



**MAX-PLANCK-INSTITUT**  
FÜR KOHLENFORSCHUNG

**tu** technische universität  
dortmund

**Grubbs-Carbene aus der *gem*-Hydrierung von Alkinen**

**und**

**Totalsynthese von Prorocentin**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie

der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

**Raphael Jonas Zachmann**

geboren am 04.01.1993 in Stuttgart

Mülheim an der Ruhr, März 2023





# Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Zachmann, Raphael Jonas

Name, Vorname  
(Surname, first name)

224175

Matrikel-Nr.  
(Enrolment number)

## 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:

## 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, 17.03.2023

Ort, Datum  
(Place, date)

Unterschrift  
(Signature)

Titel der Dissertation:  
(Title of the thesis):

Grubbs-Carbene aus der *gem*-Hydrierung von Alkinen und Totalsynthese von Procentin

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, 17.03.2023

Ort, Datum  
(Place, date)

Unterschrift  
(Signature)



Erster Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Krause

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von Prof. Dr. Alois Fürstner in der Zeit von Oktober 2019 bis März 2023 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

R. J. Zachmann, K. Yahata, M. Holzheimer, M. Jarret, C. Wirtz, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 2584-2595.

T. J. Saiegh, T. Biberger, R. J. Zachmann, *Helv. Chim. Acta* **2022**, e202200133.

R. J. Zachmann, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 7663-7666.

T. Biberger, R. J. Zachmann, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18423-18429.

Die Arbeiten erfolgten zum Teil in Kooperation mit Tobias Biberger, Thomas Saiegh, Kenzo Yahata, Mira Holzheimer, Maxime Jarret und Conny Wirtz. Die von diesen Mitarbeitern alleinverantwortlich erzielten Ergebnisse wurden als solche an entsprechender Stelle gekennzeichnet.



Mein allergrößter Dank gebührt meinem Doktorvater und Mentor Prof. Dr. Alois Fürstner, von dessen wissenschaftlicher und literarischer Erfahrung ich in zahlreichen Diskussionen profitieren konnte. Insbesondere möchte ich mich für die Möglichkeit und das Vertrauen bedanken, zwei völlig unterschiedliche und spannende Themenbereiche bearbeiten zu dürfen.

Prof. Dr. Norbert Krause danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Für die hervorragende Zusammenarbeit möchte ich mich außerdem bei Dr. Mira Holzheimer, Dr. Kenzo Yahata, Dr. Maxime Jarret und Dr. Tomas Saiegh bedanken. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Dr. Tobias Biberger, der mich mit viel Geduld in die Arbeitsweisen der metallorganischen Chemie eingeführt und mein Projektmanagement maßgeblich mitgeprägt hat. Conny Wirtz gilt außerdem mein Dank für die exzellente NMR-Auswertung selbst höchst komplexer Naturstoffe. Sandra Klimmek möchte ich zusätzlich für tadellosen HPLC-Service danken.

Christopher Rustemeier, Saskia Schulthoff, Christian Wille, Karin Radkowski, Roswitha Leichtweiß und Andrea Bosserhoff möchte ich aufrichtig für die exzellente Organisation des Labor- und Abteilungalltags danken.

An dieser Stelle seien auch sämtliche Mitarbeiter der analytischen Abteilungen und allen weiteren Bereichen dieses Instituts genannt, deren jeder Beitrag zum Erfolg dieses Instituts beiträgt.

Für die detaillierte und zügige Korrektur dieser Arbeit danke ich Simon Spohr und Dr. Tobias Biberger.

Für die exzellente wissenschaftliche Atmosphäre und den regen Austausch möchte ich allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe danken.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich den Mitgliedern unserer Lauf- und Rennradgruppe entrichten, allen voran Simon Spohr – für unsere gemeinsame Zeit am MPI, sowie die unvergesslichen Momente am Mont Ventoux und in Köln – Dr. Tobias Biberger, Dr. Sorin-Claudiu Rosca, Dr. Stephan Hess, Dr. Michael Buchsteiner, Dr. Julius Hillenbrand, Daniel Rütter, Nepomuk Korber, Dr. Peter Chapple und Dr. Tomas Saiegh.

“Cui honorem, honorem!” – Dr. Jan Dirksen, Ihr unermüdlicher Einsatz an der Universität Freiburg hat meine Begeisterung für die organische Chemie überhaupt erst geweckt – Danke dafür.

Abschließend möchte ich meiner Familie – Beate, Kurt, Ruben und Luna – für die bedingungslose Unterstützung von ganzem Herzen danken. Diese Arbeit ist euch gewidmet.

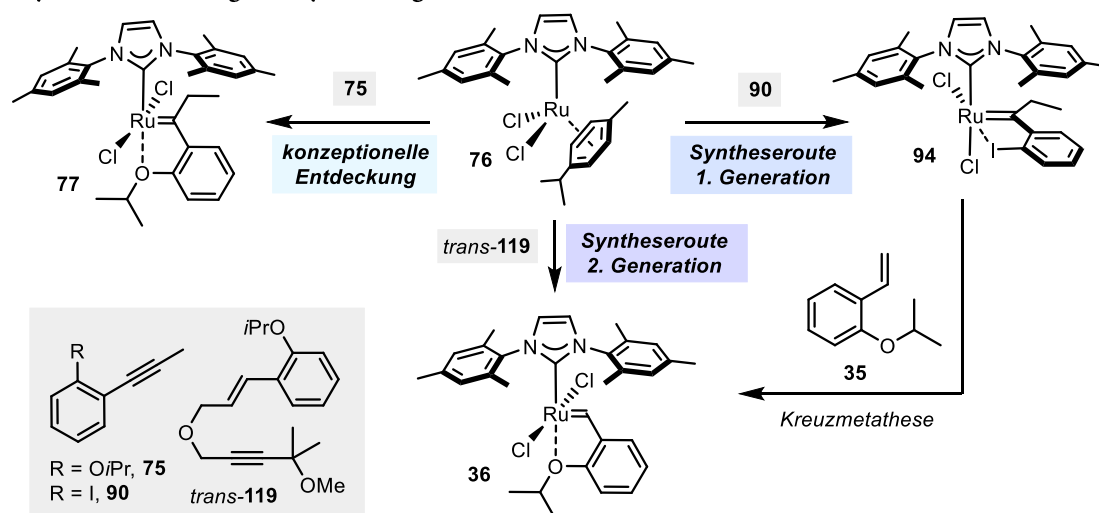


## Teil 1 – Grubbs-Carbene aus der *gem*-Hydrierung von Alkinen

Die *gem*-Hydrierung bietet die einzigartige Möglichkeit, interne Alkine direkt in Metallcarbenkomplexe umzuwandeln. Vor Beginn dieser Arbeit war mit  $[\text{Cp}^X\text{RuL}]$  lediglich ein einziges System bekannt, das diese Reaktion katalysierte. In dem hier beschriebenen Projekt konnte erstmalig ein zweites Katalysatorsystem identifiziert werden, das zur *gem*-Hydrierung von Dreifachbindungen imstande ist.

Unter konstanter Bestrahlung mit UV-A-Licht ermöglichen  $[(\text{NHC})(\text{Cymol})\text{RuCl}_2]$ -Komplexe die Umwandlung von Alkinen (**75**) in isolierbare Carbenkomplexe (**77**), was zur Entwicklung eines völlig neuartigen Konzepts für die Herstellung von Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren führte (Schema 1). Auch wenn die anspruchsvolle räumliche Umgebung des Zentralatoms unerwünschte Nebenreaktionen begünstigte, stellte diese Entdeckung den Ausgangspunkt für weitergehende Untersuchungen dar.

**Schema 1. Unterschiedliche Ansätze zur Synthese von Hoveyda-Grubbs-(artigen) Olefinmetathesekatalysatoren mittels *gem*-Hydrierung.**



Eine maßgebliche Weiterentwicklung gelang durch den Einsatz von Iodoalkinen (**90**), welche in der lichtgetriebenen *gem*-Hydrierung zu definierten Carbenkomplexen mit *cis*-angeordneten Chloridliganden (**94**) reagierten. Eine anschließende Kreuzmetathese mit Styrol **35** bot mit Ausbeuten bis zu 76% einen effektiven Zugang zu authentischen Hoveyda-Grubbs-II-Komplexen (**36**).

Als optimierte Syntheseroute der zweiten Generation konnten analoge Katalysatoren aus propargylichen Substraten mit entsprechenden Styrolresten (*trans*-**119**) nach erfolgter Ringschlussmetathese direkt als isolierbare Sekundär-carbene erhalten werden.

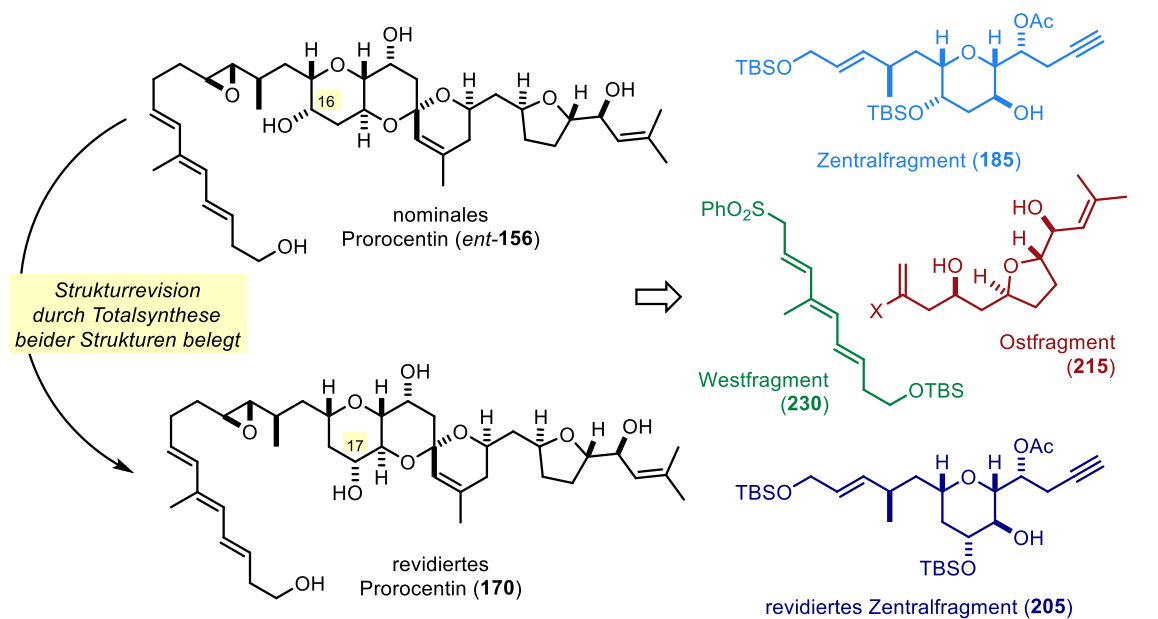
## Teil 2 – Totalsynthese von Prorocentin

Das Taxon der Dinoflagellate umfasst einzellige Organismen, deren beeindruckende Vielfalt sich in ihrer Fähigkeit widerspiegelt, extrem potente Toxine von erstaunlicher Komplexität herzustellen. Die aus *Prorocentrum lima* stammende Okadasäure stellt als prototypischer Serin-/Threonin-

Phosphataseinhibitor sicherlich das prominentestes Beispiel dar und war für die biologische Untersuchung dieser Enzymklasse von essentieller Bedeutung.

Anfang der 2000er Jahre wurde vor der Nordküste Taiwans ein weiterer Vertreter des *P. lima*-Stamms geborgen, welcher neben Okadasäure geringe Mengen eines zweiten sekundären Stoffwechselprodukts (Prorocentin) herstellt. Die strukturell verwandten Verbindungen weisen möglicherweise ähnliche biologische Eigenschaften auf, was Prorocentin nicht zuletzt aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit zu einem äußerst interessanten Ziel für totalsynthetische Untersuchungen macht.

**Schema 2. Zusammenfassung der Totalsynthesen von nominalem und revidiertem Prorocentin.**



Aufgrund vorangegangener Arbeiten von Suzuki *et al.*, welche eine mögliche Fehlzuordnung in der vorgeschlagenen Molekülstruktur postulierten, begann dieses Projekt mit der Reevaluation der publizierten spektroskopischen Daten. Unsere Untersuchungen erhärteten diesen Verdacht und wiesen dem eigentlichen Naturstoff eine wahrscheinlichere, revidierte Struktur (170) zu. Zur zweifelsfreien Überprüfung dieser Annahme wurden sowohl der nominale als auch der revidierte Naturstoff hergestellt (Schema 2).

Die konvergenten Totalsynthesen beider Naturstoffe erfolgten ausgehend von insgesamt vier verschiedenen Fragmenten in jeweils 29 Stufen (längste lineare Sequenz). Die erhebliche Diskrepanz der spektroskopischen Eigenschaften von Prorocentin und *ent-156* belegte die Fehlzuordnung in der ursprünglichen Struktur. Im Gegensatz dazu konnten wir dem Naturstoff aufgrund perfekter Übereinstimmung der optischen Aktivität sowie sämtlicher spektraler Daten zweifelsfrei die revidierte Struktur 170 zuordnen.

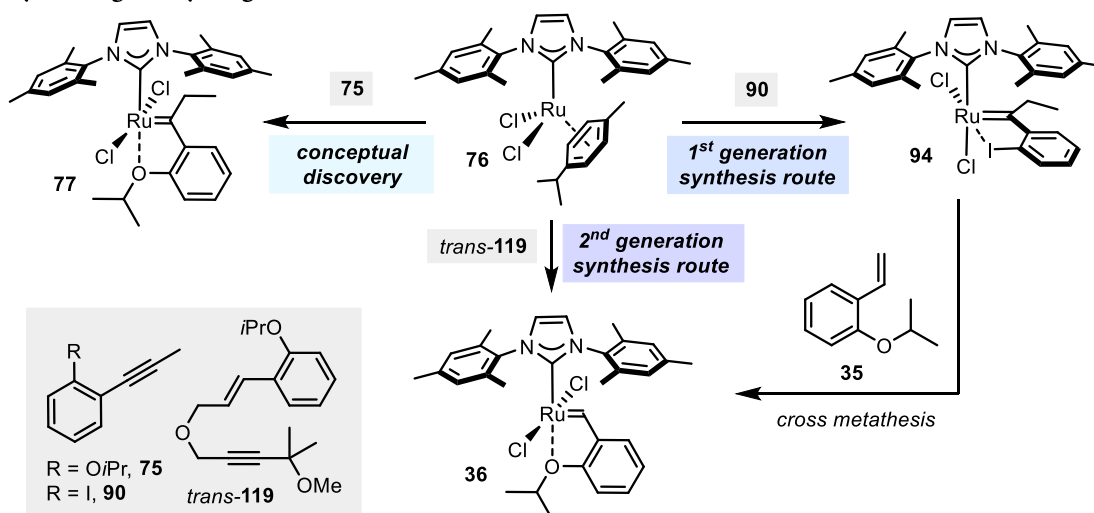


## Part 1 – *gem*-Hydrogenation of Alkynes as an Access to Grubbs-Carbenes

*gem*-Hydrogenation offers a unique opportunity to convert internal alkynes directly into metal-carbene complexes. Before the start of this work,  $[\text{Cp}^x\text{RuL}]$  was the only known system that catalyzes this reaction. In the project described here, a second catalyst system was identified for the first time, which allows the *gem*-hydrogenation of triple bonds.

Under constant irradiation with UV-A light,  $[(\text{NHC})(\text{cymene})\text{RuCl}_2]$  complexes enable the conversion of alkynes (**75**) into isolable carbene complexes (**77**). This led to the development of a completely new concept for the preparation of Hoveyda–Grubbs catalysts (Scheme 1). Even though the challenging steric environment of the central atom led to undesired side reactions, this discovery represented the starting point for further investigations.

**Scheme 1. Different approaches to the synthesis of Hoveyda-Grubbs (type) olefin metathesis catalysts via *gem*-hydrogenation.**



A significant improvement was achieved through the use of iodoalkynes (**90**), which reacted in the light-driven *gem*-hydrogenation to form defined carbene complexes with *cis*-arranged chloride ligands (**94**). Subsequent cross-metathesis with styrene **35** provided an effective route to authentic Hoveyda–Grubbs II complexes (**36**) with yields up to 76%.

As an optimized synthesis route of the second generation, analogous catalysts could be obtained directly as isolable secondary carbenes from propargylic substrates with tethered styrene residues (*trans*-**119**) after ring-closing metathesis.

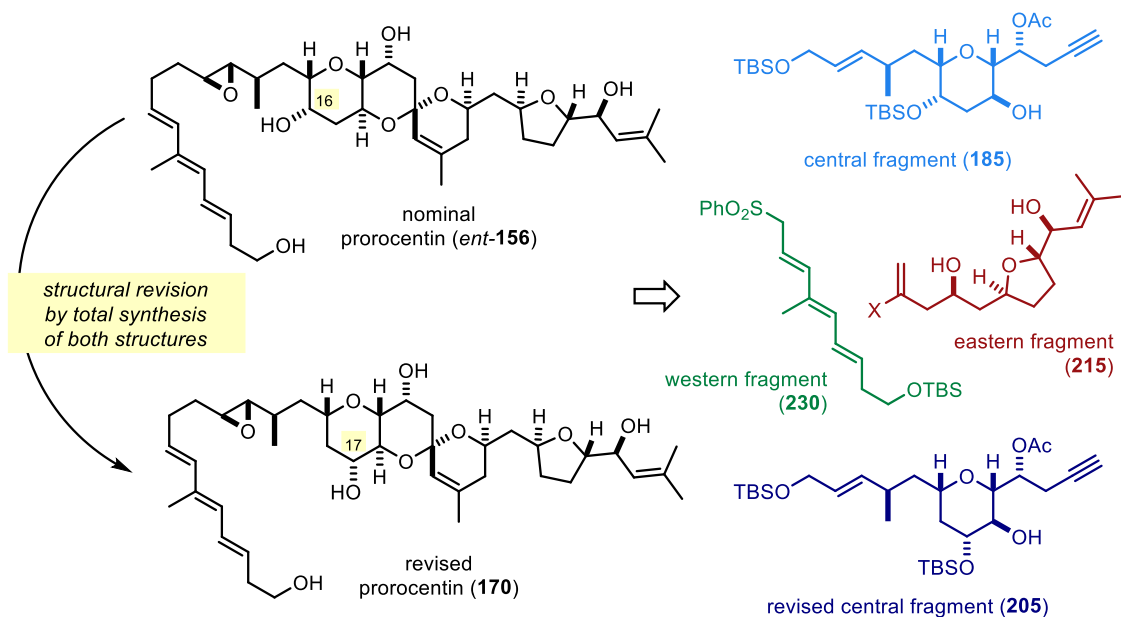
## Part 2 – Total Synthesis of Prorocentin

The dinoflagellate taxon includes unicellular organisms whose impressive diversity is reflected in their ability to produce extremely potent toxins of astounding complexity. Okadaic acid, which originates

from *Prorocentrum lima*, is certainly the most prominent example. As a prototypical serine/threonine phosphatase inhibitor it was of essential importance for the biological investigation of this enzyme class.

In the early 2000s, another representative of the *P. lima* strain was collected off the north coast of Taiwan. In addition to okadaic acid, it produces small amounts of a second metabolite (prorocentin). The structurally related compounds may have similar biological properties, which makes prorocentin an extremely interesting target for total synthetic investigations, not least because of its low bioavailability.

**Scheme 2. Summary of the total syntheses of nominal and revised prorocentin.**



Due to previous work by Suzuki *et al.*, who postulated a possible misassignment in the proposed molecular structure, this project started with the re-evaluation of the published spectroscopic data. Our investigations confirmed this suspicion and assigned a more probable, revised structure (170) to the actual natural product. To unequivocally test this assumption, both the nominal and the revised natural product were synthesized (Scheme 2).

The convergent total syntheses of both natural products were carried out starting from a total of four different fragments in 29 steps each (longest linear sequence). The significant discrepancy in the spectroscopic properties of prorocentin and *ent*-156 proved the misassignment of the original structure. In contrast, we could assign the revised structure 170 to the natural product based on perfect agreement of the optical activity and all spectroscopic data with the literature.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>GRUBBS-CARBENE AUS DER <i>gem</i>-HYDRIERUNG VON ALKINEN</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.1	Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung von Alkinen	1
1.1.1.1	Übergangsmetall-katalysierte <i>cis</i> -Reduktion von Alkinen	2
1.1.1.2	Darstellung <i>trans</i> -konfigurierter Olefine aus Alkinen	4
1.1.1.2.1	Ruthenium-katalysierte <i>trans</i> -Addition von H-X an Alkine	4
1.1.1.3	Anwendung von aus der <i>gem</i> -Hydrierung stammenden Rutheniumcarbenkomplexen	8
1.1.2	Klassifizierung von Metallcarbenkomplexen	10
1.1.3	Olefinmetathese	14
1.1.3.1	Herstellungsverfahren für Grubbs-Katalysatoren	18
<b>1.2</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>20</b>
<b>1.3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>21</b>
1.3.1	<i>gem</i> -Hydrierung interner Alkine: Anwendung in der Grubbs-Metathese	21
1.3.1.1	Identifikation eines geeigneten Katalysatorsystems	21
1.3.1.2	Reaktionsoptimierung	22
1.3.1.3	Substratumfang	24
1.3.1.4	Limitierungen	25
1.3.1.5	Zweiter Optimierungsansatz mittels erweitertem Liganden-Screening	26
1.3.1.6	Isolation eines Hoveyda-Grubbs-typischen Carbens	28
1.3.1.7	Untersuchungen zum Mechanismus	30
1.3.1.8	Fazit	31
1.3.2	<i>gem</i> -Hydrierung interner Alkine: Synthese von Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren	33
1.3.2.1	<i>cis</i> -Konfigurierte Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren	33
1.3.2.2	Testreaktion und Optimierung	34
1.3.2.3	Substratumfang	35
1.3.2.4	Kreuzmetathese als Zugang zu Hoveyda-Grubbs-II-Katalysatoren	37
1.3.2.5	Limitierungen und Nebenreaktionen	39
1.3.2.6	Fazit	41
1.3.3	<i>gem</i> -Hydrierung interner Alkine: ein intramolekularer Ansatz zur Synthese von Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren	43
1.3.3.1	Hitfinding und Reaktionsoptimierung	43

1.3.3.2	Substratumfang und Limitierungen.....	44
1.3.3.3	Fazit.....	45
1.4	<b>Zusammenfassung</b> .....	47
2	<b>TOTALSYNTHESE VON PROROCENTIN</b> .....	51
2.1	<b>Einleitung</b> .....	51
2.1.1	Dinoflagellate – ein Eldorado biochemischer Diversität .....	51
2.1.2	Totalsynthese von Limaol.....	53
2.1.2.1	Herkunft und Retrosynthese .....	53
2.1.2.2	Fragmentsynthesen.....	54
2.1.2.3	Fragmentkupplungen und Finale .....	57
2.1.3	Prorocentin.....	58
2.1.3.1	Vorangegangene synthetische Studien .....	59
2.1.3.1.1	Fragmentsynthese zur Bestimmung der relativen Stereokonfiguration von Prorocentin .....	59
2.1.3.1.2	Totalsynthese und Strukturrevision.....	59
2.2	<b>Aufgabenstellung</b> .....	62
2.3	<b>Ergebnisse</b> .....	63
2.3.1	Strukturanalyse.....	63
2.3.1.1	Absolute Stereochemie.....	63
2.3.1.2	Überprüfung der vorgeschlagenen Molekülstruktur.....	64
2.3.1.3	Relative Stereochemie.....	67
2.3.1.4	Fazit.....	68
2.3.2	Retrosynthetische Analyse.....	69
2.3.2.1	Schutzgruppenchemie.....	70
2.3.3	Synthese des Zentralfragments .....	71
2.3.4	Synthese des revidierten Zentralfragments.....	75
2.3.5	Synthese des Ostfragments.....	78
2.3.6	Synthese des Westfragments.....	80
2.3.7	Synthese von nominalem Prorocentin.....	81
2.3.8	Synthese von revidiertem Prorocentin.....	85
2.4	<b>Zusammenfassung</b> .....	89
3	<b>EXPERIMENTAL SECTION</b> .....	91
3.1	<b>gem-Hydrogenation of Internal Alkynes: Application in Grubbs Metathesis</b> .....	91

3.1.1	General.....	91
3.1.2	Supporting Crystallographic Information.....	93
3.1.3	Starting Materials.....	95
3.1.4	Precatalyst Syntheses.....	95
3.1.5	Substrates.....	98
3.1.6	<i>gem</i> -Hydrogenative Metathesis.....	107
3.1.7	Isolation of a Hoveyda-Grubbs-type Carbene.....	112
3.1.7.1	Test Reaction.....	113
<b>3.2</b>	<b><i>gem</i>-Hydrogenation of Internal Alkynes: Synthesis of Hoveyda-Grubbs Catalysts</b>	<b>114</b>
3.2.1	General.....	114
3.2.2	Supporting Crystallographic Information.....	116
3.2.3	Starting Materials.....	117
3.2.4	Substrates.....	117
3.2.5	Hoveyda-Grubbs-type Carbenes with <i>cis</i> -Cl <sub>2</sub> -Configuration.....	119
3.2.5.1	Control Experiment.....	125
3.2.6	Second Generation Hoveyda-Grubbs Carbenes formed by Cross Metathesis.....	125
<b>3.3</b>	<b><i>gem</i>-Hydrogenation of Internal Alkynes: an Intramolecular Approach for the Synthesis of Hoveyda-Grubbs Catalysts</b>	<b>128</b>
3.3.1	General.....	128
3.3.2	Substrates.....	128
3.3.3	Second-Generation Hoveyda-Grubbs Carbenes Synthesized by Intramolecular <i>gem</i> -Hydrogenative Metathesis.....	129
<b>3.4</b>	<b>Total Synthesis of Prorocentin</b>	<b>133</b>
3.4.1	General.....	133
3.4.2	Supporting Crystallographic Information.....	134
3.4.3	Western Fragment.....	135
3.4.4	Eastern Fragment.....	137
3.4.5	Central Fragment.....	147
3.4.6	Revised Central Fragment.....	157
3.4.7	Nominal Prorocentin.....	169
3.4.8	Actual Prorocentin.....	179
<b>4</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>191</b>

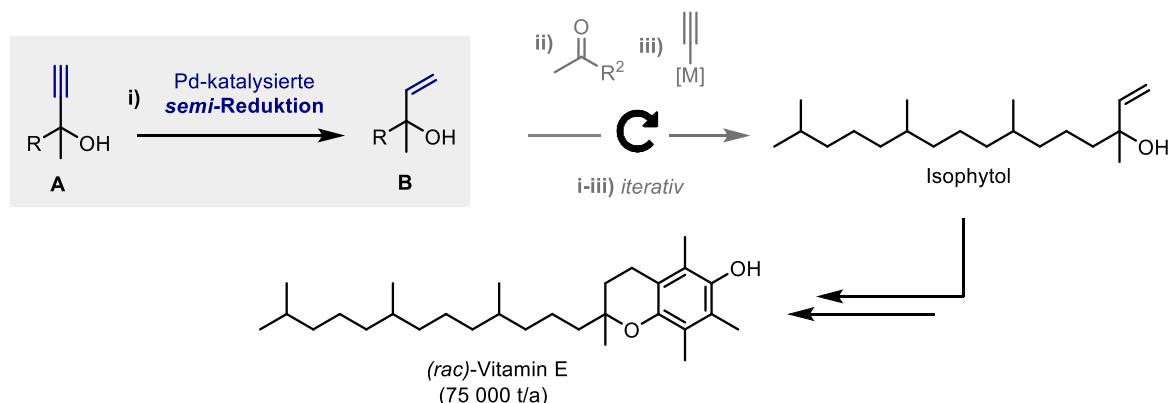


# 1 Grubbs-Carbene aus der *gem*-Hydrierung von Alkinen

## 1.1 Einleitung

Die katalytische Hydrierung gilt als eine der am meist untersuchten Reaktionen der organischen Chemie. Ungesättigte Verbindungen können entweder in Anwesenheit von molekularem Wasserstoff oder anderen, indirekten Wasserstoffquellen (beispielsweise Alkohole) reduziert werden. Die immense Forschungsarbeit der letzten mehr als 100 Jahre erlaubt heute den Einsatz unzähliger homogener oder heterogener Katalysatoren, die zumeist auf Übergangsmetallen beruhen. Letztere können in verschiedenen Oxidationszuständen vorliegen und von unterschiedlichsten Liganden umgeben sein, wodurch Reaktionen mit einer Vielzahl an Substraten ermöglicht werden.<sup>[1]</sup> Ein eindrucksvolles Beispiel ist in Schema 3 mit der Pd-katalysierten Semireduktion des Alkinbausteins **A** als Teil einer dreistufigen Sequenz zum iterativen Aufbau von Isophytol dargestellt. Als Schlüsselintermediat in der Synthese von Vitamin E werden jährlich Mengen im Multitonnenmaßstab benötigt, was die Bedeutung katalytischer Hydrierungen in der Prozessherstellung essentieller Chemikalien unterstreicht.<sup>[2]</sup>

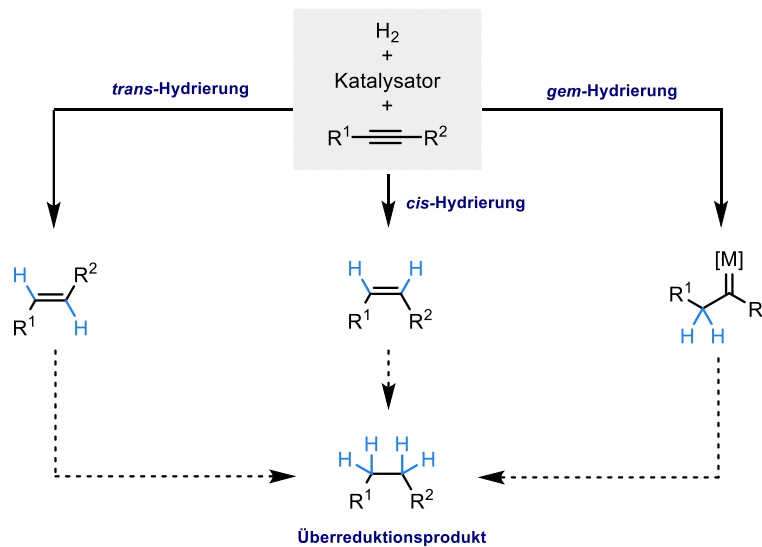
**Schema 3. Semireduktion von Alkinen in der großtechnischen Synthese von (*rac*)-Vitamin E.**



### 1.1.1 Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung von Alkinen

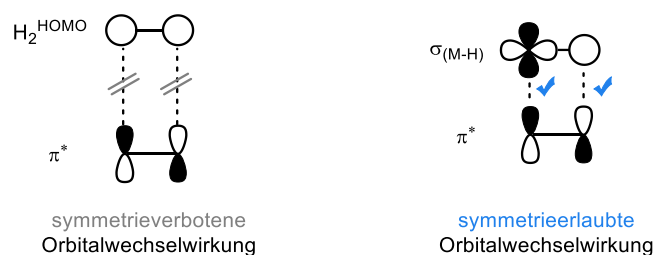
Die Übergangsmetallvermittelte Addition von zwei Wasserstoffatomen an ein Alkin kennt drei verschiedene Szenarien (Schema 4). Sofern je ein Wasserstoffatom auf jeweils ein *vicinales* Kohlenstoffatom des Alkins übertragen wird, können entweder *cis*- (Kapitel 1.1.1.1) oder *trans*-konfigurierte (Kapitel 1.1.1.2) Alkene entstehen. In wenigen exotischen Fällen verbleiben beide Wasserstoffatome als Folge einer *geminalen* Hydrierung am selben Kohlenstoffatom (Kapitel 1.1.1.3). Alle drei Reaktionen folgen individuellen Mechanismen, teilen dabei aber allesamt die Gefahr zur Überreduktion durch Addition eines weiteren H<sub>2</sub>-Moleküls.

**Schema 4. Mögliche Reaktionsmodi in der Semihydrierung von Alkinen.**



**1.1.1.1 Übergangsmetall-katalysierte *cis*-Reduktion von Alkinen**

Die Hydrierung von Alkinen ist ein exothermer Prozess, wobei eine  $\sigma_{H-H}$ - und eine  $\pi_{C-C}$ -Bindung durch zwei  $\sigma_{C-H}$ -Bindungen ersetzt werden. Obgleich der thermodynamischen Stabilität der Produkte muss auf dem energetischen Profil der Reaktionskoordinate eine hohe Aktivierungsbarriere überwunden werden. Der entsprechende Reaktionsmechanismus wird dabei durch Grenzorbitalwechselwirkungen diktiert. Deren Symmetrie entsprechend ist die konzertierte Addition von molekularem Wasserstoff an ein ungesättigtes Substrat verboten und daher unmöglich (Abbildung 1). Durch den alternativen Einsatz eines entsprechenden Übergangsmetallhydrids können diese Restriktionen aber umgangen



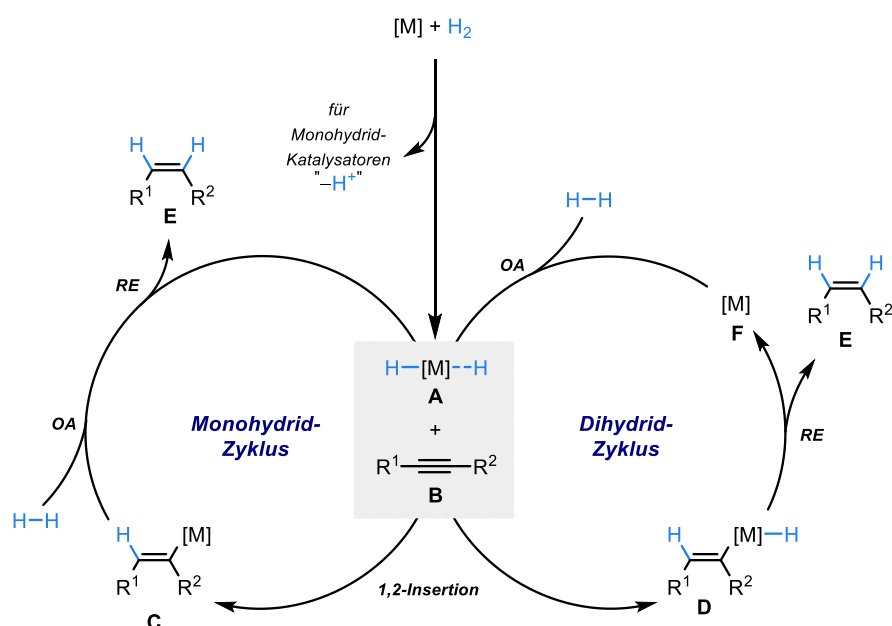
**Abbildung 1. Darstellung zur Grenzorbital-kontrollierten Hydrierung von  $\pi$ -Systemen.**

und zwei Wasserstoffatome in einer mehrstufigen Sequenz aus metallorganischen Elementarreaktionen auf das zu reduzierende Substrat übertragen werden. Sofern radikalische Reaktionsprozesse ausgeschlossen werden,<sup>[3]</sup> kann dieses Reaktionsprinzip auf die meisten homogen katalysierten Hydrierungen von Alkinen angewendet werden. In diesen Fällen ist das primäre Reaktionsprodukt



ausnahmslos ein *cis*-konfiguriertes Alken, *vide infra*.<sup>[1, 4]</sup> Die meisten zur Semireduktion von Alkinen eingesetzten Katalysatoren liegen abhängig vom Zentralatom und seiner Ligandensphäre entweder als Mono- oder Dihydridkomplexe vor. Während der Reaktion durchlaufen beide Spezies dieselben Elementarreaktionen, lediglich in unterschiedlicher Reihenfolge. Die mechanistischen Details sind in Schema 5 skizziert. Sofern der eingesetzte Übergangsmetallkomplex nicht bereits die notwendigen Hydridliganden trägt, muss die aktive Katalysatorspezies **A** zunächst generiert werden. Dihydridkomplexe bilden sich durch oxidative Addition der Metallspezies  $[M]$  in ein  $H_2$ -Molekül. Monohydridkomplexe entstehen entweder aus einer analogen oxidativen Addition mit nachgeschalteter Deprotonierung (heterolytische Aktivierung) oder durch homolytische Aktivierung eines

**Schema 5. Katalysezyklen von Mono- und Dihydridkomplexen in der katalytischen Hydrierung von Alkinen. In beiden Fällen wird das Alkin **B** stereoselektiv in das *cis*-Alken **E** überführt.**



RE = reduktive Eliminierung, OA = oxidative Addition.

