. Valero, B. Zeier, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7935-7942.
- [32] a) C. Grünwald, O. Gevert, J. Wolf, P. González-Herrero, H. Werner, *Organometallics* **1996**, *15*, 1960-1962; b) J. Wolf, W. Stüer, C. Grünwald, O. Gevert, M. Laubender, H. Werner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 1827-1834.
- [33] A. Collado, M. A. Esteruelas, E. Oñate, *Organometallics* **2011**, *30*, 1930-1941.
- [34] W. Stüer, J. Wolf, H. Werner, P. Schwab, M. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3421-3423.
- [35] C. P. Casey, N. A. Strotman, I. A. Guzei, *Organometallics* **2004**, *23*, 4121-4130.
- [36] P. V. Bijina, C. H. Suresh, *ChemPhysChem* **2018**, *19*, 3266-3272.
- [37] a) T. Braun, G. Munch, B. Windmuller, O. Gevert, M. Laubender, H. Werner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2516-2530; b) H. Werner, G. Münch, M. Laubender, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1510-1520; c) I. Macías-Arce, M. C. Puerta, P. Valerga, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 1767-1776; d) G. Albertin, S. Antoniutti, M. Bortoluzzi, J. Castro, M. Trevisan, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *848*, 1-9; e) V. Cadierno, M. P. Gamasa, J. Gimeno, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 1627-1657.
- [38] a) T. Achard, C. Tortoreto, A. I. Poblador-Bahamonde, L. Guénée, T. Bürgi, J. Lacour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6140-6144; b) C. Gonzalez-Rodriguez, J. R. Suarez, J. A. Varela, C. Saa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2724-2728; c) C. Tortoreto, T. Achard, L. Egger, L. Guenee, J. Lacour, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 240-243; d) F. Cambeiro, S. Lopez, J. A. Varela, C. Saa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5959-5963; e) C. Tortoreto, T. Achard, W. Zeghida, M. Austeri, L. Guenee, J. Lacour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5847-5851; f) J. L. Paih, C. V.-L. Bray, S. Dérien, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7391-7397; g) C. Vovard-Le Bray, S. Dérien, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1439-1442.
- [39] M. Austeri, D. Rix, W. Zeghida, J. Lacour, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1394-1397.
- [40] F. Cambeiro, S. Lopez, J. A. Varela, C. Saa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 723-727.
- [41] D. Padín, F. Cambeiro, M. Fañanás-Mastral, J. A. Varela, C. Saá, *ACS Catal.* **2016**, *7*, 992-996.
- [42] a) M. Murakami, P. Dixneuf, C. Vovard-Le Bray, S. Dérien, *Synlett* **2008**, *2008*, 193-196; b) M. Eckert, F. Monnier, G. T. Shchetnikov, I. D. Titanyuk, S. N. Osipov, L. Toupet, S. Dérien, P. H. Dixneuf, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3741-3743.
- [43] V. Rautenstrauch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950-952.
- [44] a) K. H. Dötz, J. Barluenga, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Springer, **2004**; b) F. Z. Dörwald, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley, **2008**.
- [45] E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 3966-3973.
- [46] R. R. Schrock, *Science* **1983**, *219*, 13.
- [47] K. Yamamoto, C. P. Gordon, W.-C. Liao, C. Copéret, C. Raynaud, O. Eisenstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10127-10131.
- [48] M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411-432.
- [49] H. H. Fox, R. R. Schrock, R. O'Dell, *Organometallics* **1994**, *13*, 635-639.
- [50] G. Occhipinti, V. R. Jensen, *Organometallics* **2011**, *30*, 3522-3529.

- [51] A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179-190.
- [52] R. Willstätter, J. Bruce, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 4456-4459.
- [53] J. M. Coxon, W. B. Smith, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2192-2194.
- [54] S. Danishefsky, R. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3239-3241.
- [55] P. Wipf, J. Xiao, S. J. Geib, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1605-1613.
- [56] A. Fedorov, L. Batiste, A. Bach, D. M. Birney, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12162-12171.
- [57] G. Maas, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183-190.
- [58] a) P. Jean-Louis Hérisson, Y. Chauvin, *Makromolekul. Chem.* **1971**, *141*, 161-176; b) D. J. Nelson, S. Manzini, C. A. Urbina-Blanco, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10355-10375; c) O. Eisenstein, R. Hoffmann, A. R. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5582-5584.
- [59] A. J. Anciaux, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssie, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695-702.
- [60] a) E. Galardon, P. Le Maux, G. Simonneaux, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 615-621; b) S. Bachmann, A. Mezzetti, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3063-3074.
- [61] A. F. Noels, A. Demonceau, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 602-609.
- [62] L. K. Fong, N. J. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2595-2599.
- [63] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- [64] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.
- [65] C. Werlé, R. Goddard, P. Philipps, C. Farès, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3797-3805.
- [66] D. Qian, J. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 677-698.
- [67] a) T. J. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3010-3019; b) E. O. Fischer, B. Dorrer, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1156-1161; c) C. P. Casey, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808-7809; d) C. P. Casey, N. L. Hornung, W. P. Kosar, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4908-4916; e) T. R. Hoye, J. A. Suriano, *Organometallics* **1992**, *11*, 2044-2050; f) M. Mori, S. Watanuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1082 - 1084; g) J. Barluenga, F. Aznar, A. Martin, *Organometallics* **1995**, *14*, 1429-1433; h) J. Barluenga, F. Andina, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4143-4146; i) F. Monnier, C. Vovard-Le Bray, D. Castillo, V. Aubert, S. Dérien, P. H. Dixneuf, L. Toupet, A. Ienco, C. Mealli, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037-6049; j) M. Basato, C. Tubaro, A. Biffis, M. Bonato, G. Buscemi, F. Lighezzolo, P. Lunardi, C. Vianini, F. Benetollo, A. Del Zotto, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1516-1526.
- [68] a) B. G. Kim, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 52-53; b) R. P. Murelli, S. Catalán, M. P. Gannon, M. L. Snapper, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5714-5717.
- [69] P. W. Jennings, L. L. Johnson, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2241-2290.
- [70] A. F. Noels, A. Demonceau, E. Carlier, A. J. Hubert, R.-L. Márquez-Silva, R. A. Sánchez-Delgado, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 783-784.
- [71] H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S.-B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223-2224.
- [72] A. Demonceau, A. W. Stumpf, E. Saive, A. F. Noels, *Macromolecules* **1997**, *30*, 3127-3136.
- [73] W. Baratta, W. A. Herrmann, R. M. Kratzer, P. Rigo, *Organometallics* **2000**, *19*, 3664-3669.
- [74] B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3817 - 3858.
- [75] a) B. P. Peppers, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9524-9525; b) S. T. Diver, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 671-701.
- [76] a) G. Csajnyik, A. H. Ell, L. Fadini, B. Pugin, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1657 - 1662; b) S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160 - 17161.
- [77] Y. S. D. Tanaka, M. Mori, *Organometallics* **2006**, *25*, 799 - 801.
- [78] K. A. Bahou, D. C. Braddock, A. G. Meyer, G. P. Savage, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5332-5335.
- [79] T. Biberger, C. P. Gordon, M. Leutzsch, S. Peil, A. Guthertz, C. Copéret, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8845-8850.
- [80] a) M. Brookhart, S. E. Kegley, G. R. Husk, *Organometallics* **1984**, *3*, 650-652; b) A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030-5033.

- [81] a) L. Ravindar, R. Lekkala, K. P. Rakesh, A. M. Asiri, H. M. Marwani, H.-L. Qin, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1381-1391; b) C. S. Hanson, M. C. Psaltakis, J. J. Cortes, J. J. Devery, 3rd, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**.
- [82] W. F. K. Schnatter, D. W. Rogers, A. A. Zavitsas, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10348-10361.
- [83] a) G. K. Hamer, I. R. Peat, W. F. Reynolds, *Canad. J. Chem.* **1973**, *51*, 897-914; b) M. Kruszyk, M. Jessing, J. L. Kristensen, M. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5128-5134.
- [84] a) B. M. Trost, A. Breder, B. M. O'Keefe, M. Rao, A. W. Franz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4766-4769; b) B. M. Trost, M. C. Ryan, M. Rao, T. Z. Markovic, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17422-17425; c) Y. Yamamoto, T. Arakawa, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143-12160; d) H. Nishiyama, in *Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry: -/-* (Eds.: C. Bruneau, P. H. Dixneuf), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2004**, pp. 81-92.
- [85] a) C. P. Casey, S. W. Polichnowski, A. J. Shusterman, C. R. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7282-7292; b) C. P. Casey, A. J. Shusterman, *Organometallics* **1985**, *4*, 736-744.
- [86] P. F. Korkowski, T. R. Hoyer, D. B. Rydberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2676-2678.
- [87] a) F. Ding, Y.-g. Sun, F. Verpoort, V. Dragutan, I. Dragutan, *J. Mol. Catal.* **2014**, *386*, 86-94; b) I. Dragutan, V. Dragutan, F. Verpoort, *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28*, 211-215.
- [88] S. Takemoto, H. Ishii, M. Yamaguchi, A. Teramoto, M. Tsujita, D. Ozeki, H. Matsuzaka, *Organometallics* **2019**.
- [89] J. A. Tallarico, P. J. Bonitatebus, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7157-7158.
- [90] D. R. Anderson, D. D. Hickstein, D. J. O'Leary, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386-8387.
- [91] E. F. van der Eide, P. E. Romero, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4485-4491.
- [92] V. C. Gibson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1565-1572.
- [93] E. P. Kyba, C. W. Hudson, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1935-1939.
- [94] J. Holton, M. F. Lappert, R. Pearce, P. I. W. Yarrow, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 135-201.
- [95] W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 800-812.
- [96] a) A. C. Day, P. Raymond, R. M. Southam, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 467-469; b) S. D. Andrews, A. C. Day, P. Raymond, M. C. Whiting, G. Swift, W. D. Emmons, *Org. Synth.* **1970**, *50*; c) A. C. Day, M. C. Whiting, G. Swift, W. D. Emmons, *Org. Synth.* **1970**, *50*.
- [97] J. Risse, B. Dutta, E. Solari, R. Scopelliti, K. Severin, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2014**, *640*, 1322-1329.
- [98] a) M. B. Hursthouse, R. A. Jones, K. M. A. Malik, G. Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4128-4139; b) R. A. Jones, G. Wilkinson, A. M. R. Galas, M. B. Hursthouse, K. M. A. Malik, *Dalton Trans.* **1980**, 1771-1778; c) A. F. Dyke, S. A. R. Knox, P. J. Naish, G. E. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 803-805; d) A. F. Dyke, S. A. R. Knox, P. J. Naish, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *199*, C47-C49.
- [99] C. E. Sumner, J. A. Collier, R. Pettit, *Organometallics* **1982**, *1*, 1350-1360.
- [100] a) F. Neese, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73-78; b) C. Riplinger, P. Pinski, U. Becker, E. F. Valeev, F. Neese, *J. Chem. Phys.* **2016**, *144*, 024109; c) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627; d) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
- [101] C. Riplinger, B. Sandhoefer, A. Hansen, F. Neese, *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 134101.
- [102] V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995-2001.
- [103] a) C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652-1671; b) S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 2847-2862.
- [104] C. Adlhart, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496-3510.
- [105] S. Peil, G. Bistoni, R. Goddard, A. Fürstner, *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 18541-18553.
- [106] T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737-738.
- [107] a) M. G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 11-24; b) G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- [108] a) R. A. Moss, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 15-21; b) F. Mendez, M. A. Garcia-Garibay, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7061-7066.