$H_2$ -Moleküls.<sup>[1, 5]</sup> Der aktive Katalysator **A** reagiert zunächst in einer 1,2-Insertion mit dem Alkinsubstrat **B**. Die *suprafaciale* Addition des Metallhydrids an das  $\pi$ -System des Substrats führt zur stereoselektiven Bildung der *cis*-konfigurierten Metallalkenylspezies **C** beziehungsweise **D**. Wie in Abbildung 1 dargestellt, verläuft dieser Elementarschritt Grenzorbital-kontrolliert ab. Im Monohydrid-Katalysezyklus wird nun ein weiteres  $H_2$ -Molekül koordiniert und mittels oxidativer Addition aktiviert, bevor eine abschließende reduktive Eliminierung zur Bildung des *cis*-konfigurierten Alkenprodukts **E** und zeitgleich zur Regenerierung des katalytisch aktiven Monohydridkomplexes **A** führt. Die beiden Wasserstoffatome, die auf das Alkin **B** übertragen wurden, stammen demnach aus zwei unterschiedlichen  $H_2$ -Molekülen. Im Falle von Dihydridkatalysatoren verbleibt nach der Bildung der

Metallalkenylspezies **D** ein Hydrid am Metallzentrum, welches daraufhin in einer reduktiven Eliminierung direkt auf das Substrat übertragen wird. Die Aktivierung eines weiteren H<sub>2</sub>-Moleküls durch die entstandene Metallspezies **F** schließt den Katalysezyklus mit der Regenerierung von **A** ab. Folglich stammen beide in der Semireduktion des Alkins beteiligten Wasserstoffatome aus demselben H<sub>2</sub>-Molekül. Die in der Semireduktion erhaltenen Alkene können prinzipiell erneut in den Katalysezyklus eintreten, in analoger Weise reagieren und dadurch zur Bildung von unerwünschten Nebenprodukten führen. Spezielle Katalysatorsysteme, die kaum bis überhaupt nicht mit Olefindoppelbindungen interagieren, oder aufmerksame Reaktionskontrollen verhindern eine solche Überreduktion zu Alkanen als häufigste unerwünschte Nebenreaktion (Kapitel 1.1.1).<sup>[5]</sup>

### 1.1.1.2 Darstellung *trans*-konfigurierter Olefine aus Alkinen

Im Gegensatz zur *cis*-selektiven Semireduktion von Alkinen sind die Möglichkeiten beschränkt, die Dreifachbindung selektiv in ein *trans*-konfiguriertes Olefin zu überführen. Das dazu übliche Repertoire umfasst einerseits Birch- und verwandte (Erd-)Alkalimetallreduktion, wobei eine Ammoniaklösung des jeweiligen Metalls zur zweifachen sukzessiven Einelektronenreduktion des ungesättigten Substrats eingesetzt wird.<sup>[6]</sup> Für die stereoselektive Semireduktion propargylicher Alkohole, Amine oder Ketone bietet der Einsatz von LiAlH<sub>4</sub>, Red-Al oder niedervalenten Chrom<sup>II</sup>-Salzen eine Alternativlösung.<sup>[7]</sup> Alle genannten Methoden weisen allerdings zwei unerwünschte Gemeinsamkeiten auf; die eingesetzten Metallreagenzien müssen in überstöchiometrischen Mengen verwendet werden und sind zumeist wenig chemoselektiv. Die dadurch resultierenden, harschen Reaktionsbedingungen sind nur mit wenigen funktionellen Gruppen kompatibel und limitieren ihre Anwendung auf einige wenige, unempfindliche Molekülklassen.

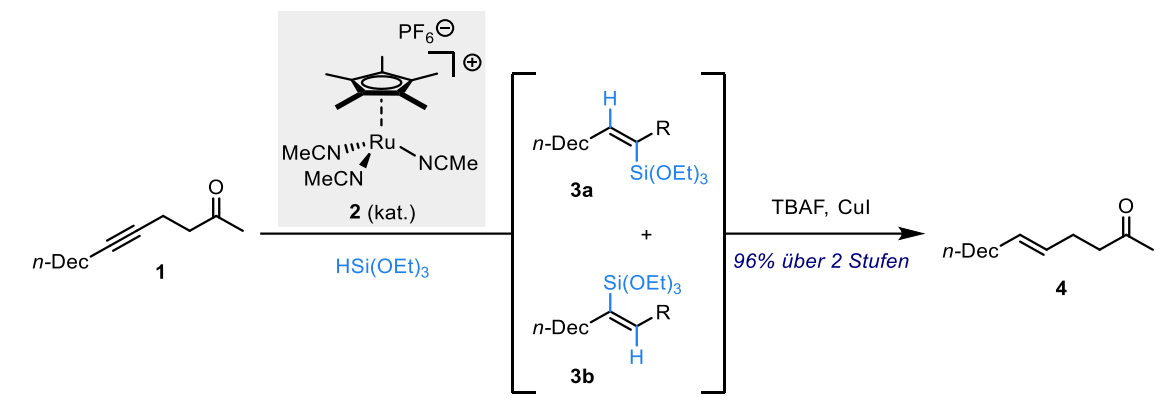
Die meisten in der Literatur beschriebenen Übergangsmetallkatalysatoren, die unter Wasserstoffatmosphäre teilweise oder vollständig *trans*-konfigurierte Doppelbindungsprodukte aus den zugrundeliegenden Alkinen erzeugen, reagieren zunächst analog zu den verwandten *cis*-selektiven Vertretern (Kapitel 1.1.1.1). Die Abfolge der Elementarreaktionen im Reduktionsprozess bleibt dabei erhalten; eine sekundäre *cis* → *trans*-Isomerisierung liefert anschließend das entsprechende *E*-Alken. Folglich handelt es sich hierbei um eine „indirekte *trans*-Hydrierung“. Die „direkte *trans*-Hydrierung“, muss ergo grundlegend verschiedenen mechanistischen Prinzipien unterliegen. Die wenigen bekannten Metallkomplexe, die dazu fähig sind, weisen aber entweder Selektivitäts<sup>[8]</sup>- beziehungsweise Stabilitätsprobleme<sup>[9]</sup> auf, oder sind in ihrer synthetischen Anwendbarkeit nahezu unerforscht<sup>[10]</sup>.

#### 1.1.1.2.1 Ruthenium-katalysierte *trans*-Addition von H-X an Alkine

Eine anwenderfreundliche Alternative zu den bisher genannten Methoden (Kapitel 1.1.1.2) besteht in der von Trost *et al.* beschriebenen zweistufigen Sequenz aus *trans*-Hydrosilylierung und Protodesilylierung. Wie in Schema 6 gezeigt, katalysiert [Cp\*<sub>2</sub>Ru(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (**1**) die Reaktion von

Alkin **1** zu den regioisomeren Alkenylsilanen **3a** und **3b**. Diese Zwischenprodukte können im Anschluss durch den kombinierten Einsatz von Kupferiodid und TBAF in die gewünschten *trans*-Olefine überführt werden.<sup>[11]</sup> Nur wenig später wurde die gleiche Transformation unter nahezu identischen

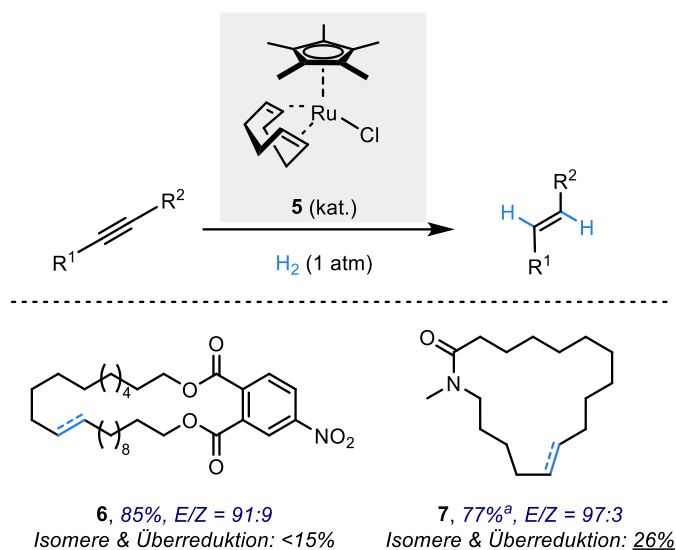
**Schema 6. Ruthenium-katalysierte *trans*-Hydrosilylierung von Alkinen.**



Bedingungen von Fürstner *et al.* beschrieben. Zur Protodesilylierung wurde hierbei allerdings AgF eingesetzt. Die Autoren argumentieren, dass die  $\pi$ -aciden Eigenschaften von Ag<sup>I</sup> in Kombination mit Silicium-affinem F<sup>-</sup> die Generierung einer transmetallierten Silberalkenylspezies ermöglichen, welche unter protischen Bedingungen leicht in das entsprechende Alken überführt werden kann.<sup>[12]</sup> Unter den milden Reaktionsbedingungen wird eine umfassende Bandbreite an Substraten mit teilweise sensitiven funktionellen Gruppen toleriert.

Die *trans*-Hydrosilylierung leitete außerdem den Beginn eines Paradigmenwechsels innerhalb der Übergangsmetall-katalysierten Hydrofunktionalisierung von Alkinen ein. Inspiriert von Trosts ursprünglichen Arbeiten zur Hydrosilylierung<sup>[11, 13]</sup> gelangten Fürstner *et al.* mit der Entdeckung der *trans*-Hydrierung die entscheidende Weiterentwicklung.<sup>[14]</sup> Die zugrundeliegende Analyse, dass das in der Reaktion übertragene Siliziumfragment ( $\bullet$ SiR<sub>3</sub>) des eingesetzten Silans isolobal zu einem zweiten Wasserstofffragment ( $\bullet$ H) sein sollte, fungierte als Blaupause für die Entwicklung zahlreicher weiterer *trans*-Additionen von H-X (X = BR<sub>2</sub>, SnR<sub>3</sub>, GeR<sub>3</sub>) sowie Y-C $\equiv$ CR (Y = H, Cl) an Alkine.<sup>[15]</sup> Die direkte, einstufige Semireduktion wird von einem CpRu<sup>II</sup>Cl-Fragment katalysiert, welches sich nach Abspaltung von COD aus dem Präkatalysator **5** bildet. Unter Wasserstoffatmosphäre wurden selbst reduktionsempfindliche Nitroaryle toleriert, wie die Synthese von *E*-Olefin **6** belegt. Die Wasserstoffaddition verläuft dabei nahezu vollständig stereoselektiv ab; weniger als 10% des unerwünschten *cis*-konfigurierten Nebenprodukts wurden detektiert. Bei der Herstellung von Lactam **7** (und einigen wenigen weiteren Beispielen) unter sonst identischen Bedingungen wurden allerdings Isomerisierung und Überreduktion als Nebenreaktionen beobachtet (Schema 7).<sup>[14, 16]</sup>

---

**Schema 7. Direkte und einstufige *trans*-Hydrierung von Alkinen.**


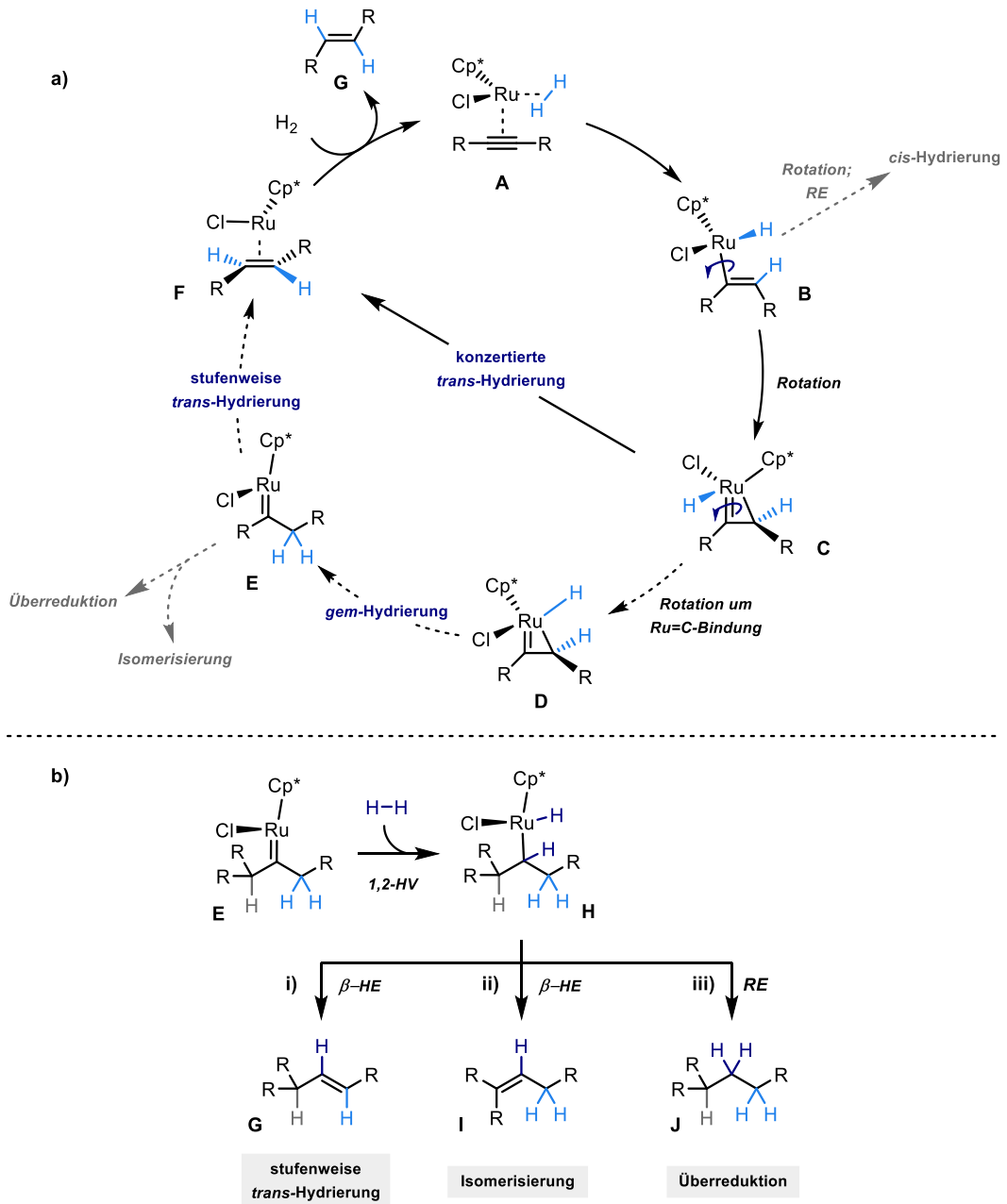
<sup>a</sup>Kombinierte Ausbeute von isomeren Alken- und überreduzierten Alkanprodukten.

---

Der detaillierte Reaktionsablauf konnte mittels aufwändiger mechanistischer und computerchemischer Studien entschlüsselt werden (Schema 8a). Dabei wurden NMR-Experimente mit hyperpolarisiertem *para*-Wasserstoff, welche die Inkorporation des eingesetzten  $\text{H}_2$ -Moleküls in das Substrat nachvollziehbar und lokalisierbar machen, sowie Berechnungen auf DFT- und coupled cluster (CCSD(T))-Niveau kombiniert, um eine recht genaue Vorstellung der einzelnen Teilreaktionen und Intermediate zu erhalten.<sup>[17]</sup> Die katalytisch aktive  $14e^-[\text{Cp}^*\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}]$ -Spezies bildet durch Koordination des Alkins und eines  $\text{H}_2$ -Moleküls den  $\sigma$ -Komplex **A**. Nach oxidativer Addition in  $\text{H}_2$  wird eine kurzlebige Dihydridspezies erzeugt, welche, in Analogie zur verwandten *cis*-selektiven Semihydrierung (Kapitel 1.1.1.1, Schema 5), in einer 1,2-Insertion mit dem Substrat zur Alkenylmetallspezies **B** reagiert. Durch Drehung der C-Ru-Achse in eine sterisch begünstigte Konformation kann sich die Ruthenacyclopropenzwischenstufe **C** ausbilden, welche einen direkten Zugang zum *trans*-reduzierten Alken **F** bietet. Eine initiale Drehung in entgegengesetzter Richtung mit sonst analoger Reaktionsweise führt hingegen zum unerwünschten *cis*-konfigurierten Nebenprodukt. Letzteres Szenario ist im Vergleich energetisch allerdings um 5.3 kcal/mol benachteiligt, was sich in den zumeist hohen *E/Z*-Verhältnissen manifestiert. Neben der konzertierten *trans*-Reduktion besteht allerdings auch die Möglichkeit eines stufenweisen Reaktionsablaufs, welcher mit einer Drehung der C-Ru-Doppelbindung des Ruthenacyclopropens **C** eingeleitet wird. Dabei wird das am Metall verbliebene Hydrid in räumliche Nähe zum  $\beta$ -Kohlenstoff gebracht und in einer anschließenden 1,3-H-Verschiebung übertragen. Diese *geminale* Hydrierung erzeugt ein Ruthenacarbon **E**, welches nach Ligandation eines weiteren  $\text{H}_2$ -Moleküls mit anschließender 1,2-H-Verschiebung zur Bildung des Alkylrutheniumhydrids **H** führt (Schema 8b). Daraus ergeben sich drei neue Reaktionsmöglichkeiten: die  $\beta$ -H-Eliminierung eines zuvor in der *gem*-Hydrierung übertragenen Wasserstoffatoms führt zur Bildung des gewünschten *trans*-Alkens **G** und, nach reduktiver Eliminierung, zur Freisetzung von elementarem Wasserstoff (i). Sofern das

regioisomere  $\beta$ -Kohlenstoffatom auch Wasserstoffsubstituenten trägt, können isomere Doppelbindungsprodukte **I** in analoger Weise gebildet werden (ii). Zuletzt besteht die Möglichkeit, dass sich durch direkte reduktive Eliminierung das vollreduzierte Alkan **J** bildet (iii).<sup>[17]</sup> Der stufenweise Reaktionsablauf über Carbenzwischenstufen weist im Vergleich zum direkten Zugang für But-2-in

**Schema 8. Übersichtsmechanismus zur konzertierten und stufenweisen *trans*-Hydrierung (a) sowie detaillierte Nebenreaktionen ausgehend von Carbenzwischenstufe E (b).**



(R = Me) eine nahezu identische Aktivierungsbarriere auf; *gem*- und *trans*-Hydrierung sind als Folge untrennbar miteinander verbunden. Die detaillierte Analyse des Reaktionsmechanismus erklärt die unkonventionelle Selektivität der *trans*-Hydrierung sowie die Bildung sämtlicher, in detektierbarem Maße erhaltener Nebenprodukte.<sup>[17-18]</sup>

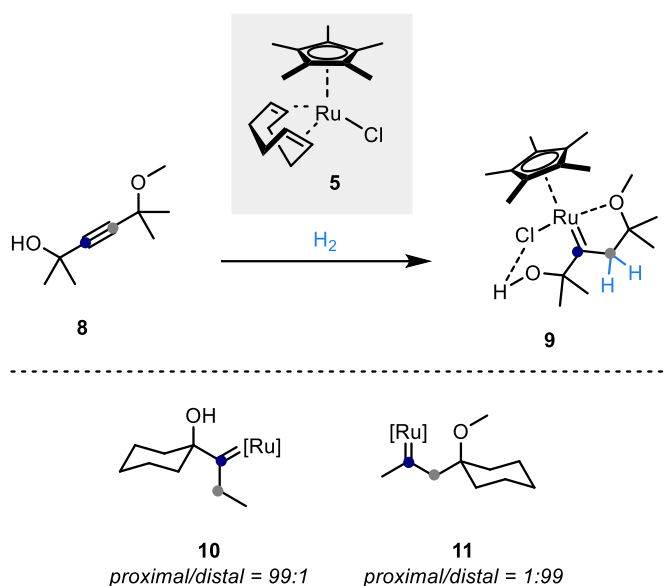
### 1.1.1.3 Anwendung von aus der *gem*-Hydrierung stammenden Rutheniumcarbenkomplexen

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, bilden sich bei der stufenweisen *trans*-Hydrierung intermediär Rutheniumcarbene, welche unter der Wasserstoffatmosphäre entweder zu *trans*-Alkenen oder zu überreduzierten Alkanen weiterreagieren können.<sup>[17]</sup> Um die intrinsische Carbenreaktivität dieser Zwischenstufen synthetisch sinnvoll nutzen zu können, müssen zwei Bedingungen erfüllt sein:

- i) Im Vergleich zur *trans*-Hydrierung, welche die Addition eines symmetrischen H<sub>2</sub>-Moleküls an die beiden Kohlenstoffatome eines Alkins darstellt, werden bei der *gem*-Hydrierung formal zwei Wasserstoffatome und ein Metallfragment – also zwei ungleiche Reste - auf jeweils ein Kohlenstoffatom übertragen. Sieht man von der Funktionalisierung symmetrischer Substrate ab, bedarf es einer dirigierenden Gruppe, um das Carben regioselektiv zu bilden.
- ii) Das Carben muss in einem solchen Maße stabilisiert werden, dass die konkurrierenden Zersetzungsreaktionen auf ein Minimum beschränkt werden.

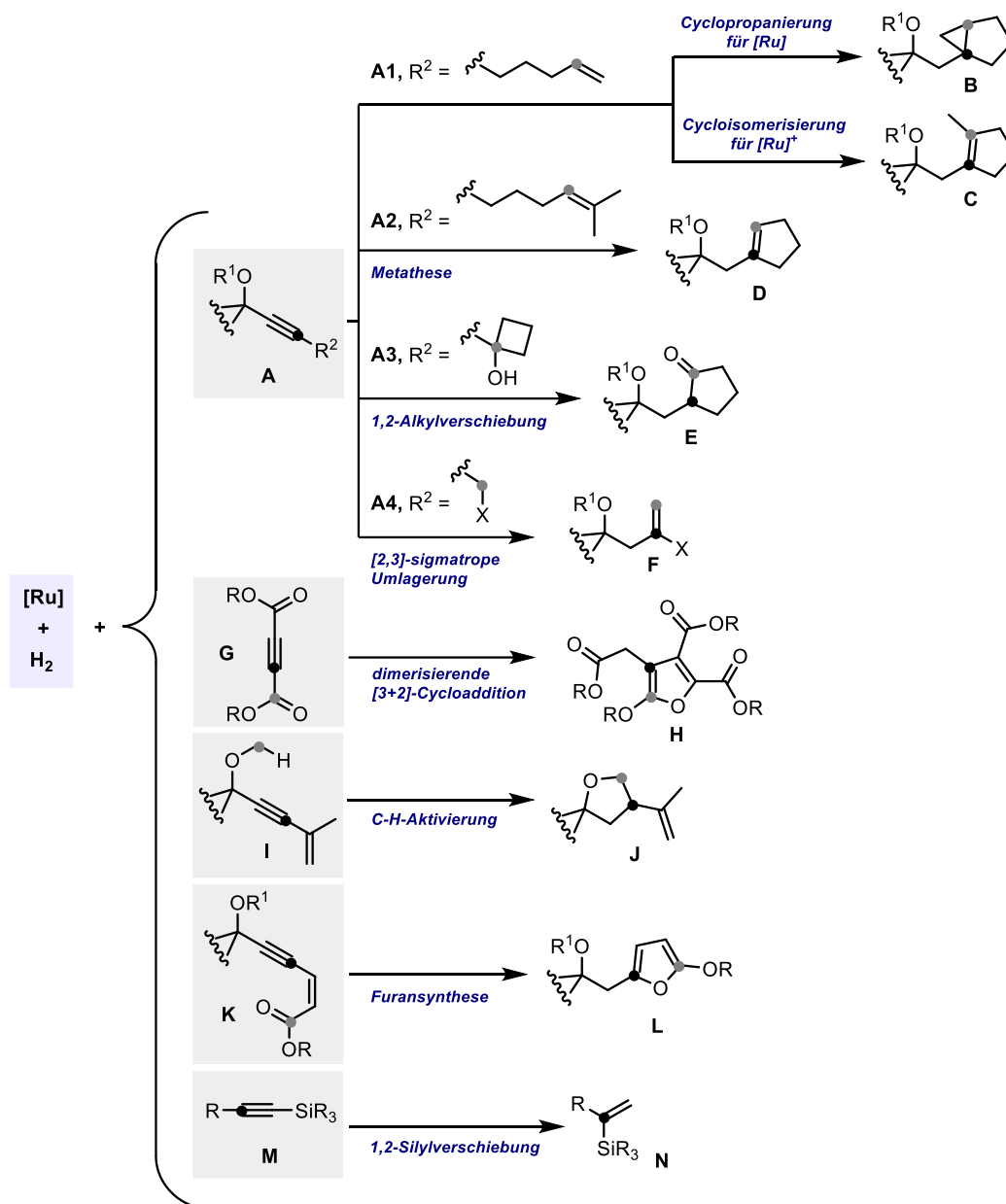
Fürstner *et al.* identifizierten propargylische Heteroatoms substituenten als geeignete funktionelle Gruppen, um die Regioselektivität bei der Carbenbildung zu beeinflussen.<sup>[17, 19]</sup> Freie Alkohole gehen mit den Chloridliganden des Rutheniums Wasserstoffbrückenbindungen ein. Als Resultat bildet sich bevorzugt jenes Carben, das in der „proximalen“  $\alpha$ -Position verbleibt (**9** und **10**, Schema 9). Propargylische Ethersubstituenten bilden mit dem Zentralatom einen fünfgliedrigen Chelatring und dirigieren in die „distale“  $\beta$ -Position (**9** und **11**). Substrate mit propargylischen Carbonylgruppen bevorzugen ebenfalls die Carbenbildung in distaler Position. Zusätzlich zu ihren dirigierenden Eigenschaften erhöhen sämtliche angesprochenen Heteroatoms substituenten die Stabilität der jeweiligen Carbene dermaßen, dass deren Lebensdauer für Untersuchung mittels NMR-Spektroskopie ausreichend war. Im Falle von Alkin **8** führte die Kombination aus stabilisierenden Substituenten sogar dazu, dass der in der Reaktion entstandene Carbenkomplex **9** isoliert, kristallisiert und mittels Röntgenbeugungsexperimenten untersucht werden konnte.<sup>[17-19]</sup>

---

**Schema 9. Dirigierende Gruppen zur regioselektiven Carbenbildung in der *gem*-Hydrierung.**


Die regioselektive Bildung hinreichend stabilisierter Carbene mittels *gem*-Hydrierung ermöglichte deren Einsatz in verschiedenen Folgereaktionen (Schema 10). Abhängig von der Substratstruktur und den zur Verfügung stehenden funktionellen Gruppen können unterschiedlichste Zielstrukturen erhalten werden. Enin **A1** liefert in der  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ -katalysierten *gem*-Hydrierung vollständig selektiv das Cyclopropanierungsprodukt **B**.<sup>[20]</sup> Interessanterweise hat die Doppelbindungssubstitution bei dieser Substratklasse einen erheblichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf; **A2** unterscheidet sich von **A1** lediglich durch den Substitutionsgrad am terminalen  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoff, reagiert unter sonst identischen Bedingungen aber zum Metatheseprodukt **D**.<sup>[20-21]</sup> Darüber hinaus konnten Ringerweiterungen von gespannten cyclischen Systemen (**A3**) sowie dimerisierende Cycloadditionen von symmetrischen Butandisäurederivaten (**G**) beobachtet werden.<sup>[19]</sup> Enine, die dem Prototyp **I** gleichen, bilden in der *gem*-Hydrierung vinyloge Carbene, welche reaktive C-H-Bindungen aktivieren und damit Tetrahydrofurane (**J**) erzeugen.<sup>[22]</sup> Sofern ein solches Enin in Konjugation zu einer benachbarten Estergruppe vorliegt (**K**), können auch Furane (**L**) synthetisiert werden.<sup>[23]</sup> Die Substratstruktur ist allerdings nicht die einzige Möglichkeit, um die Reaktivität der intermediären Carbenkomplexe zu beeinflussen. Die Auswahl des eingesetzten Katalysators hat ebenfalls einen signifikanten Einfluss; kationische Carbenkomplexe in Verbindung mit weniger elektronenreichen Cp-Liganden besitzen im Vergleich zu ihren neutralen Analoga einen deutlich elektrophileren Charakter.<sup>[24]</sup> Ihr Einsatz eröffnet den Zugang zu neuen Produktklassen; Enine vom Typ **A1** reagieren mit  $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  (**12**) beispielsweise nicht länger zu Cyclopropanen **B**, sondern liefern als Resultat einer Cycloisomerisierung *exo*-methylsubstituierte Cyclopentene (**C**).<sup>[25]</sup> Die Bildung 1,1-disubstituierter Olefine (**F**) mittels [2,3]-sigmatroper Umlagerung,<sup>[25]</sup> sowie die 1,2-Silylverschiebung von Alkinylsilanen (**M**) beruhen ebenfalls auf der erhöhten Elektrophilie der Carbene.<sup>[26]</sup>

Schema 10. Reaktionsmöglichkeiten für aus der *gem*-Hydrierung stammende Carbene.



Die dargestellten Strukturen sind exemplarisch für die jeweilige Reaktivität; der intermediäre Carbenkohlenstoff ist in schwarzer Farbe hervorgehoben; die Kohlenstoffatome einiger wichtiger reaktiver Zentren sind grau gefärbt.

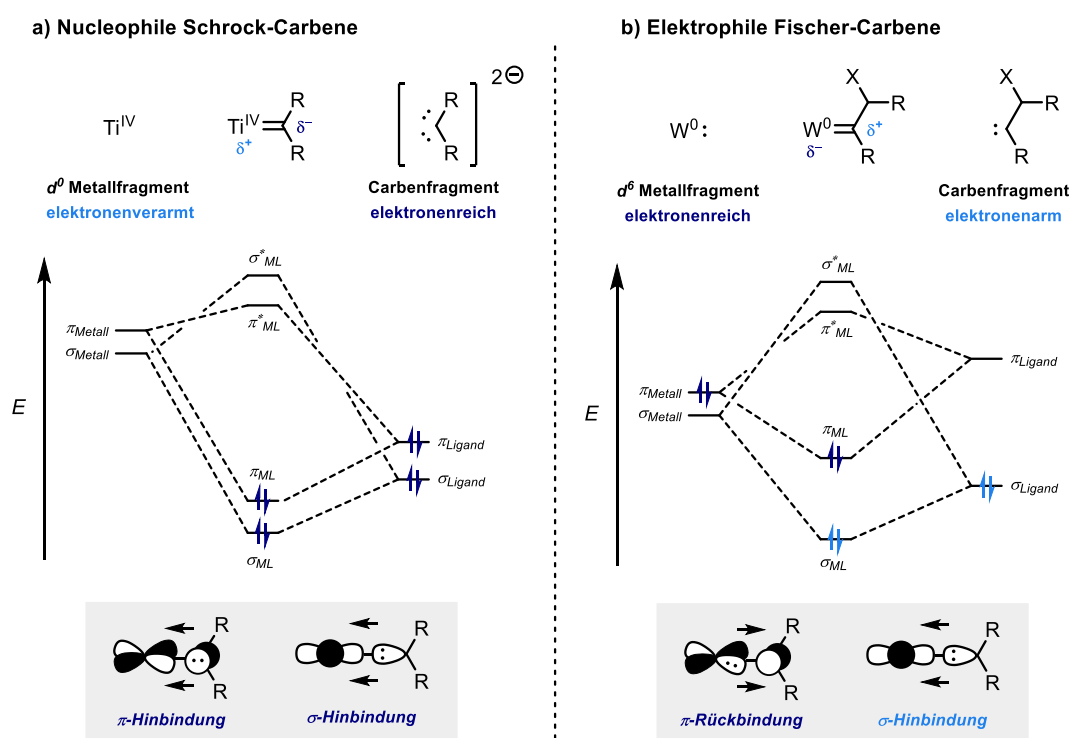
### 1.1.2 Klassifizierung von Metallcarbenkomplexen

Die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Unterschiede in der *gem*-Hydrierung mit neutralen und kationischen Rutheniumkatalysatoren mit unterschiedlich stark elektronenschiebenden Liganden lassen sich auf modifizierte Carbeneigenschaften und entsprechend angepasste Reaktivitätsprofile



zurückzuführen, was im Folgenden näher erläutert wird. Die charakteristischen Merkmale von Metallcarbenkomplexen lassen sich am besten beschreiben, wenn zunächst sowohl das Metall- als auch des Carbenfragment isoliert betrachtet werden (Schema 11). Frühe Übergangsmetalle in hohen Oxidationsstufen in Kombination mit Alkylidensubstituenten stellen die Gruppe der sogenannten „Schrock-Carbene“ dar. Die elektronenreichen Carbenliganden können formal als Dianionen betrach-

**Schema 11. Vergleichende Darstellung von Schrock- und Fischer-carbenen.**



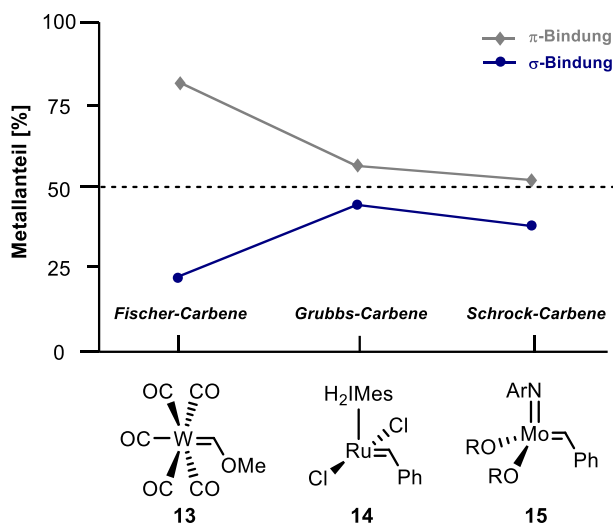
Sämtliche Orbitalenergieniveaus sind nur zur relativen Veranschaulichung abgebildet und stellen keine diskreten Werte dar; ML = Metall-Ligand-Komplex.

tet werden, deren Elektronendichte in Form von je einer  $\sigma$ - und einer  $\pi$ -Hinbindung in Richtung elektronenarmes Zentralatom abgegeben wird. Die M-C-Bindung zeigt einen deutlichen Doppelbindungscharakter und ist in Richtung des Liganden polarisiert. Das Orbitaldiagramm eines Titanalkylidens (Schema 11a) verdeutlicht die Ladungsverteilung und die Bindungsverhältnisse; sämtliche Elektronen der beiden bindenden MOs des Komplexes stammen vom Carbenfragment. Die geringe Energiedifferenz zwischen  $\pi_{ML}$  und  $\pi_{Ligand}$  verdeutlicht den ausgeprägten Ligandcharakter des bindenden Komplex- $\pi$ -MOs und die daraus resultierende Verschiebung der Doppelbindungselektronen in Richtung Ligand (Polarisierung). Daher ist der elektronenreiche Kohlenstoff in Schrockcarbenkomplexen nucleophil, wohingegen das elektronenärmere Metall elektrophil ist.<sup>[27]</sup> Diese Wesensmerkmale kommen in typischen Reaktionsweisen zum Ausdruck: Titanalkylidene sind dazu befähigt, Carbonyle in die entsprechenden Olefine zu überführen. Die Kombination aus oxophilem Metallzentrum als Resultat akuter Elektronenarmut und die gleichzeitige Nucleophilie des Alkylidenliganden erinnert an

die zur Olefinierung etablierte Phosphorylidchemie.<sup>[28]</sup> Einige Schrock-Alkylidene sind darüber hinaus potente Katalysatoren in der Olefinmetathese (Kapitel 1.1.3).<sup>[29]</sup>

Ein gänzlich anderes Szenario besteht in der Kombination elektronenreicher, mittlerer bis später Übergangsmetalle in niedrigen Oxidationsstufen mit elektronenarmen, häufig  $\alpha$ -Heteroatom-stabilisierten Carbenliganden (Schema 11b). Die resultierenden Komplexe werden als „Fischer-Carbene“ bezeichnet und können formal in ein Metall mit freiem Elektronenpaar und einen neutralen Carbenliganden separiert werden. Die M-C-Bindung bildet sich aus einer gleichzeitigen Kombination von  $\sigma$ -Hin- und  $\pi$ -Rückbindung. Da letztere im Vergleich zur  $\pi$ -Hinbindung in Schrock-Carbenen schwächer ist, ist auch der Doppelbindungscharakter weniger stark ausgeprägt. Ein Blick auf das zugehörige MO-Schema eines klassischen Fischercarbena zeigt außerdem, dass die  $\pi$ -Elektronendichte in Richtung Metall polarisiert ist. Als Folge ist die Reaktivität im Vergleich zu Schrock-Carbenen invertiert; die Carbenkohlenstoffe sind elektrophil und an nucleophile Metallzentren gebunden. Klassischerweise reagieren Fischer-Carbene mit Alkenen in Carbentransferreaktionen zu Cyclopropanen.<sup>[30]</sup> Im erweiterten Sinne können bei Heteroatom-substituierten Fischercarbenkomplexen aber auch Parallelen zu Carboxylverbindungen und entsprechenden nucleophilen Additionsreaktionen festgestellt werden.<sup>[31]</sup>

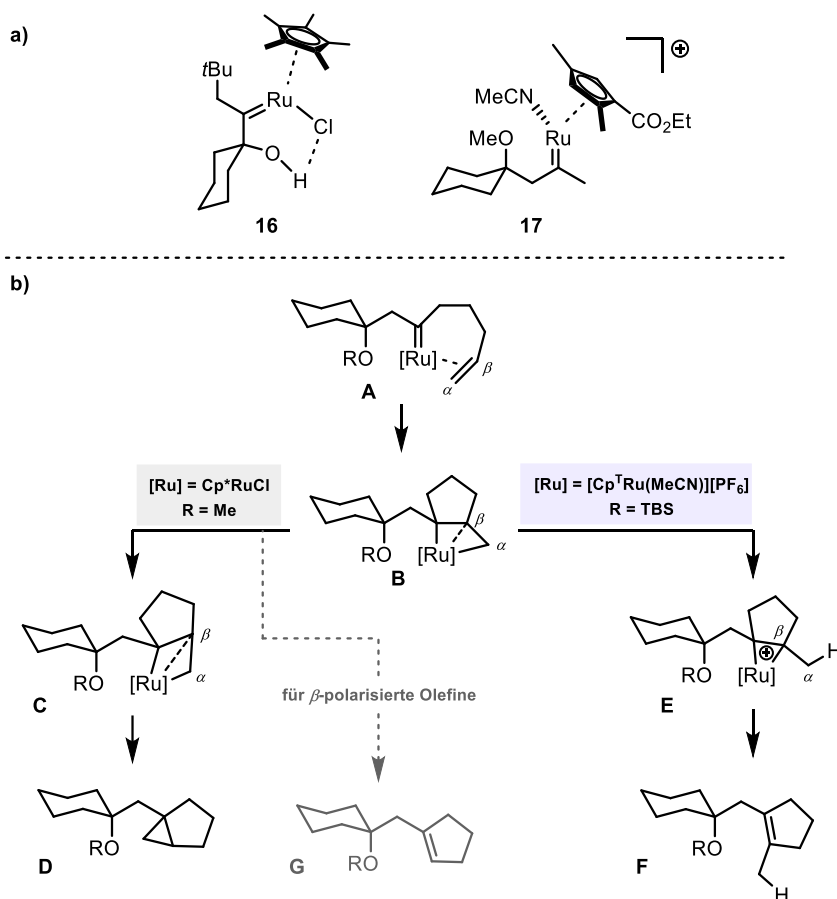
Die dritte wichtige Klasse stellen die „Grubbs-Carbene“ dar. Die Kombination von Fischer-typischen, mittleren Übergangsmetallen in niedrigen Oxidationsstufen mit Schrock'schen Alkylidengliganden kennzeichnet diese Carbenkomplexmischform. Occhipinti *et al.* führten computerchemische Studien zu den Bindungsverhältnissen von verschiedenen Metallcarbenkomplexen durch. Die Ergebnisse für archetypische Vertreter der drei bis hierher genannten Carbenklassen sind in Schema 12 abgebildet.<sup>[32]</sup> Es zeigt sich, dass Grubbs-Carben **14** eine Elektronenverteilung besitzt, die der von Schrock-Carben **15** ähnelt. Die Autoren schlugen sogar vor, sie als „elektrophile Vertreter“ in diese Gruppe aufzunehmen.<sup>[32]</sup> Im Vergleich zu Schrock-Carbenen sind die relativen Energieniveaus der späteren Übergangsmetall-MOs abgesenkt, wodurch der Metallanteil an beiden bindenden MOs steigt (vergleichend: Schema 11b). Die sicherlich populärste Anwendung von Grubbs-Carbenen ist ihr Einsatz in [2+2]-Cycloadditionen mit Alkenen, was die mechanistische Grundlage der Olefinmetathese darstellt (Kapitel 1.1.3).<sup>[33]</sup>

**Schema 12. Prozentualer, berechneter Metallanteil an den bindenden  $\sigma$ - und  $\pi$ -MOs der Metallcarbenkomplexe 13-15.**<sup>[32]</sup>

Anhand der Erläuterungen zu den verschiedenen Metallcarbentypen lässt sich der Reaktivitätsunterschied der eingangs erwähnten Rutheniumkatalysatoren in der Folgechemie nach der *gem*-Hydrierung nachvollziehen. Mittels kombinierter computerchemischer und spektroskopischer Analysen konnten die beiden Carbenkomplexe **16** und **17** (Schema 13a) analysiert und klassifiziert werden. Es zeigte sich, dass der kationische Rutheniumcarbenkomplex **17** mit weniger stark elektronendonierendem  $\text{Cp}^{\text{T}}$ -Liganden Charakteristika klassischer Fischer-Carbene aufweist, wohingegen der neutrale Komplex mit elektronenreichem  $\text{Cp}^*$ -Liganden (**16**) auch Parallelen zu Grubbs-Carbene besitzt.<sup>[24]</sup> In Bezug auf die Polarisierung der Ru-C-Bindung würde man daher folgende Situation erwarten: das Carbenkohlenstoffatom in **17** sollte im Vergleich zu **16** deutlich elektrophiler sein. Diese Schlussfolgerung steht im Einklang mit den Beobachtungen zu den unterschiedlichen Reaktionsweisen neutraler und kationischer Rutheniumcarbenkomplexen mit terminalen Olefinen (Schema 13b, sowie Kapitel 1.1.1.3). Beide Komplexe **A** bilden in einer initialen [2+2]-Cycloaddition des Metallcarbens mit dem Alkenrest zunächst verzerrte, drachenförmige Ruthenacyclobutane (**B**), welche durch eine agostische Wechselwirkung zwischen Ruthenium und dem  $\beta$ -Kohlenstoffatom stabilisiert sind. Zu diesem Zeitpunkt teilt sich, abhängig vom eingesetzten Katalysator, der Reaktionspfad. Sofern ein neutraler Rutheniumkomplex eingesetzt wurde, ist die zusätzliche, agostische Stabilisierung vernachlässigbar und die Bildung eines regulären, zweiten Ruthenacyclobutans **C** möglich. Eine anschließende reduktive Eliminierung liefert schließlich Cyclopropan **D**. Im Falle von kationischen Rutheniumkatalysatoren ist die agostische Interaktion allerdings an einer Delokalisierung der positiven Ladung beteiligt. Die deutlich elektrophilere Carbenspezies wird dabei in einem solchen Ausmaß stabilisiert, dass mittels 1,2-H-Verschiebung eine neue Bindung zwischen den wechselwirkenden Atomen und damit das Ruthenacyclopropan **E** entsteht. Eine abschließende reduktive Eliminierung

generiert dann Cyclopentenderivat **F**.<sup>[21, 25]</sup> Der partielle Grubbs-Charakter neutraler Rutheniumcarbenkomplexe wird außerdem dadurch verdeutlicht, dass Ruthenacyclobutane vom Typ **B** auch zur direkten [2+2]-Cycloreversion und damit zur Bildung der Metatheseprodukte **G** befähigt sind. Bedingung hierfür ist allerdings eine durch Substitution bedingte Polarisierung der C-C-Doppelbindungselektronen des Alkens in Richtung  $\beta$ -Kohlenstoff.<sup>[20-21]</sup>

**Schema 13. Spektroskopisch und computerchemisch analysierte, neutrale und kationische Rutheniumcarbenkomplexe (a) sowie mechanistische Details für Reaktionen derselben mit Alkenen (b).**

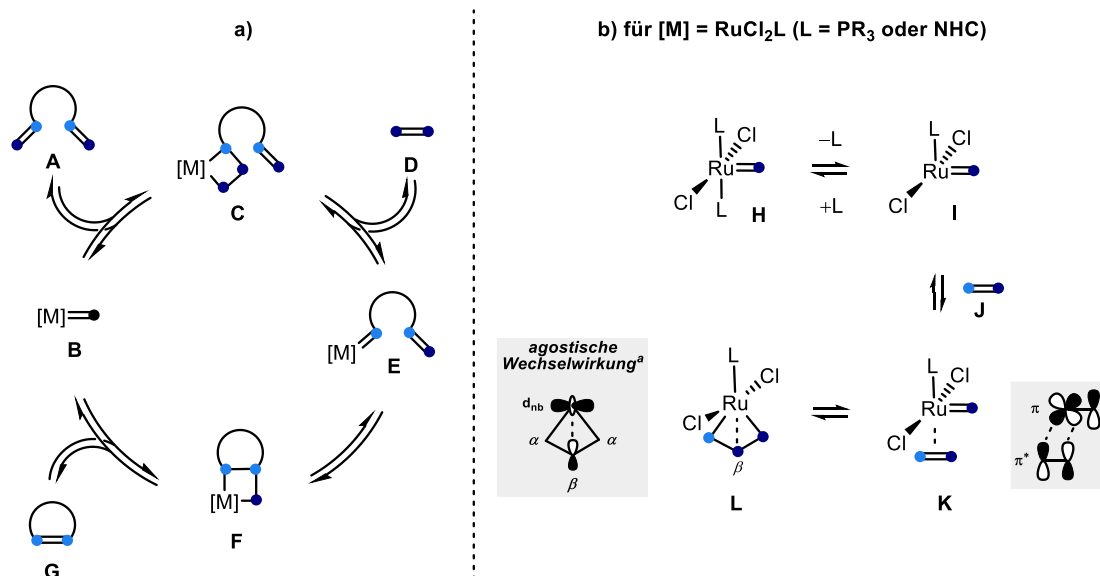


### 1.1.3 Olefinmetathese

Wie im vorangegangenen Kapitel besprochen, sind neutrale [Cp<sup>\*</sup>Ru]-Katalysatoren prinzipiell auch zur Olefinmetathese befähigt. Effizientere und universellere Reaktionen können allerdings mit Katalysatoren beobachtet werden, die keinerlei Fischer-Charakteristika mehr aufweisen, sondern ausschließlich Grubbs- beziehungsweise Schrock-Carbene zugeordnet werden können.<sup>[29a, 33a]</sup> Das zugrundeliegende, mechanistische Prinzip wurde von Chauvin *et al.* erstmalig beschrieben und ist in Schema 14a am Beispiel einer Ringschlussmetathese (RCM) zusammengefasst.<sup>[34]</sup> Eine initiale [2+2]-Cycloaddition des Katalysators **B** an eine der Doppelbindungen des Diens **A** resultiert in der Bildung

von Metallacyclobutan **C**. Unter Abspaltung des Olefins **D** bildet sich in einer [2+2]-Cycloreversion der Metallcarbenkomplex **E** aus. Die erneute intramolekulare Cycloaddition mit dem verbliebenen Olefinteil und eine anschließende [2+2]-Cycloreversion führen zum cyclischen Alkenprodukt **G** und zur simultanen Regenerierung des aktiven Katalysators **B**. Da sämtliche Teilschritte reversibel sind, bildet sich eine Mischung sämtlicher Olefinspezies, die sich im thermodynamischen Gleichgewicht befindet. Um effiziente Reaktionen durchzuführen, muss das Gleichgewicht folglich in Richtung der gewünschten Produkte verschoben werden. Ringschlussmetathesen sind entropisch begünstigt und führen zu vollständigem Umsatz, sofern **D** oder **G** leichtflüchtig sind.<sup>[35]</sup> Als Konkurrenzreaktionen zur RCM können acyclische Dienmetathese-Polymerisationen (ADMET) oder Kreuzmetathesen (CM) auftreten. Eine gezielte Steuerung ist über die Verdünnung der Reaktionslösung oder durch den Einsatz alternativer Katalysatoren möglich. Darüber hinaus sind auch ringöffnende Metathesen (ROM) und Metathese-Polymerisationen (ROMP) von gespannten cyclischen Systemen bekannt.<sup>[33b]</sup>

**Schema 14. Mechanistische Details der Olefinmetathese anhand des Chauvin-Mechanismus am Beispiel einer Ringschlussmetathese (a) sowie einer detaillierten Darstellung der Schlüsselschritte in Metathesen mit Ruthenium-basierten Grubbs-Systemen (b).**



Der Verleihung des Chemie-Nobelpreises „für die Entwicklung der Metathese-Methode in der organischen Synthese“ im Jahre 2005 ging eine jahrzehntelange Entwicklungshistorie voran. In Abbildung 2 sind einige wichtige „Meilensteine“ dargestellt, die zu dieser Erfolgsgeschichte beigetragen haben.

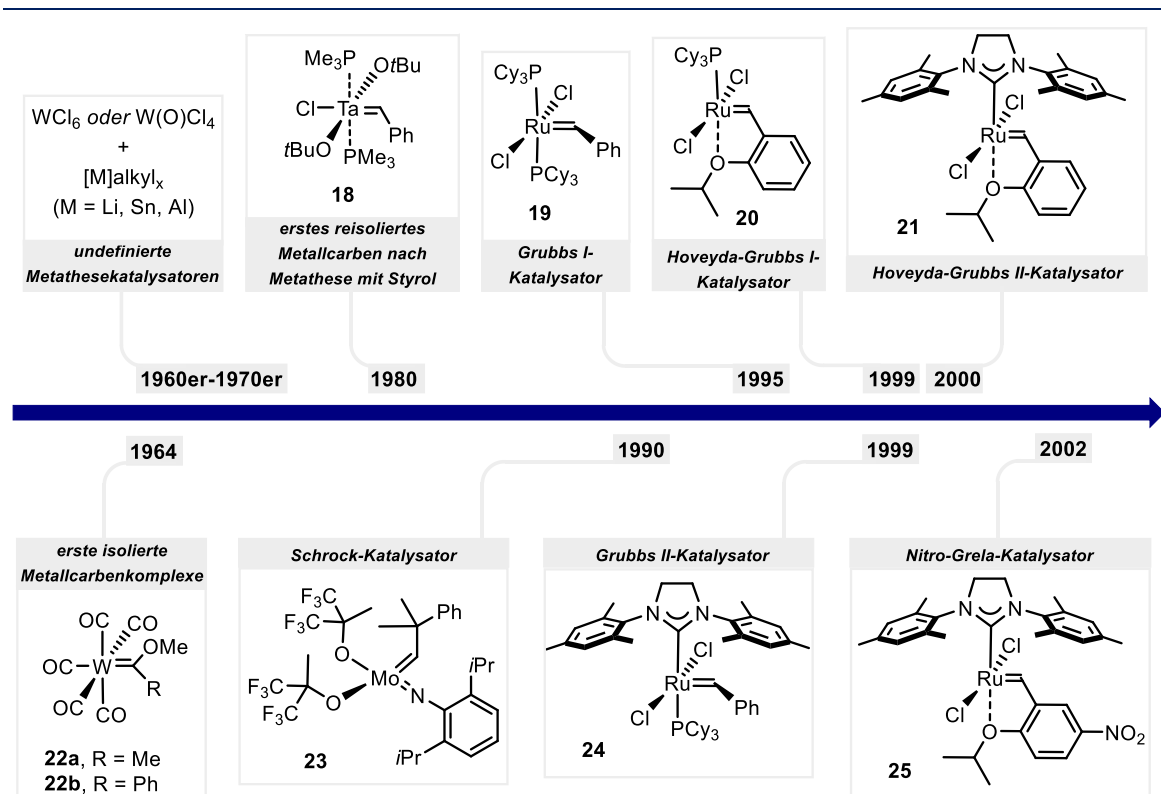


Abbildung 2. Auswahl an wichtigen Verbindungen im Forschungsfeld der Metallcarbenkomplexe.

Zu Anfangszeiten der Olefinmetathese, als noch keine strukturell definierten Katalysatoren bekannt waren, konnte Metatheseaktivität unter anderem dann beobachtet werden, wenn frühe Übergangsmetallhalogenide in hohen Oxidationsstufen mit Alkylierungsreagenzien umgesetzt wurden. Dabei wurden die (vermutlich Schrock-artigen) katalytisch aktiven Metallspezies zumeist nur in sehr geringem Umfang gebildet, was deren zweifelsfreie Charakterisierung verhinderte. Damit einhergehend war die synthetische Anwendung bis auf die Entwicklung einiger Metathese-Polymerisationen extrem beschränkt.<sup>[29a, 33a]</sup>

Obwohl 1964 Fischer *et al.* erstmals die Isolierung stabiler Metallcarbene (**22**) gelang, zeigten die heteroatomsubstituierten 18e-Komplexe keine Metatheseaktivität.<sup>[36]</sup> Dieser Pionierleistung folgte jedoch eine Vielzahl an weitergehenden Studien, deren Quintessenz sich wie folgt zusammenfassen lässt: Fischer-Carbene scheinen für den Einsatz als Metathesekatalysatoren kaum bis überhaupt nicht geeignet zu sein.<sup>[29a, 33a]</sup>

Wie sich in den darauffolgenden Jahren abzeichnete, war der Einsatz von klar definierten, Schrock-typischen Katalysatorsystemen erfolgsversprechender.<sup>[29b, 37]</sup> Mit der Herstellung und Charakterisierung des Benzylidientantalkomplexes **18** konnten Schrock *et al.* 1980 erstmals zeigen, dass bei der Metathesereaktion des entsprechenden Neopentylidenkatalysators mit Styrol bis auf das ausgetauschte Alkylidenfragment das gesamte Katalysatorgerüst erhalten bleibt.<sup>[38]</sup> Mit Imido-Alkylidenkomplex **23** ist ein prototypischer Vertreter heutiger, kommerziell erhältlicher Mo-basierter

Schrock-Metathesekatalysatoren dargestellt. Diese Verbindungen zeigen eine enorme katalytische Aktivität allerdings auf Kosten ihrer Stabilität: wasserfreies Arbeiten unter Schutzgas ist daher zwingend notwendig.<sup>[33b, 39]</sup>

Die Entwicklung Ruthenium-basierter Alkyldene in den 1990er Jahren war sicherlich einer der entscheidenden Schlüsselmomente in der Geschichte der Olefinmetathese. 1995 präsentierten Grubbs *et al.* die erste Generation des gleichnamigen Katalysators **19**.<sup>[40]</sup> Wie in Schema 14b dargestellt, wird nach Abspaltung eines der beiden Phosphinliganden das katalytisch aktive 14e-Fragment **I** freigesetzt, welches das eintretende Alken **J** in *trans*-Position zum verbliebenen Phosphinliganden bindet. Im Anschluss bildet sich das drachenförmige Ruthenacyclobutan **L**. Die Verzerrung ist ein Resultat der agostischen Interaktion eines unbesetzten d-Orbitals am Ruthenium mit den beiden bindenden C $\beta$ -C $\alpha$ -Bindungen. In der Folge werden letztere geschwächt, wodurch sich an beiden C $\alpha$ -Positionen ein Alkyldencharakter ausbildet und die anschließende [2+2]-Cycloreversion begünstigt wird.<sup>i, [21, 41]</sup> Während die Katalyseaktivität im Vergleich zu Schrock-Alkyldenen üblicherweise reduziert ist, zeigen Grubbs-Carbene eine deutlich verbesserte Stabilität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und sind dabei einfach und effizient herzustellen.<sup>[33b]</sup> Die Kombination dieser Eigenschaften ist verantwortlich für den Einsatz in unzähligen Anwendungen bis hin zu Schlüsselschritten in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe.<sup>[42]</sup>

Unmittelbar vor der Jahrtausendwende wurden gleich zwei maßgebliche Weiterentwicklungen vorgestellt. Hoveyda *et al.* tauschten einen Phosphinliganden des Präkatalysators **19** durch einen chelatisierenden Isopropoxysubstituenten am Benzylidenfragment aus und erhielten dadurch einen noch stabileren und wiederzugewinnenden Carbenkomplex, welcher heutzutage als Hoveyda-Grubbs-Katalysator der ersten Generation (**20**) bezeichnet wird.<sup>[43]</sup> Herrmann *et al.* verfolgten einen konzeptionell unterschiedlichen Substitutionsansatz, wobei die beiden labilen Phosphinliganden durch N-heterocyclische Carbene (NHCs) ausgetauscht wurden.<sup>[44]</sup> Aufgrund der starken  $\sigma$ -Donoreigenschaften der NHCs war die zur Generierung des 14e-Fragments notwendige Dissoziation eines dieser Liganden allerdings so erschwert, dass nur eine sehr geringe Metatheseaktivität beobachtet werden konnte. Als logische Konsequenz wurde nach einem Zugang zu heteroleptischen Verbindungen gesucht, die einerseits einen leicht abspaltbaren Phosphinrest, andererseits aber auch einen stabilisierenden NHC-Liganden besitzen. Dieser Aufgabe widmeten sich mit Nolan, Grubbs, Fürstner und Herrmann gleich vier verschiedene Forschungsgruppen welche 1999 allesamt ihre Arbeiten zu der neuen, aktiven und robusten Katalysatorklasse publizierten.<sup>[45]</sup> Grubbs veröffentlichte noch im selben Jahr eine Methode zur Herstellung des heute etablierten Dihydroimidazol-basierten NHC-Komplexes **24** (Grubbs-Katalysator der zweiten Generation).<sup>[46]</sup> Inwieweit hier eine signifikante Verbesserung der zuvor bereits publizierten NHC-basierten Systeme erreicht wurde, ist jedoch fraglich.<sup>[47]</sup> Ungeachtet

<sup>i</sup> Hier findet sich eine klare Parallele zu der in Schema 13 (Kapitel 1.1.2) gezeigten Metatheseaktivität neutraler Cp\*RuCl-Katalysatoren.

dessen ist **24** der bis *dato* am häufigsten eingesetzte Katalysator in Metathesereaktionen.<sup>ii</sup> Basierend auf den verbesserten Eigenschaften des Grubbs-II-Katalysators, wurde ein analoger Substitutionsansatz für Hoveydas Katalysator untersucht. Um die erste Synthese von **21** konkurrierten im Jahre 2000 mit Hoveyda und Blechert auch in diesem Fall zwei unabhängige Forschungsgruppen zur gleichen Zeit.<sup>[48]</sup> In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere Modifikationen dieses Katalysatorgerüsts veröffentlicht. Exemplarisch ist in Abbildung 2 der nitrosubstituierte Grela-Katalysator **25** dargestellt.<sup>[49]</sup> Der elektronenziehende Substituent am Benzylidenliganden sorgt für eine Reduktion der Elektronendichte in *para*-Position, was zu einer abgeschwächten Chelatbildung und damit zur beschleunigten Initiation in Katalyseprozessen führt.<sup>[50]</sup>

*Summa summarum* lässt sich festhalten, dass die jahrzehntelange Geschichte der Metathese die Arbeiten und Beiträge zahlreicher Forschungsgruppen umfasst. Obwohl sie sinnbildlich für ganze Generationen an Forschung steht, wurden 2005 mit Chauvin, Schrock und Grubbs aber sicher die Personen mit dem Chemienobelpreis ausgezeichnet, die den größten Beitrag zu ihrer Erfolgsgeschichte geleistet haben.

#### 1.1.3.1 Herstellungsverfahren für Grubbs-Katalysatoren

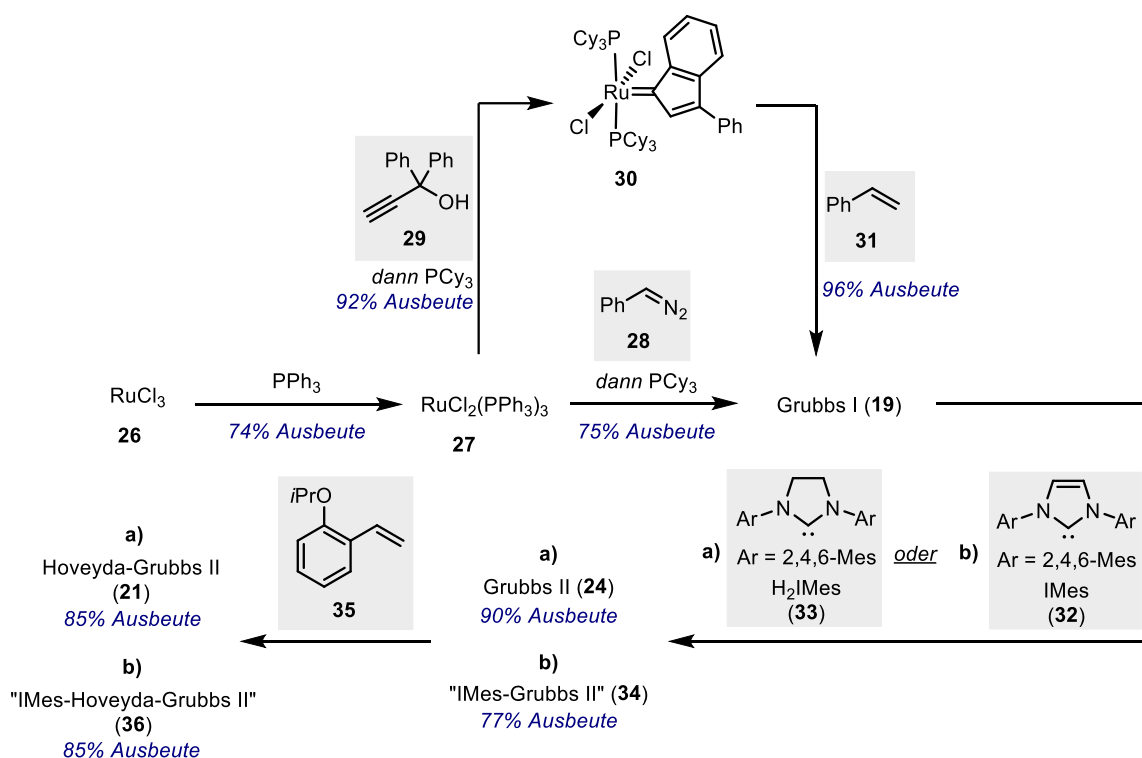
Die von Grubbs entwickelten Ruthenium-basierten Metathesekatalysatoren werden aufgrund ihrer Stabilität und der großen Nachfrage kommerziell vertrieben. Die geläufigen Syntheserouten sind in Schema 15 dargestellt. Ausgehend von  $\text{RuCl}_3$  (**26**) wird unter Einsatz von  $\text{PPh}_3$  zunächst die Triphosphinspezies **27** gebildet, welche in zwei unterschiedlichen Routen zum Grubbs-Katalysator der ersten Generation (**19**) umgesetzt werden kann. Durch Reaktion mit Diazomethylbenzol (**28**) und direktem Austausch der Phosphinliganden durch  $\text{PCy}_3$  entsteht der gewünschte Katalysator in 56% Ausbeute über zwei Stufen.<sup>[51]</sup> Eine effizientere Alternative besteht in einem insgesamt dreistufigen Prozess, wobei in zunächst analoger Weise  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  (**27**) generiert wird, welches anschließend mit propargylichem Alkohol **29** zur Indenylidenspezies **30** umgesetzt wird.<sup>[52]</sup> Letztere reagiert in einer Kreuzmetathese mit Styrol (**31**) in 65% Gesamtausbeute zum Grubbs I-Katalysator **19**. Wird im Anschluss eine äquimolare Menge an freiem  $\text{H}_2\text{IMes}$ -Liganden **33** hinzugegeben, ist die selektive Substitution eines Phosphinliganden möglich und damit der Zugang zum Grubbs-II-Katalysator (**24**) in drei/vier Stufen und 50%/59% Gesamtausbeute gegeben. Eine weitere Kreuzmetathese mit *iso*-Propoxystyrol **35** liefert den Hoveyda-Grubbs-II-Komplex **21** in vier/fünf Stufen und 42%/50% Gesamtausbeute. Der Bifurkationspunkt zur Herstellung der analogen Metathesekatalysatoren mit ungesättigtem *IMes*-Liganden besteht in der Umsetzung von Grubbs I (**19**) mit dem freien NHC. Der

<sup>ii</sup> Eine Sci-Finder®-Recherche vom 05.11.2022 zum Einsatz verschiedener Grubbs-Katalysatoren in chemischen Reaktionen unter der Rubrik „catalyst“ lieferte folgendes Ergebnis: Grubbs I – 411 359 Treffer; Hoveyda-Grubbs I – 24 053 Treffer; Grubbs II – 1 440 820 Treffer; Hoveyda-Grubbs II – 481 688 Treffer.



Ligandenaustausch eines Phosphins mit Carben **32** verläuft in etwas niedrigeren Ausbeuten, wohingegen die anschließende Kreuzmetathese mit Styrol **35** in 85% Ausbeute die IMes-Version des Hoveyda-Katalysators (**36**) liefert.<sup>[45a, 53]</sup> Vor allem für die Herstellung der Katalysatoren der zweiten Generation sind aufwendige, mehrstufige Verfahren nötig. Bei der Betrachtung der Gesamtprozesse wird am Beispiel von **21** beziehungsweise **36** deutlich, dass in Hinblick auf Atomökonomie und Effizienz noch Handlungsspielraum besteht: von den insgesamt fünf intermediären Phosphinliganden verbleibt kein einziger im Endmolekül.<sup>[51-52, 54]</sup>

**Schema 15. Zur Herstellung von Grubbs I/II und Hoveyda-Grubbs II geläufige Syntheserouten.**



<u>Bilanzierender Gesamtvergleich<sup>a</sup></u>	Diazoroute	Indenylidenroute
Grubbs I ( <b>19</b> )	56% Ausbeute	65% Ausbeute
a) Grubbs II ( <b>24</b> )	50% Ausbeute	59% Ausbeute
b) "IMes-Grubbs II" ( <b>34</b> )	43% Ausbeute	50% Ausbeute
a) Hoveyda-Grubbs II ( <b>21</b> )	42% Ausbeute	50% Ausbeute
b) "IMes-Hoveyda-Grubbs II" ( <b>36</b> )	31% Ausbeute	36% Ausbeute

<sup>a</sup>Sämtlich Gesamtausbeuten beziehen sich auf die Herstellung der aufgelisteten Komplexe über alle Stufen der jeweiligen Route ausgehend von RuCl<sub>3</sub> (**26**).

## 1.2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Doktorarbeit war die Herstellung von Grubbs-Carbenen aus geeigneten Alkinvorläufern mittels *gem*-Hydrierung. Basierend auf den Beobachtungen beim Einsatz Cp\*-substituierter Rutheniumkomplexe sollte ein neues Katalysatorsystem etabliert werden, womit die Generierung von echten Grubbs-typischen Carbenen möglich wäre. Außerdem sollte das Verhalten dieser Verbindungen in Olefinmetathesereaktionen untersucht werden.

## 1.3 Ergebnisse

### 1.3.1 *gem*-Hydrierung interner Alkine: Anwendung in der Grubbs-Metathese

*Die Arbeiten zur Identifikation des Katalysatorsystems (Kapitel 1.3.1.1), die Isolation eines Hoveyda-Grubbs-artigen Carbens (Kapitel 1.3.1.6) sowie die mechanistischen Untersuchungen zum Recyclingmechanismus (Kapitel 1.3.1.7) wurden von Tobias Biberger durchgeführt und sind im folgenden Text zusammengefasst. Die Ergebnisse der Kapitel 1.3.1.2 - 1.3.1.4 entstanden in Kooperation mit Tobias Biberger.*

Die *gem*-Hydrierung von Alkinsubstraten mit neutralen Cp\**RuCl*-Systemen generiert Metallcarbene, die intramolekular mit Olefinen entweder in Cyclopropanierungen oder Ringschlussmetathesen abreagieren können. Ausschlaggebende Faktoren sind die Doppelbindungssubstitution und die daraus resultierende Polarisierung der Doppelbindung (Kapitel 1.1.2). Um anschließende Metathesereaktionen effizienter und universeller nutzen zu können, sollte das in der *gem*-Hydrierung gebildete Rutheniumintermediat bestenfalls ein Grubbs-artiges Carben sein (Kapitel 1.1.3). Diese Bedingung ist für Cp\**RuCl*-basierte Carbene aufgrund eines partiellen Fischer-Charakters allerdings nur in geringem Ausmaß erfüllt. Das im Folgenden dargestellte Projekt wurde folglich mit der Suche nach einem neuen, besser geeigneten Katalysatorssystem eingeleitet.

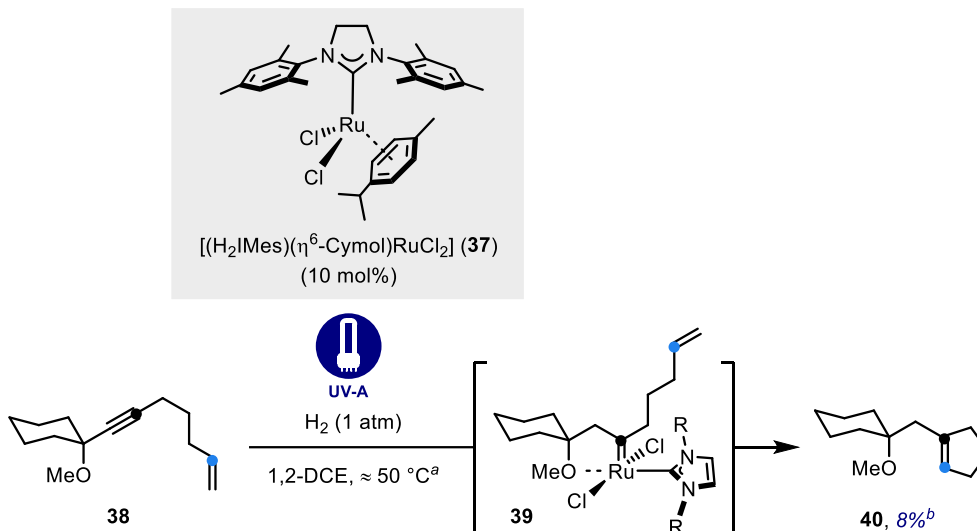
#### 1.3.1.1 Identifikation eines geeigneten Katalysatorsystems

Zur Herstellung authentischer Grubbs-Carbene aus entsprechenden Alkinvorläufern wurde anhand folgender Kriterien, die sich teilweise aus den Erkenntnissen der verwandten [Cp\**RuCl*]-Chemie ableiten, nach einem passenden (Prä-)Katalysator für die *gem*-Hydrierung gesucht.

- i) Durch ein geeignetes Ligandensystem sollte eine ausgewogene elektronische Struktur am Zentralatom generiert werden. Letzteres muss ausreichend carbophil sein, um die Dreifachbindung etwaiger Substrate als  $\pi$ -Säure effektiv koordinieren zu können. Zeitgleich sollte den Hydridliganden aber noch ausreichend Elektronendichte zur Verfügung stehen, um einen Angriff auf das  $\pi$ -System des Substrats zu forcieren.
- ii) Das aktive Katalysatorfragment sollte idealerweise drei freie Koordinationsstellen aufweisen, um sowohl die Aufnahme des Substrats als auch zweier Hydridliganden zu gewährleisten.
- iii) Um sicherzustellen, dass die in der *gem*-Hydrierung erzeugten Carbene typische Grubbs-Merkmale aufweisen, wäre ein zu den etablierten Olefinmetathesekatalysatoren (Kapitel 1.1.3) ähnliches Ligandengerüst optimal.

Da die in der *gem*-Hydrierung erzeugten Carbenspezies häufig sehr kurzlebig sind, wurde die Katalysatoraktivität an Enin **38** getestet (Schema 16). Diese Verbindung bildet mit  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$  Carbene, die in einer anschließenden Ringschlussmetathese Cyclopenten **40** generieren. Die dadurch verfügbaren spektroskopischen Daten erlaubten die Identifizierung von Kleinstmengen der gewünschten Spezies im Rohprodukt der Testreaktionen.<sup>[20]</sup>

**Schema 16. Testreaktion zur *gem*-hydrierenden Metathese eines Eninsubstrats.**



<sup>a</sup>Da sich die verwendete UV-Apparatur während der Reaktion erwärmte, ist eine exakte Temperaturangabe nicht möglich.