- [109] a) P. H. Mueller, N. G. Rondan, K. N. Houk, J. F. Harrison, D. Hooper, B. H. Willen, J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5049-5052; b) R. D. Bach, M. D. Su, E. Aldabbagh, J. L. Andres, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10237-10246.
- [110] J.-L. Mieusset, U. H. Brinker, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1553-1558.
- [111] a) S. Fomine, M. A. Tlenkopatchev, *Appl. Catal. A - Gen.* **2009**, *355*, 148-155; b) M. Rybáčková, J. Hošek, O. Šimůnek, V. Kolaříková, J. Kvíčala, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2150-2157.
- [112] T. M. Trnka, M. W. Day, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3441-3444.
- [113] Y. Takahira, Y. Morizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7031-7034.
- [114] M. Ulman, T. R. Belderrain, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4689-4693.
- [115] J. Louie, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2002**, *21*, 2153-2164.
- [116] a) G. R. Clark, S. V. Hoskins, W. R. Roper, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *234*, C9-C12; b) P. J. Brothers, W. R. Roper, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1293-1326.
- [117] M. Etienne, A. S. Weller, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 242-259.
- [118] a) C. H. Suresh, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5366-5374; b) C. H. Suresh, M.-H. Baik, *Dalton Trans.* **2005**, 2982-2984; c) P. R. Remya, C. H. Suresh, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 17660-17672.
- [119] J. Kress, J. A. Osborn, R. M. E. Greene, K. J. Ivin, J. J. Rooney, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 899-901.
- [120] K. McNeill, R. A. Andersen, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11244-11254.
- [121] C. H. Suresh, N. Koga, *Organometallics* **2004**, *23*, 76-80.
- [122] C. P. Gordon, K. Yamamoto, W.-C. Liao, F. Allouche, R. A. Andersen, C. Copéret, C. Raynaud, O. Eisenstein, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 759-768.
- [123] M. L. Macnaughtan, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7708-7709.
- [124] E. C. Hansen, D. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 509-519.
- [125] G. Stork, J. Ficini, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4678-4678.
- [126] a) S. M. Rummelt, G. J. Cheng, P. Gupta, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3599-3604; b) Y. Hu, M. Bai, Y. Yang, Q. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2256-2275.
- [127] N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9104-9105.
- [128] a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036; b) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096; c) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630-6666.
- [129] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9728 - 9729.
- [130] a) B. M. Trost, E. M. Rerreira, A. C. Gutierrez, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16176-16177; b) P. R. Walker, C. D. Campbell, A. Suleman, G. Carr, E. A. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9139-9143.
- [131] M. Mori, N. Saito, D. Tanaka, M. Takimoto, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5606 - 5607.
- [132] M. E. Sánchez-Castro, M. A. Paz-Sandoval, *Organometallics* **2008**, *27*, 6083-6089.
- [133] T. P. Gill, K. R. Mann, *Organometallics* **1982**, *1*, 485-488.
- [134] a) L.-J. Song, T. Wang, X. Zhang, L. W. Chung, Y.-D. Wu, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1361-1368; b) L. Song, Q. Feng, Y. Wang, S. Ding, Y.-D. Wu, X. Zhang, L. W. Chung, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17441-17451.
- [135] C. Pei, C. Zhang, Y. Qian, X. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8677-8685.
- [136] D. V. Muratov, A. S. Romanov, A. R. Kudinov, *Russ. Chem. B.* **2014**, *63*, 2485-2492.
- [137] B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11970-11978.
- [138] a) S. M. Rummelt, K. Radkowski, D. A. Rosca, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5506-5519; b) D. A. Rosca, K. Radkowski, L. M. Wolf, M. Wagh, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2443-2455.
- [139] M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735-1766.
- [140] T. Piou, F. Romanov-Michailidis, M. Romanova-Michaelides, K. E. Jackson, N. Semakul, T. D. Taggart, B. S. Newell, C. D. Rithner, R. S. Paton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1296-1310.
- [141] S. Ding, L.-J. Song, L. W. Chung, X. Zhang, J. Sun, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13835-13842.



- [142] a) M. E. Rerek, F. Basolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5908-5912; b) D. S. Perekalin, E. A. Trifonova, V. V. Novikov, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *737*, 21-25.
- [143] Y. Matsushima, H. Kikuchi, M. Uno, S. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2475-2482.
- [144] S. Dérien, D. Jan, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5511-5524.
- [145] C. Gemel, A. LaPensée, K. Mauthner, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 1189-1199.
- [146] H. Shi, S. Yu, D. Liu, L. van Ofwegen, P. Proksch, W. Lin, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 1331-1344.
- [147] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
- [148] G. Jalce, X. Franck, B. Figadère, *Tetrahedron-Asymmetr.* **2009**, *20*, 2537-2581.
- [149] M. J. Arco, M. H. Trammell, J. D. White, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2075-2083.
- [150] S. K. N. H. Md Dostagir, M. K. Awasthi, A. Kumar, K. Gupta, S. Behrens, A. Shrotri, S. K. Singh, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 9352-9359.
- [151] a) T. Sugimura, N. Haruna, D. Acosta, S. Nakagawa, K. Yamaguchi, A. Tai, T. Okuyama, *Heterocycles* **2004**, *62*, 375; b) S. K. Nandy, J. Liu, A. A. Padmapriya, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2469-2471; c) H. Liu, T. Jiang, B. Han, S. Liang, Y. Zhou, *Science* **2009**, *326*, 1250.
- [152] B. L. Wegenhart, L. Yang, S. C. Kwan, R. Harris, H. I. Kenttamaa, M. M. Abu-Omar, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 2742-2747.
- [153] U. K. Singh, M. A. Vannice, *Appl. Catal. A - Gen.* **2001**, *213*, 1-24.
- [154] S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194-5197.
- [155] A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497-500.
- [156] M. E. Jung, J. Pontillo, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6848-6851.
- [157] a) W. C. Still, J. H. McDonald, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1031-1034; b) K. C. Nicolaou, J. Y. Xu, S. Kim, J. Pfefferkorn, T. Ohshima, D. Vourloumis, S. Hosokawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661-8673; c) S. Kobayashi, P. Das, G. X. Wang, T. Mita, M. J. Lear, M. Hirama, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 300-301; d) P. V. Ramachandran, H. Liu, M. V. Ram Reddy, H. C. Brown, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3755-3757; e) S. Sutton, A. Maddaford, P. Wainwright, R. Glen, R. Fisher, P. Dragovich, J. Gonzalez, P.-P. Kung, D. Middleton, D. Pryde, P. Stephenson, *Synthesis* **2007**, *2007*, 1378-1384.
- [158] S. V. Kelkar, A. A. Arbale, G. S. Joshi, G. H. Kulkarni, *Synthetic Commun.* **2006**, *20*, 839-847.
- [159] B. Qu, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7117-7119.
- [160] M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704-724.
- [161] a) R. C. D. Brown, C. J. R. Bataille, G. Bruton, J. D. Hinks, N. A. Swain, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6719-6728; b) H. M. L. Davies, M. V. A. Grazini, E. Aouad, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1475-1477; c) W.-H. Cheung, S.-L. Zheng, W.-Y. Yu, G.-C. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2535-2538; d) R. P. Reddy, G. H. Lee, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3437-3440.
- [162] D. F. Taber, W. Tian, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3207-3210.
- [163] B. Mao, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502-10566.
- [164] S. P. Simeonov, J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. B. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744-5893.
- [165] A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200-206.
- [166] Q. Feng, H. Wu, X. Li, L. Song, L. W. Chung, Y.-D. Wu, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13867-13877.
- [167] T. Biberger, R. J. Zachmann, A. Fürstner, *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 18423-18429.
- [168] A. Ford, H. Miel, A. Ring, C. N. Slattery, A. R. Maguire, M. A. McKerverey, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981-10080.
- [169] S. P. Green, K. M. Wheelhouse, A. D. Payne, J. P. Hallett, P. W. Miller, J. A. Bull, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 67-84.
- [170] M. El Arba, S. E. Dibrell, F. Meece, D. E. Frantz, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5886-5888.
- [171] K.-H. Chang, H.-L. Sung, Y.-C. Lin, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 649-655.
- [172] J. Chen, S. Ni, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1114-1128.
- [173] C. R. Bowers, D. P. Weitekamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5541-5542.
- [174] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563-1572.

- [175] R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 711-724.
- [176] A. Konosonoks, P. J. Wright, M.-L. Tsao, J. Pika, K. Novak, S. M. Mandel, J. A. Krause Bauer, C. Bohne, A. D. Gudmundsdóttir, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2763-2770.
- [177] a) B. Weberndörfer, G. Henig, H. Werner, *Organometallics* **2000**, *19*, 4687-4689; b) C. Ernst, O. Walter, E. Dinjus, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *627*, 249-254.
- [178] D. Li, T. Ollevier, *J. Organomet. Chem.* **2020**, *906*, 121025.
- [179] a) T.-a. Mitsudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1525-1538; b) D. Padín, J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Eur. J.* **2020**, *n/a*, 2470 - 2478.
- [180] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.
- [181] a) J. Wang, X. Cao, S. Lv, C. Zhang, S. Xu, M. Shi, J. Zhang, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14625; b) K. Miki, T. Yokoi, F. Nishino, K. Ohe, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 228 - 234.
- [182] H. Cao, H. Zhan, J. Cen, J. Lin, Y. Lin, Q. Zhu, M. Fu, H. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1080-1083.
- [183] a) B. Seiller, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 493 - 494; b) H.-C. Shen, C.-W. Li, R.-S. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9245-9247.
- [184] a) Y. Kato, K. Miki, F. Nishino, K. Ohe, S. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2619-2621; b) F. Nishino, K. Miki, Y. Kato, K. Ohe, S. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2615-2617.
- [185] a) Y. Fukuda, H. Shiragami, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5816-5819; b) A. Arcadi, S. Cacchi, R. C. Larock, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2813 - 2816; c) Y. Ping, S. Zhang, T. Chang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8275-8283.
- [186] S. Gandhi, P. Tharra, B. Baire, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1058-1062.
- [187] a) Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409-5412; b) V. Belting, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221-1225; c) J. Ma, H. Jiang, S. Zhu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4472-4475.
- [188] R. Vicente, J. Gonzalez, L. Riesgo, J. Gonzalez, L. A. Lopez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8063-8067.
- [189] J. S. Clark, F. Romiti, K. F. Hogg, M. H. Hamid, S. C. Richter, A. Boyer, J. C. Redman, L. J. Farrugia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5744-5747.
- [190] D. Zhu, L. Chen, H. Zhang, Z. Ma, H. Jiang, S. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12405-12409.
- [191] H. Zhan, X. Lin, Y. Qiu, Z. Du, P. Li, Y. Li, H. Cao, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2284-2287.
- [192] Y. Xia, S. Qu, Q. Xiao, Z. X. Wang, P. Qu, L. Chen, Z. Liu, L. Tian, Z. Huang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13502-13511.
- [193] U. K. Tambar, T. Kano, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2413-2416.
- [194] (15.02.2021), <http://www.colby.edu/chemistry/webmo/mointro.html>
- [195] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312-11313.
- [196] S. D. Drouin, G. P. A. Yap, D. E. Fogg, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5412-5414.
- [197] G. D. Frey, V. Lavallo, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *Science* **2007**, *316*, 439.
- [198] a) E. Mendez-Vega, M. Maehara, A. H. Raut, J. Mieres-Perez, M. Tsuge, Y. P. Lee, W. Sander, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18801-18808; b) S. Henkel, W. Sander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4603-4607; c) C. Kötting, W. Sander, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8891-8897.
- [199] S. T. Lin, S. Siegel, *Kinet. Catal.* **2005**, *46*, 844-852.
- [200] J. Matthes, T. Pery, S. Gründemann, G. Buntkowsky, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8366-8367.
- [201] M. Gomez-Gallego, M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857-4963.
- [202] a) S. P. Church, F.-W. Grevels, H. Hermann, K. Schaffner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 30-32; b) D. A. Wink, P. C. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 436-442.
- [203] T. Hascall, D. Rabinovich, V. J. Murphy, M. D. Beachy, R. A. Friesner, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11402-11417.
- [204] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066-3072.
- [205] Y. Zhou, J. Ma, K. Chen, H. Jiang, S. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13345-13348.
- [206] a) J. Gonzalez, C. Perez-Calleja, L. A. Lopez, R. Vicente, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5853-5857; b) P. Liu, J. Sun, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3482-3485; c) J. M. Yang, Z. Q. Li, M. L. Li, Q. He, S. F. Zhu, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3784-3789.
- [207] W. Baratta, A. D. Zotto, P. Rigo, *Chem. Commun.* **1997**, 2163 - 2164.

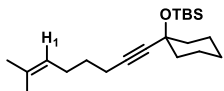
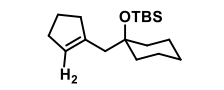
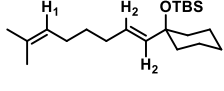
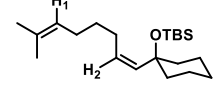
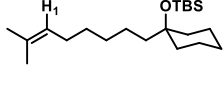
- [208] a) X. Dai, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10085-10094; b) P. Hofmann, I. V. Shishkov, F. Rominger, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11755-11762.
- [209] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 130-131; b) I. Fernández, F. P. Cossío, M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6687-6711.
- [210] Y. S. Rao, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 353-388.
- [211] Y. Xia, J. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2306-2362.
- [212] G. W. Kabalka, D. T. C. Yang, J. D. Baker, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 574-575.
- [213] J. C. Bezdek, *IEEE T. Fuzzy Syst.* **1993**, *1*, 1-6.

## 8 Appendix

### 8.1 Analytical Basis for Condition Screening

Results from "Tabelle 1" were obtained analyzing the crude reaction mixture by a combination of NMR quantification and GC-TIC ratios. The involved compounds can be distinguished according to Table 13.

**Table 13:** Analytical characteristics used to quantify the respective compounds.

	structure	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ(H <sub>1</sub> ) [ppm]	δ(H <sub>2</sub> ) [ppm]	GC-MS [R <sub>T</sub> , m/z(M <sup>-</sup> Bu)]
SM: starting material		5.17, m, 1H	-	10.98 min, 277 m/z
MT: metathesis		-	5.45, m, 1H	10.21 min, 273 m/z
TH: <i>trans</i> -hydrogenation		5.17, m, 1H	5.56, m, 2H δ(C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ): 5.62, dt, J: 15.8, 1.2 Hz, 1H δ(C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ): 5.52, dt, J: 15.8, 6.4 Hz, 1H	11.15 min, 279 m/z
CH: <i>cis</i> -hydrogenation		5.17, m, 1H	5.36, dt, J: 12.0, 7.3 Hz, 1H	11.23 min, 279 m/z
OR: overreduction		5.17, m, 1H	-	11.31 min, 281 m/z

Quantification of the products was conducted using the following flowchart:

NMR yields determined with 1,3,5-(OMe)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> as internal standard (added as a solution)

**[MT]** yield determined from 5.45 ppm signal

**[TH]** yield determined from 5.56 ppm signal

**[CH]** yield determined from 5.36 ppm signal

combined yield of [SM, TH, CH, OR] determined from 5.17 ppm signal

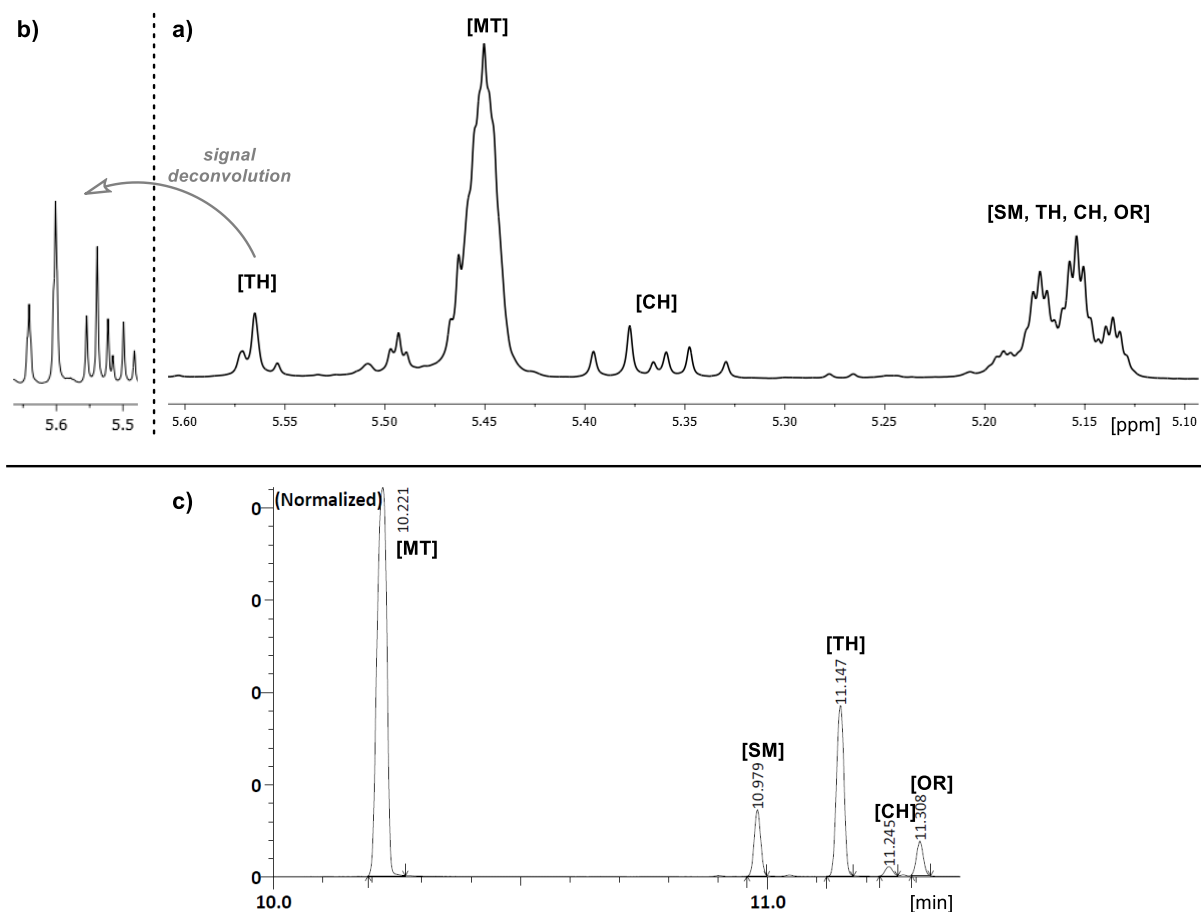
combined yield of [SM, OR] determined by subtracting [TH] and [CH] from [SM, TH, CH, OR]

**[SM]** yield determined by GC [SM]/[OR] ratio

**[OR]** yield determined by GC [SM]/[OR] ratio

- NMR product ratios and GC product ratios are broadly consistent [ $\pm 3\%$ ]
- mass balance is generally over 85 %
- inconsistent product ratios [ $\pm 10\%$ ] and incomplete mass balances [ $< 80\%$ ] are likely due to decomposition (entries 6, 9, 19, 20)

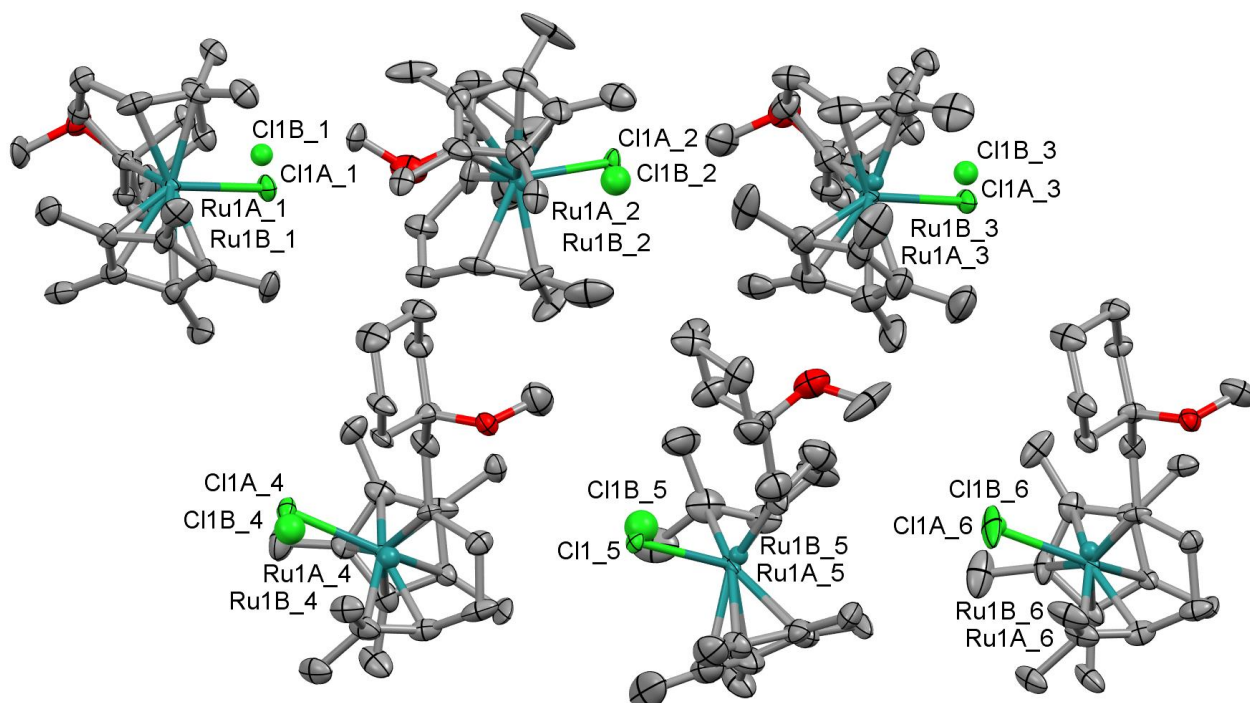
Figure 30 depicts representative NMR spectra and a GC-TIC trace.