<sup>b</sup>NMR-Ausbeute mit 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard.

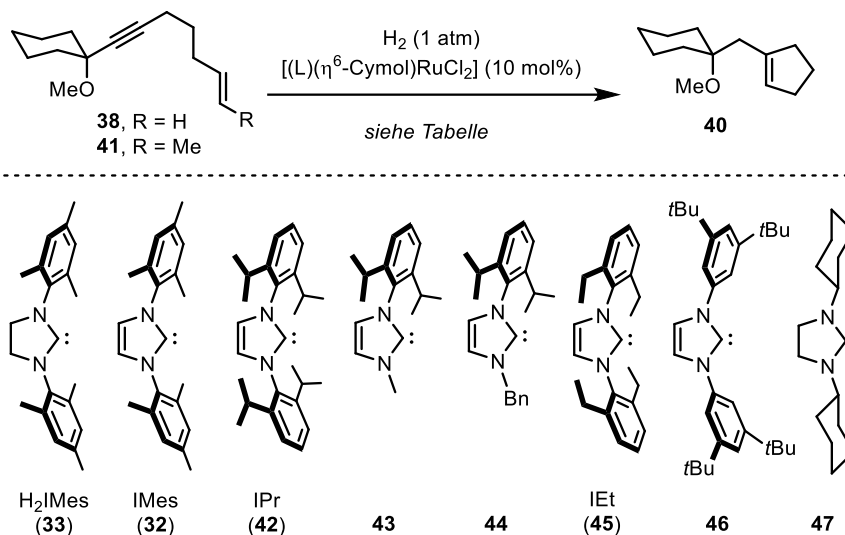
Ein erster Treffer wurde mit Katalysator **37** erzielt (Schema 16), der direkte Parallelen zum analogen Grubbs-II-Katalysator (**24**) aufweist und darüber hinaus sämtliche zuvor genannten Bedingungen erfüllt. Der Alkyldenrest wurde durch einen  $\eta^6$ -gebundenen Cymolliganden ausgetauscht, welcher entweder thermisch oder photochemisch abspaltbar ist. Dabei bildet sich ein  $[(\text{NHC})\text{RuCl}_2]$ -Fragment mit 12 Valenzelektronen und drei freien Koordinationsstellen am Metall, dessen Metatheseaktivität in der Literatur beschrieben ist.<sup>[54-55]</sup> Unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) und konstanter Bestrahlung mit UV-A-Licht in 1,2-DCE gelang die *gem*-hydrierende Metathese von Enin **38**. Im Rohprodukt konnten geringe Mengen von Cyclopenten **40** identifiziert werden, woraufhin ein breit angelegtes Screening zur Optimierung der Reaktionsbedingungen angelegt wurde.

### 1.3.1.2 Reaktionsoptimierung

Beim Austausch von  $\text{H}_2\text{IMes}$  (**33**) durch  $\text{IMes}$  (**32**) wurde Cyclopenten **40** deutlich selektiver gebildet (Tabelle 1, Eintrag 2). Hoveyda *et al.* konnten zeigen, dass  $\text{IMes}$ -Liganden in Thiocatechol-Hoveyda-Grubbs-Systemen im Vergleich zu ihren gesättigten Verwandten die unmittelbare Umgebung des Metalls räumlich weniger beanspruchen, einen abgeschwächten *trans*-Einfluss aufweisen und insgesamt stabiler sind.<sup>[56]</sup> Die Kombination dieser Effekte scheint auch für die *gem*-Hydrierung und

ihre Folgereaktionen von Vorteil zu sein (Eintrag 2). Im Vergleich zu Metathesen mit  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ -Systemen, führte die Substitution der dort etablierten chlorierten Lösungsmittel durch Toluol zu einer signifikanten Verbesserung der Ausbeute.<sup>[20]</sup> Auch hier könnte eine zusätzliche Stabilisierung durch

**Tabelle 1. Optimierung der Reaktionsbedingungen.**



#	R	L	Solvens	T [°C]	Bedingungen	Ausbeute [%] <sup>a</sup>
1	H	H <sub>2</sub> IMes ( <b>33</b> )	DCE	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	8% (-)
2	H	IMes ( <b>32</b> )	DCE	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	25 (-)
3	H	IMes ( <b>32</b> )	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	66 (56)
4	Me	IMes ( <b>32</b> )	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	85 (79)
5	Me	IPr ( <b>42</b> )	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	quant. (95)
6	Me	IPr ( <b>42</b> )	Toluol	60	dunkel	Spuren
7	Me	IPr ( <b>42</b> )	Toluol	110	dunkel	Spuren
8	Me	<b>43</b>	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	Spuren
9	Me	<b>44</b>	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	Spuren
10	Me	IEt ( <b>45</b> )	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	33 (-)
11	Me	<b>46</b>	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	Spuren
12	Me	<b>47</b>	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	Spuren
13	Me	PCy <sub>3</sub>	Toluol	≈50 <sup>b</sup>	UV-A	Spuren

<sup>a</sup>NMR-Ausbeute mit 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard (isolierte Ausbeute nach Aufreinigung). <sup>b</sup>Da sich die verwendete UV-Apparatur während der Reaktion erwärmte, ist eine genaue Angabe der Temperatur nicht möglich.

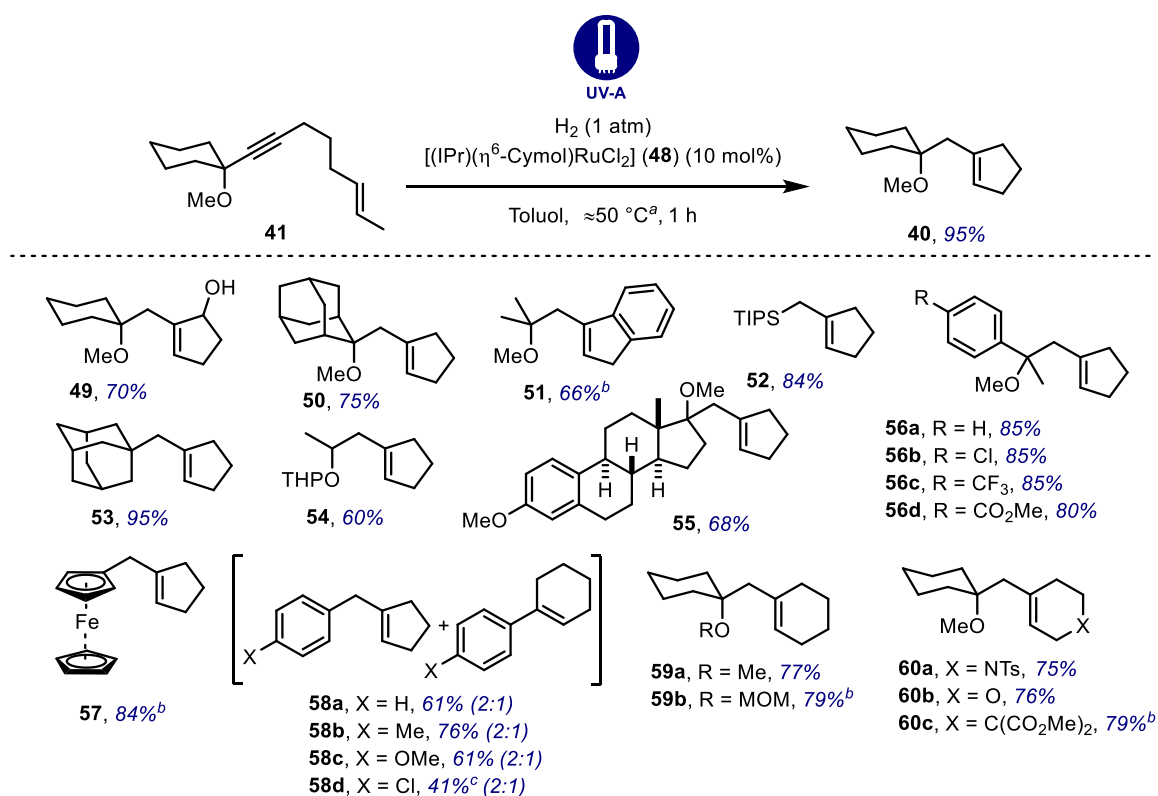
die, in NMR-Experimenten nachgewiesene, Koordination von Toluol an das 12e-Intermediat ursächlich sein (Eintrag 3). Darüber hinaus zeigte sich, dass die Substitution der Substratdoppelbindung von entscheidender Bedeutung für den Reaktionsverlauf ist (Einträge 3-4); Startmaterialien mit terminalen Olefinen **38** wurden weniger selektiv in die cyclischen Produkte (**40**) überführt als solche mit internem

Alken (**41**). Hier besteht eine klare Parallele zu vorangegangenen Studien mit Cp\*-basierten Systemen (Kapitel 1.1.2). Im Anschluss wurde der Einfluss unterschiedlicher Reste an den Stickstoffatomen des ungesättigten NHC-Liganden untersucht. Der Einsatz des IPr-basierten Katalysators (Eintrag 5) führte zu deutlich selektiveren Reaktionen wodurch das gewünschte Produkt **40** nach Reinigung in 95% Ausbeute isoliert werden konnte. Im Screening weiterer NHC-Systeme mit variiertem sterischen Anspruch konnte keine weitere Verbesserung erzielt werden.<sup>[57]</sup> Zwei Kontrollexperimente im Dunkeln (Einträge 6-7) und eines mit PCy<sub>3</sub>-ligiertem Ruthenium (Eintrag 13) belegten außerdem die Notwendigkeit von UV-A-Bestrahlung während der Reaktion und der NHC-Substitution am Metall.

### 1.3.1.3 Substratumfang

Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurde eine Reihe an Substraten auf Kompatibilität untersucht (Schema 17). Verbindungen mit sekundären (**54**) oder tertiären propargylichen Ethern als

**Schema 17. Licht-induzierte *gem*-Hydrierung von Enin-Substraten.**



<sup>a</sup>Da sich die verwendete UV-Apparatur während der Reaktion erwärmte, ist eine genaue Temperaturangabe nicht möglich.

<sup>b</sup>20 mol% **48**. <sup>c</sup>NMR-Ausbeute.

dirigierende Gruppen wurden prinzipiell mit guter Selektivität in die entsprechenden Produkte überführt. Dabei wurden freie Alkohole (**49**), Aromaten mit unterschiedlicher elektronischer Natur

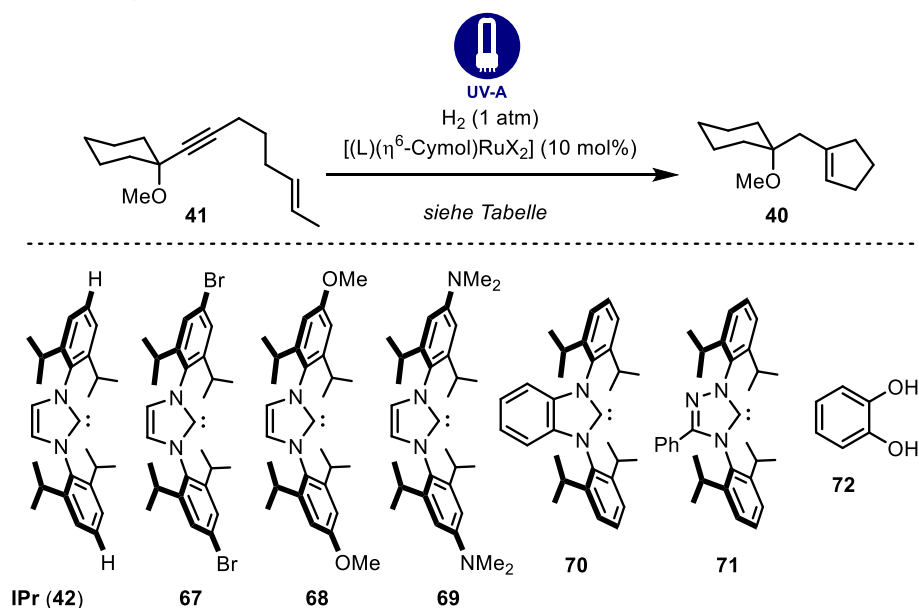


anschließenden Metathese sowohl Dihydronaphthalen- als auch Indenderivate entstehen würden. In der komplexen Reaktionsmischung konnte allerdings keines der beiden Produkte identifiziert werden.

### 1.3.1.5 Zweiter Optimierungsansatz mittels erweitertem Liganden-Screening

In einem Versuch, die bestehenden Restriktionen der *gem*-hydrierenden Metathese zu überwinden, wurde eine zweite Ligandenstudie durchgeführt. Das Ziel bestand dabei in der elektronischen Modifikation des Zentralatoms, um das gebildete Carben zu stabilisieren und unerwünschte Nebenreaktionen auszuschalten.

**Tabelle 2. Weitere Ligandenstudie zur Untersuchung elektronisch variiertes Metallkomplexe.**



#	L	X	Ausbeute [%] <sup>b</sup>
1	IPr ( <b>42</b> )	Cl	quant.
2	<b>67</b>	Cl	44
3	<b>68</b>	Cl	quant.
4	<b>69</b>	Cl	12
5	<b>70</b>	Cl	15
6	<b>71</b>	Cl	20
7	IPr ( <b>42</b> )	Br	quant.
8	IPr ( <b>42</b> )	<b>72</b> <sup>c</sup>	keine Reaktion

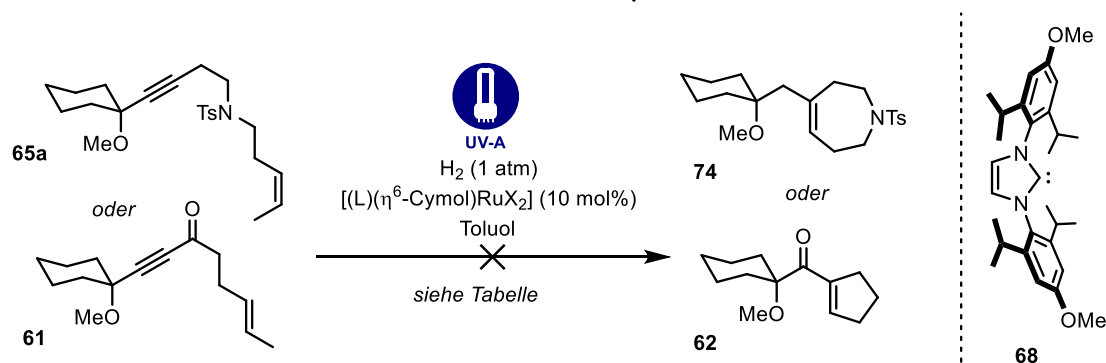
<sup>a</sup>Da sich die verwendete UV-Apparatur während der Reaktion erwärmte, ist eine genaue Angabe der Temperatur nicht möglich. <sup>b</sup>NMR-Ausbeute mit 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard. <sup>c</sup>Entspricht als zweizähliger Ligand X<sub>2</sub>.

Vor diesem Hintergrund wurden einige NHC-Liganden mit unterschiedlich starken Donoreigenschaften synthetisiert und mit [Ru(Cymol)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**73**) komplexiert.<sup>[58]</sup> Auch die Rolle der anionischen



Liganden wurde untersucht.<sup>[59]</sup> Sämtliche neu synthetisierten Komplexe wurden Testreaktionen mit dem Standardsubstrat **41** unterzogen, deren Ergebnisse in Tabelle 2 zusammengefasst sind. Dabei zeigte sich, dass weder deutlich elektronenärmere (**67**) noch elektronenreichere (**69**) NHC-Liganden plausible Alternativen zu IPr (**42**) sind.<sup>[58c]</sup> Inwieweit Arylbromide (Eintrag 2) und Anilinstickstoffe (Eintrag 4) während der Reaktion mit dem Metallzentrum interagieren und nicht antizipierte Reaktionswege eröffnen, bleibt jedoch ungeklärt. NHCs mit *para*-gebundenen Methylethern (**68**) lieferten das gewünschte Reaktionsprodukt quantitativ (Eintrag 3). Literaturdaten legen allerdings nahe, dass die elektronischen Donoreigenschaften von **68** im Vergleich zu IPr kaum verschieden sind.<sup>[58a]</sup> Die direkte Modifikation des Heterocyclus in Gestalt elektronenärmerer Benzimidazole (**70**) oder Triazole (**71**) erbrachte keine Verbesserung.<sup>[58b]</sup> Zwar wurde die gewünschte Reaktivität in beiden Fällen beobachtet (Einträge 5-6), jedoch nur in geringem Ausmaß und wenig selektiv. Anstelle der anionischen Chloridliganden konnten ohne merklichen Effekt auch Bromide verwendet werden (Eintrag 7). Halogenide im Allgemeinen scheinen aber eine Schlüsselrolle im Reaktionsmechanismus einzunehmen, da deren Substitution durch Catechol (**72**) zu keinem Umsatz führte (Eintrag 8).<sup>[60]</sup>

**Tabelle 3. Erweiterte Reaktivitätstests selektierter Katalysatoren.**



#	Substrat	L	T [°C]	X	Beobachtung
1	<b>65a</b>	<b>68</b>	≈50 <sup>b</sup>	Cl	Überreduktion
3	<b>61</b>	<b>68</b>	≈50 <sup>b</sup>	Cl	keine Reaktion
4	<b>65a</b>	<b>IPr (42)</b>	≈50 <sup>b</sup>	Br	Überreduktion
5	<b>61</b>	<b>IPr (42)</b>	≈50 <sup>b</sup>	Br	keine Reaktion

<sup>a</sup>NMR-Ausbeute mit 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard. <sup>b</sup>Da sich die verwendete UV-Apparatur während der Reaktion erwärmte, ist eine genaue Angabe der Temperatur nicht möglich.

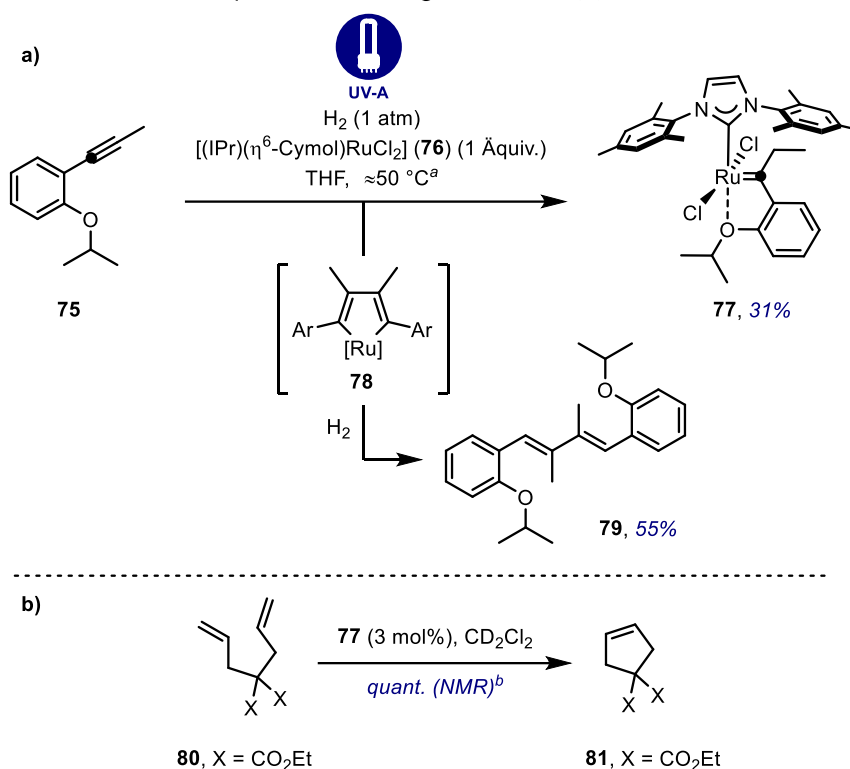
Anhand der Ergebnisse des initialen Screenings (Tabelle 2) wurden die Katalysatoreigenschaften der vielversprechendsten Komplexe an zwei weiteren Substraten getestet, die unter den Standardbedingungen aus Kapitel 1.3.1.4 nicht in die gewünschten Produkte **74** beziehungsweise **62** überführt werden konnten (Tabelle 3). Die cyclischen Endprodukte wurden entweder aufgrund von Überreduktion oder mangelnder Reaktivität jedoch in keinem der Fälle beobachtet. Resümierend lässt sich demnach feststellen, dass keine Verbesserung des ursprünglichen IPr-Systems entwickelt werden

konnte. Weitergehende Ligandenstudien sind sicherlich denkbar, aufgrund aufwendiger und unselektiver Komplexierungen allerdings nicht trivial.

### 1.3.1.6 Isolation eines Hoveyda-Grubbs-typischen Carbens

Vor dem Hintergrund mechanistischer Untersuchungen wurde Alkin **75** in einer stöchiometrischen Reaktion mit dem Präkatalysator **76** umgesetzt (Schema 19a). Im Rohprodukt wurde eine Spezies mit charakteristischer Verschiebung im  $^{13}\text{C}$ -NMR bei  $\delta = 314.5$  ppm beobachtet, welche isoliert und dem

**Schema 19. Isolation eines Hoveyda-Grubbs-artigen Carbens (a) und dessen Einsatz in RCM (b).**



<sup>a</sup>Da sich die verwendete UV-Apparatur während der Reaktion erwärmte, ist eine genaue Temperaturangabe nicht möglich.

<sup>b</sup>Reaktion im NMR-Spektrometer; Umsatzbestimmung anhand integrativem Vergleich von **80** und **81**.

Hoveyda-Grubbs-artigen Komplexes **77** zugeordnet werden konnte. Dies lieferte den eindeutigen Beleg, dass  $[(\text{NHC})\text{RuCl}_2]$ -katalysierte *gem*-Hydrierungen tatsächlich über Carbenintermediate verlaufen. Nebst mechanistischer Ergebnisse wurde in diesem Experiment ein konzeptionell gänzlich neuer Zugang zu Hoveyda-Grubbs-Systemen entdeckt. In nur drei Stufen und ohne den Einsatz von Phosphinen oder Diazoverbindungen lässt sich  $\text{RuCl}_3$  (**26**) zu Komplex **77** umwandeln. Im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Metathesekatalysatoren (Kapitel 1.1.3.1) sticht dieser neue Synthesansatz in Bezug auf Effizienz und Atomökonomie deutlich heraus. Anders als der authentische Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator **21**, trägt das Rutheniumcarben **77** jedoch einen disubstituierten Alkyldenliganden. Ungeachtet dessen handelt es sich dabei um einen

kompetenten Katalysator für die Ringschlussmetathese von Diallylmalonat **80** (Schema 19b). Trotz intensiver Optimierungsarbeit konnte die Ausbeute der stöchiometrischen *gem*-Hydrierung allerdings nicht über 31% gesteigert werden, da der Großteil des eingesetzten Alkins in einer konkurrierenden Dimerisierung zu Dien **79** abreagierte. Eine Erklärung findet sich in den Ergebnissen der kristallographischen Beugungsexperimente (Abbildung 3). Das Ruthenium ist von einer leicht verzerrten, quadratisch-pyramidalen Ligandensphäre umgeben ( $\tau_5 = 0.18$ ). Das pyramidale Viereck wird dabei entlang der *trans*-konfigurierten Chloride (Cl2-Ru1-Cl1) und der orthogonalen NHC-Ruthenium-Sauerstoffachse (C1-Ru1-O1) aufgespannt. In vollständiger Analogie zum verwandten Hoveyda-Grubbs-II-Komplex **21** besetzt der Alkylidenligand die apikale Position. Im Gegensatz zu ersterem trägt der Alkylidenkohlenstoff (C10) allerdings einen zusätzlichen Ethylliganden, der dem NHC-gebundenen Mesitylrest nicht ausweichen kann. Folglich ist der Arylligand entlang der

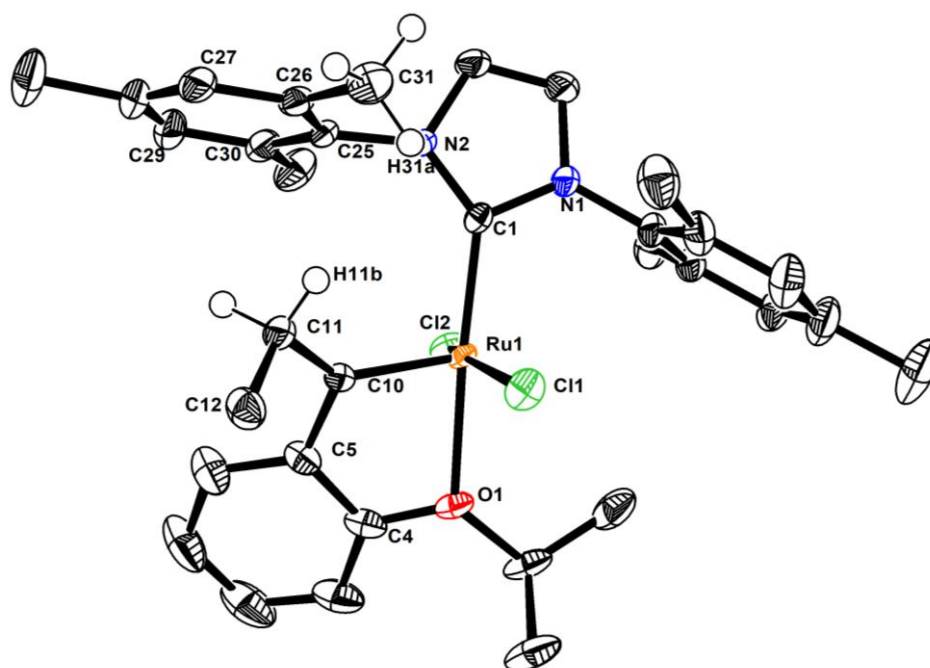


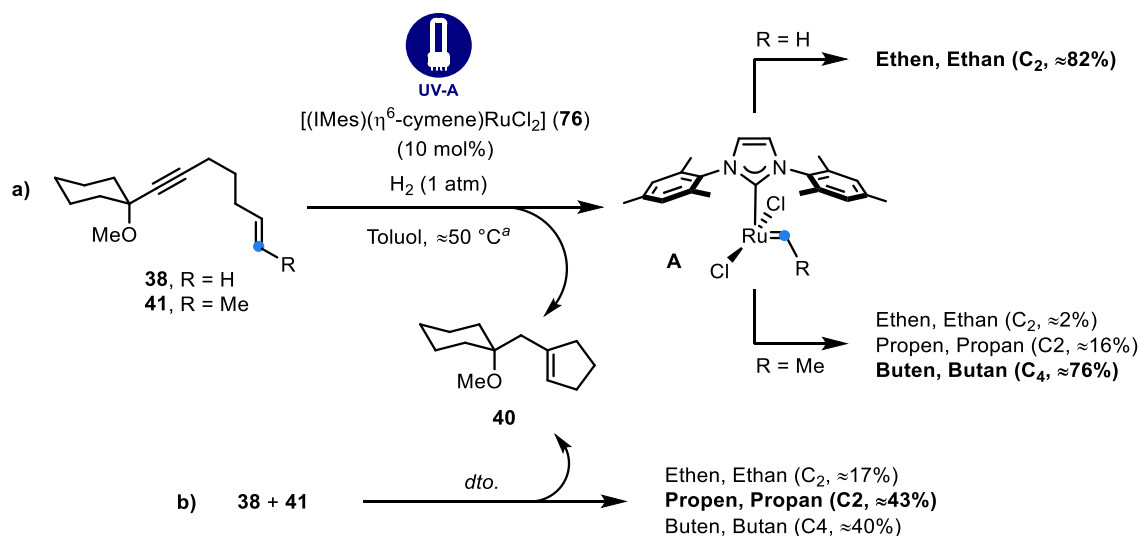
Abbildung 3. Kristallstruktur des Hoveyda-Grubbs-artigen Carbens **77**.

N2-C25-Achse gedreht ( $C1-N2-C-25-C30$   $97.9(1)^\circ$ ,  $C1-N2-C25-C26$   $89.0(1)^\circ$ ) und der gesamte NHC leicht geneigt ( $N2-C1-Ru1$   $136.0(1)^\circ$ ,  $N1-C1-Ru1$   $119.6(1)^\circ$ ), was die sterische Interaktion vermindert. Nichtsdestotrotz liegen die Abstände zwischen H11b und C25, C26, C31 und H31a unterhalb der Summe ihrer van-der-Waals-Radien. Diese räumliche Nähe könnte ursächlich für die beobachteten Nebenreaktionen und die niedrige Ausbeute bei der Herstellung von **77** sein. Bei Einsatz des IPr-basierten Präkatalysators **48** konnte der analoge Carbenkomplex gar nicht beobachtet werden, obwohl ersterer in der katalytischen Metathese zu deutlich besseren Ergebnissen führte (Kapitel 1.3.1.2). Vermutlich verhindert der noch größere räumliche Anspruch der *iso*-Propylgruppen in IPr (**42**) in Kombination mit der eingeschränkten Flexibilität des Benzylidenliganden die Carbenbildung.

## 1.3.1.7 Untersuchungen zum Mechanismus

Da die *gem*-hydrierende Metathese katalytisch verläuft, wurden Untersuchungen zur Klärung des Regenerationsmechanismus der katalytisch aktiven Spezies durchgeführt (Schema 20). Während im Falle des  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ -Systems die Regenerierung der aktiven Katalysatorspezies durch Hydrierung des Sekundärcarbens erfolgt,<sup>[20]</sup> scheint das NHC-Analogen **A** anderen Prinzipien zu folgen. Gaschromatographische Untersuchungen konnten belegen, dass die Hauptbestandteile der Reaktionsatmosphäre

**Schema 20. Analyse der in der *gem*-Hydrierung gebildeten, gasförmigen Produkte.**



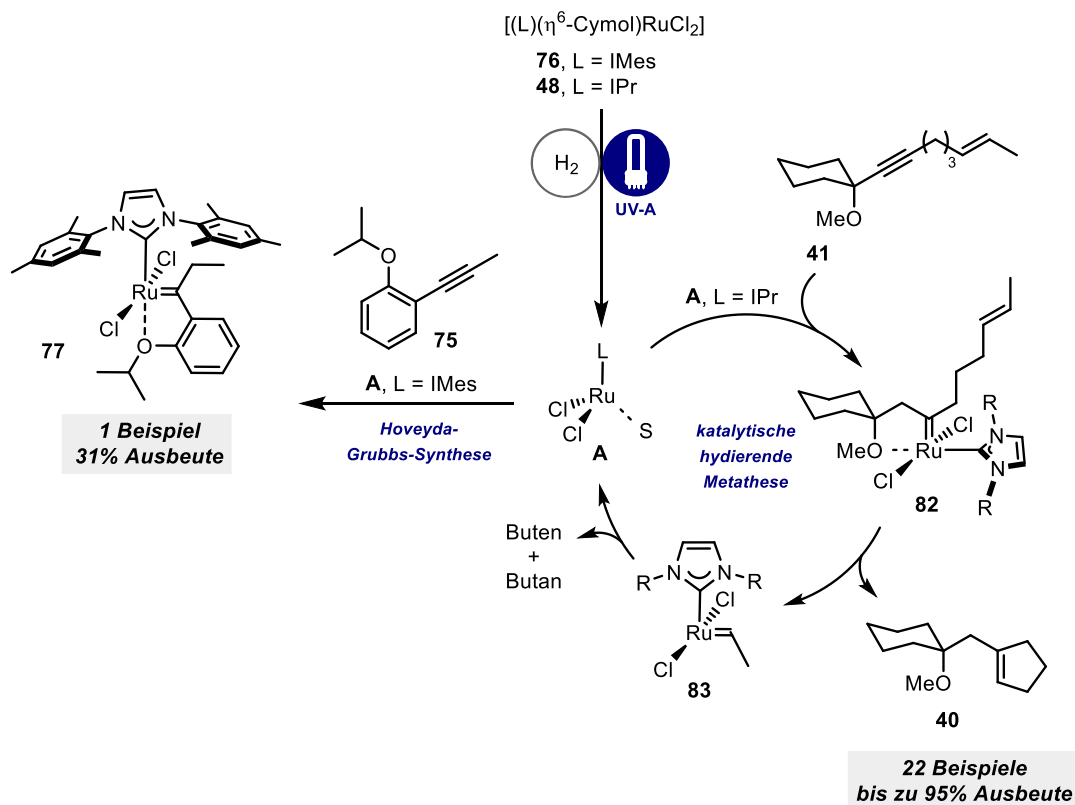
<sup>a</sup>Da sich die verwendete UV-Apparatur während der Reaktion erwärmte, ist eine genaue Temperaturangabe nicht möglich.

nach erfolgter Ringschlussmetathese mit **38** beziehungsweise **41** vom olefinischen Rest des Substrats (R) abhängig sind. Terminale Alkene führen während der Reaktion zur Ausbildung von Methylenidenspezies **A** (R = H) und zur Freisetzung gasförmiger  $\text{C}_2$ -Produkte. Die Umsetzung interner Olefine (R = Me) wird wiederum von flüchtigen  $\text{C}_4$ -Produkten begleitet. Läge ein Hydriermechanismus vor, würden hauptsächlich  $\text{C}_1$ - (für R = H) beziehungsweise  $\text{C}_2$ -Produkte (für R = Me) erwartet werden. Ein Kreuzexperiment führte mit einer mehrheitlichen Bildung der  $\text{C}_3$ -Produkte in der Reaktionsatmosphäre schließlich zur Schlussfolgerung, dass ein bimolekularer Prozess zur Regenerierung der aktiven Katalysatorkomponente beitragen muss.<sup>[61]</sup> Die Abweichung der erhaltenen Messwerte des Kreuzexperiments vom statistisch zu erwartenden Verhältnis an gasförmigen Nebenprodukten ist wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Reaktivität beider Substrate zu erklären (Kapitel 1.3.2.2).

## 1.3.1.8 Fazit

Die *gem*-Hydrierung bietet die einzigartige Möglichkeit, interne Alkine direkt in Metallcarbenkomplexe umzuwandeln. Diese Verbindungen reagieren mit Alkenen üblicherweise in Cyclopropanierungen oder Ringschlussmetathesen zu den entsprechenden cyclischen Produkten. Aus vorherigen Studien war mit  $[\text{Cp}^X\text{RuL}]$  lediglich ein einziges System bekannt, das diese Reaktion ermöglichte.

**Schema 21. Zusammenfassende Darstellung der *gem*-hydrierenden Metathese und dem direkten Zugang zu Hoveyda-Grubbs-Systemen.**



In dem hier beschriebenen Projekt konnte erstmalig ein zweites Katalysatorsystem identifiziert werden, das die effiziente *gem*-Hydrierung von Dreifachbindungen erlaubt. Unter konstanter Bestrahlung mit UV-A-Licht katalysieren  $[(\text{NHC})(\text{Cymol})\text{RuCl}_2]$ -Komplexe die Umwandlung von Eninen (**41**) in Grubbs-Carbene (**82**), die in einer anschließenden Metathese weiterreagieren (Schema 21). Dieses Prinzip konnte auf über zwanzig verschiedene Substrate mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen übertragen werden. Mechanistische Untersuchungen lieferten außerdem den Beleg, dass die aktive Katalysatorkomponente durch Dimerisierung der entstehenden Sekundär-carbene (**83**) regeneriert und dadurch der Katalysezyklus geschlossen wird.

Die stöchiometrische *gem*-Hydrierung von Alkin **75** führte außerdem zur Isolierung und Charakterisierung eines Hoveyda-Grubbs-artigen Carbens (**77**) mit dialkylsubstituiertem Carbenzentrum.