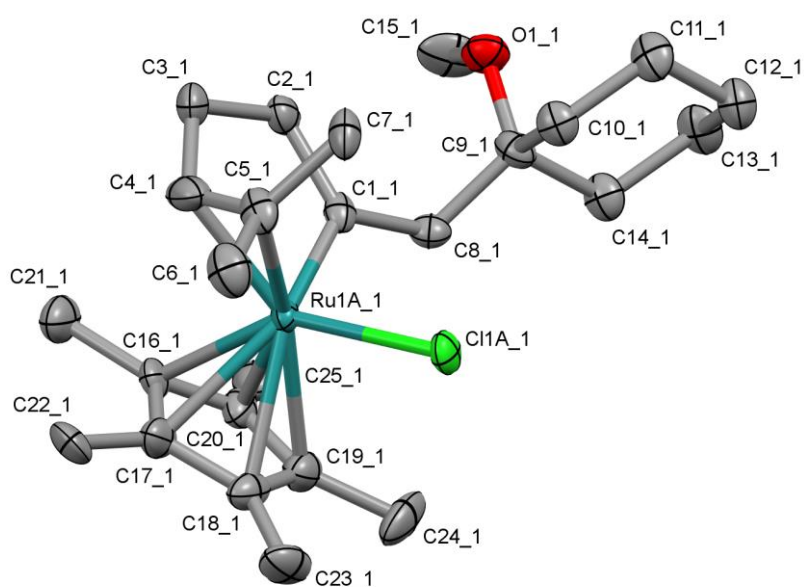
**Figure 30:** Representative NMR and GCMS data used to quantify each component in the crude reaction mixture; a) excerpt of characteristic  $^1\text{H-NMR}$  spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); b) signal deconvolution of the *trans*-hydrogenation product to reveal the characteristic coupling pattern (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ); c) excerpt of a characteristic GCMS trace used for the determination of product ratios

## 8.2 Crystallographic Data

### 8.2.1 Single Crystal Structure Analysis of Carben-Alken-Komplex **143**



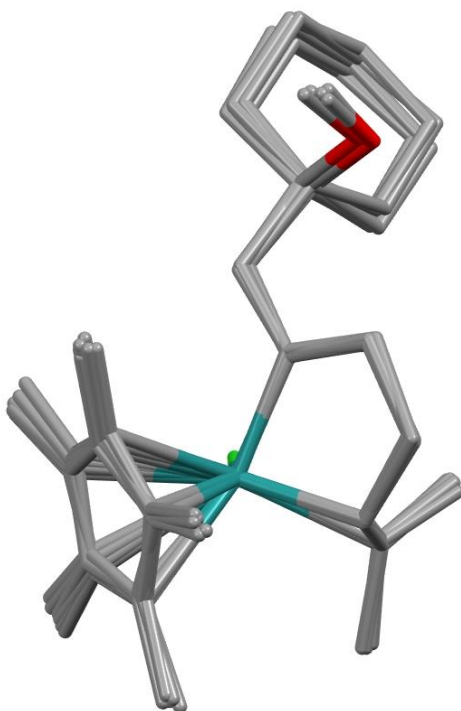
**Figure 31:** Molecular structure of the six independent molecules of **143**. Atomic displacement ellipsoids shown at the 50 % probability level. Partially disordered Ru and Cl atoms shown with the suffix A and B. H atoms are omitted for clarity.



**Figure 32:** Molecular structure of the one of the independent molecules of **143**. Atomic displacement ellipsoids shown at the 50 % probability level. H atoms are omitted for clarity. Selected average distances (Å) and angles (°) over all major components: Ru1A-Cl1A 2.44(2), Ru1A-C1 1.90(4), Ru1A-C4 2.17(4), Ru1A-C5 2.22(5), C1-C2 1.53(3), C2-C3 1.55(5), C3-C4 1.52(4), C4-C5 1.39(4), C5-C6 1.56(5), C5-C7 1.54(1), C1-C8 1.47(3), C8-C9 1.55(2), C8-C1-

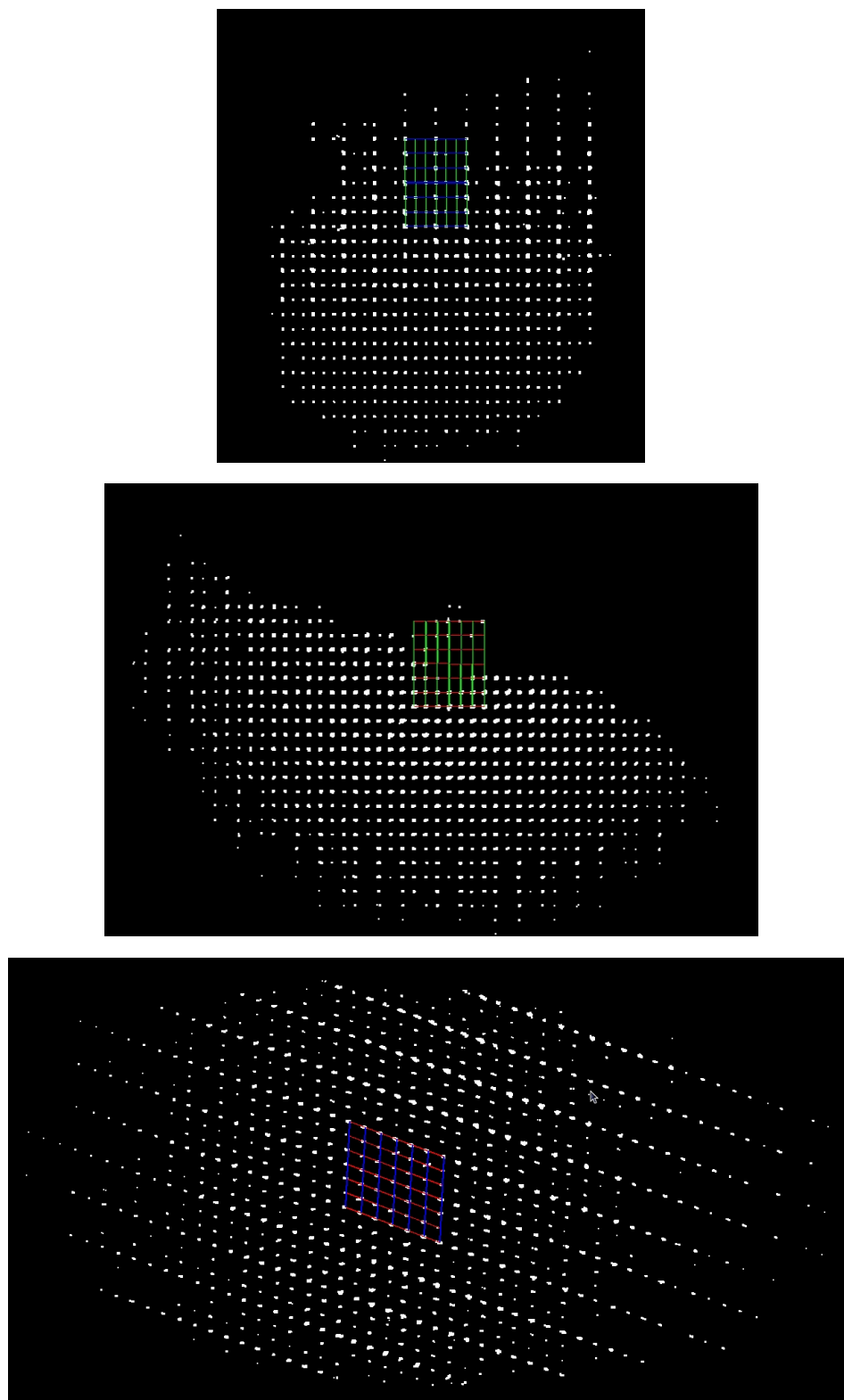
C2 117(2), C1-C2-C3 113(1), C2-C3-C4 109(1), C3-C4-C5 125(1), C1-Ru1A-C11A 95(1), C1-Ru1A-C4/5 86(2), C1-Ru1A-Cp 122(3), C4/5-Ru1A-Cp 129(1), C11A-Ru1A-Cp 114(1). Cp is the midpoint of C16 - C20; C4/5 is the midpoint between C4 and C5.

**X-ray Crystal Structure Analysis of 143:**  $C_{25}H_{41}ClO Ru$ ,  $M_r = 494.10 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , red prism, crystal size  $0.10 \times 0.14 \times 0.16 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $Pn$  [7],  $a = 19.802(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.260(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 23.261(2) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 107.910(8)^\circ$ ,  $V = 7126.5(16) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 12$ ,  $D_{calc} = 1.382 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 0.785 \text{ mm}^{-1}$ , face-indexed absorption correction (*SADABS*,  $T_{min} = 0.83421$ ,  $T_{max} = 0.90734$ ), Bruker-AXS Mach3 diffractometer with Kappa-CCD detector and FR591 molybdenum rotating anode X-ray source equipped with Incoatec Helios X-ray optics,  $3.721 < \theta < 32.030^\circ$ , 222409 measured reflections, 48407 independent reflections, 34434 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{int} = 0.0647$ , 99.7 % coverage with an average redundancy of 8.55 to 0.65  $\text{\AA}$  resolution. The crystal structure appears to be best described as  $Pn$ . There appears to be an additional slight modulation of the structure along the  $c$  unit cell axis whereby the molecules are partially replaced by their enantiomers. This results in higher than expected residual electron density close to all the ruthenium and chlorine atoms and significantly less residual density elsewhere corresponding to the lighter atoms. Two crystals from the same batch were investigated and both showed a similar effect. The data set for which the shadowing was less pronounced was selected for analysis. Nevertheless, some residual electron density remains, especially close to the ruthenium atoms. The structure was solved by *SHELXT* and refined as a partial inversion twin [*BASF* 0.27(5)] by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$ . The hydrogen atoms on the five methyl groups on the pentamethylcyclopentadienyl ligands were refined using a riding model that maximizes the sum of the difference densities at the three hydrogen positions on each methyl group followed by refinement of the torsion angle (*AFIX* 137), and resulted in a short intramolecular H...H distance of ca. 1.7  $\text{\AA}$ . The positions of the hydrogen atoms on the methyl groups cannot be completely relied upon owing to residual electron density resulting from the disordered components. A number of diffraction intensities were shadowed by the beamstop ( $> 5.5 \text{ \AA}$ ) and removed from the dataset before the final refinement cycles. Refinement of the structure with partially disordered ruthenium and chlorine atoms (ca. 8 - 34 %) resulted in  $R1 = 0.0809$  for 34434 [ $I > 2\sigma(I)$ ] and 0.1196 for all 48407 data, 1616 parameters refined, using 1010 restraints (*ISOR* 0.01),  $wR2 = 0.2286$ ,  $Goof = S = 1.061$ , residual electron density  $+3.38$  (0.19  $\text{\AA}$  from Ru1B\_5) /  $-1.45$  (0.90  $\text{\AA}$  from Ru1A\_4)  $e \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC-1994299**.

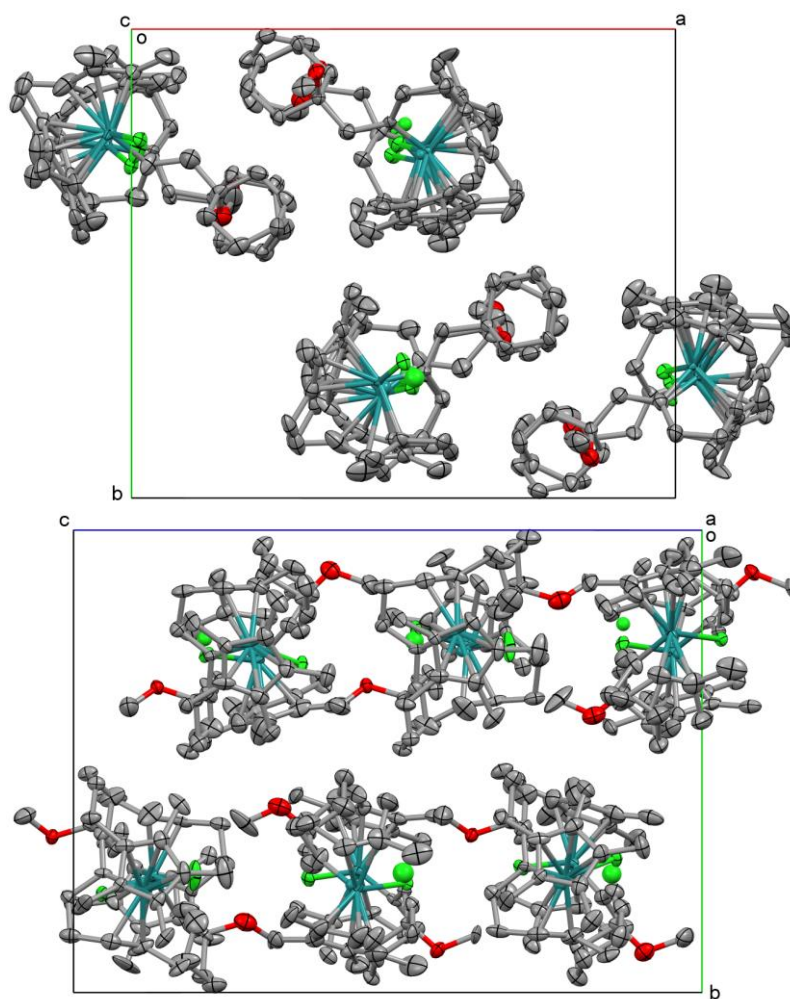


**Figure 33** Superposition of Ru1A, Cl1A, C1 and C4 of the six independent molecules or their enantiomers in the asymmetric unit of **143**, showing the similarity between the different conformations in the crystal.



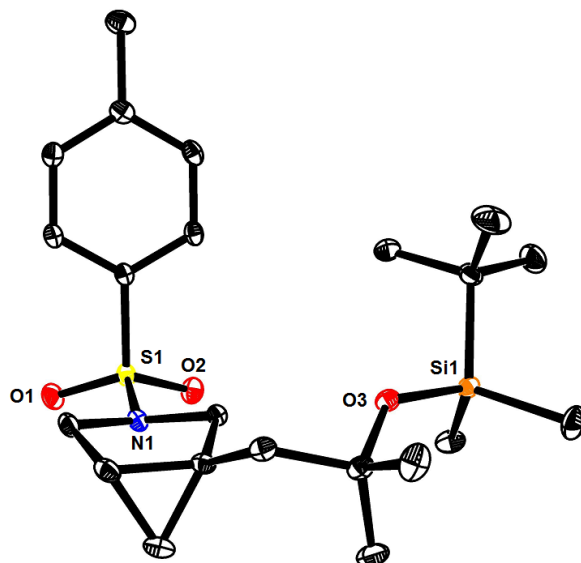


**Figure 34:** Reciprocal lattice representations along the  $a^*$ ,  $c^*$  and  $b/b^*$  directions of **143**, highlighting the systematically weaker reflections along the  $c^*$  axis (blue), consistent with replacement of molecules by their enantiomers as illustrated in Figure 31.



**Figure 35:** Packing of the molecules in the unit cell of **143**. There is a local inversion center at  $x = 0.248$ ,  $y = 0.243$ ,  $z = 0.381$ . Atomic displacement ellipsoids shown at the 50 % probability level. H atoms are omitted for clarity.

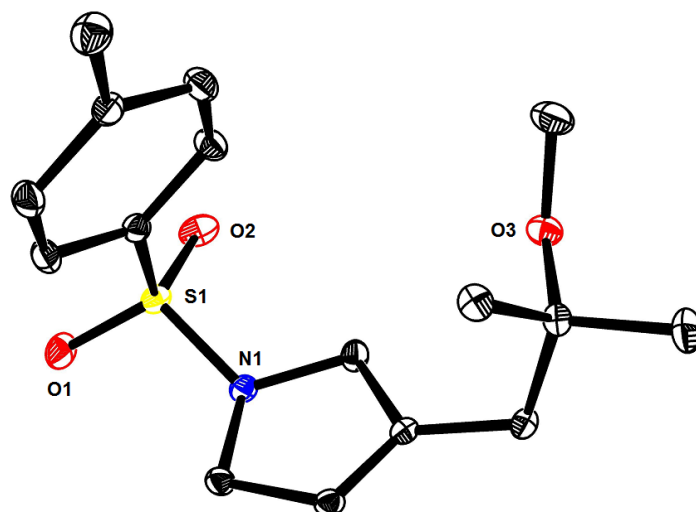
## 8.2.2 Single Crystal Structure Analysis of Cyclopropane **187**



**Figure 36:** The structure of cyclopropane **187** in the solid state; only one of the two independent molecules in the unit cell is shown, H-atoms are omitted for clarity

**X-ray Crystal Structure Analysis of Compound **187**:**  $C_{22}H_{37}NO_3Si$ ,  $M_r = 423.67 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , colorless plate, crystal size  $0.131 \times 0.052 \times 0.042 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $P2_1$ ,  $a = 6.835(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.816(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.511(6) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 93.141(6)^\circ$ ,  $V = 2372.2(12) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 150(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{calc} = 1.186 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 0.208 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{min} = 0.98$ ,  $T_{max} = 0.99$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer,  $2.985 < \Theta < 35.156^\circ$ , 79614 measured reflections, 20656 independent reflections, 15380 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{int} = 0.066$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against  $F^2$  to  $R_1 = 0.045 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.100$ , 521 parameters. The H atoms were refined using a riding model,  $S = 1.070$ , absolute structure parameter =  $0.03(2)$ , residual electron density  $0.3 (0.73 \text{ \AA} \text{ from O2}) / -0.3 (0.55 \text{ \AA} \text{ from S1}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC-1905682**.

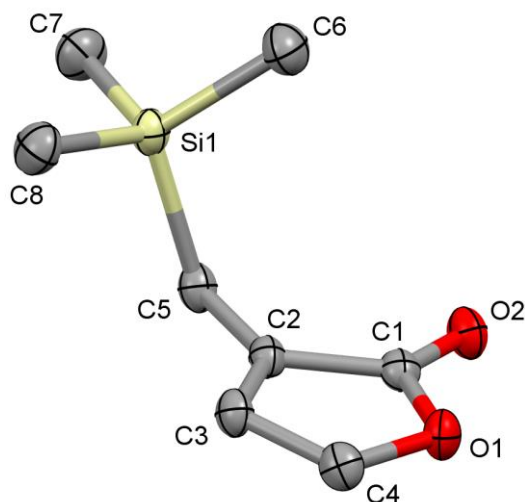
### 8.2.3 Single Crystal Structure Analysis of Cycloalkene 199



**Figure 37:** he structure of cycloalkene **199** in the solid state; H-atoms are omitted for clarity.

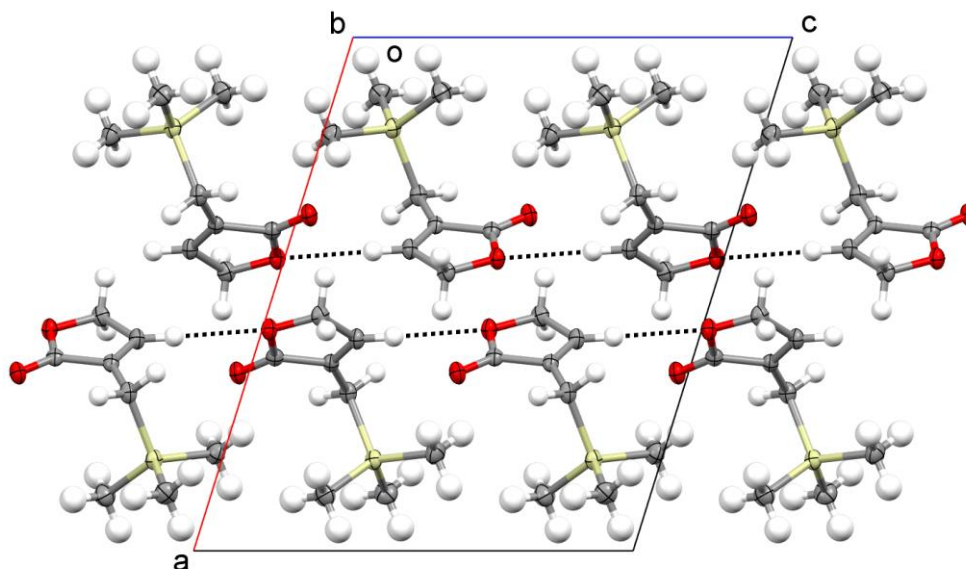
**X-ray Crystal Structure Analysis of Compound 199:**  $C_{16}H_{23}NO_3S$ ,  $M_r = 309.41 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , colorless plate, crystal size  $0.177 \times 0.087 \times 0.048 \text{ mm}^3$ , triclinic, space group  $P1$ ,  $a = 7.9011(18) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.0298(19) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.549(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 91.943(4)^\circ$ ,  $\beta = 98.836(4)^\circ$ ,  $\gamma = 118.012(4)^\circ$ ,  $V = 799.2(3) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 160(2) \text{ K}$ ,  $Z = 2$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.286 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.212 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.98$ ,  $T_{\text{max}} = 0.99$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer,  $2.976 < \Theta < 36.474^\circ$ , 37819 measured reflections, 7683 independent reflections, 5904 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.035$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against  $F^2$  to  $R_1 = 0.042 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.120$ , 194 parameters. The H atoms were refined using a riding model,  $S = 1.031$ , residual electron density  $0.5 (0.64 \text{ \AA} \text{ from C3}) / -0.5 (0.62 \text{ \AA} \text{ from S1}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC-1905683**.

## 8.2.4 Single Crystal Structure Analysis of Butenolid 254

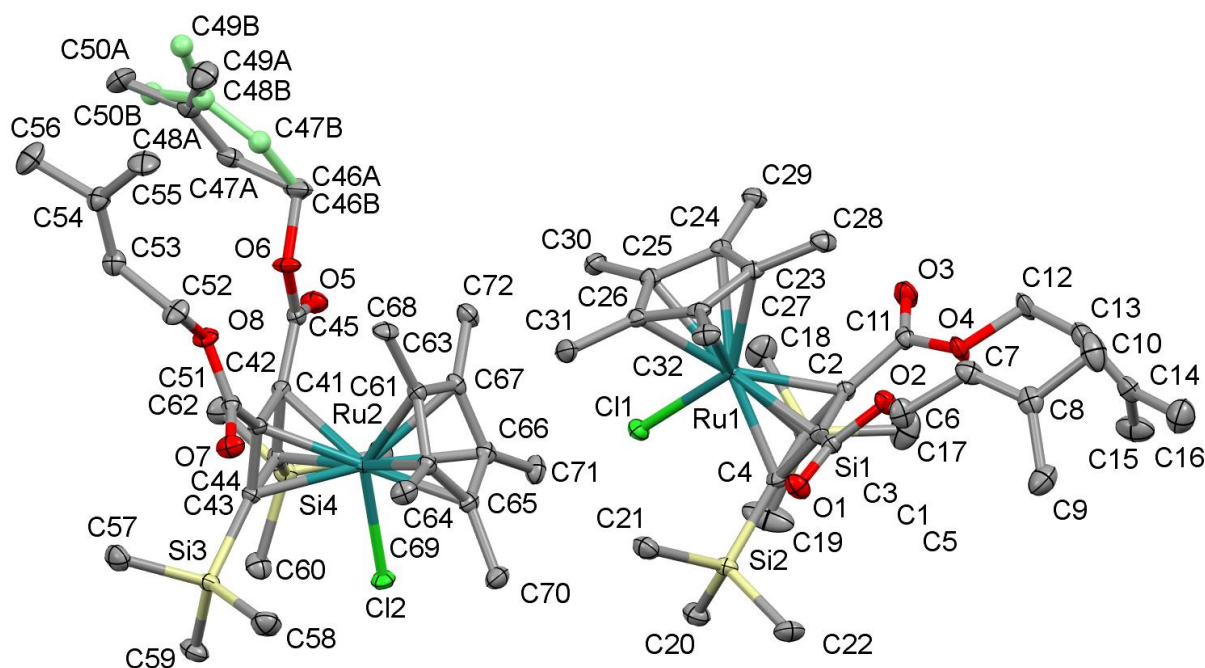


**Figure 38:** Molecular structure of **254**. Atomic displacement ellipsoids shown at the 50 % probability level. H atoms are omitted for clarity.