## Grubbs-Carbene aus der *gem*-Hydrierung von Alkinen

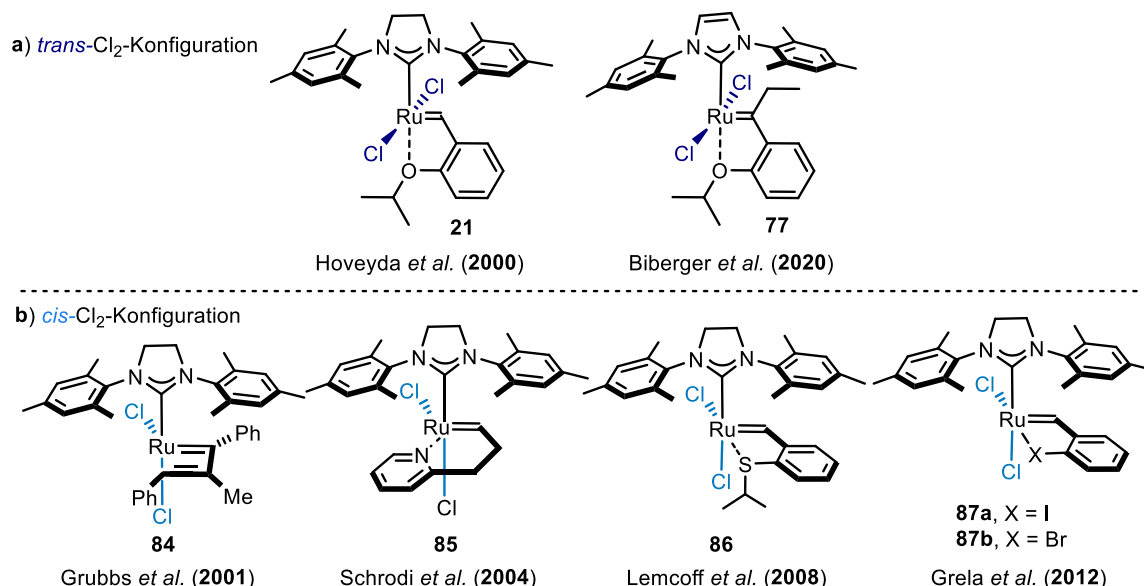
Aufgrund der anspruchsvollen räumlichen Umgebung des Zentralatoms war die Synthese von unerwünschten Nebenreaktionen begleitet, wodurch die Ausbeuten nicht über 31% gesteigert werden konnten. Dennoch wurde hier ein konzeptionell völlig neuartiger Ansatz zur Herstellung von Metathesekatalysatoren entdeckt; ausgehend von  $\text{RuCl}_3$  konnte unter Einsatz günstiger Startmaterialien in nur drei Stufen ein kompetenter Metathesekatalysator hergestellt werden. Um ein konkurrenzfähiges Verfahren zu den bestehenden Methoden (Kapitel 1.1.3.1) zu entwickeln, muss die Effizienz der finalen *gem*-Hydrierung gesteigert werden.

### 1.3.2 *gem*-Hydrierung interner Alkine: Synthese von Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren

Für eine weitergehende Optimierung der stöchiometrischen *gem*-Hydrierung zur Herstellung von Hoveyda-Grubbs-Carbenen wurde als erster Ansatzpunkt die räumliche Umgebung des Zentralatoms gewählt.

#### 1.3.2.1 *cis*-Konfigurierte Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren

Wie in Kapitel 1.3.1.6 erwähnt, leitet sich der mittels *gem*-Hydrierung erzeugte Rutheniumkomplex **77** vom prototypischen Hoveyda-Grubbs-Katalysator **21** ab (Abbildung 4). Beide Verbindungen zeigen eine leicht verzerrte, quadratisch pyramidale Koordination, wobei der Alkylidenrest jeweils die apikale Position einnimmt.<sup>[48a]</sup> Die Anordnung der übrigen Liganden um das Zentralatom wird durch die individuellen Donoreigenschaften bestimmt. NHCs gehen als elektronenreiche, neutrale Verbindungen mit Metallen extrem starke  $\sigma$ -Bindungen ein und üben dabei einen signifikanten *trans*-



**Abbildung 4.** Hoveyda-Grubbs-analoge Komplexe mit *cis*- und *trans*-konfigurierten Chloriden.

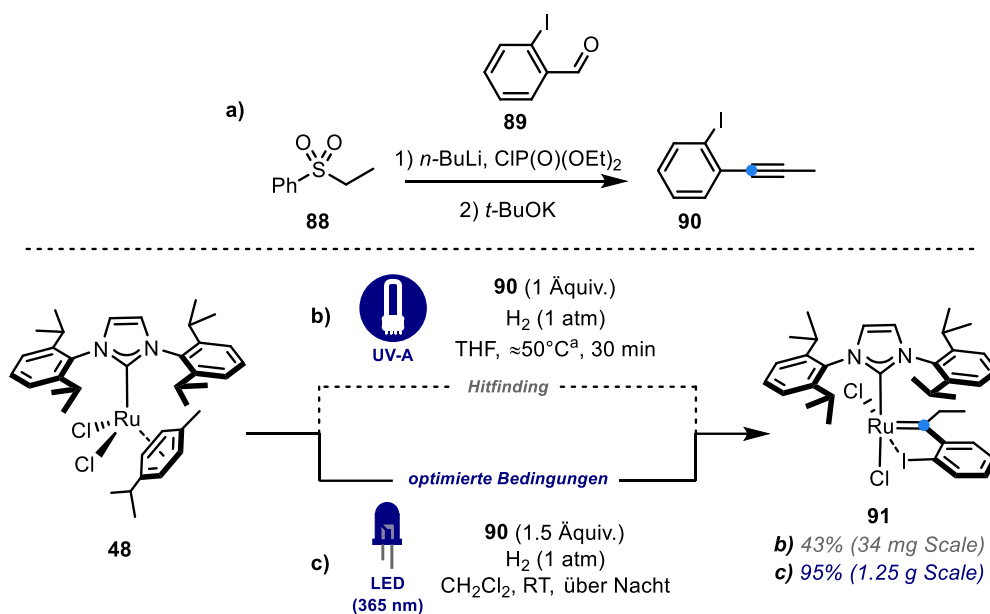
Einfluss aus. Sofern das Benzylidenfragment wie in **21** oder **77** einen *ortho*-gebundenen Ethersauerstoff trägt, findet sich dieser auf der gegenüberliegenden Seite der NHC-Ruthenium-Bindungsachse wieder. Die durch den *trans*-Einfluss des NHCs bereits geschwächte Bindung bricht in Anwesenheit eines Alkenliganden bereitwillig auf und gibt die für die Olefinmetathese notwendige, unbesetzte Koordinationsstelle frei. Gänzlich anders verhält es sich jedoch für Komplexe, deren Isopropylether am Alkylidenrest durch „weiche“ Chelatliganden ausgetauscht wurde. Sofern der Beitrag dieser Chelatbindungen zur Stabilisierung des Komplexes ausreicht um die Destabilisierung durch Akkumulation der beiden Chlorid-Dipolmomente auszugleichen, ändert sich die Konfiguration

am Zentralatom.<sup>[62]</sup> In der Folge dreht sich der Alkyldenrest um circa 90° und liegt in einer zum NHC orthogonalen Ebene. In Abbildung 4b sind einige Beispiele dargestellt, wo chelatisierende Alken-,<sup>[63]</sup> Pyridin-,<sup>[64]</sup> Thioether-,<sup>[65]</sup> und Halogenidliganden<sup>[66]</sup> zur Favorisierung einer *cis*-Cl<sub>2</sub>-Konfiguration führen.

### 1.3.2.2 Testreaktion und Optimierung

In Analogie zu den Beispielen des vorangegangenen Kapitels sollte die Anwesenheit eines starken Chelatbildners eine *cis*-Konfiguration der Chloridliganden und eine Rotation des Alkyldenrests bedingen. Als Folge könnte die sterische Interaktion zwischen disubstituierten Carbenzentren und NHC-Liganden minimiert und unerwünschte Nebenreaktionen idealerweise unterbunden werden (Kapitel 1.3.1.6). Zur Validierung dieser Hypothese wurde Iodoalkin **90** in einer doppelten Eliminierung ausgehend von Iodobenzaldehyd **89** hergestellt (Schema 22a).<sup>[67]</sup> Die anschließende

**Schema 22. Synthese von Iodoalkin 90 (a), Hitfinding (b) und Optimierung (c) der Synthese von *cis*-Hoveyda-Grubbs-Carben 91.**



*gem*-Hydrierung unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) und konstanter UV-A-Bestrahlung mit stöchiometrischen Mengen an [(IPr)Ru(Cymol)Cl<sub>2</sub>] (**48**) in THF lieferte den gewünschten Carbenkomplex **91** in 43% Ausbeute (b). Sofern das Alkinsubstrat in leichtem Überschuss (1.5 Äquivalente) eingesetzt und die Reaktion über Nacht in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt wurde, konnte der gewünschte Komplex in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert und problemlos mittels Flash-Chromatographie gereinigt werden (c). Aus einer konzentrierten Methylenchloridlösung konnten Einkristalle gezüchtet und in Röntgenbeugungsexperimenten untersucht werden. Wie zu erwarten, liegt **91** in einer leicht



verzerrten, quadratisch pyramidalen Geometrie ( $\tau_5 = 0.23$ ) vor (Abbildung 5). Die *cis*-Anordnung der beiden Chloridliganden (Cl1-Ru1-Cl2) bedingt die antizipierte Rotation des Alkydenrests um die C28-Ru1-Achse. Als Folge kann der Ethylrest (C35) des Carbenfragments den aromatischen Resten (C14b, H14d) ausweichen. Obwohl im Vergleich zu IMes-Isopropoxycarbenkomplex **77** (Kapitel 1.3.1.6) räumlich anspruchsvollere Isopropylgruppen an den Aromaten vorliegen, konnten keine Kontakte identifiziert werden, die unterhalb der Summe ihrer Van-der-Waals-Radien liegen. Dies erklärt wahrscheinlich die ausgezeichnete Selektivität der *gem*-Hydrierung von Iodoalkin **90**.

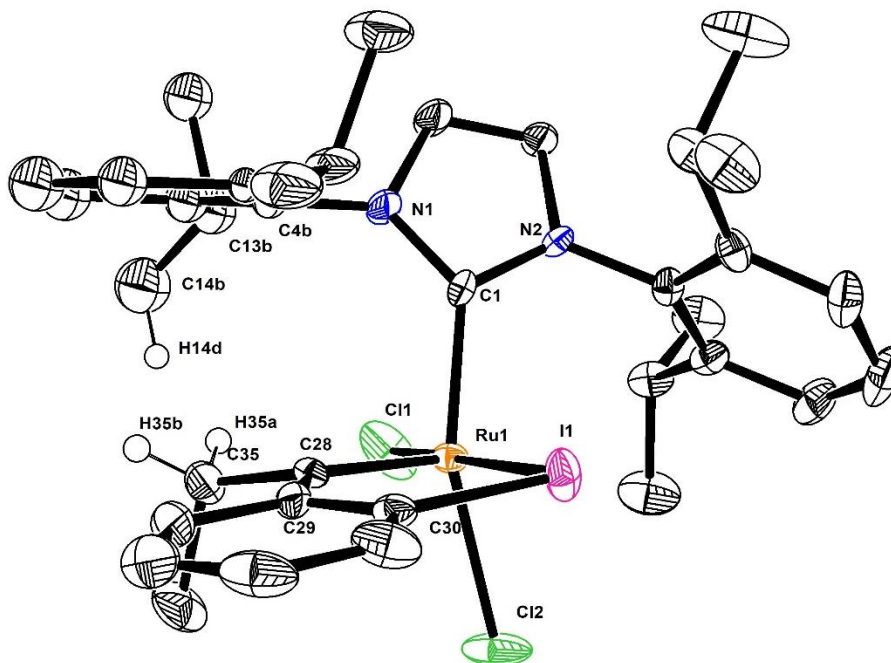


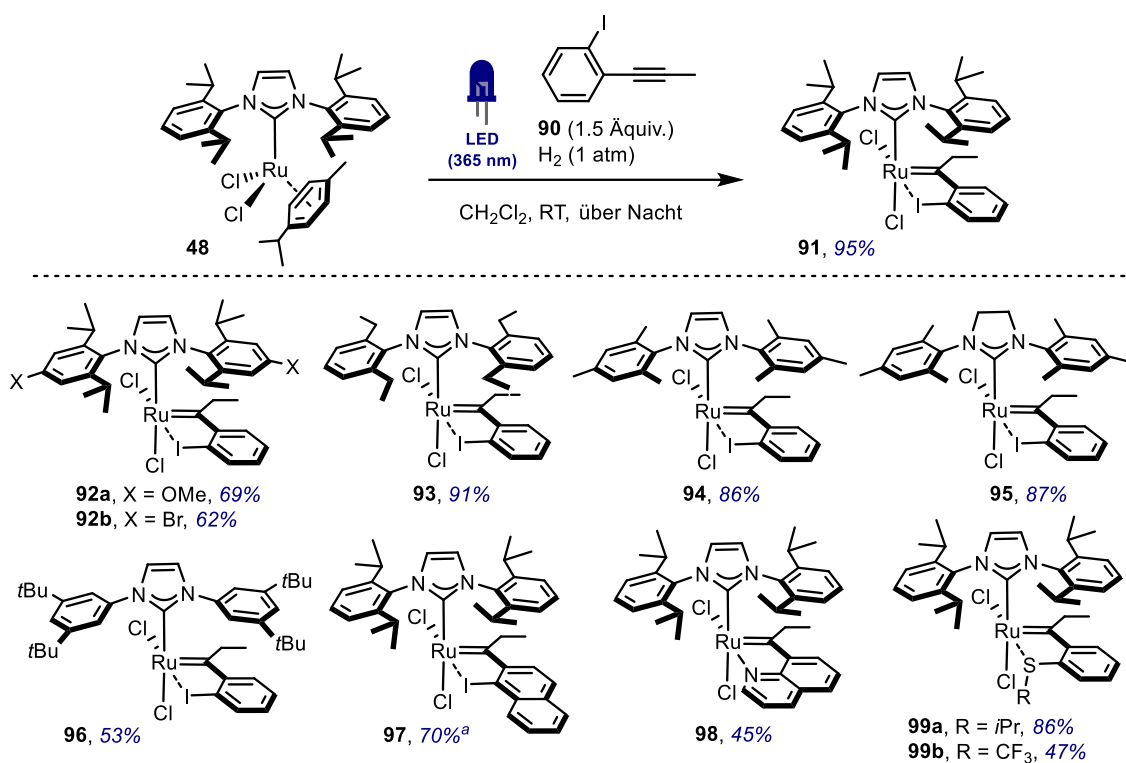
Abbildung 5. Kristallstruktur des *cis*-konfigurierten Hoveyda-Grubbs-artigen Carbens **91**.

### 1.3.2.3 Substratumfang

Aufgrund der exzellenten Ergebnisse des vorangegangenen Kapitels, wurde die Kompatibilität einiger Rutheniumkomplexe vom Typ  $[(\text{NHC})\text{Ru}(\text{Cymol})\text{Cl}_2]$  mit Substraten, die verschiedene chelatisierende Atome tragen, untersucht (Schema 23). Von IPr (**42**) abgeleitete, elektronisch modifizierte NHCs wurden unter den Reaktionsbedingungen toleriert, wie anhand der Isolation von **92a** und **92b** in guten Ausbeuten deutlich wird. Obwohl die beiden Präkatalysatoren zur Herstellung von **93** und **96** in der katalytischen Metathese (Kapitel 1.3.1.2) eher mäßige Aktivität und Selektivität zeigten, lies sich diese Tendenz in der stöchiometrischen Reaktion mit Iodoalkin **90** nicht generalisieren: Ethylsubstituenten am Aromaten des NHC stellen für die Reaktion kein Problem dar, wohingegen sterisch anspruchsvollere *tert*-Butylgruppen Produktbildung nur in verringertem Umfang erlauben. Die Herstellung des IMes-substituierten Komplexes **94** steht im direkten Vergleich zur vorherigen Methode (Kapitel 1.3.1.6) und übertrifft die dort erzielten Ergebnisse mit einer isolierten Ausbeute

von 86% deutlich. Interessanterweise konnte auch die analoge Verbindung mit gesättigtem H<sub>2</sub>IMes-Liganden (**95**) in exzellenter Ausbeute isoliert werden. Die zuvor beobachtete Begünstigung ungesättigter NHCs scheint demnach kein universelles Kriterium für die *gem*-Hydrierung zu sein. Die Herstellung von Präkatalysatoren, die NHCs mit aromatischen *N*-Substituenten und gesättigte Rückgrate aufweisen, ist in der Literatur unterrepräsentiert und von Fogg *et al.* nur für [(H<sub>2</sub>IMes)Ru(Cymol)Cl<sub>2</sub>] (**37**) beschrieben.<sup>[54]</sup> Sämtliche Versuche den analogen H<sub>2</sub>IPr-Komplex zu isolieren, schlugen jedoch fehl. Modifikationen der Substratstruktur selbst waren ebenfalls möglich. Einerseits konnte das aromatische Gerüst des Benzylidenrests aus **91** durch Naphthalin (**97**) beziehungsweise Chinolin (**98**) ausgetauscht werden, andererseits wurde anhand der Synthesen von **98** und **99** gezeigt, dass neben Iod auch sp<sup>2</sup>-gebundener Stickstoff und einige Thioether, eine *trans*-Anordnung zu einem der beiden Chloride bevorzugen.

**Schema 23. Substratumfang der *gem*-hydrierenden Darstellung von *cis*-Hoveyda-Carbenen.**



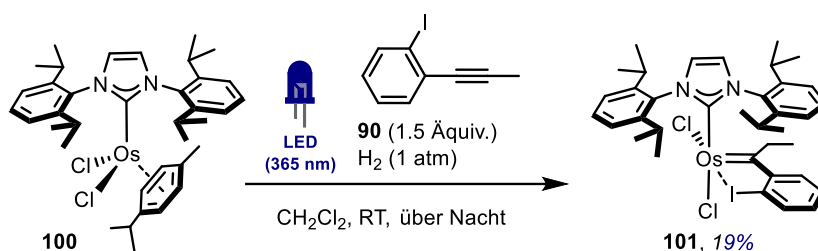
<sup>a</sup>3% des *trans*-Isomers wurden isoliert, für Details, siehe Experimental Section.

Die in Schema 24 dargestellte Reaktion von [(IPr)Os(Cymol)Cl<sub>2</sub>] (**100**) verdient besondere Aufmerksamkeit. Mit der Synthese des Osmiumcarbens **101** konnte gezeigt werden, dass die *gem*-Hydrierung nicht nur auf Ruthenium beschränkt ist. Obwohl die Verbindung in lediglich 19% Ausbeute isoliert wurde, könnte der Ausgang dieses Experiments über die Grenzen der synthetischen Anwendbarkeit hinaus von Bedeutung sein. Da Osmium als schwerstes Element der achten Nebengruppe im Vergleich zu Eisen und Ruthenium stärkere Ligandbindungen aufweist, sind die

Geschwindigkeitskonstanten von metallorganischen Elementarreaktionen oftmals reduziert. Es eignet sich daher optimal zur Herstellung stabiler Modellkomplexe, welche zur Aufklärung mechanistischer Details der beiden leichteren Homologen beitragen können.<sup>[68]</sup> Ein ähnliches Szenario ist auch für die Überprüfung der mechanistischen Hypothesen zum Ablauf der lichtinduzierten *gem*-Hydrierung denkbar.

---

**Schema 24. Osmium als zweites zur *gem*-Hydrierung befähigtes Metall.**

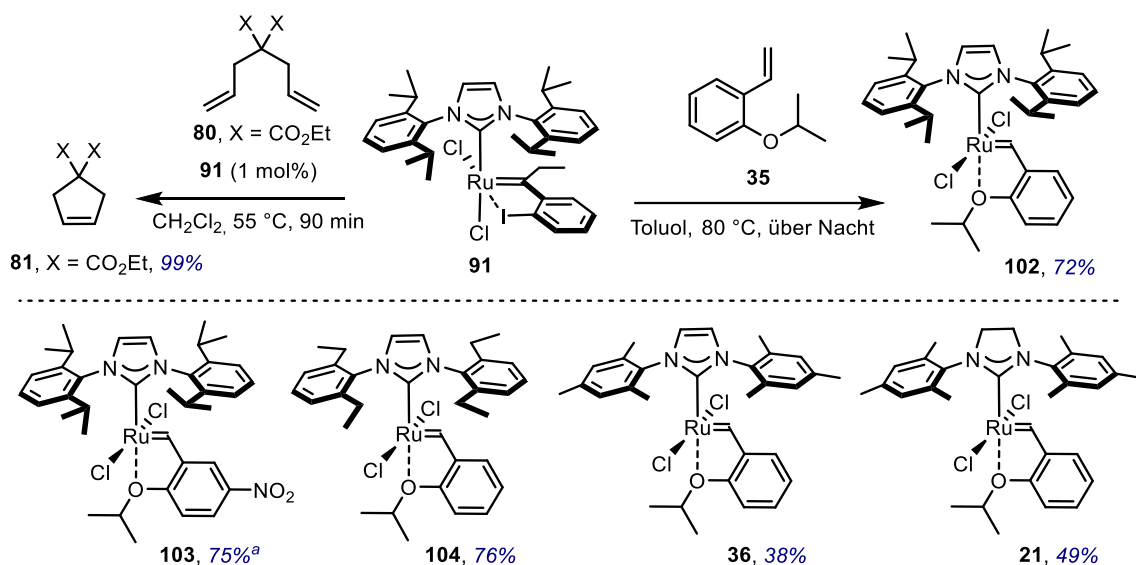


### 1.3.2.4 Kreuzmetathese als Zugang zu Hoveyda-Grubbs-II-Katalysatoren

Aufgrund ihrer katalytischen Eigenschaften werden Carbenkomplexe, die eine *cis*-Cl<sub>2</sub>-Konfiguration aufweisen, als latente Katalysatoren bezeichnet. Wie Barbasiewicz *et al.* zeigten, bedarf jegliche Olefinmetatheseaktivität einer vorgeschalteten *cis* → *trans*-Isomerisierung, welche durch externe Stimuli (z.B. Wärme, Licht) beschleunigt werden kann.<sup>[69]</sup> In vollständiger Analogie reagierte Iodochelat **91** mit Diallylmalonat (**80**) in einer Ringschlussmetathese zu Cyclopenten **81**, sofern die zur Isomerisierung notwendige Aktivierungsenergie durch Erwärmen der Reaktionsmischung auf 55 °C bereitgestellt wurde (Schema 25). Die Disubstitution am Carbenzentrum verlangsamte die Reaktion im Vergleich zu Grelas Iodocarbon **87a** etwa um den Faktor zwei,<sup>iii</sup> erlaubte nach circa 90 Minuten Reaktionszeit aber dennoch vollständigen Umsatz. Reaktivität konnte auch in der Kreuzmetathese mit Styrol **35** beobachtet werden. Sofern letzteres in leichtem Überschuss (1.5 Äquivalente) eingesetzt wurde, konnte der Hoveyda-Grubbs-Katalysator **102** in 72% Ausbeute isoliert werden. Die Herstellung des Nitro-Grela-ähnlichen Carbenkomplexes **103** erfolgte in nahezu identischer Ausbeute. Im Falle des IMes-substituierten Rutheniumkomplex **36** reagierten lediglich 38% des eingesetzten Startmaterials zum gewünschten Produkt. Obwohl die Massenbilanz zur Herstellung des authentischen Hoveyda-Grubbs II-Katalysators (**21**) mit 49% nur geringfügig besser war, konnte dieser Komplex zum ersten Mal in einer Syntheseroute erhalten werden, deren Schlüsselschritt eine *gem*-Hydrierung aufweist. Vergleicht man die Bilanz des Gesamtprozesses mit den etablierten Routen zur Herstellung von Grubbs-Katalysatoren (Kapitel 1.1.3.1), stellt man jedoch fest, dass die bestehenden Routen um 6% (Diazoroute) beziehungsweise 14% (Indenylidenroute) bessere Ausbeuten liefern (Schema 26).

<sup>iii</sup> Iodocarbon **87a** reagiert mit Diallylmalonat **80** bei 55 °C vollständig in 40-50 Minuten zu Cyclopenten **81**, siehe Referenz [66].

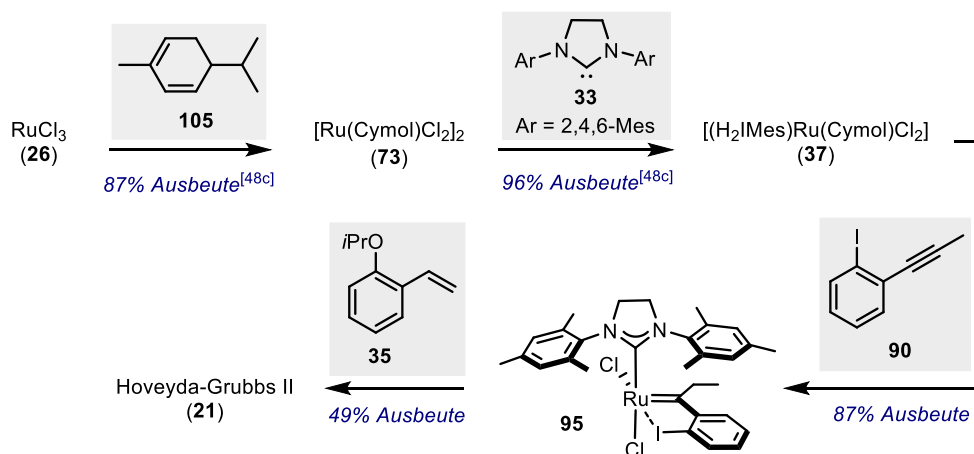
**Schema 25. Testreaktion mit Diallylmalonat und Kreuzmetathese mit substituierten Styrolen**



Sofern nicht anderweitig gekennzeichnet, wurden 1.5 Äquivalente des Styrols eingesetzt. <sup>a</sup>1.0 Äquivalente Styrol.

Der Umfang der zur Herstellung von **21** eingesetzten Startmaterialien ist beim abschließenden Vergleich sicherlich auch interessant; während die Literatur den Einsatz von (mindestens) fünf Phosphinliganden vorsieht, wovon kein einziger im Produkt verbleibt, bedarf die *gem*-Hydrierungs-

**Schema 26. Syntheseroute von Hoveyda-Grubbs II mittels *gem*-Hydrierung und Kreuzmetathese.**



<b>Bilanzierender Gesamtvergleich<sup>a</sup></b>	<b><i>gem</i>-Hydrierung</b>	<b>Diazoroute</b>	<b>Indenylidenroute</b>
<b>a) Hoveyda-Grubbs II (21)</b>	36% Ausbeute	42% Ausbeute	50% Ausbeute
<b>b) "IMes-Hoveyda-Grubbs II" (36)</b>	26% Ausbeute <sup>b</sup>	31% Ausbeute	36% Ausbeute

(siehe Kapitel 1.1.3.1)

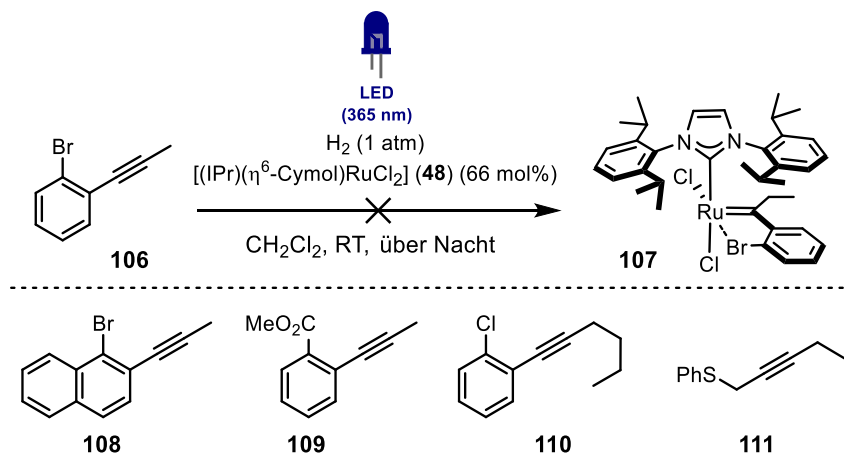
<sup>a</sup>Sämtlich Gesamtausbeuten beziehen sich auf die Herstellung der aufgelisteten Komplexe über alle Stufen ausgehend von RuCl<sub>3</sub> (**26**). <sup>b</sup>Die Ausbeuten der Einzelschritte sind dem Experimentelleren Teil zu entnehmen.

route lediglich eines preisgünstigen, in etherischen Ölen von Pflanzen vorkommenden Phellandrens (**105**) und des einfachen Alkinbausteins **90**. Unter Betrachtung atomökonomischer Gesichtspunkte konnte daher eine deutliche Verbesserung gegenüber den etablierten Synthesewegen erzielt werden.

### 1.3.2.5 Limitierungen und Nebenreaktionen

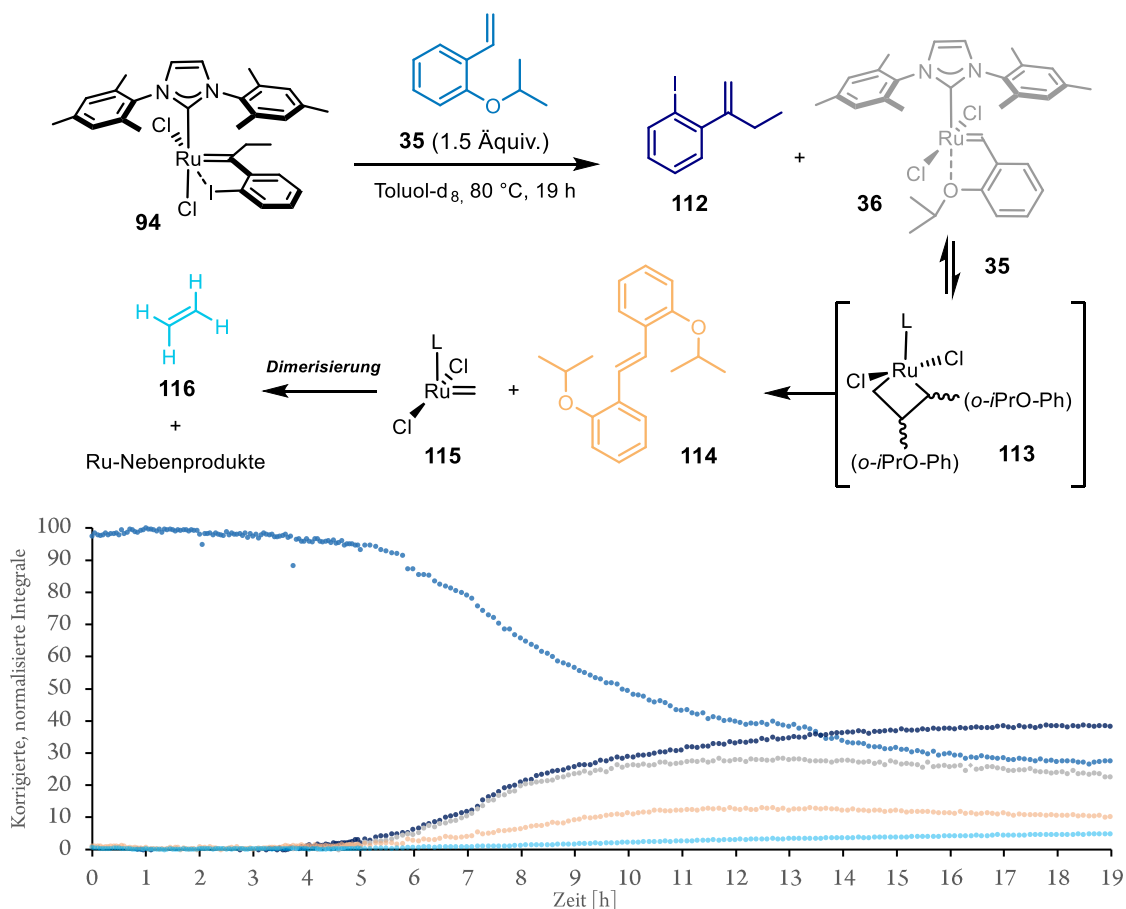
In Schema 27 sind einige Alkine dargestellt, die unter den Standardbedingungen aus Kapitel 1.3.1.3 mit IPr-Präkatalysator **48** nicht zu den erwarteten Produkten führten. Obwohl Grela *et al.* die Existenz von *cis*-Cl<sub>2</sub>-konfigurierten Hoveyda-Grubbs-Carbenen mit Bromchelatligenanden beschreiben,<sup>[66]</sup> schlugen sämtliche Versuche fehl, diese Substratklasse in der *gem*-Hydrierung anzuwenden. Das Carben, das sich vom aromatischen Chlorid **110** ableitet, konnte nach Aufarbeitung der Reaktion ebenso wenig identifiziert werden. Mereiter *et al.* beschreiben in analoger Weise Komplexe, deren *cis*-Cl<sub>2</sub>-Geometrie durch aromatische Carbonylliganden forciert wird.<sup>[70]</sup> Dieselben Eigenschaften wurden auch für  $\beta$ -Mercaptoalkylidenliganden von Lemcoff *et al.* nachgewiesen.<sup>[71]</sup> Infolge wurden mit **109** und **111** entsprechende Alkinsubstrate hergestellt, die jedoch keine *gem*-Hydrierungsaktivität zeigten.

Schema 27. Zur Darstellung von *cis*-Hoveyda-Carbenen inkompatible Substrate.



Wie in Kapitel 1.3.2.4 beschrieben, verliefen die stöchiometrischen Kreuzmetathesen einiger Iodochelatkomplexe mit verschiedenen Styrolreaktionspartnern wenig selektiv. Zur Klärung der Ursache wurde die Reaktion von IMes-Chelat **94** mit Styrol **35** in deuteriertem Lösungsmittel in einem 400 MHz-NMR-Spektrometer bei 80 °C durchgeführt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie verfolgt und ist nach normalisierter Integration in Schema 28 dargestellt. Aus den Daten wird ersichtlich, dass nach einer mehrstündigen Induktionsperiode (t = 0-4 h) die Menge an gewünschtem Hoveyda-Grubbs-Carben **36** zunimmt (t = 4-12 h). Die äquimolare Bildung des Kreuzmetatheseprodukts **112** verläuft zunächst gleich schnell (t < 9 h). Der gebildete Metathese-

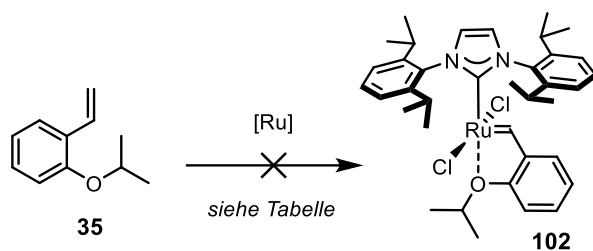
**Schema 28. Darstellung eines möglichen Zersetzungsweges von Hoveyda-Grubbs-II-Katalysatoren unter den Reaktionsbedingungen der Kreuzmetathese (oben) und entsprechende Reaktionskinetik.**



Die kinetischen Daten wurden an einem 400 MHz NMR-Spektrometer bei  $80^\circ\text{C}$  innerhalb von 19 Stunden aufgezeichnet.

katalysator **36** konkurriert mit dem Startmaterial **94** jedoch um das verbliebene Styrol **35**, was in der Bildung von Stilben **114** deutlich wird. Dabei wird außerdem die Methyldenspezies **115** gebildet, welche unter Abspaltung von Ethen (**116**) dimerisiert und zur Bildung nicht weiter charakterisierter Rutheniumspezies führt. Dieses Szenario resultiert in einer zunächst stagnierenden ( $t = 12\text{-}13\text{ h}$ ) und dann sogar abnehmenden ( $t > 13\text{ h}$ ) Produktkonzentration, was durch die zunehmende Differenz zwischen **[112]** und **[36]** ab etwa neun Stunden verdeutlicht wird. Die beobachteten Vorgänge bieten eine Erklärung, wieso Systeme mit räumlich anspruchsloseren NHC-Liganden eher niedrige Umsätze liefern: Ausgangspunkt für die Zersetzung der gebildeten Produkte ist die erneute [2+2]-Cycloaddition mit Styrol **35** zu Ruthenacyclobutan **113**. Die Vermutung liegt also nahe, dass NHC-Liganden mit erhöhtem Raumanpruch genau diese unerwünschte Nebenreaktion verhindern oder deutlich verlangsamen.

Tabelle 4. Alternative Bedingungen für die Synthese von Hoveyda-Grubbs-II-Katalysatoren.