**X-ray Crystal Structure Analysis of 254:**  $C_8H_{14}O_2Si$ ,  $M_r = 170.28 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , colourless plate, crystal size  $0.010 \times 0.145 \times 0.330 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $P2_1/c$  [14],  $a = 13.8465(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 6.4641(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.3247(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 107.264(2)^\circ$ ,  $V = 967.95(8) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{calc} = 1.168 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Cu-K\alpha) = 1.78 \text{ mm}^{-1}$ , face-indexed absorption correction (*SADABS*,  $T_{min} = 0.72475$ ,  $T_{max} = 0.98217$ ), Bruker-AXS Mach3 diffractometer with Apex II detector and FR591 copper rotating anode X-ray source equipped with Montel X-ray optics,  $3.342 < \theta < 63.198^\circ$ , 17601 measured reflections, 1560 independent reflections, 1407 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{int} = 0.0552$ , 98.9 % coverage with an average redundancy of 10.66 to 0.86  $\text{\AA}$  resolution. The structure was solved by *SHELXT* and refined by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$ . The hydrogen atoms were refined using a riding model. Refinement of the structure resulted in  $R1 = 0.0322$  for 1407 [ $I > 2\sigma(I)$ ] and 0.0368 for all 1560 data, 103 parameters refined,  $wR2 = 0.0863$ ,  $Goof = S = 1.046$ , residual electron density  $+0.27$  ( $0.93 \text{ \AA}$  from C5) /  $-0.28$  ( $0.92 \text{ \AA}$  from Si1)  $e \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC-2016743**.

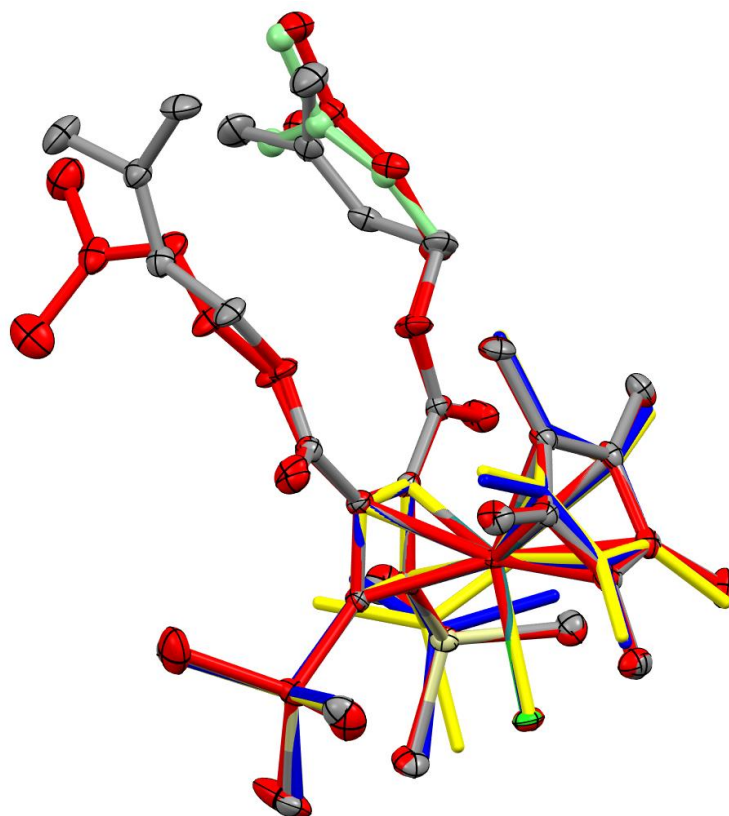


**Figure 39:** Molecular packing of **254**, showing the shortest C-H...O intermolecular distances.

8.2.5 Single Crystal Structure Analysis of Cyclobutadien-Komplex **260**

**Figure 40:** Molecular structure of the two independent molecules of **260**. Atomic displacement ellipsoids shown at the 50 % probability level. The partially disordered dimethyl propenyl group (ca. 12%) is shown in light green. H atoms are omitted for clarity.

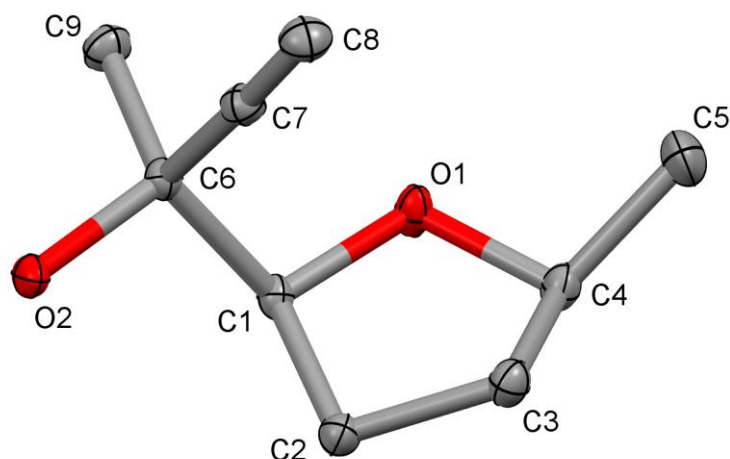
**X-ray Crystal Structure Analysis of 260:**  $C_{32}H_{51}ClO_4RuSi_2$ ,  $M_r = 692.42 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , orange-red prism, crystal size  $0.031 \times 0.037 \times 0.060 \text{ mm}^3$ , triclinic, space group  $P-1[2]$ ,  $a = 10.5379(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 15.7120(10) \text{ \AA}$ ,  $c = 20.9915(14) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 89.810(3)^\circ$ ,  $\beta = 89.849(3)^\circ$ ,  $\gamma = 84.937(3)^\circ$ ,  $V = 3462.0(4) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.328 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 0.632 \text{ mm}^{-1}$ , face-indexed absorption correction (SADABS,  $T_{\text{min}} = 0.96950$ ,  $T_{\text{max}} = 0.98790$ ), Bruker-AXS Mach3 diffractometer with Kappa-CCD detector and FR591 molybdenum rotating anode X-ray source equipped with Incoatec Helios X-ray optics,  $0.970 < \theta < 30.998^\circ$ , 115799 measured reflections, 22052 independent reflections, 15513 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0765$ , 98.8 % coverage with an average redundancy of 5.02 to  $0.67 \text{ \AA}$  resolution. The structure was solved by *SHELXT* and refined by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$ . One of the dimethylpropenyl groups is slightly disordered [0.879(6):0.121(6)]. The positions of C46A and C46B were constrained to be equal in order to avoid high correlations in the refinement. The isotropic atomic displacement parameters of the C atoms of the minor component were constrained to be equal. The hydrogen atoms were refined using a riding model. Refinement of the structure resulted in  $R1 = 0.046$  for 15513 [ $I > 2\sigma(I)$ ] and 0.0792 for all 22052 data, 767 parameters refined,  $wR2 = 0.1147$ ,  $Goof = S = 1.013$ , residual electron density  $+1.16 (1.1 \text{ \AA} \text{ from Ru2}) / -1.41 (0.68 \text{ \AA} \text{ from Ru1}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC-2016744**.



**Figure 41:** Superposition of the  $C_4RuCl$  units of the two independent molecules of **260** (atom colouring and red) and the two independent molecules of chloro-( $\eta^5$ -pentamethyl-cyclopentadienyl)-( $\eta^4$ -1,2-bis(trimethylsilyl)cyclobuta-2,4-diene)-ruthenium(II) with the CSD refcode VEBQOI (blue and yellow). The partially disordered dimethyl propenyl group is shown in light green. H atoms are omitted for clarity.

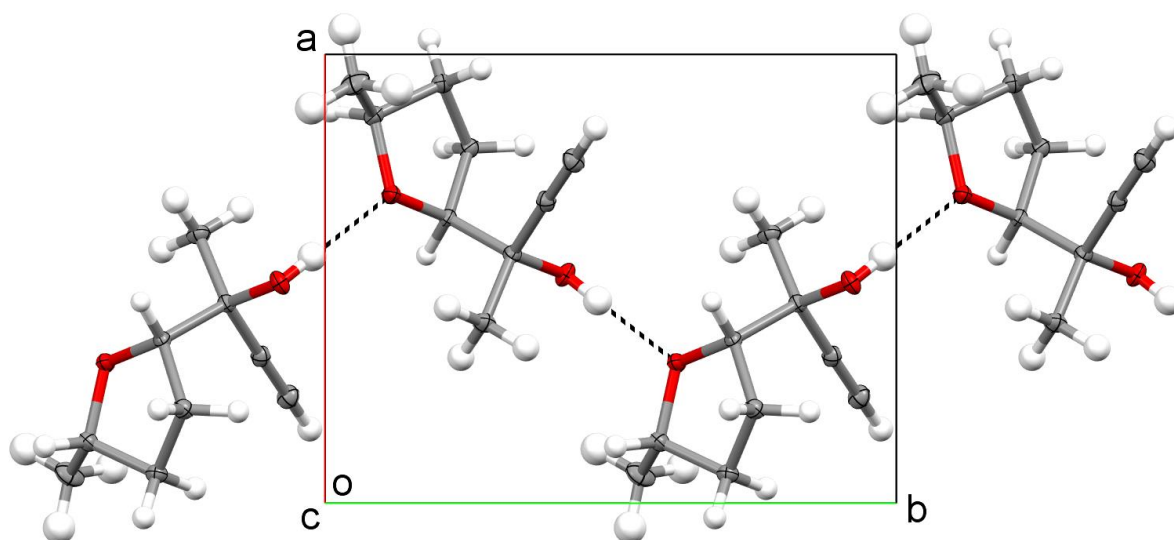


## 8.2.6 Single Crystal Structure Analysis of THF 270



**Figure 42:** Molecular structure of **270**. Atomic displacement ellipsoids shown at the 50 % probability level. H atoms are omitted for clarity.

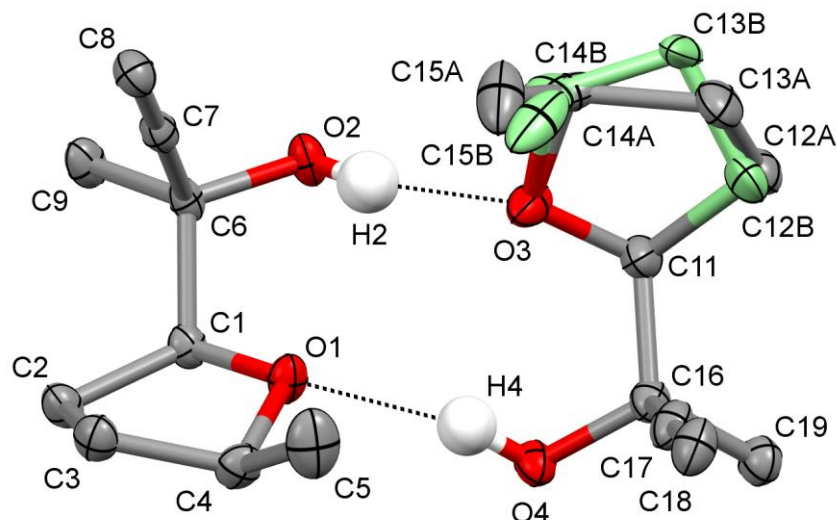
**X-ray Crystal Structure Analysis of 270:**  $C_9H_{14}O_2$ ,  $M_r = 154.20 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , colourless prism, crystal size  $0.050 \times 0.093 \times 0.221 \text{ mm}^3$ , orthorhombic, space group  $P2_12_12_1$  [19],  $a = 8.0553(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.2611(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 10.6161(7) \text{ \AA}$ ,  $V = 877.49(9) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.167 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.081 \text{ mm}^{-1}$ , face-indexed absorption correction (*SADABS*,  $T_{\text{min}} = 0.99006$ ,  $T_{\text{max}} = 0.99763$ ), Bruker-AXS Mach3 diffractometer with Kappa-CCD detector and FR591 molybdenum rotating anode X-ray source equipped with Incoatec Helios X-ray optics,  $2.761 < \theta < 35.146^\circ$ , 34599 measured reflections, 3874 independent reflections, 3342 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0445$ , 99.4 % coverage with an average redundancy of 15.46 to  $0.62 \text{ \AA}$  resolution. The structure was solved by *SHELXT* and refined as a perfect inversion twin by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$ . The position and atomic displacement parameter of the hydroxyl hydrogen atom were refined. Otherwise, hydrogen atoms were refined using a riding model. Refinement of the structure resulted in  $R1 = 0.0384$  for 3342 [ $I > 2\sigma(I)$ ] and 0.0521 for all 3874 data, 106 parameters refined,  $wR2 = 0.0988$ ,  $\text{Goof} = S = 1.037$ , residual electron density  $+0.37$  ( $0.76 \text{ \AA}$  from C3) /  $-0.23$  ( $0.61 \text{ \AA}$  from C3)  $e \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC-2016740**.



**Figure 43:** O-H...O hydrogen bonding interactions in solid **270**.



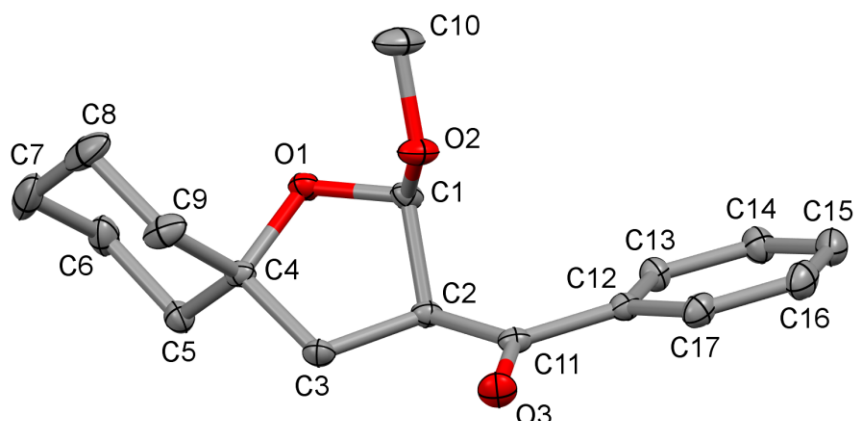
## 8.2.7 Single Crystal Structure Analysis of THF 271



**Figure 44:** Molecular structure of the two independent molecules of **271** in the unit cell, showing the O-H...O hydrogen bonding interactions. The minor component of the disordered molecule (40%) is coloured light green. Atomic displacement ellipsoids shown at the 50 % probability level. H atoms, except for OH, are omitted for clarity.

**X-ray Crystal Structure Analysis of 271:**  $C_9H_{14}O_2$ ,  $M_r = 154.20 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , colourless prism, crystal size  $0.051 \times 0.111 \times 0.132 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $P2_1/n$  [14],  $a = 8.9181(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 21.7716(9) \text{ \AA}$ ,  $c = 9.1550(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 94.822(2)^\circ$ ,  $V = 1771.3(1) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 8$ ,  $D_{calc} = 1.157 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 0.080 \text{ mm}^{-1}$ , face-indexed absorption correction (SADABS,  $T_{min} = 0.99275$ ,  $T_{max} = 0.99680$ ), Bruker-AXS Mach3 diffractometer with Kappa-CCD detector and FR591 molybdenum rotating anode X-ray source equipped with Incoatec Helios X-ray optics,  $1.871 < \theta < 35.262^\circ$ , 71080 measured reflections, 7848 independent reflections, 5775 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{int} = 0.0374$ , 98.8 % coverage with an average redundancy of 8.88 to  $0.62 \text{ \AA}$  resolution. The structure was solved by SHELXT and refined by full-matrix least-squares (SHELXL) against  $F^2$ . One of the two independent molecules in the asymmetric unit is partially disordered (0.6:0.4). The positions and atomic displacement parameters of the hydroxyl hydrogen atoms and neighbouring C-H hydrogen atoms were refined. Otherwise, hydrogen atoms were refined using a riding model. Refinement of the structure resulted in  $R1 = 0.043$  for 5775 [ $I > 2\sigma(I)$ ] and 0.0657 for all 7848 data, 260 parameters refined,  $wR2 = 0.1237$ ,  $Goof = S = 1.034$ , residual electron density  $+0.35$  ( $0.74 \text{ \AA}$  from C16) /  $-0.26$  ( $0.59 \text{ \AA}$  from C6)  $e \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC-2016741**.

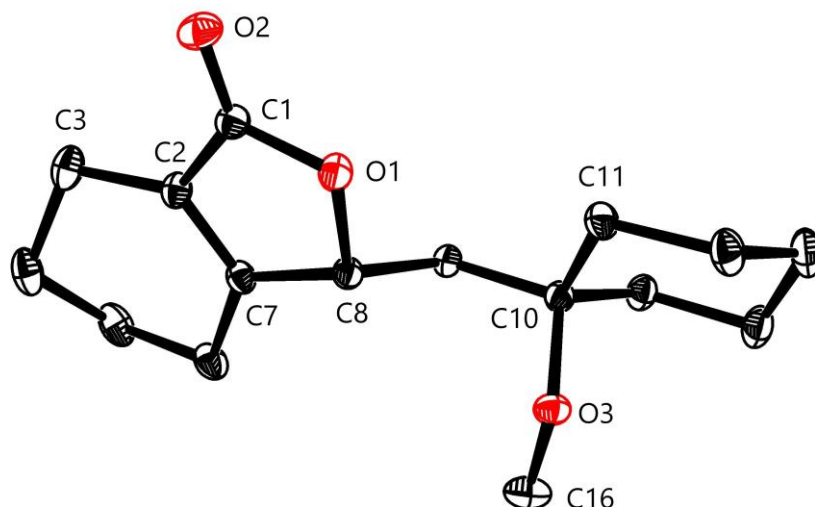
## 8.2.8 Single Crystal Structure Analysis of AlkoxyTHF 292



**Figure 45:** Molecular structure of **292**. Atomic displacement ellipsoids shown at the 50 % probability level. H atoms are omitted for clarity.

**X-ray Crystal Structure Analysis of 292:**  $C_{17}H_{22}O_3$ ,  $M_r = 274.34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , colourless prism, crystal size  $0.11 \times 0.12 \times 0.32 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $P2_1/n$  [14],  $a = 12.5303(15) \text{ \AA}$ ,  $b = 5.8923(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 20.003(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 91.647(10)^\circ$ ,  $V = 1476.3(3) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.234 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 0.083 \text{ mm}^{-1}$ , face-indexed absorption correction (SADABS,  $T_{\text{min}} = 0.98109$ ,  $T_{\text{max}} = 0.99299$ ), Bruker-AXS Mach3 diffractometer with Kappa-CCD detector and FR591 molybdenum rotating anode X-ray source equipped with Incoatec Helios X-ray optics,  $3.253 < \theta < 33.152^\circ$ , 31477 measured reflections, 5619 independent reflections, 4315 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0407$ , 99.8 % coverage with an average redundancy of 5.42 to  $0.65 \text{ \AA}$  resolution. The structure was solved by *SHELXT* and refined by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$  using aspherical atomic scattering factors [J. Lübben *et al.*, *Acta Cryst.* **2019**, *A75*, 50-62]. The hydrogen atoms were refined using a riding model. Refinement of the structure resulted in  $R1 = 0.0383$  for 4315 [ $I > 2\sigma(I)$ ] and 0.0583 for all 5619 data, 185 parameters refined,  $wR2 = 0.0965$ ,  $Goof = S = 1.039$ , residual electron density  $+0.21$  ( $0.71 \text{ \AA}$  from C1) /  $-0.21$  ( $0.80 \text{ \AA}$  from C14)  $e \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC-2016742**.

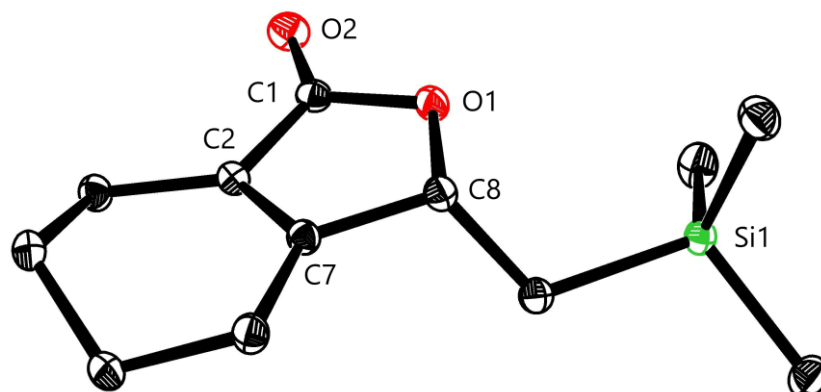
## 8.2.9 Single Crystal Structure Analysis of Butenolid 307



**Figure 46:** The structure of butenolid **307** in the solid state; H-atoms are omitted for clarity

**X-ray Crystal Structure Analysis of Compound 307:**  $C_{16}H_{24}O_3$ ,  $M_r = 264.35 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , colorless prism, crystal size  $0.46 \times 0.25 \times 0.14 \text{ mm}^3$ , triclinic, space group  $P1$ ,  $a = 7.1702(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.5363(10) \text{ \AA}$ ,  $c = 12.0112(8) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 67.247(6)^\circ$ ,  $\beta = 87.597(7)^\circ$ ,  $\gamma = 73.737(7)^\circ$ ,  $V = 725.03(10) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 2$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.211 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 0.082 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.97$ ,  $T_{\text{max}} = 0.99$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer,  $3.359 < \Theta < 39.039^\circ$ , 40383 measured reflections, 8426 independent reflections, 6488 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0370$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against  $F^2$  to  $R_1 = 0.041 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.120$ , 268 parameters. The H atoms were found and refined,  $S = 1.073$ , residual electron density  $0.4 (0.64 \text{ \AA} \text{ from C1}) / -0.3 (1.13 \text{ \AA} \text{ from C7}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC- 1954857**.