#	[Ru]	Bedingungen	Beobachtung
1	<b>99a</b>	Toluol, 80 °C, über Nacht	keine Reaktivität
2	<b>99b</b>	LED (365 nm), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, über Nacht	≈15% <i>trans</i> -Isomer; keine Reaktivität
3	<b>98</b>	Toluol, 80 °C, über Nacht	keine Reaktivität
4	<b>98</b>	dto. + 10 Äquiv. HCl (1 M in Et <sub>2</sub> O)	Imidazoliumsalzbildung = Zersetzung

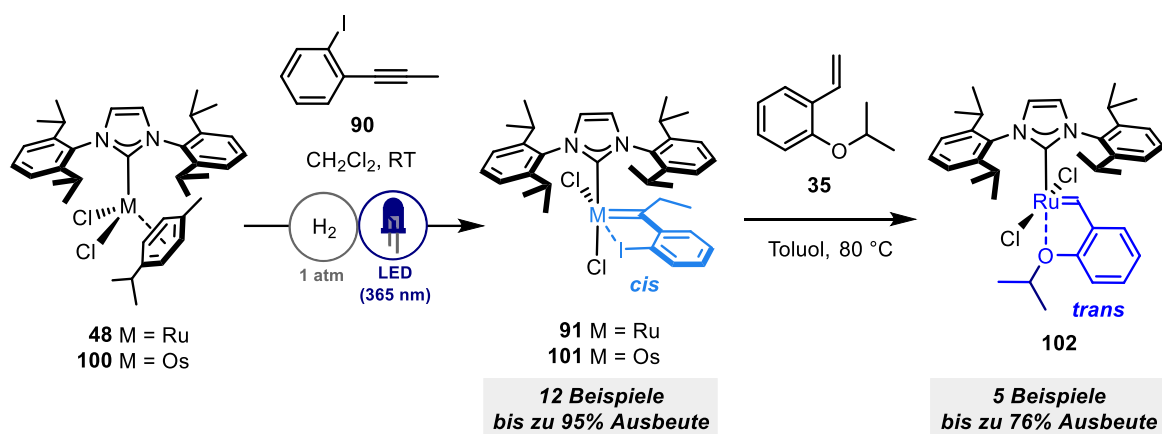
Obwohl in der *gem*-Hydrierung neben Iodocarbenen auch einige weitere Chelatkomplexe mit *cis*-angeordneten Chloridliganden gebildet wurden, konnte der Alkyldenligand in keinem dieser Fälle ausgetauscht werden. Weder die thermische Anregung von Thioetherderivat **99a** noch die von Chinolinaddukt **98** löste in Anwesenheit von Styrol **35** eine Reaktion aus (Tabelle 4, Einträge 1 und 3). Ein zugesetztes Säureadditiv sollte den basischen Chinolinrest protonieren und den Carben austausch erleichtern; in der Reaktionsmischung konnte neben Imidazoliumsalzen allerdings kein weiteres Produkt identifiziert werden (Eintrag 4). Bei der Bestrahlung des SCF<sub>3</sub>-Chelatkomplexes **99b** (Eintrag 2) wurden geringe Mengen des *trans*-Isomers detektiert, sämtliche Folgereaktivität blieb jedoch auch hier aus. Die genaue Ursache für die Alleinstellung der Iodochelate in Bezug auf ihre Reaktivität in Kreuzmetathesen mit Styrol bleibt bis auf weiteres ungeklärt.

### 1.3.2.6 Fazit

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Rutheniumcymolkomplexe in einer lichtgetriebenen *gem*-Hydrierung mit Iodoalkinen zu definierten Carbenkomplexen reagieren (Schema 29.) Die Eigenschaften der weichen Iodsubstituenten bevorzugen die Ausbildung von Chelatkomplexen mit *cis*-angeordneten Chloridliganden. Infolge wird die sterische Interaktion des NHC-Liganden mit dem Ethylrest des disubstituierten Carbenzentrums minimiert und die Isolierung der entstehenden Komplexe in exzellenten Ausbeuten ermöglicht. Dieses Konzept konnte auf die Synthesen von insgesamt zwölf verschiedenen Verbindungen übertragen werden, wobei sowohl Variationen am NHC-Gerüst als auch am chelatisierenden Carbenfragment möglich waren. Mit der Herstellung des analogen Osmiumkomplexes **101** konnte außerdem gezeigt werden, dass das Konzept „*gem*-Hydrierung“ nicht nur auf Ruthenium beschränkt zu sein scheint. In einer Kreuzmetathese mit Styrol **35** können die erhaltenen Verbindungen anschließend in authentische Hoveyda-Grubbs-II-Komplexe überführt

werden. Die Ausbeuten variieren hier mit 38-76% allerdings stark, da vor allem Systeme mit räumlich weniger anspruchsvollen NHC-Liganden (IMes, H<sub>2</sub>IMes) zu konkurrierenden Dimerisierungen und damit zur Zersetzung des wertvollen Materials neigen. Jedenfalls konnte RuCl<sub>3</sub> in nur vier Stufen und ohne den exzessiven Einsatz von Phosphinliganden in die gewünschten Olefinmetathesekatalysatoren überführt werden. Dabei liegen die Ausbeuten der neuen Strategie im Bereich der Literaturrouten, überzeugen jedoch in Hinblick auf Atomökonomie und Handhabung. Das Optimum dieses neuartigen Zugangs wäre erreicht, wenn anstelle der Iodoalkine kostengünstigere Alternativen in einer effizienten Kreuzmetathese (unter milderen Bedingungen) eingesetzt werden könnten.

**Schema 29. *gem*-Hydrierung als Schlüsselschritt zur Herstellung von Hoveyda-Grubbs-Carbenen.**



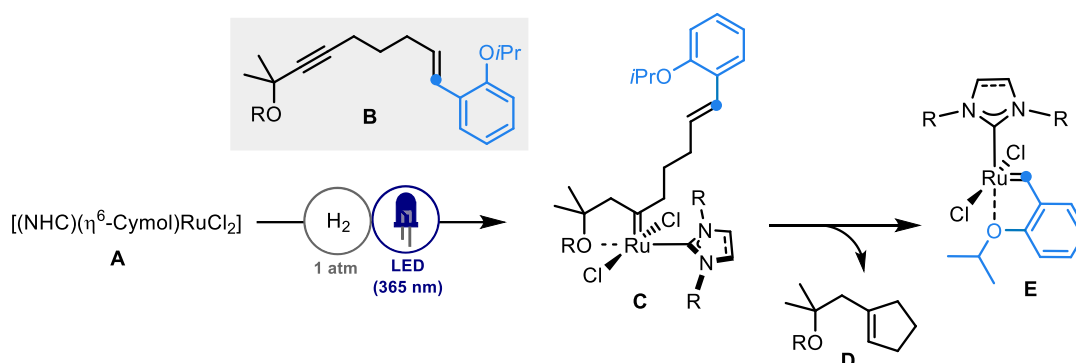


### 1.3.3 *gem*-Hydrierung interner Alkine: ein intramolekularer Ansatz zur Synthese von Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren

Die synthetischen Arbeiten wurden größtenteils von Tomas Saiegh durchgeführt und entstammen den konzeptionellen Entwürfen und maßgeblichen Vorarbeiten von Tobias Biberger. Die Herstellung sämtlicher Cymolkomplexe wurde von Raphael J. Zachmann durchgeführt.

Um die Limitierungen des zweistufigen Syntheseansatzes zur Herstellung von Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren (Kapitel 1.3.2) zu überwinden, wurde ein alternativer Zugang gesucht (Schema 30). So sollten propargyliche Ether vom Typ **B** nach erfolgter *gem*-Hydrierung mit Präkatalysator **A** zu Carbenkomplex **C** führen. Das im Anschluss gebildete, fünfgliedrige Cyclopenten **D** wäre das Produkt einer kinetisch begünstigten Ringschlussmetathese und würde von der Generierung des Sekundärcarbens **E** begleitet werden. Der substituierte Styrolrest des Substrats würde demnach in einer Stufe direkt auf dieses Sekundärcarbon **E** übertragen werden, womit die einstufige Synthese von Hoveyda-Grubbs-Carbenen aus Alkinen mittels *gem*-Hydrierung möglich wäre.

Schema 30. Konzept zur intramolekularen Synthese von HG-II mittels *gem*-Hydrierung.

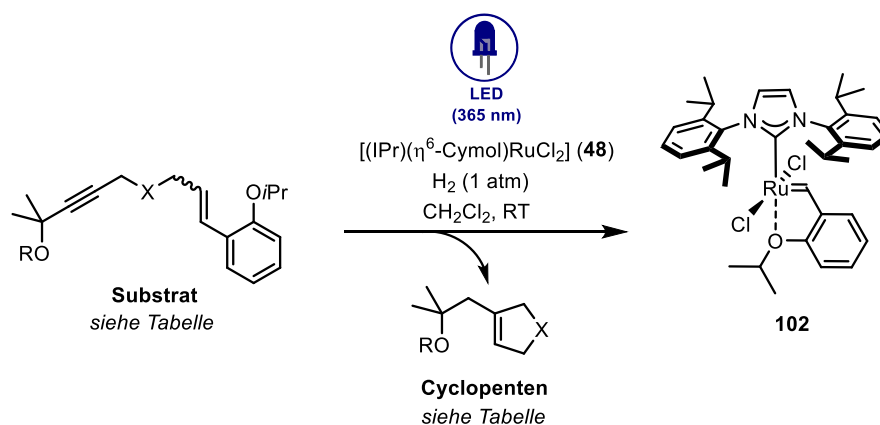


#### 1.3.3.1 Hitfinding und Reaktionsoptimierung

Um diese Hypothese zu validieren, wurde Enin **117** als Gemisch beider Doppelbindungsisomere synthetisiert und mit IPr-Rutheniumkomplex **48** umgesetzt (Tabelle 5). Das gewünschte Sekundärcarbon **102** wurde dabei zu 64% gebildet. Aufgrund ähnlicher Polarität konnte das simultan entstehende Metatheseprodukt **123** chromatographisch allerdings nicht abgetrennt werden (Eintrag 1). Erstaunlicherweise konnte keine Konkurrenz um die funktionellen Gruppen des Substrats zwischen dem in der Reaktion gebildeten, katalytisch hoch aktiven Metathesekatalysator und dem eingesetzten Präkatalysator beobachtet werden. Die *gem*-Hydrierung scheint also deutlich schneller als die konkurrierende Eninmetathese zu sein. Um das gewünschte Produkt in analytisch reiner Qualität erhalten zu können, wurde die Polarität des Substrats und des daraus abgeleiteten Reaktionsprodukts

durch Einbau von Heteroatomen variiert. Während propargylische Sulfonamide unter den Reaktionsbedingungen nicht toleriert wurden (Eintrag 2) gelang beim Einsatz des propargylischen Ethers

**Tabelle 5. Testreaktion und Optimierung der intramolekularen HG-II Synthese mittels *gem*-Hydrierung.**



#	R	X	Substrat	Cyclopenten	Ausbeute (\$XXX)
1	Me	CH <sub>2</sub>	<b>117</b>	<b>122</b>	64% <sup>a</sup>
2	Me	NTs	<i>trans</i> - <b>118</b>	<b>123</b>	Spuren
3	Me	O	<i>trans</i> - <b>119</b>	<b>124</b>	68%
4	Me	O	<i>cis</i> - <b>119</b>	<b>124</b>	61%
5	TBS	O	<i>trans</i> - <b>120</b>	<b>125</b>	58%
6	MOM	O	<i>trans</i> - <b>121</b>	<b>126</b>	64%

<sup>a</sup>Aufgrund co-eluierender Produkte konnte das gewünschte Produkt nicht sauber isoliert werden.

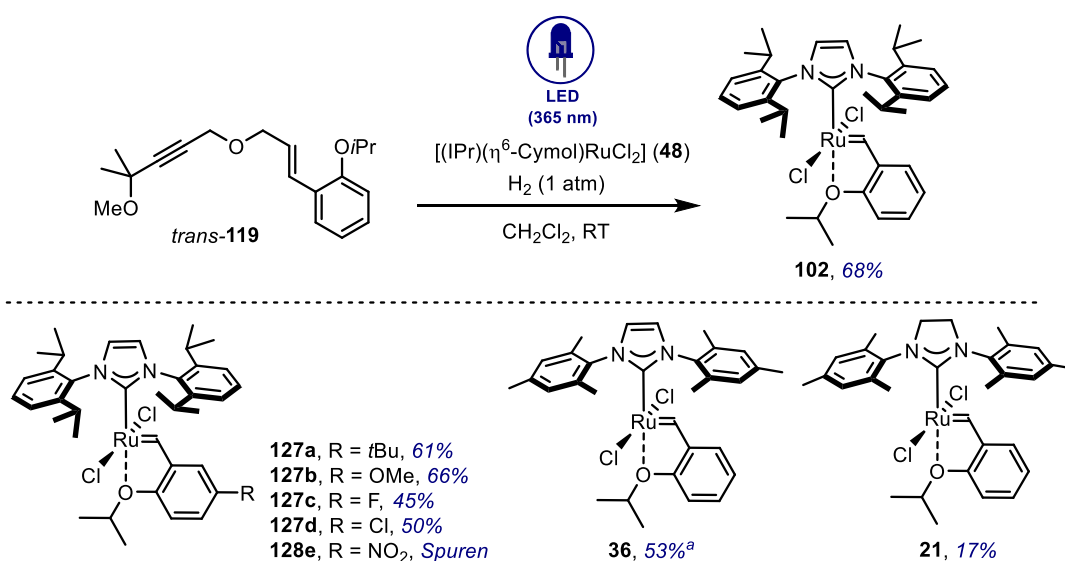
*trans*-**119** die Isolation des Hoveyda-Grubbs-Carbens **102** in 68% Ausbeute (Eintrag 3). Versuche, die Massenbilanz durch Variation der Doppelbindungsgeometrie (Eintrag 4) oder der Alkoholschutzgruppen (Einträge 5-6) weiter in die gewünschte Richtung zu verschieben, waren jedoch erfolglos. Da keine definierten Nebenprodukte identifiziert werden konnten, bleiben die genauen Ursachen für die moderaten Ausbeuten ungeklärt.

### 1.3.3.2 Substratumfang und Limitierungen

Um die Anwendbarkeit der untersuchten Katalysatorsynthese beurteilen zu können, wurden einige Substrate mit unterschiedlicher Styrolfunktionalisierung hergestellt und getestet (Schema 31). Die Variation der arylischen Substitution hatte im Vergleich zu anderen Positionen innerhalb der Substratstruktur (Kapitel 1.3.3.1) erheblichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Während elektronenreiche Substituenten zur Isolierung der entsprechenden Katalysatoren **127a** (R = *t*Bu) beziehungsweise **127b** (R = OMe) in nahezu identischer Ausbeute zum vorherigen System **102** (R =

H) führten, gestalteten sich elektronenärmere Reste als problematischer. Die Halogenderivate **127c** und **127d** konnten immerhin in knapp 50% Ausbeute isoliert werden, wohingegen die Synthese des Nitro-Grela-artigen Komplexes **127e** gänzlich fehlschlug. Die genauen Ursachen konnten nicht identifiziert werden. Eine systematische Problematik der Nitrofunktion in Bezug auf die Wasserstoffatmosphäre oder die konstante Bestrahlung mit UV-A-Licht kann jedoch ausgeschlossen werden, da vergleichbare Substrate erfolgreich in die analogen, *cis*-konfigurierten Hoveyda-Grubbs-Systeme überführt werden konnten (Kapitel 1.3.2.3). Die intramolekulare Synthesestrategie lieferte das IMes-Analogon **36** in moderaten Ausbeuten von 51-53%, während der originale Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator **21** mit gesättigtem NHC-Liganden in lediglich 17% Ausbeute isoliert werden konnte.

**Schema 31. Substratumfang und Limitierungen der intramolekularen Hoveyda-Carbensynthese.**



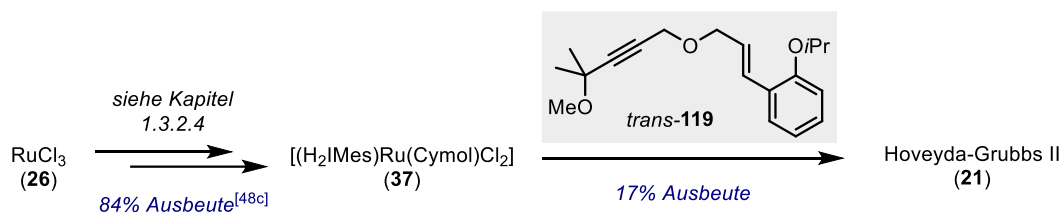
<sup>a</sup>Wellenlänge der eingesetzten Lichtquelle:  $\lambda = 480$  nm.

### 1.3.3.3 Fazit

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Synthese von verschiedenen Hoveyda-Grubbs-Carbenen in einer einstufigen, *gem*-hydrierenden Metathese möglich ist. Sofern die eingesetzten propargylischen Substrate einen geeigneten Styrolrest tragen, bilden sich nach erfolgter Ringschlussmetathese die gewünschten Rutheniumkomplexe direkt als isolierbare Sekundärcarbene. In der Folge konnten neben dem authentischen Hoveyda-Grubbs II-Katalysator (**21**) sechs weitere Komplexe hergestellt werden, wobei die erzielten Ausbeuten eine starke Abhängigkeit von der Alkylsubstitution zeigten. Im abschließenden Vergleich der Gesamtausbeuten mit der Literatur (Kapitel 1.1.3.1) zeigt sich, dass alle bekannten Verfahren zur Herstellung von IMes-substituiertem HG II (**36**) übertroffen werden konnten (Schema 32). Für die *bis dato* praktizierten Verfahren zur Herstellung des prototypischen Hoveyda-Grubbs Katalysators **21** konnte allerdings keine synthetisch kompetitive Alternative

etabliert werden. Unter Berücksichtigung der Atomökonomie dieses Prozesses, der außer eines Dihydrofuranderivats keine weiteren Abfallprodukte generiert, sowie der Verfügbarkeit und Kosten der eingesetzten Startmaterialien wurde hier ein höchst effizienter Syntheszugang zu Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren entwickelt.

**Schema 32. Synthesroute von Hoveyda-Grubbs II mittels *gem*-Hydrierung und Kreuzmetathese.**



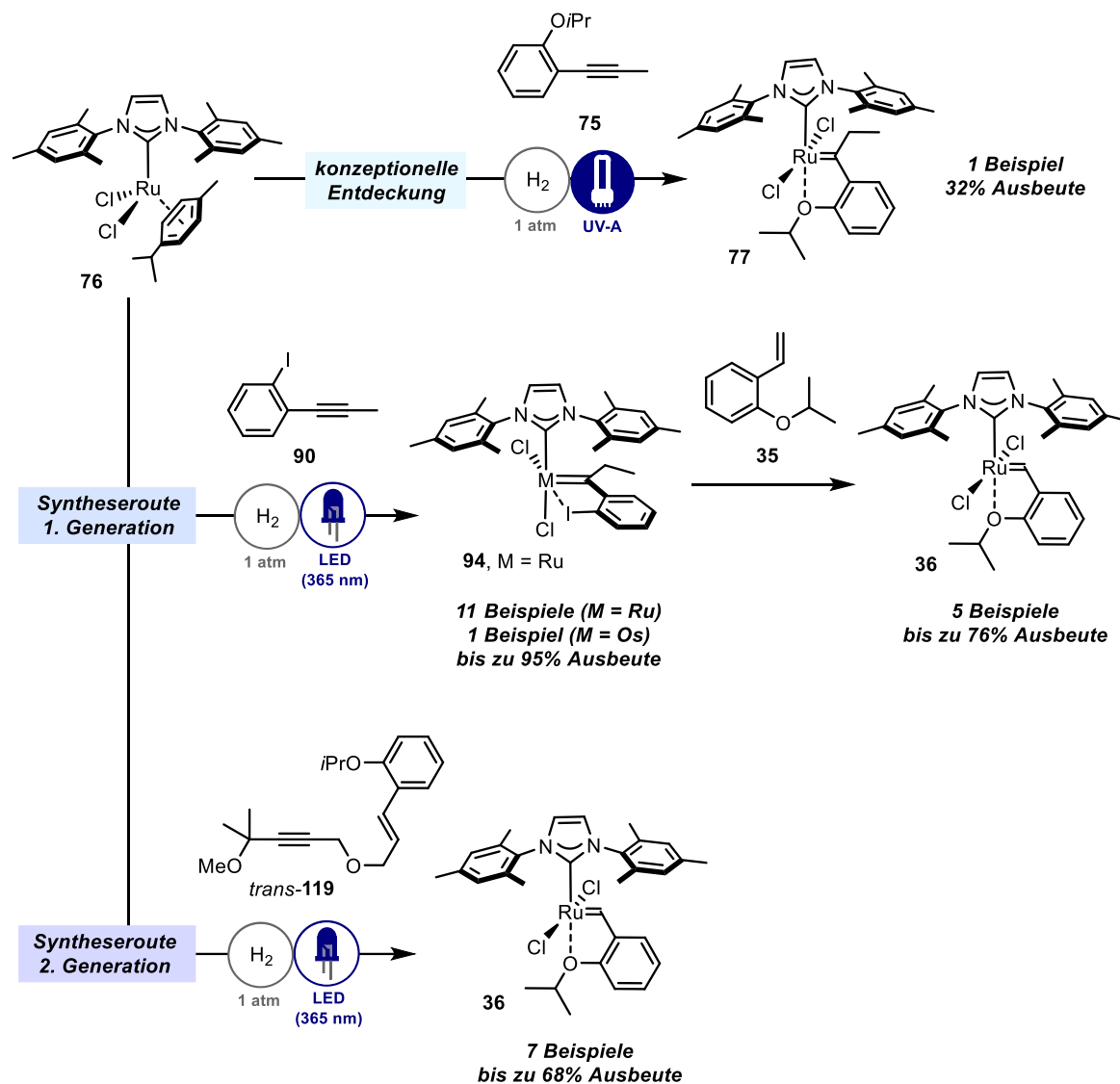
<b>Bilanzierender Gesamtvergleich<sup>a</sup></b>	<b><i>gem</i>-Hydrierung</b>	<b>Diazoroute</b> <i>(siehe Kapitel 1.1.3.1)</i>	<b>Indenylidenroute</b>
<b>a) Hoveyda-Grubbs II (21)</b>	14% Ausbeute	42% Ausbeute	50% Ausbeute
<b>b) "IMes-Hoveyda-Grubbs II" (36)</b>	41% Ausbeute <sup>b</sup>	31% Ausbeute	36% Ausbeute

<sup>a</sup>Sämtlich Gesamtausbeuten beziehen sich auf die Herstellung der aufgelisteten Komplexe über alle Stufen der jeweiligen Route ausgehend von  $\text{RuCl}_3$  (26). <sup>b</sup>Die Ausbeuten der Einzelschritte sind dem experimentellerer Teil zu entnehmen.

## 1.4 Zusammenfassung

Die *gem*-Hydrierung bietet die einzigartige Möglichkeit, interne Alkine direkt in Metallcarbenkomplexe umzuwandeln. Diese Verbindungen reagieren mit Alkenen üblicherweise in Cyclopropanierungen oder Ringschlussmetathesen zu den entsprechenden cyclischen Produkten. Aus vorherigen Studien war mit  $[\text{Cp}^x\text{RuL}]$  lediglich ein einziges System bekannt, das diese Reaktion ermöglicht.

**Schema 33. Unterschiedliche Ansätze zur Synthese von Hoveyda-Grubbs-(artigen) Olefinmetathesekatalysatoren mittels *gem*-Hydrierung.**



In dem hier beschriebenen Projekt konnte erstmalig ein zweites Katalysatorsystem identifiziert werden, das die *gem*-Hydrierung von Dreifachbindungen erlaubt. Unter konstanter Bestrahlung mit UV-A-Licht ermöglichen  $[(\text{NHC})(\text{Cymol})\text{RuCl}_2]$ -Komplexe die Umwandlung von Alkinen in echte

Grubbs-Carbene, welche mit Olefinen in einer „hydrierenden Metathese“ zu ungesättigten Ringschlussprodukten weiterreagieren können. Dieses Prinzip konnte auf über zwanzig verschiedene Substrate mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen übertragen werden. Mechanistische Untersuchungen lieferten außerdem den Beleg, dass die aktive Katalysatorkomponente durch Dimerisierung der entstehenden Sekundärcarbene regeneriert und dadurch der Katalysezyklus geschlossen wird.

Mit der stöchiometrischen *gem*-Hydrierung von Alkin **75** gelang außerdem die Isolierung und Charakterisierung eines Hoveyda-Grubbs-artigen Carbens mit disubstituiertem Carbenzentrum (**77**) (Schema 33). Aufgrund der anspruchsvollen räumlichen Umgebung des Zentralatoms war die Synthese von unerwünschten Nebenreaktionen begleitet, wodurch die Ausbeute nicht über 31% gesteigert werden konnte. Dennoch wurde damit ein konzeptionell völlig neuartiger Ansatz zur Herstellung von Hoveyda-Grubbs-Carbenen entdeckt; ausgehend von RuCl<sub>3</sub> konnte unter Einsatz günstiger Startmaterialien in nur drei Stufen ein kompetenter Metathesekatalysator erhalten werden.

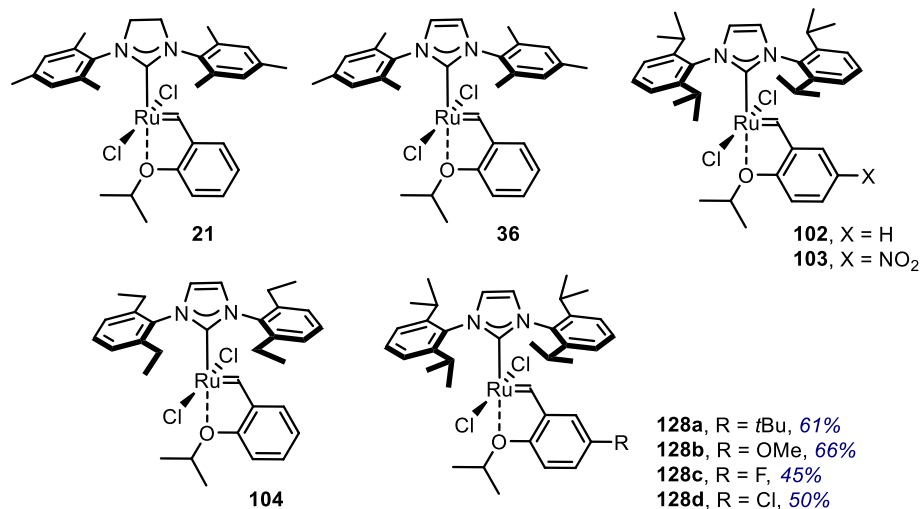
Eine maßgebliche Weiterentwicklung gelang durch den Einsatz von Iodoalkin **90**, welches in der lichtgetriebenen *gem*-Hydrierung zu definierten Carbenkomplexen mit *cis*-angeordneten Chloridliganden (**94**) führte. In diesen Verbindungen ist die sterische Interaktion des NHC-Liganden mit dem Ethylrest des disubstituierten Carbenzentrums minimiert. In der Folge konnten insgesamt zwölf verschiedene Verbindungen dieses Typs in durchwegs exzellenten Ausbeuten isoliert werden. Dabei sind sowohl Variationen am NHC-Gerüst als auch am chelatisierenden Carbenfragment möglich. Mit der Herstellung des analogen Osmiumkomplexes **101** wurde außerdem gezeigt, dass das Konzept „*gem*-Hydrierung“ nicht nur auf Ruthenium beschränkt ist. Die Kreuzmetathese mit Styrol **35** bot mit Ausbeuten bis zu 76% außerdem einen effektiven Zugang zu authentischen Hoveyda-Grubbs-II-Komplexen (**36**). Bei Systemen mit räumlich weniger anspruchsvollen NHC-Liganden (IMes, H<sub>2</sub>IMes) wurde allerdings eine konkurrierende Dimerisierung beobachtet, welche zur Zersetzung des wertvollen Materials führte.

Als Syntheseroute der zweiten Generation konnten verschiedene Hoveyda-Grubbs-Carbene in einer einstufigen, *gem*-hydrierenden Metathese erhalten werden. Dabei wurden propargyliche Substrate mit entsprechenden Styrolresten (*trans*-**119**) eingesetzt, um nach erfolgter Ringschlussmetathese die gewünschten Rutheniumkomplexe (**36**) direkt als isolierbare Sekundärcarbene zu erhalten.

Die *gem*-Hydrierung stellt einen konzeptionell völlig neuartigen Zugang für die Herstellung von Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren dar. Im abschließenden Vergleich der Gesamtausbeuten mit der Literatur (Tabelle 6) zeigt sich, dass alle publizierten Verfahren zur Herstellung von IMes-substituiertem HG II (**36**) übertroffen werden konnten (Eintrag 2). Auch wenn die Literaturausbeuten zur Herstellung von kommerziellem Hoveyda-Grubbs II-Katalysator **21** nicht übertroffen werden konnte, wurden hoch effiziente Vorschriften für die Synthese von sieben weiteren, unbekanntem Analoga entwickelt. Die gewünschten Verbindungen wurden ausgehend von RuCl<sub>3</sub> (**26**) in maximal vier Stufen und 32-53% Ausbeute erhalten (Einträge 3-9). In dieser Arbeit wurden zwei Strategien mit beeindruckender Atomökonomie entwickelt,<sup>[72]</sup> die aufgrund der Verfügbarkeit und Kosten der

eingesetzten Startmaterialien einen effizienten Synthesezugang zu Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren ermöglichen.

**Tabelle 6. Ausbeutenvergleich verschiedener Synthesen von Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren.**



#	Katalysator <sup>a</sup>	Gesamtausbeute <sup>b</sup>		
		gem-Hydr. + KM (Kapitel 1.3.2)	intramol. gem-Hydr. (Kapitel 1.3.3)	Literaturroute (Kapitel 1.1.3.1)
1	<b>21</b>	36%	14%	<b>42%/50%</b>
2	<b>36</b>	26%	<b>41%</b>	31%/36%
3	<b>102</b>	49%	<b>53%</b>	unbekannt
4	<b>103</b>	<b>51%</b>	Spuren	unbekannt
5	<b>104</b>	<b>47%</b>	-	unbekannt
6	<b>128a</b>	-	<b>44%</b>	unbekannt
7	<b>128b</b>	-	<b>47%</b>	unbekannt
8	<b>128c</b>	-	<b>32%</b>	unbekannt
9	<b>128d</b>	-	<b>36%</b>	unbekannt

Hydr. = Hydrierung, KM = Kreuzmetathese. <sup>a</sup>Die Ausbeuten für die Präkatalysatoren vom Typ [(NHC)Ru(Cymol)Cl<sub>2</sub>] mit NHC = H<sub>2</sub>IMes (**33**), 96%;<sup>[54]</sup> IMes (**32**), 90%;<sup>[55d]</sup> IPr (**42**), 82%; IEt (**45**), 78% sind ausgehend von [Ru(Cymol)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**73**) entweder der Literatur oder eigenen Synthesevorschriften (für Details, siehe experimenteller Teil) entlehnt. <sup>b</sup>Die angegebenen Gesamtausbeuten beziehen sich auf die Synthesen ausgehend von RuCl<sub>3</sub> (**26**), welches in 87% Ausbeute in [Ru(Cymol)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**73**) überführt werden kann.<sup>[54]</sup>

„Wer will was Lebendigs erkennen und beschreiben,  
Sucht erst den Geist herauszutreiben,  
Dann hat er die Teile in seiner Hand,  
Fehlt, leider! nur das geistige Band.  
Encheiresin naturae nennt´s die Chemie,  
Spottet ihrer selbst und weiß nicht wie.“

*(J. W. Goethe: Faust – Der Tragödie erster Teil; Studierzimmer, Mephistopheles)*



## 2 Totalsynthese von Prorocentin

### 2.1 Einleitung

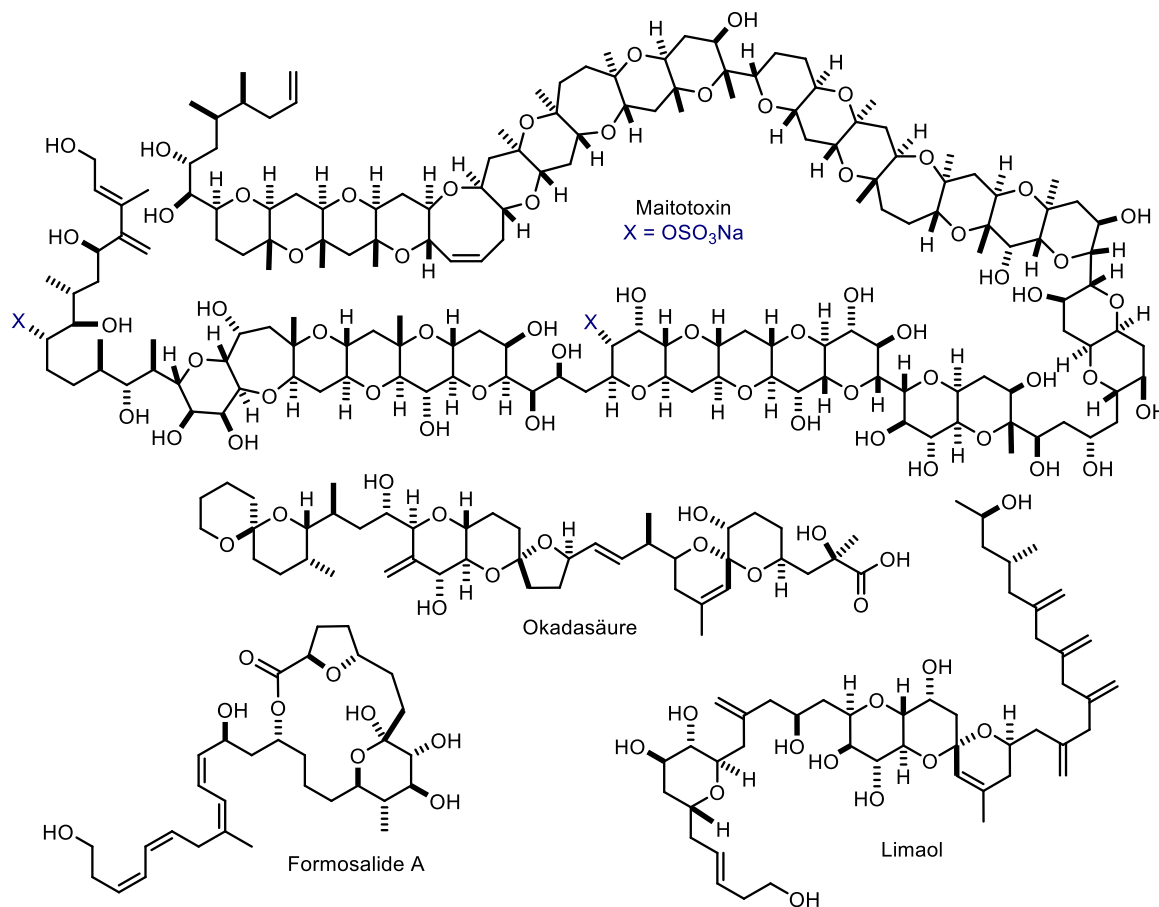
Das umseitige Zitat ist Johann Wolfgang von Goethes Œuvre entlehnt und entstand zu etwa der Zeit als Friedrich Wöhler mit seiner Harnstoffsynthese das Fundament moderner, organischer Chemie legte.<sup>[73]</sup> Seitdem hat sich letztere vom unbegreiflichen, mystisch-magischen Handwerk zur feinen Kunst hin entwickelt, deren nahezu schöpferische Universallogik als Sprache alles Lebenden mit der Synthese höchst komplexer Naturstoffe in heutigen Laboratorien wahre Anerkennung findet.