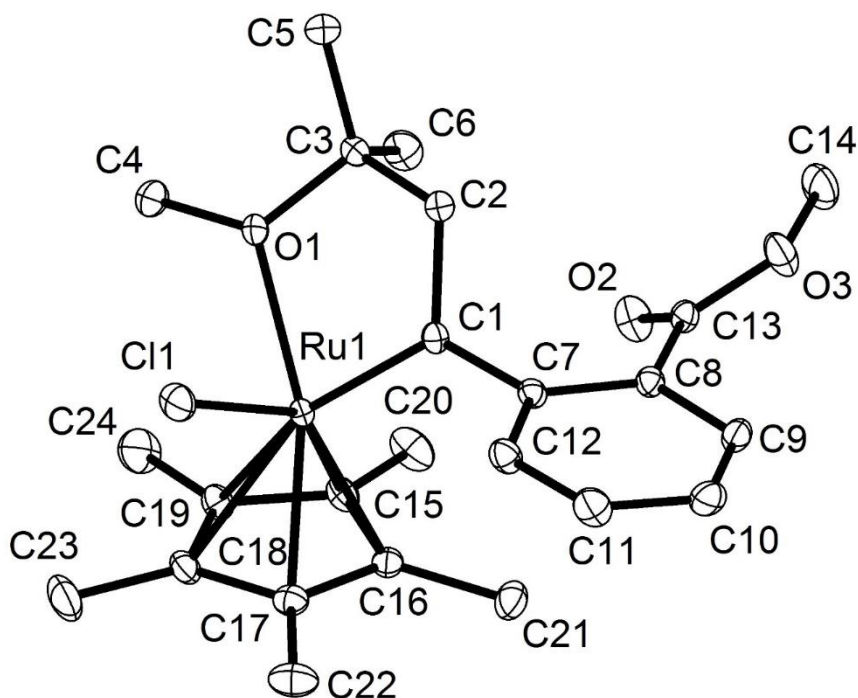
## 8.2.10 Single Crystal Structure Analysis of Butenolid 312



**Figure 47:** The structure of butenolid **312** in the solid state; H-atoms are omitted for clarity

**X-ray Crystal Structure Analysis of Compound 312:**  $C_{12}H_{20}O_2Si$ ,  $M_r = 224.37 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , colourless plate, crystal size  $0.312 \times 0.142 \times 0.045 \text{ mm}^3$ , triclinic, space group  $P1$ ,  $a = 6.8743(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.8221(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 10.0180(5) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 107.556(2)^\circ$ ,  $\beta = 91.128(2)^\circ$ ,  $\gamma = 99.904(2)^\circ$ ,  $V = 633.45(6) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 2$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.176 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.166 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.94$ ,  $T_{\text{max}} = 1.00$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer,  $2.558 < \Theta < 32.031^\circ$ , 22101 measured reflections, 4400 independent reflections, 3963 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0208$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against  $F^2$  to  $R_1 = 0.030 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.083$ , 139 parameters. The H atoms were refined using a riding model,  $S = 1.044$ , residual electron density  $0.5 (0.70 \text{ \AA} \text{ from C2}) / -0.2 (0.79 \text{ \AA} \text{ from C1}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC- 1954855**.

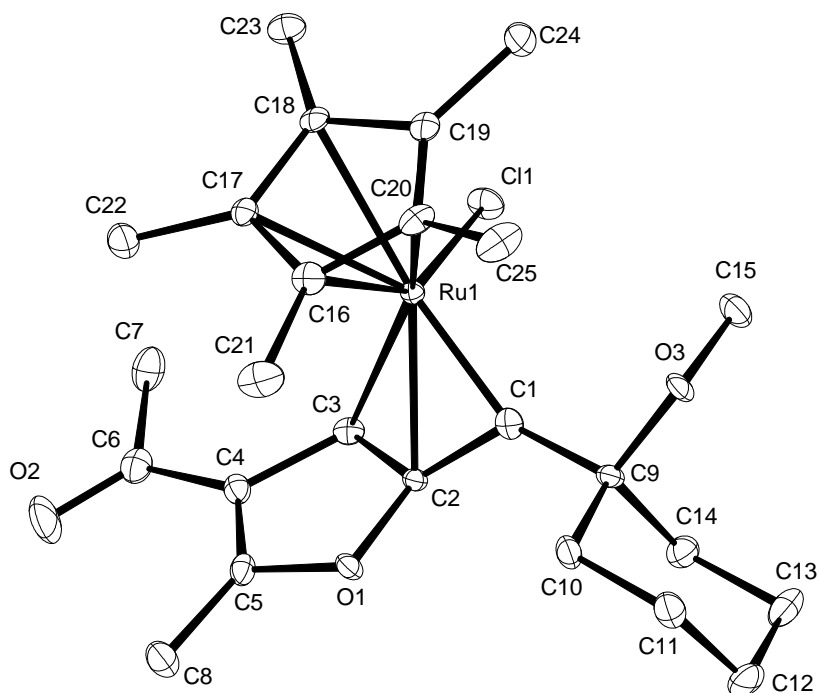
## 8.2.11 Single Crystal Structure Analysis of Carben-Komplex 318



**Figure 48:** The structure of carbene complex **318** in the solid state; H-atoms are omitted for clarity

**X-ray Crystal Structure Analysis of Complex 318:**  $C_{24}H_{33}ClO_3Ru$ ,  $M_r = 506.02 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , orange-red plate, crystal size  $0.102 \times 0.082 \times 0.021 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $Pn$ ,  $a = 8.2751(7) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.1713(10) \text{ \AA}$ ,  $c = 12.4844(11) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 92.485(3)^\circ$ ,  $V = 1153.02(17) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 2$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.458 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.817 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.94$ ,  $T_{\text{max}} = 0.98$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer,  $3.015 < \Theta < 35.129^\circ$ , 82084 measured reflections, 10151 independent reflections, 9700 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0348$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against  $F^2$  to  $R_1 = 0.019 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.044$ , 271 parameters, Absolute structure parameter =  $-0.022(6)$ . The H atoms were refined using a riding model,  $S = 1.031$ , residual electron density  $0.5 (0.72 \text{ \AA} \text{ from Ru1}) / -0.4 (0.66 \text{ \AA} \text{ from Ru1}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC- 1954859.**

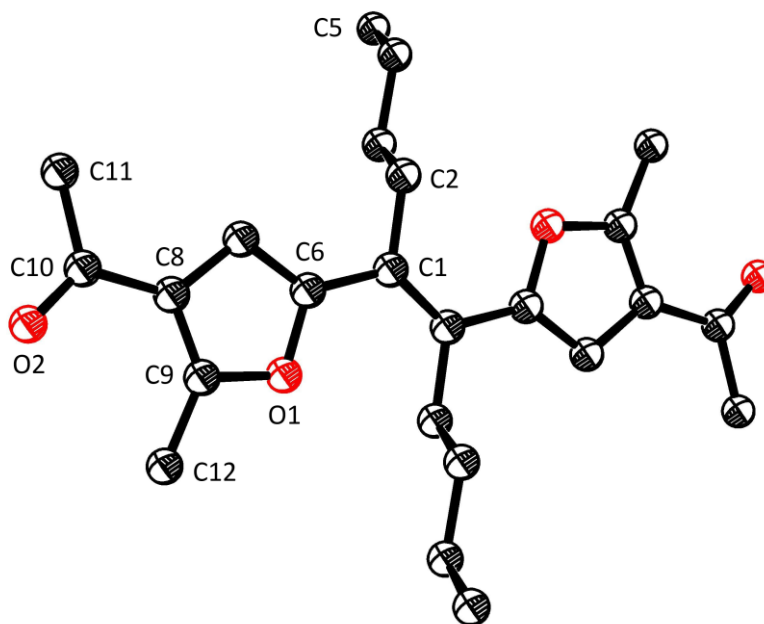
## 8.2.12 Single Crystal Structure Analysis of Furyl-Carben-Komplex 326



**Figure 49:** The structure of furyl carbene **326** in the solid state; H-atoms are omitted for clarity

**X-ray Crystal Structure Analysis of Complex 326:**  $C_{25}H_{35}ClO_3Ru$ ,  $M_r = 520.05 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , red prism, crystal size  $0.062 \times 0.024 \times 0.022 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $P2_1/c$ ,  $a = 19.8935(7) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.4325(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.2252(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 100.151(2)^\circ$ ,  $V = 2348.95(14) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{calc} = 1.471 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 0.805 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{min} = 0.97$ ,  $T_{max} = 0.99$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer,  $1.040 < \Theta < 27.500^\circ$ , 46004 measured reflections, 5379 independent reflections, 4220 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{int} = 0.0752$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against  $F^2$  to  $R_1 = 0.034 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.067$ , 806 parameters. The H atoms were refined using a riding model,  $S = 1.024$ , residual electron density  $0.5 (0.78 \text{ \AA} \text{ from C14}) / -0.7 (0.87 \text{ \AA} \text{ from Ru1}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC- 1954858**.

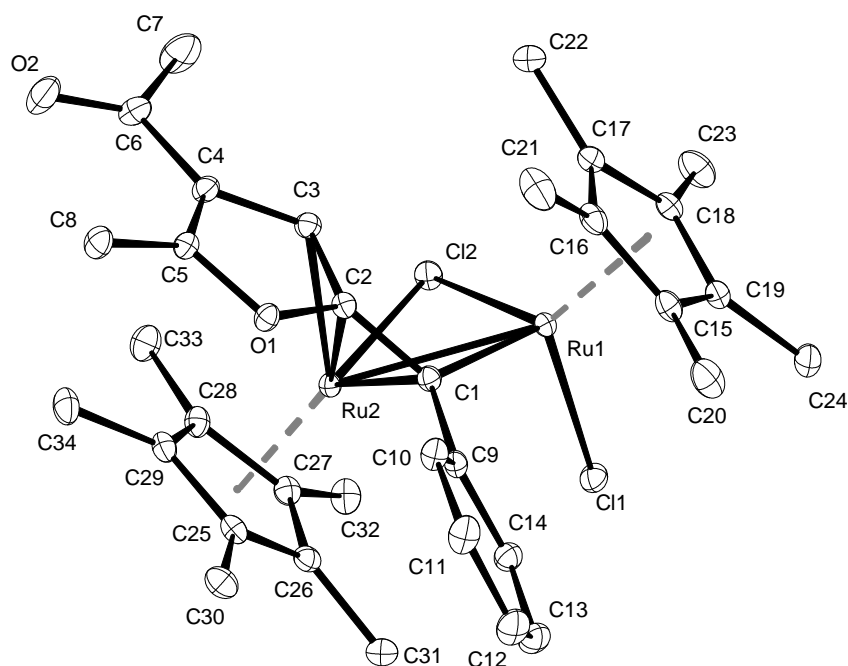
### 8.2.13 Single Crystal Structure Analysis of Dimer 349



**Figure 50:** The structure of olefin **349** in the solid state; H-atoms are omitted for clarity

**X-ray Crystal Structure Analysis of Compound 349:**  $C_{24}H_{32}O_4$ ,  $M_r = 384.49 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , yellow prism, crystal size  $0.141 \times 0.097 \times 0.090 \text{ mm}^3$ , triclinic, space group  $P\bar{1}$ ,  $a = 5.0966(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.6198(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.4706(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 62.787(2)^\circ$ ,  $\beta = 85.006(3)^\circ$ ,  $\gamma = 81.435(3)^\circ$ ,  $V = 545.84(5) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 150(2) \text{ K}$ ,  $Z = 1$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.170 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.078 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.99$ ,  $T_{\text{max}} = 1.00$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer,  $3.554 < \Theta < 33.949^\circ$ , 19787 measured reflections, 4365 independent reflections, 3122 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0303$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against  $F^2$  to  $R_1 = 0.048 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.136$ , 130 parameters. The H atoms were refined using a riding model,  $S = 1.034$ , residual electron density  $0.3 (0.67 \text{ \AA} \text{ from C8}) / -0.2 (0.31 \text{ \AA} \text{ from H12A}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC- 1954856.**

## 8.2.14 Single Crystal Structure Analysis of Furyl-Carbenoid-Komplex 354



**Figure 51:** The structure of bridged carbene complex **354** in the solid state; H-atoms are omitted for clarity

**X-ray Crystal Structure Analysis of Complex 354:**  $C_{34}H_{42}Cl_2O_2Ru_2$ ,  $M_r = 755.71 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , dark green block, crystal size  $0.26 \times 0.18 \times 0.11 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $P2_1/n$ ,  $a = 10.0450(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.958(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 18.0338(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 93.416(3)^\circ$ ,  $V = 3066.4(6) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{calc} = 1.637 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 1.189 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{min} = 0.74$ ,  $T_{max} = 0.88$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer,  $3.146 < \Theta < 37.057^\circ$ , 159402 measured reflections, 15613 independent reflections, 13022 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{int} = 0.0388$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against  $F^2$  to  $R_1 = 0.023 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.055$ , 377 parameters. The H atoms were refined using a riding model,  $S = 1.045$ , residual electron density  $1.2 (0.98 \text{ \AA} \text{ from Ru2}) / -1.3 (0.66 \text{ \AA} \text{ from Ru2}) \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ . **CCDC- 1954860**.