#### 2.1.1 Dinoflagellate – ein Eldorado biochemischer Diversität

Als essentieller Bestandteil biogeochemischer Kreisläufe kann die Bedeutung von Mikroorganismen kaum überschätzt werden. Die beeindruckende phylogenetische Vielfalt dieser Lebewesen zeichnet sich durch zahlreiche individuelle Stoffwechselprozesse aus, was ein enormes Potential für die Entdeckung neuer organischer Verbindungen bietet.<sup>[74]</sup> Obwohl die Biodiversität der Tiefsee noch weitestgehend unbekannt ist,<sup>[74]</sup> sind *bis dato* bereits mehr als 31000 charakterisierte, marine Naturstoffe dokumentiert.<sup>[75]</sup> Ein nicht unbedeutender Anteil entstammt dabei dem Taxon der Dinoflagellate (von altgriechisch: *dinos* – „wirbelnd“ und lateinisch: *flagellum* – „Peitsche“ oder „Geißel“), welches einzellige Organismen umfasst, die als Hauptbestandteil von Plankton zumeist in marinen Lebensräumen anzutreffen sind. Das Benthos sowie kontinentale Gewässer zählen allerdings auch zu ihrem natürlichen Habitat. Unter den knapp 2400 identifizierten Spezies sind sowohl autotrophe als auch heterotrophe und sogar parasitäre Vertreter bekannt.<sup>[76]</sup> Als kennzeichnendes Merkmal tragen alle Dinoflagellate zwei verschiedene Flagellen, welche unterschiedlich orientiert sein können. Sofern eine der beiden Geißeln die Zelle transversal umschlingt und die andere senkrecht dazu frontal nach hinten gerichtet ist, spricht man von einer *dinokonten* Anordnung. In manchen Fällen (beispielsweise bei *P. lima*) befinden sich beide Flagellen frei beweglich am hinteren Teil der Zelle (= *desmokont*).<sup>[77]</sup>

Die beeindruckende Vielfalt dieser Lebewesen spiegelt sich in ihrer Fähigkeit wider, extrem potente Toxine von erstaunlicher Komplexität herzustellen. Es wird vermutet, dass die enorme Wirksamkeit dieser Abwehrstoffe die hohe Verdünnung bei ihrer Freisetzung kompensieren soll.<sup>[78]</sup> Als Resultat handelt es sich bei dem in Abbildung 6 dargestellten Maitotxin mit einer letalen Dosis von LD<sub>50</sub> = 50 ng/kg um eine der giftigsten Substanzen überhaupt.<sup>[79]</sup> Obgleich die Biosynthese dieser komplexen Naturstoffe mit der Verknüpfung von aktivierten Acetyl- und Malonylbausteinen Parallelen zur klassischen Fettsäuresynthese aufweist, erlaubt eine Reihe an zusätzlichen Syntheseoperationen (gezielte Entfernung von Kohlenstoffen,  $\beta$ -Alkylierung, pseudo- $\alpha$ -Alkylierung) die Gestaltung komplexer Molekülarchitekturen.<sup>[78]</sup> In der Folge weisen einige dieser sekundären Metabolite cyclische Ethersysteme auf. Während Maitotoxin eine beeindruckende Anzahl von 32 anellierten Sechs-, Sieben und Achtringen dekoriert, besticht Formosalide A mit der Inkorporation zweier

kleinerer in einen makrocyclischen, 17-gliedrigen Ring.<sup>[80]</sup> Auch spirocyclische Verknüpfungen sind möglich, wie die Strukturen von Limaol beziehungsweise Okadasäure belegen.<sup>[81]</sup>



**Abbildung 6. Polyketidische Naturstoffe aus verschiedenen Dinoflagellaten.**

Einige dieser Verbindungen waren Ziele aufwändiger Totalsyntheseprojekte,<sup>[79, 82]</sup> letztendlich jedoch nicht nur aufgrund ihrer faszinierenden chemischen Konstitutionen. Am Beispiel der neurotoxischen Wirkung von Okadasäure wird die oft unterschätzte Relevanz synthetischer, organischer Chemie bei der Aufklärung biologischer Zusammenhänge ersichtlich. Als effektiver Inhibitor von PP2-Phosphatasen beeinflusst Okadasäure den Phosphorylierungsgrad von Tau-Proteinen (Abbildung 7), wobei es sich um einen essentiellen Proteinbestandteil des zentralen Nervensystems handelt. Die Enzymoberflächen werden durch verschiedene Kinasen ständig phosphoryliert. Als Teil streng gesteuerter Kontrollprozesse werden die meisten dieser geladenen Phosphorester durch PP2-Phosphatasen allerdings wieder entfernt. Sobald diese ausbalancierte Komposition durch die Interaktion von Okadasäure mit PP2 beeinträchtigt wird, führt die unkontrollierte Kinaseaktivität zur Hyperphosphorylierung der Zelloberfläche. Dadurch wird die Aggregation zu neurotoxischen Fibrillen begünstigt, welche sich im Cytoplasma der Neuronen ansammeln und letztendlich zum Zelltod führen. Ein solcher Zustand gehört zum typischen histologischen Befund bei Alzheimerpatienten, weshalb Okadasäure als ideales

Werkzeug zur weitergehenden Untersuchung zellulärer und molekularer Mechanismen dieser Krankheit herangezogen werden kann.<sup>[83]</sup> Des Weiteren werden Okadasäure potentiell kanzerogene sowie cyto-, geno- und immunotoxische Eigenschaften zugeschrieben.<sup>[84]</sup>

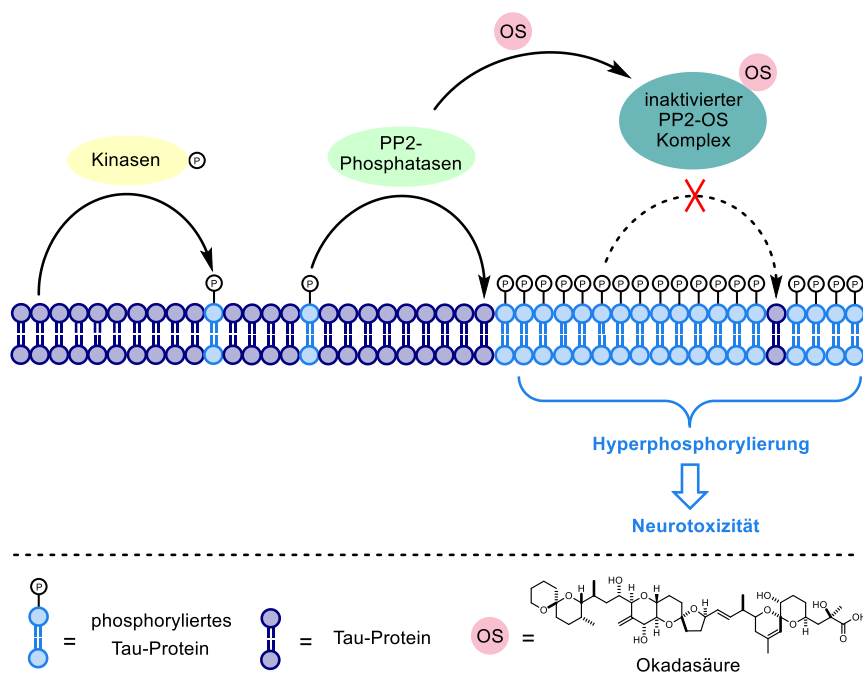


Abbildung 7. Wirkungsweise von Okadasäure am Beispiel der PP2-Inhibition.

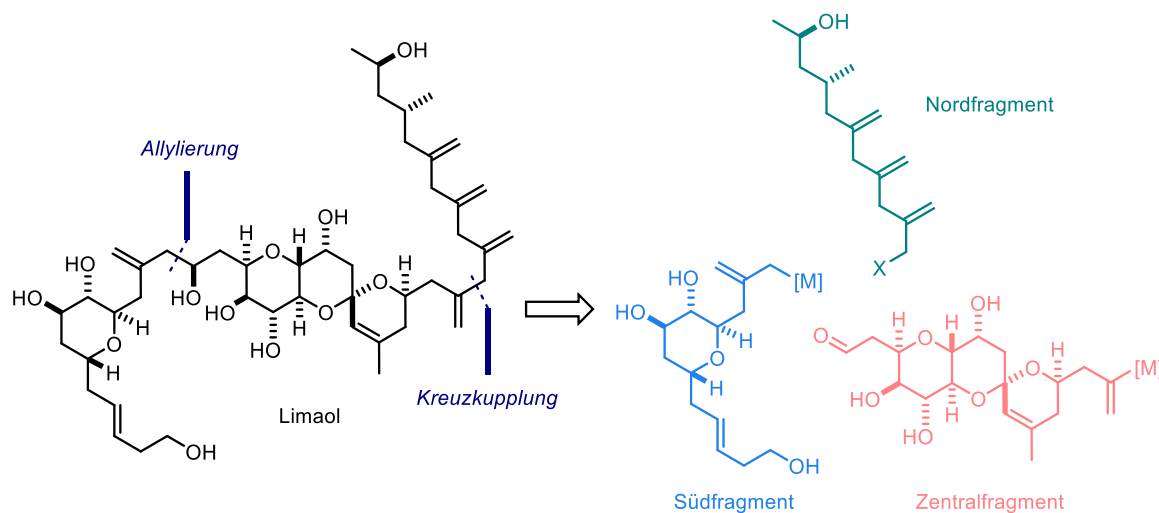
## 2.1.2 Totalsynthese von Limaol

### 2.1.2.1 Herkunft und Retrosynthese

Das im vorangegangenen Kapitel bereits erwähnte Polyketid Limaol ist ein sekundäres Stoffwechselprodukt des Dinoflagellats *Prorocentrum lima*. Nachdem es Tauchern eines koreanischen Forscherteams 2012 gelungen war, eine entsprechende Kultur vor der Südküste Koreas zu bergen, konnte das erhaltene Zellmaterial kultiviert und anschließend extrahiert werden, um eine überschaubare Menge von lediglich 1.6 mg des Naturstoffs zu erhalten. Die Ergebnisse einer mehrjährigen Studie zur Strukturaufklärung wurden 2017 veröffentlicht wobei Limaol einer Polyetherstruktur mit insgesamt 40 Kohlenstoffatomen und 15 stereogenen Zentren zugeordnet werden konnte.<sup>[81b]</sup> Obgleich *Prorocentrum*-Spezies zur Herstellung zahlreicher komplexer Struktur motive befähigt sind (Kapitel 2.1.1), ist die 1,3,5,7-Tetra(methylen)heptaneinheit im nördlichen Teil von Limaol einzigartig und bedarf einer zielgerichteten und effizienten Synthesestrategie. Die von Hess *et al.* beschriebene Arbeit zur Herstellung dieses Polyketids reiht sich zweifelsfrei in den eingangs dieser Arbeit besprochenen Kanon moderner und eleganter Totalsynthesen ein. Ihr liegt die zugehörige retrosynthetische Analyse zugrunde (Schema 34), die eine Simplifizierung des Naturstoffs in drei Fragmente von ähnlicher

Komplexität vorsieht. Das tricyclische Zentralfragment, welches neben zwei anellierten ein weiteres, spirocyclisch verbundenes Hydropyranmotiv aufweist, sollte mit den beiden übrigen Fragmenten durch stereoselektive Allylierung und Kreuzkupplung verknüpft werden.<sup>[82g]</sup>

#### Schema 34. Limaol – Retrosynthetische Analyse.

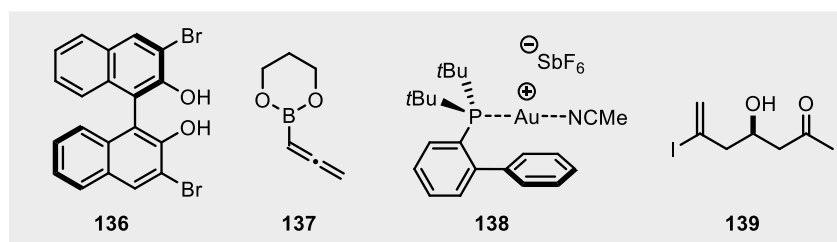
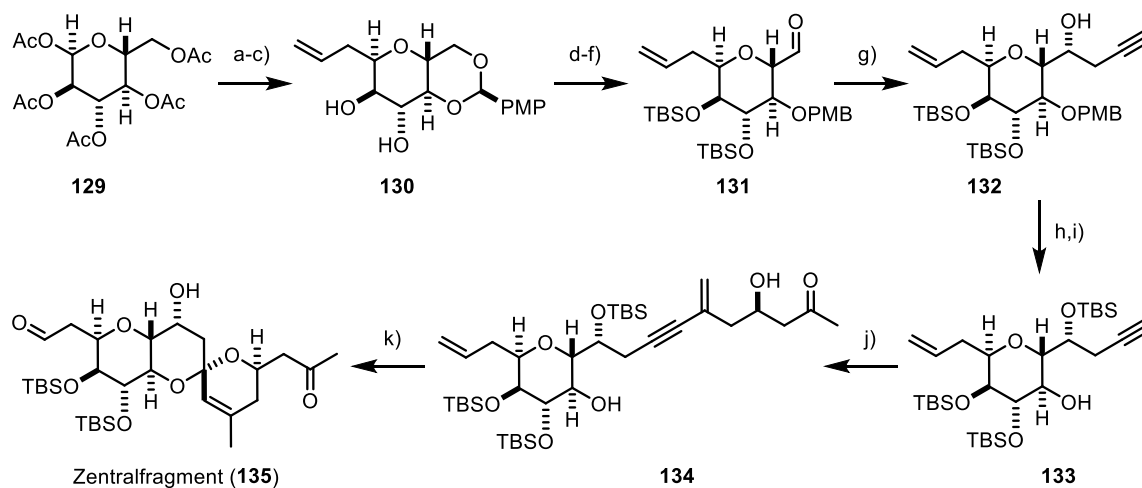


#### 2.1.2.2 Fragmentsynthesen

Den Auftakt zur Synthese des Zentralfragments bildete eine  $\alpha$ -selektive C-Glykosylierung von Allyltrimethylsilan und peracetylierter Glucose **129** (Schema 35). Nachdem sämtliche verbliebenen Acetate hydrolysiert und die beiden Alkohole in C4- und C6-Position selektiv in ein cyclisches PMP-Acetal inkorporiert wurden, konnte letzteres nach Einführung zweier Silylether mittels Dibal-H selektiv an der räumlich zugänglicheren Position wieder geöffnet werden. In nicht-koordinierenden Lösungsmitteln fungiert das Reagenz als Lewisäure, wodurch die C-O-Bindungen des Acetals labilisiert werden; die Übertragung eines Hydrids führt dann zur Generierung einer reduzierten Diolspezies. Da der sekundäre Alkohol als *in-situ* geschützter PMB-Ether erhalten wurde, konnte der primäre C6-Alkohol direkt zum Aldehyd oxidiert werden. Letzterer war Ausgangspunkt für eine organokatalytische Homopropargylierung durch kombinierten Einsatz von Allenylboronat **137** und Binol **136**. Ursprünglich wurden diese Reaktionsbedingungen zur Modifikation von Ketonen beschrieben<sup>[85]</sup>, Hess *et al.* konnten die Reaktivität anhand geschickt gewählter Modifikationen aber auch auf Aldehyde übertragen. Obwohl die intrinsische Prädisposition des Substrats **131** die Bildung des gewünschten Diastereomers bereits in Abwesenheit eines chiralen Additivs begünstigt, konnte die Selektivität in der katalysierten Reaktion nochmals deutlich gesteigert werden. Standardmäßige Schutzgruppenmanipulation und eine Sonogashira-Kupplung mit Alkenyliodid **139** lieferten schließlich Enin **134**, welches mittels Echavarrens Katalysator **138**<sup>[86]</sup> in den zugehörigen Spirozyklus überführt wurde. Die reversiblen Ringschlüsse unter leicht sauren Reaktionsbedingungen führten zur

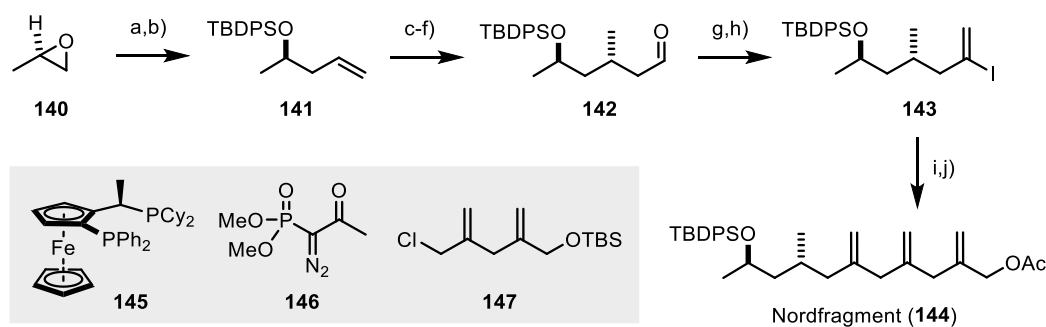
selektiven Bildung des thermodynamisch begünstigten Diastereomers mit doppeltem anomeren Effekt.<sup>[87]</sup> Eine finale oxidative Spaltung der monosubstituierten Doppelbindung im westlichen Molekülteil setzte die benötigte Aldehydfunktion des Zentralfragments **135** frei.

**Schema 35. Synthese des Zentralfragments.<sup>a</sup>**



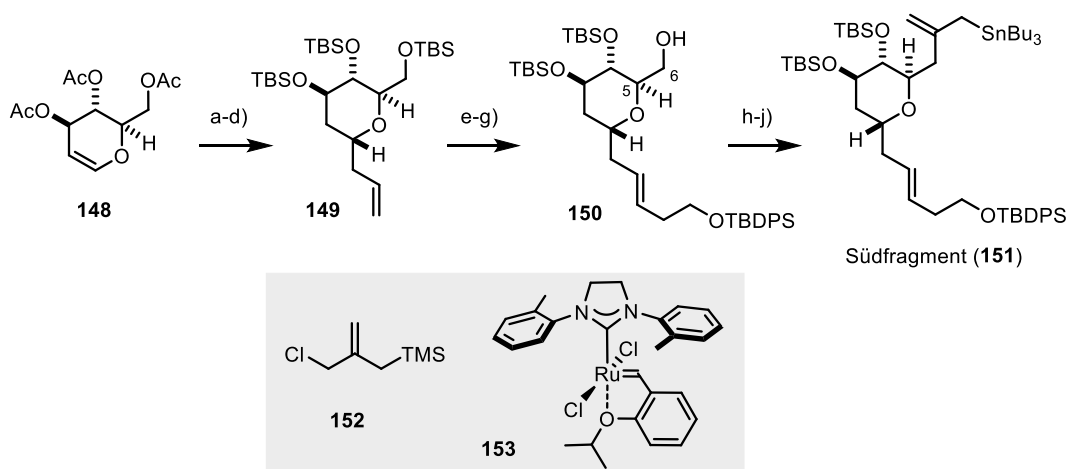
<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) Allyltrimethylsilan,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , MeCN,  $80^\circ\text{C}$ , 56%; (b) NaOMe, MeOH; (c)  $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OMe})_2$ , *p*TsOH (kat.), DMF, 79% (über zwei Stufen); (d) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ , 86%; (e) Dibal-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , *quant.*; (f)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 87%; (g) **137**, **136**, (10 mol%), Toluol, 96%; (h) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , *quant.*; (i) DDQ, aq.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 99%, (j) **139**,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5 mol%),  $\text{PPh}_3$  (20 mol%), CuI (15 mol%),  $\text{HN}(i\text{-Pr})_2$ , 93%; (k) **138**, (10 mol%), PPTS (10 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 65-78%; (l)  $\text{OsO}_4$  (10 mol%),  $\text{NaIO}_4$ , 2,6-Lutidin, 1,4-Dioxan,  $\text{H}_2\text{O}$ , 87-93%.

Die kupferkatalysierte, nucleophile Ringöffnung von Methyloxiran **140** mit anschließender Schützung des sekundären Alkohols bildeten den Auftakt zur Synthese des Nordfragments (Schema 36). Das  $\beta$ -Methylcarbonylmotiv in **142** wurde in einer vierstufigen Sequenz aus Kreuzmetathese, Thioesterbildung, 1,4-Addition und Fukuyama-Reduktion aufgebaut. Der Aldehyd wurde in Anwesenheit des Ohira-Bestmann-Reagenzes **146** in das terminale Alkin überführt, welches nach Iodoborierung mit 9-I-9-BBN und Protolyse der C-B-Bindung einen effizienten Zugang zu Alkenyliodid **143** lieferte. Die Insertion von elementarem Zink lieferte das entsprechende Metallorganyl, welches in einer Negishi-Kreuzkupplung an Allylchlorid **147** gekuppelt wurde, um nach Umschützung das gewünschte Fragment zu erhalten.

**Schema 36. Synthese des Nordfragments.<sup>a</sup>**


<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen. (a)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ ,  $\text{CuI}$  (17 mol %), THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{TBDPSCl}$ , Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 81%; (c) Grubbs II (**24**),  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCOOMe}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 86%; (d)  $\text{TMS-SET}$ ,  $\text{AlCl}_3$ , THF, Rückfluss, 86%; (e)  $\text{MeMgBr}$ ,  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  (2 mol %), **145** (2.4 mol %), *t*-BuOMe,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 90% (dr >20:1); (f)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{Pd/C}$  (5 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 85%; (g) **146**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 94%; (h) 9-I-9-BBN, Hexan, dann HOAc, quant.; (i) (i)  $\text{Zn}$ ,  $\text{LiCl}$ , THF, Rückfluss; (ii) **147**,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5 mol %), THF; (iii) TBAF, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 76% (über zwei Stufen); (j)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, DMAP (10 mol %), 96%.

Für die Synthese des letzten Fragments wurde das von Glucal **148** abgeleitete 2-Deoxyglykosid zunächst  $\alpha$ -selektiv C-glykosyliert und anschließend umgeschützt. Die Kreuzmetathese von **149** und 3-Buten-1-ol unter Zuhilfenahme von Stewart-Grubbs Katalysator **153** folgte von routinemäßiger

**Schema 37. Synthese des Südfragments.<sup>a</sup>**


<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a)  $\text{CeCl}\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , NaI, MeOH, MeCN, Rückfluss, 52%; (b)  $\text{TMSOTf}$ , Allyltrimethylsilan, MeCN, 57% (dr >10:1); (c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH; (d)  $\text{TBSOTf}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% (über zwei Stufen); (e) **153** (10 mol %), 3-Buten-1-ol (Überschuss),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 75% (+7% *Z*-Isomer); (f)  $\text{TBDPSCl}$ , Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , quant.; (g) CSA (kat.), MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , 77%; (h)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , THF, 61%; (i) **152**,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 83% (dr = 5:1); (j)  $\text{Bu}_3\text{SnLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 91%.

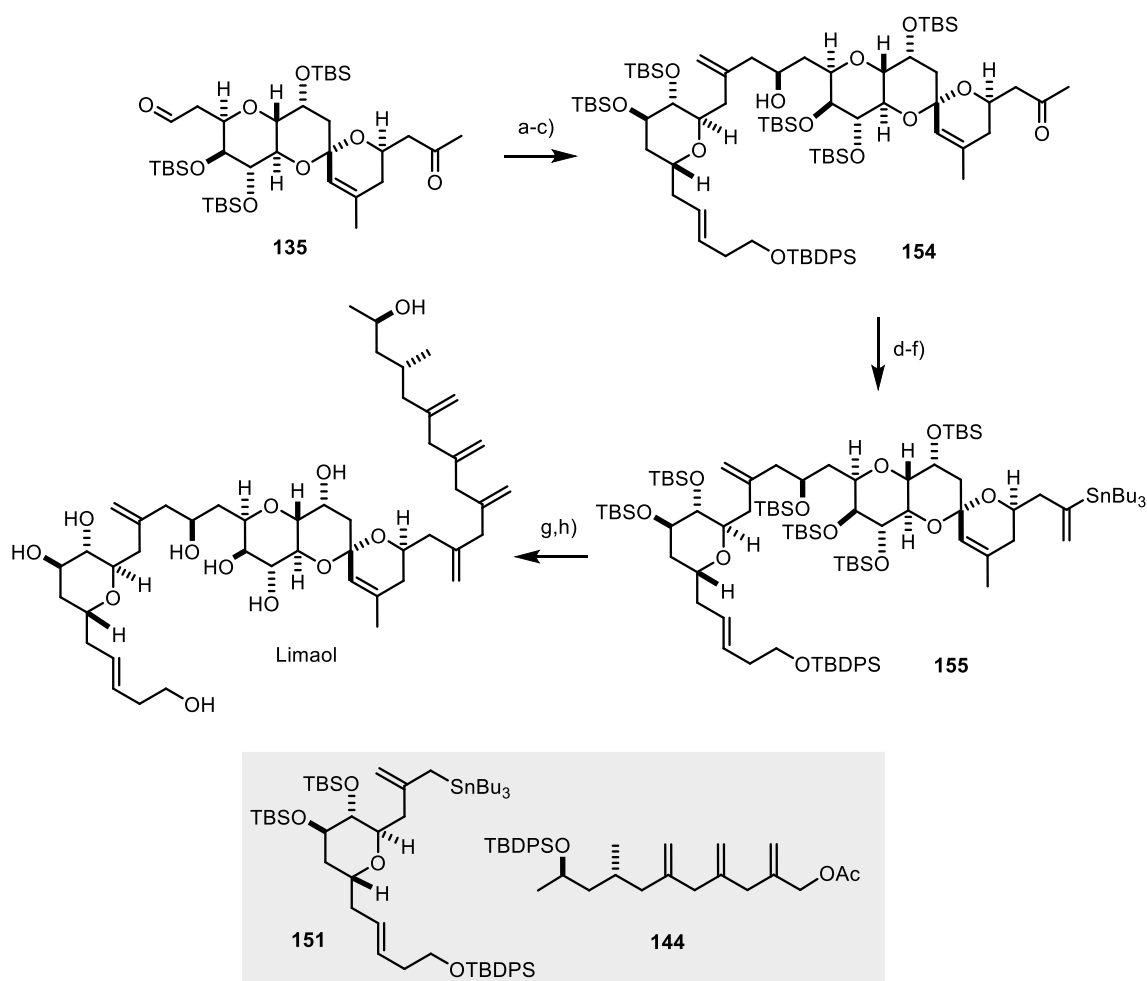
Schutzgruppenmodifikation lieferte Alkohol **150** in verlässlichen Ausbeuten. Unter Einsatz von  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  konnte die C5-C6-Bindung gespalten und durch ein Acetat ersetzt werden.<sup>[88]</sup> Eine

abschließende Sequenz aus C-Glykosylierung mit Allylsilan **152** und Halogen-Zinn-Austausch lieferten das Südfragment **151**.<sup>[82g]</sup>

### 2.1.2.3 Fragmentkupplungen und Finale

Das Südfragment **151** wurde in einer stereoselektiven Allylierung an den Aldehyd des Zentralfragments **135** angefügt (Schema 38). Obgleich sich unter Einsatz von lewis-saurem  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  selektiv nur ein Diastereomer bildete, blieb die erwartete Cram-Chelat-Kontrolle aus. Das gebildete Produkt wurde in 88% Ausbeute isoliert und mittels Mitsunobu-Inversion in das gewünschte

Schema 38. Fragmentkupplungen und Finale der Totalsynthese von Prorocentin.<sup>a</sup>

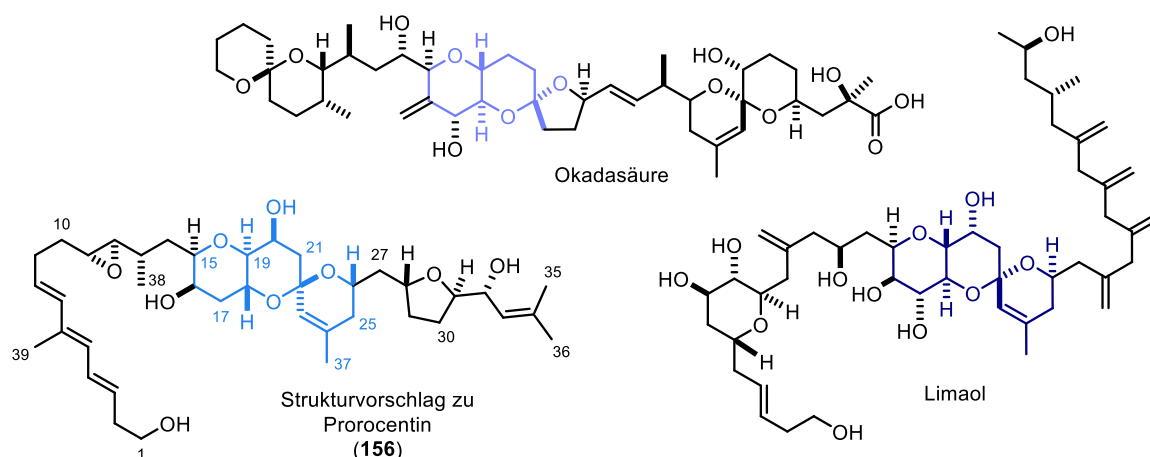


<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) **151**,  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 88%; (b)  $\text{PPh}_3$ , 4-Nitrobenzoesäure, DEAD, Toluol,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 67%; (c)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{THF}$ , 91%; (d)  $\text{TBSOTf}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 84%; (e)  $\text{Ph}_3\text{CK}$ ,  $\text{PhNTf}_2$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; (f)  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuCNLi}_2$ ,  $\text{THF}$ ,  $-55^\circ\text{C}$ , 63% (Isomerenverhältnis  $\approx 3:1$ ); (g) **144**,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)$  (20 mol %),  $\text{CuTC}$ ,  $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{O}]$ ,  $\text{DMF}/\text{THF}$ , 60%; (h)  $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$ ,  $\text{THF}/\text{Pyridin}$ , 32%.

Produkt **154** mit korrigierten stereochemischen Eigenschaften überführt. Das kinetische Enolat des Ketons im nordöstlichen Molekülteil wurde zu Alkenylstannan **155** umgesetzt, welches mittels Stille-Kupplung problemlos an das Nordfragment **144** gekuppelt werden konnte.<sup>[89]</sup> Die globale Entschützung sämtlicher Silylether erfolgte mit HF•Pyridin. Volle elf Tage wurden benötigt, um 32% des synthetischen Materials zu erhalten. Die genauen Ursachen für die erschwerte Freisetzung der Polyolfunktionen werden in Kapitel 2.3.2.1 näher diskutiert.

### 2.1.3 Prorocentin

Mehr als ein Jahrzehnt vor der Entdeckung von Limaol wurde mit Prorocentin bereits ein weiteres, strukturell höchst interessantes, sekundäres Stoffwechselprodukt aus *Prorocentrum lima* isoliert. Dabei handelt es sich ebenfalls um ein marines Polyketid, dessen 39 Kohlenstoffatome umfassendes Polyethergerüst ein zu Limaol und Okadasäure verwandtes, spirocyclisches Strukturelement trägt (Abbildung 8). Vier Alkoholfunktionen, dreizehn stereogene Zentren, je ein *trans*-konfiguriertes, konjugiertes Trien (C3-C8), Epoxid (C11-C12) und Tetrahydrofuran (C28-C31) sowie fünf terminale Methylgruppen (C35-39) komplettieren die Charakteristika dieses Moleküls. Aus den 8192 möglichen Stereoisomeren wurde Prorocentin nach intensiven ein- und zweidimensionalen NMR-Analysen die dargestellte Struktur (**156**) zugewiesen. Obgleich sowohl die relative Konfiguration des substituierten THF-Fragments (C28-C36) als auch die des restlichen Molekülteils bestimmt wurden, konnte keine Aussage über deren Verknüpfung getroffen werden. Da prinzipiell also zwei diastereomere Strukturen denkbar sind, ist kein Rückschluss auf die tatsächliche Relativkonfiguration möglich. Die abgebildete Struktur (**156**) weist außerdem ein zur Okadasäure enantiomeres Grundgerüst auf, wobei genauere Gründe nicht genannt sind.<sup>[81,90]</sup>



**Abbildung 8. Strukturvorschlag zu Prorocentin und Verwandtschaft zu Limaol und Okadasäure.**

Die geringe Menge an Prorocentin (3 mg), welche aus insgesamt 450L Fermentationsbrühe von *Prorocentrum lima* gewonnen werden konnte, wurde für weitergehende biologische Untersuchungen



verwendet. Dabei konnten moderate Inhibitionsaktivitäten gegen die kolorektale Karzinom-Zelllinie DLD-1 (16.7 µg/mL) als auch gegen Hautkrebsmelanomzellen vom Typ RP-MI7951 (83.6 µg/mL) nachgewiesen werden. Die minimale Hemmkonzentration für *Staphylococcus aureus* lag bei 100 µg/mL.

### 2.1.3.1 Vorangegangene synthetische Studien

Obwohl die einzigartige Beschaffenheit von Prorocentin totalsynthetische Studien zweifelsfrei legitimieren würde, sind für den Zeitraum seit der Entdeckung vor über 17 Jahren bis heute nur wenige Berichte bekannt. In der Fachliteratur ist lediglich eine einzige Arbeit beschrieben, die sich mit der Fragmentsynthese des östlichen C22-C37-Molekülteils befasst (Kapitel 2.1.3.1.1) und einen Ausblick auf noch andauernde totalsynthetische Bemühungen gibt.<sup>[91]</sup> Merkwürdigerweise veröffentlichte die selbe Arbeitsgruppe bereits im Jahr zuvor einen kurzen Beitrag in einem Konferenztagungsband, welcher sowohl die vollständige Totalsynthese als auch einen Fehler im Strukturvorschlag des Isolationsteams beschreibt (Kapitel 2.1.3.1.2).<sup>[92]</sup> Den zusammenfassenden Ausführungen wurden jedoch weder experimentelle Daten noch detaillierte Ausführungen zur Strukturrevision angefügt. Die vollständige Arbeit wurde nie in einem Fachjournal mit *peer-review*-Prozess veröffentlicht.

#### 2.1.3.1.1 Fragmentsynthese zur Bestimmung der relativen Stereokonfiguration von Prorocentin

Vor dem Hintergrund der Ausführung in Bezug auf die relative Stereochemie von Prorocentin (Kapitel 2.1.3) entwickelten Suzuki *et al.* 2011 eine Syntheseroute zur Herstellung beider C26-Epimere (**157/158**) des östlichen C22-C37-Molekülteils. Vermutlich sollten die isomeren Bausteine als Modell zum Abgleich mit den spektralen Daten des Naturstoffs und damit zur Aufklärung der konstitutionellen Beschaffenheit des authentischen Naturstoffs dienen. Eine aussagekräftige Schlussfolgerung ist den angefügten NMR-Daten allerdings nicht zu entnehmen.<sup>[91]</sup>

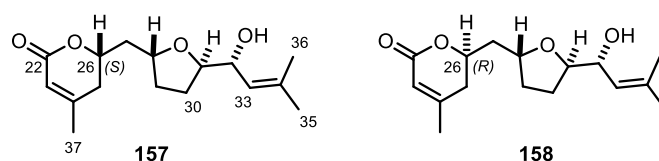


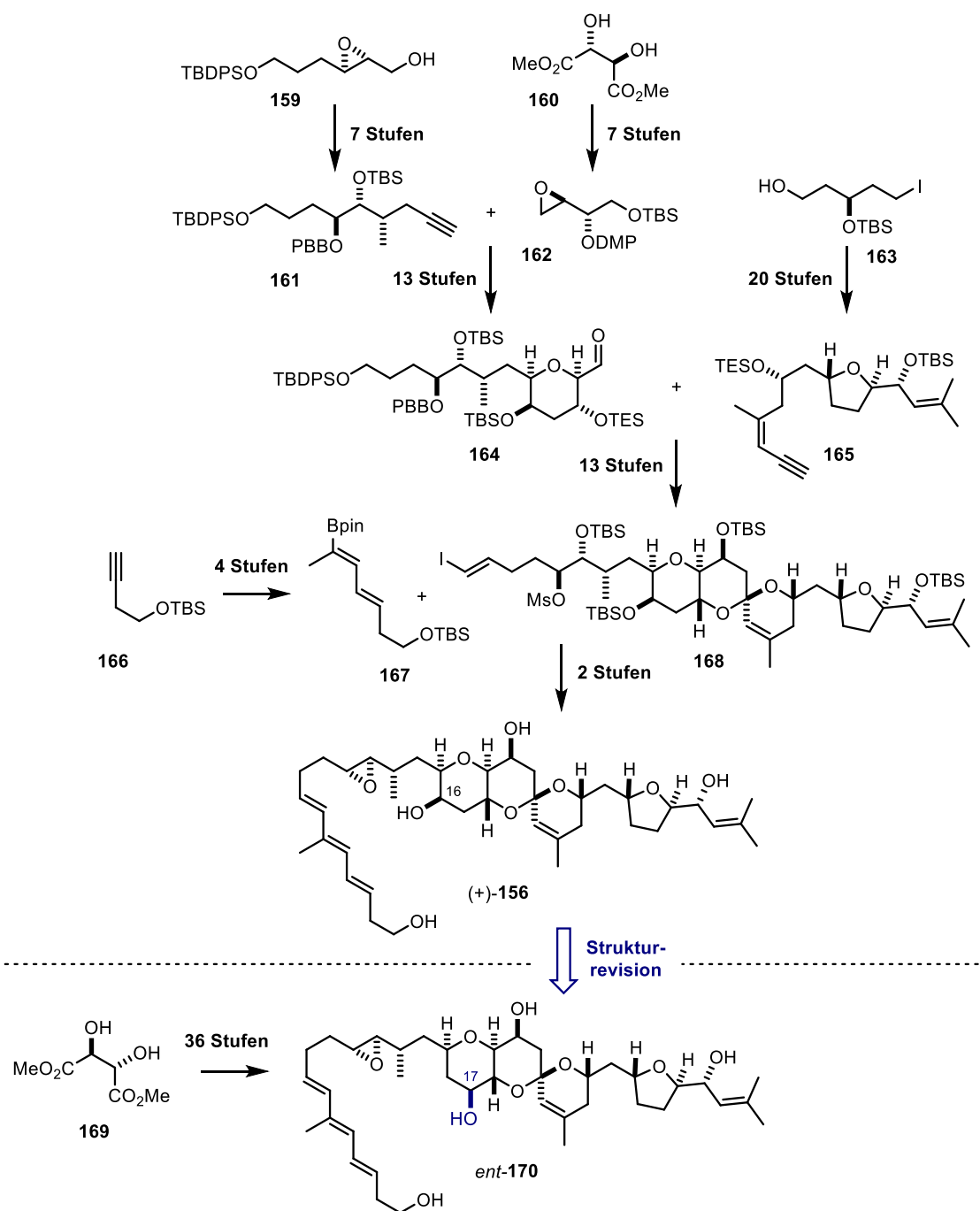
Abbildung 9. C26-Epimere des C22-C37-Molekülteils von Prorocentin.

#### 2.1.3.1.2 Totalsynthese und Strukturrevision

In Schema 39 ist eine Zusammenfassung der von Suzuki *et al.* beschriebenen Totalsynthese abgebildet. Ausgehend von Epoxid **159** und L-(+)-Weinsäure **160** konnten die Autoren das Fragment **164** herstellen. Der Epoxidring des Naturstoffs wurde dabei als orthogonal geschütztes *vicinales* Diol maskiert.

Die Fusion mit Enin **165** lieferte einen Zugang zu Alkenyliodid **168**, welches in einer Suzuki-Kupplung

**Schema 39. Von Suzuki et al. berichtete Prorocentin-Totalsynthese.**



an Dienylboronsäureester **167** angefügt werden konnte. Die Installation des Epoxids und die globale Entschützung aller Silylether bildeten den Abschluss der 35 Stufen (längste lineare Sequenz) umfassenden Totalsynthese.<sup>[92]</sup> Die Autoren berichteten jedoch, dass die spektralen Daten ihres

## Totalsynthese von Prorocentin

Endprodukts nicht mit den publizierten Werten des authentischen Naturstoffs übereinstimmen würden. Ohne weitere Ausführungen findet sich in der entsprechenden Publikation ein Vermerk, dass in Rücksprache mit dem Isolationsteam eine Korrektur der Molekülkonstitution stattgefunden habe. Folglich befinde sich der C16-Alkohol von **156** im eigentlichen Naturstoff in der benachbarten C17-Position. Die Synthese der korrigierten Struktur *ent-170* erfolgte abermals in 35 Stufen (längste lineare Sequenz) und lieferte den Beweis für die Fehlzuordnung der ursprünglichen Molekülarchitektur. Bei der von den Autoren hergestellten Verbindung handelte es sich allerdings um das dextrorotatorische Enantiomer von Prorocentin.<sup>[90, 92]</sup>

## 2.2 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Totalsynthese des polyketidischen Naturstoffs Prorocentin. Um die im einleitenden Kapitel besprochenen Unsicherheiten in Bezug auf die Strukturzuordnung und die Stereochemie zweifelsfrei klären zu können, sollte ein konvergenter Zugang entwickelt werden.

## 2.3 Ergebnisse

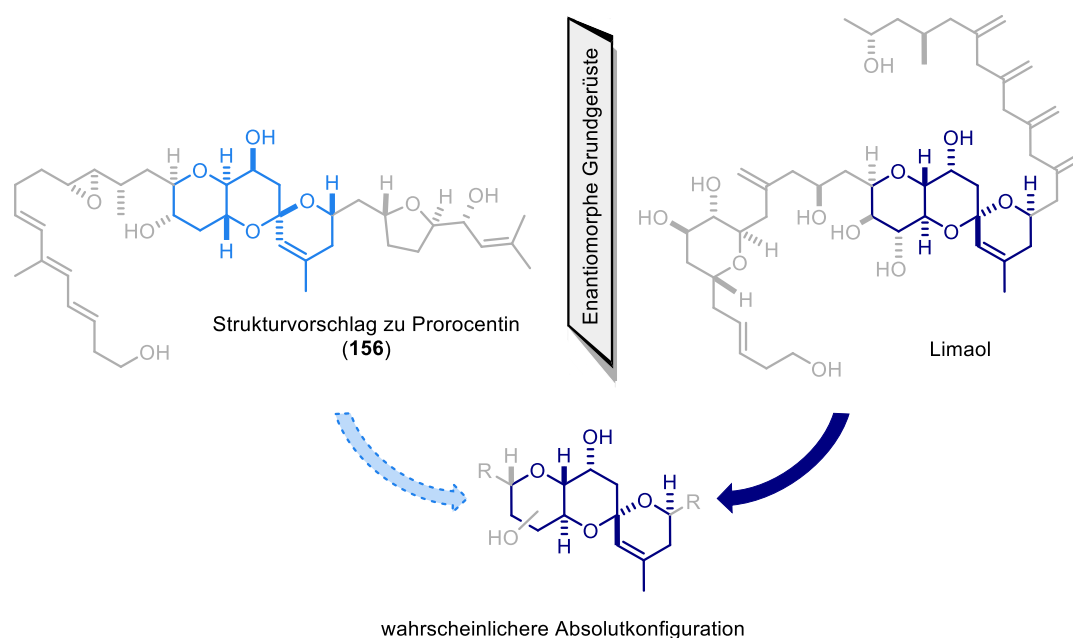
### 2.3.1 Strukturanalyse

Die Festlegung der absoluten Stereochemie der Zielverbindung erfolgte durch Maxime Jarret. Die Reevaluation der NMR-Spektren wurde von Conny Wirtz und Mira Holzheimer bewerkstelligt. Die computerchemischen Studien führte Lorenz Löffler durch.

Vor dem Hintergrund der synthetischen Arbeiten zu Prorocentin von Suzuki *et al.* (Kapitel 2.1.3.1.2) erfolgte eine kritische Reevaluation des ursprünglich beschriebenen Strukturvorschlags.<sup>[90, 92]</sup> Die Analyse der Absolutkonfiguration (Kapitel 2.3.1.1) bildete den Startpunkt, bevor die publizierten NMR-Spektren des Isolationsteams erneut geprüft und einem Konstitutionsisomer zugeordnet werden konnten (Kapitel 2.3.1.2). Anhand computerchemischer Studien wurde außerdem die wahrscheinlichste Relativkonfiguration dieser revidierten Struktur ermittelt (Kapitel 2.3.1.3).

#### 2.3.1.1 Absolute Stereochemie

Wie in Kapitel 2.1.3 erwähnt, konnte die Absolutkonfiguration von Prorocentin durch das Isolationsteam im Jahr 2005 nicht bestimmt werden.<sup>[90]</sup> Interessanterweise zeigten die Autoren jene Konfiguration, die das enantiomere Grundgerüst von Limaol darstellt. Die stereochemischen Eigenschaften von Limaol wurden mit der Totalsynthese von Hess *et al.* allerdings erst 2021 zweifelsfrei bestimmt.<sup>[82g]</sup>



**Abbildung 10. Strukturelle Verwandtschaft von polyketidischen Naturstoffen aus *Prorocentrum lima* als Indiz für die absolute Stereochemie von Prorocentin?**

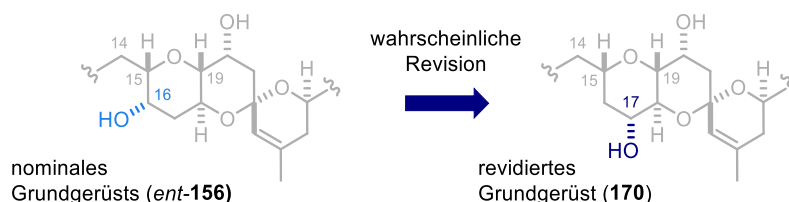
Da es sich bei beiden Polyketiden um sekundäre Stoffwechselprodukte von *Prorocentrum lima* handelt, liegt es nahe, dass zumindest Teile der Biosynthesen dieser komplexen Naturstoffe durch ähnliche Enzyme bewerkstelligt werden (Kapitel 2.1.1). Aufgrund dieser engen biologischen Verwandtschaft wurde die Hypothese entwickelt, dass authentisches Prorocentin höchstwahrscheinlich das Grundgerüst der in Referenz [90] abgebildeten Struktur **156** trägt (Abbildung 10).

### 2.3.1.2 Überprüfung der vorgeschlagenen Molekülstruktur

Vor dem Hintergrund der Berichte von Suzuki *et al.* zur Synthese und strukturellen Revision von Prorocentin erfolgte mangels experimenteller Daten und fehlender Ausführungen seitens der Autoren<sup>[92]</sup> eine erneute, kritische Reevaluation der publizierten NMR-Spektren des isolierten Naturstoffs.<sup>[90]</sup> Dabei konnten einige Unstimmigkeiten identifiziert werden:

- i) Im COSY-NMR-Spektrum (Abbildung 12) fehlt die Korrelation zwischen H15 ( $\delta = 3.55$  ppm) und H16<sub>aq</sub> ( $\delta = 3.80$  ppm). Anstedtdessen findet sich ein Crosspeak bei 3.55/1.41 ppm, was auf die Kopplung von H15 mit dem Proton einer benachbarten CH<sub>2</sub>- anstelle einer CHOH-Gruppe schließen lässt.
- ii) Im NOESY-NMR-Spektrum (Abbildung 13) findet sich ein sehr ausgeprägtes Signal, welches der Kopplung von H16<sub>aq</sub> und H19<sub>ax</sub> zugeordnet wurde. Wenngleich die Intensität eines solchen Signals nicht zuletzt aufgrund der bescheidenen Auflösung der angefügten Spektren kaum zweifelsfrei abgeschätzt werden kann, sind Entfernung und räumliche Anordnung der zugewiesenen Protonen wenig indikativ für eine solch starke Kopplung.
- iii) Die Konstitution der vorgeschlagenen Struktur sollte außerdem eine räumliche Kopplung zwischen H16<sub>aq</sub> (möglicherweise auch zwischen H16<sub>ax</sub>) und der CH<sub>2</sub>-Gruppe an C14 bedingen. Wie in Abbildung 13 visualisiert, ist ein solcher Kontakt im zugehörigen NOESY-Spektrum jedoch nicht zu identifizieren. Anstedtdessen finden sich Hinweise auf den Kontakt von C14-H<sub>2</sub> mit einer Methylengruppe ( $\delta = 1.41$  ppm und  $\delta = 2.00$  ppm).

Aus den oben ausgeführten Beobachtungen lässt sich folgern, dass die ursprüngliche Molekülstruktur sehr wahrscheinlich fehlerhaft bestimmt wurde. Das regioisomere Grundgerüst **170** mit C17OH-Gruppe erscheint aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten plausibler (Abbildung 11).



**Abbildung 11. Wahrscheinliches, revidiertes Zentralfragment von Prorocentin.**

# Totalsynthese von Prorocentin

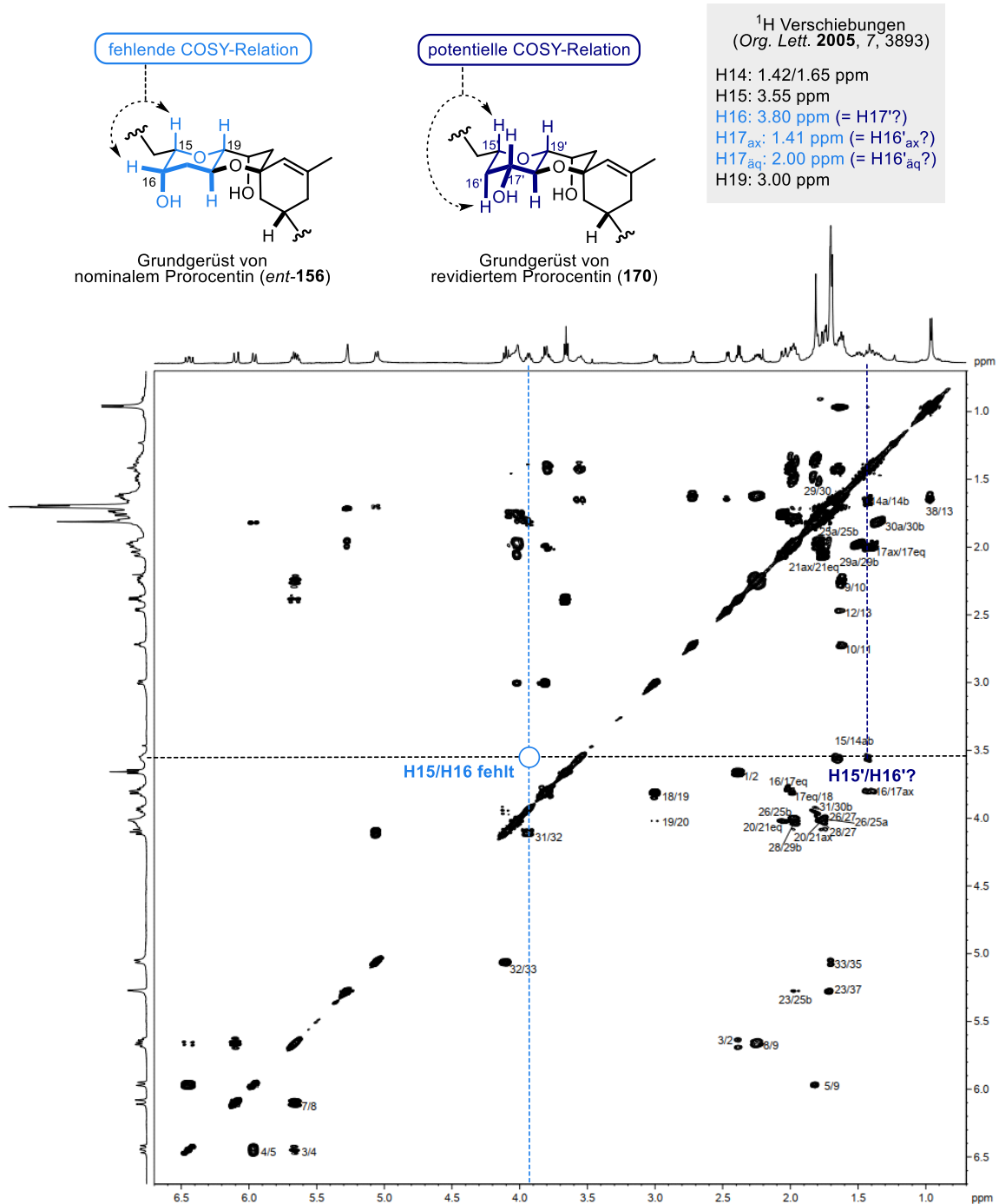
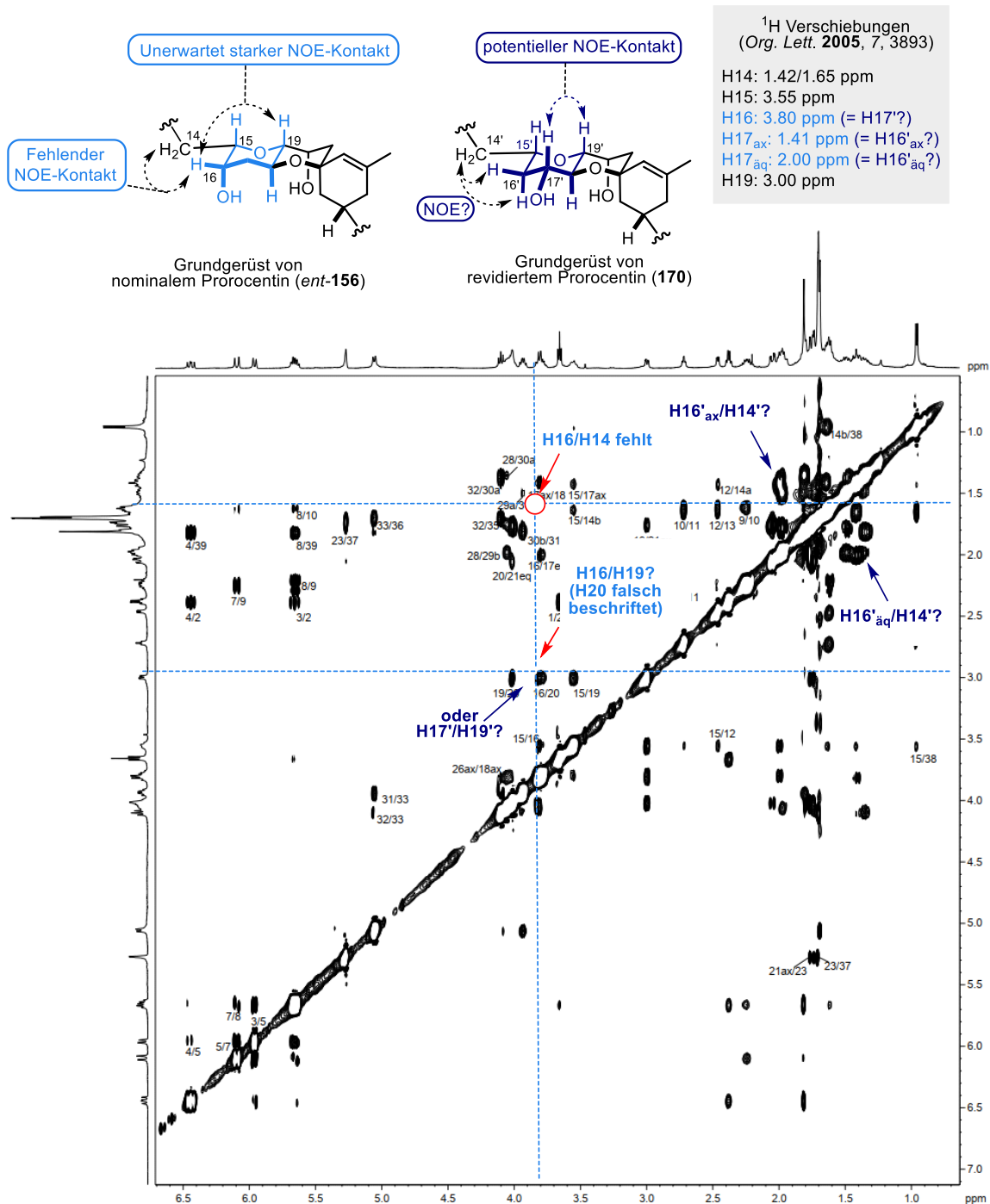


Abbildung 12. Reevaluation des publizierten COSY-NMR-Spektrums von natürlichem Prorocentin.<sup>[90]</sup> Die Strukturen von *ent*-156 und 170 sind unter dem Spektrum abgebildet.

# Totalsynthese von Prorocentin

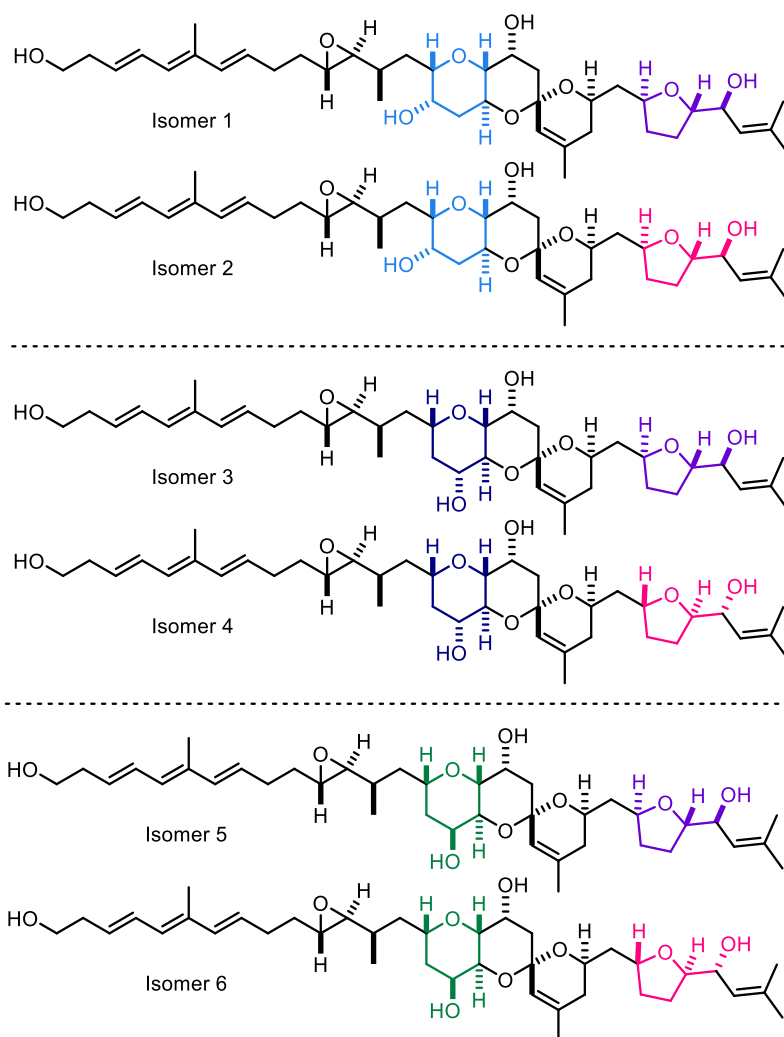




## 2.3.1.3 Relative Stereochemie

Wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben, war es dem Isolationsteam anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich, die stereochemische Beziehung zwischen dem östlichen THF-Fragment (C28-C36) und dem restlichen Molekülteil zu bestimmen.<sup>[90]</sup> Unter Zuhilfenahme computerchemischer Spektroskopie (DP4+-Wahrscheinlichkeitsberechnungen) wurde die Übereinstimmung der publizierten NMR-Daten mit insgesamt sechs verschiedenen Isomeren überprüft (Tabelle 7). Aus den ermittel-

**Tabelle 7. Aus den NMR-Daten von Prorocentin erhaltene Ergebnisse der DP4+ Wahrscheinlichkeitsberechnung für die sechs abgebildeten Isomere.**

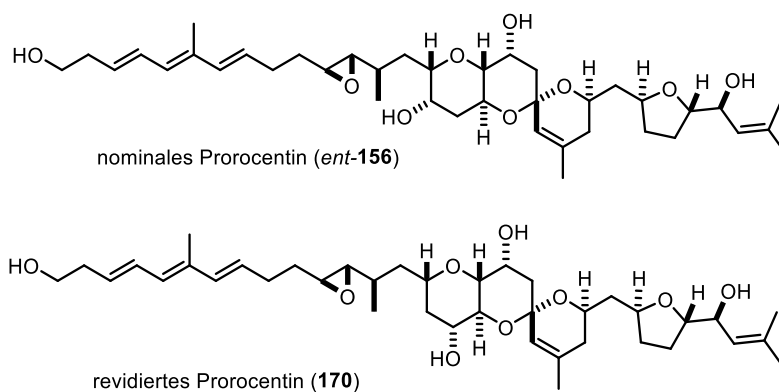


Isomer	1	2	3	4	5	6
DP4+ ( <sup>1</sup> H NMR)	0.00%	1.11%	97.44%	0.00%	0.00%	1.44%
DP4+ ( <sup>13</sup> C NMR)	0.00%	0.00%	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%

ten Daten konnte Prorocentin der Isomerstruktur 3 zugeordnet werden. Da die Strukturen des spektroskopischen Abgleichs jedoch falsch konfigurierte Epoxidmotive aufweisen, wurden sämtliche Ergebnisse nur in Bezug auf die stereochemische Relation der beiden Molekülfragmente (*vide supra*) interpretiert.

### 2.3.1.4 Fazit

Die Kombination aus erneuter Interpretation der publizierten NMR-Daten des Naturstoffs, der Annahme einer biosynthetischen Verwandtschaft zu Limaol, sowie computerchemischen Studien zur wahrscheinlichsten Relativkonfiguration veranlasste uns, authentischem Prorocentin die in Abbildung 14 dargestellte, revidierte Struktur **170** als wahrscheinlich zuzuordnen. Interessanterweise führte unsere Analyse zu genau dem Ergebnis, das *Suzuki et al.* in ihrem Symposiumsbeitrag bereits vor über zwölf Jahren skizzierten. Die Gründe weshalb ihre totalsynthetischen Bemühungen nie in einem Fachjournal veröffentlicht wurden, bleiben ungeklärt.



**Abbildung 14. Wahrscheinliche Struktur zu Prorocentin.**

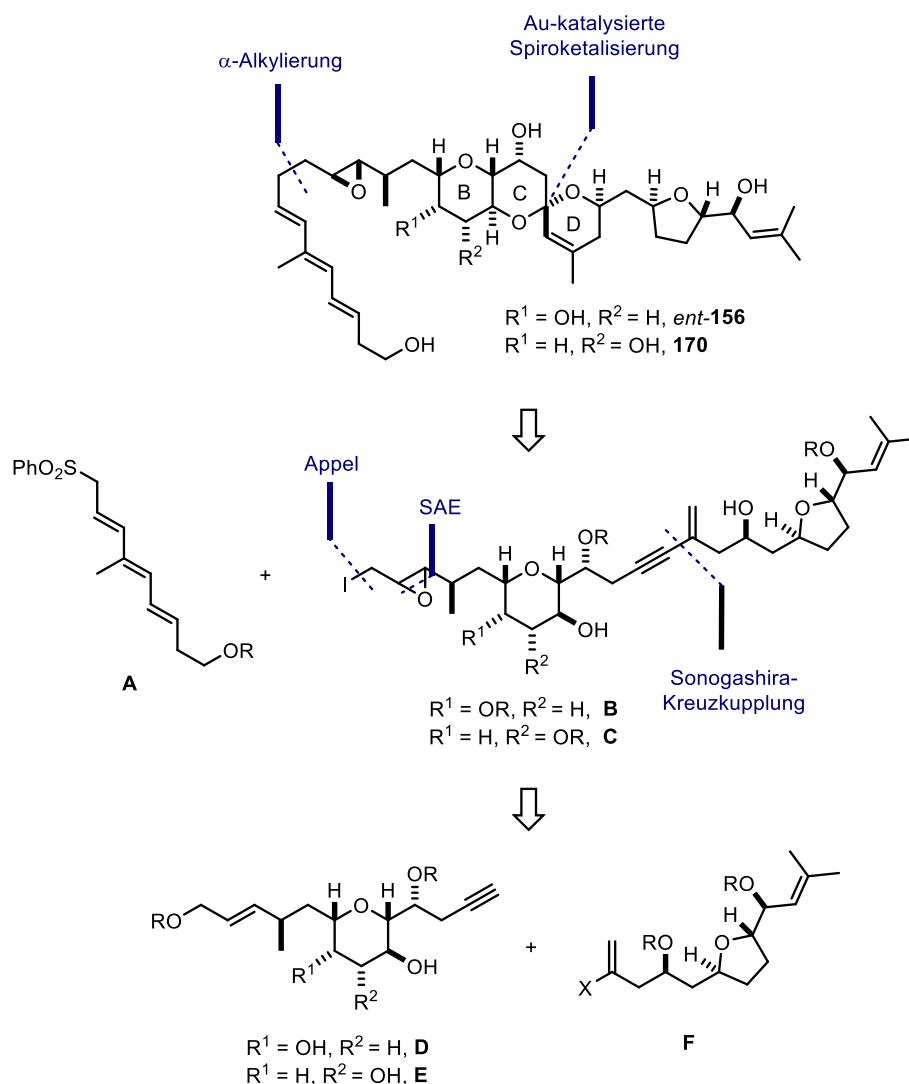
Zur Verifikation unserer Hypothese wurden sowohl die Synthese von nominalem Prorocentin (*ent-156*) als auch die der revidierten Struktur **170** durchgeführt. Die retrosynthetische Analyse sowie detaillierte Beschreibungen sämtlicher (Fragment-)Synthesen sind in den folgenden Kapiteln dargestellt.

### 2.3.2 Retrosynthetische Analyse

Die in diesem Kapitel gezeigten Ergebnisse wurden in Kooperation mit Maxime Jarret und Mira Holzheimer erzielt.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse unserer reevaluierenden Strukturanalyse (Kapitel 2.3.1) wurde eine Synthesestrategie benötigt, die einen effizienten und möglichst konvergenten Zugang zu beiden Zielstrukturen bieten würde. Die retrosynthetische Analyse findet sich in Schema 40.

**Schema 40. Retrosynthetische Analyse von nominalem und revidiertem Procoentrin.**



Da in einer ersten Betrachtung sowohl dem konjugierten Trien im westlichen Molekülteil als auch dem *trans*-konfigurierten Epoxid eine gewisse Labilität attestiert wurde, sollte die Verknüpfung beider

Bausteine in einem späten Stadium der Synthese erfolgen. Vergleichbare Systeme wurden in der Vergangenheit bereits mehrfach mittels Sulfonalkylierung aufgebaut, weshalb ein analoger Ansatz ausgehend von Sulfonfragment **A** vielversprechend erschien.<sup>[93]</sup> Der Aufbau der zentralen BCD-Tricyclen in *ent*-**156** und **170** sollte mittels  $\pi$ -Säurekatalyse erfolgen. Üblicherweise werden Platin- oder Goldkatalysatoren zum Aufbau entsprechender Ringsysteme eingesetzt.<sup>[94]</sup> Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft der beiden zentralen Polyethergerüste von Limaol und Prorocentin, sei als Präzedenzfall von ganz besonderer Bedeutung hier nochmals die Au-katalysierte Spirocyclisierung in der Totalsynthese von Limaol erwähnt (Kapitel 2.1.2).<sup>[82g]</sup> Dies führt retrosynthetisch zu den Alkinbausteinen **B** beziehungsweise **C**. Um etwaige Stabilitätsprobleme zu minimieren, sollte die stereoselektive Epoxidierung der Allylalkohole erst unmittelbar vor der Fusion mit dem Westfragment **A** erfolgen. Die Enineinheit der jeweiligen Substrate sollte zuvor mittels Sonogashira-Kreuzkupplung aus den zentralen Alkinbausteinen **D** beziehungsweise **E** und einem östlichen THF-Fragment **F** erfolgen.

### 2.3.2.1 Schutzgruppenchemie

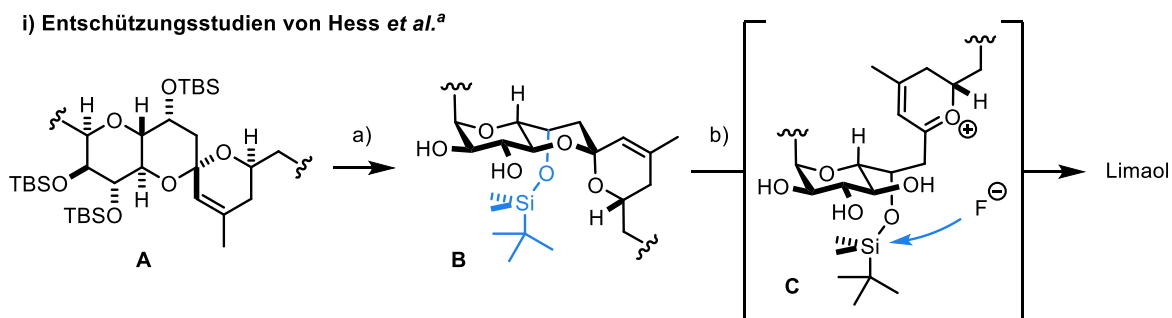
Wie im vorangegangenen Kapitel bereits erwähnt, waren die Erkenntnisse aus den Arbeiten von Hess *et al.* für erste Strategieentwürfe zur Synthese von Prorocentin äußerst aufschlussreich.<sup>[95]</sup> Hinsichtlich der verwendeten Schutzgruppenchemie konnten jedoch weitere wichtige Informationen erhalten werden; obwohl die Bedeutung von TBS-Ethern als Schutzgruppen für Alkohole in Bezug auf Stabilität und Orthogonalität sicherlich kaum überschätzt werden kann,<sup>[96]</sup> gestaltete sich die finale Desilylierung im Falle von Limaol problematisch, da der axiale TBS-Ether des Zentrafragments bei Behandlung mit TBAF intakt blieb (Schema 41, i).<sup>[82g]</sup> Während der Einsatz alternativer Reagenzien entweder zur Zersetzung des Materials oder zum Erliegen der Reaktion führte, konnte unter Verwendung von HF-Pyridinkomplex in einer Mischung aus THF und Pyridin wenigstens ein kleiner Teil des gewünschten Materials sichergestellt werden. Als Ursache wurde der enorme räumliche Anspruch der Schutzgruppe in direkter Nähe zum benachbarten Spirozyklus angenommen, wodurch eintretende Fluoridionen abgeschirmt werden könnten. Ein nucleophiler Angriff ist möglicherweise nur dann möglich, wenn sich der Spirocyclen unter leicht sauren Bedingungen reversibel öffnet, sodass dem eintretenden Nucleophil ausreichend Platz zur Verfügung steht. Nach erfolgter Desilylierung könnte sich der Spirocyclen dann wieder schließen. Diese Hypothese liefert auch eine plausible Erklärung für die geringe Geschwindigkeitskonstante der Entschützungsreaktion, welche nach 48 h lediglich 28% des gewünschten Materials lieferte.<sup>[95]</sup>

Obleich die beiden polycyclischen Grundgerüste von Limaol und Prorocentin nicht komplett identisch sind, lässt sich eine ähnliche räumliche Situation für die revidierte Prorocentinstruktur **170** erahnen (Schema 41, ii). Im Falle von nominalem Prorocentin (*ent*-**156**) könnten sich die beiden axial orientierten TBS-Ether zusätzlich blockieren und die Reaktion weiter verlangsamen.<sup>4</sup> Wegen

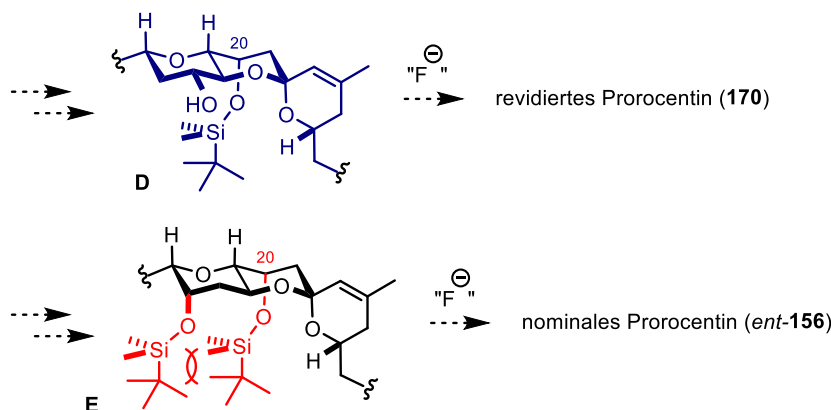
<sup>4</sup> Bei Versuchen zur Entschützung eines entsprechenden, TBS-geschützten Modellsystems blieben tatsächlich beide axiale TBS-Ether intakt.

verschiedener labiler Funktionen (Epoxid, Trien) schien die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die geplante Synthese von Prorocentin aussichtslos. Dementsprechend wurde eine alternative Schutzgruppe für die axiale Hydroxyfunktion am C20-Kohlenstoffatom beider Strukturen vorgesehen.

**Schema 41. Schutzgruppenanalyse für Limaol (i), revidiertes und nominales Prorocentin (ii).**



ii) Überlegungen zu einer analogen Schutzgruppenstrategie im Prorocentin-Fall



<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) TBAF, THF, 0°C, 96%; (b) HF·Pyridin, Pyridin/THF, RT, 2 d, 28%.

Weiterführende Details mit detaillierteren Hintergründen zur Auswahl einer entsprechenden Schutzgruppe finden sich in den folgenden Kapiteln 2.3.3 und 2.3.7.

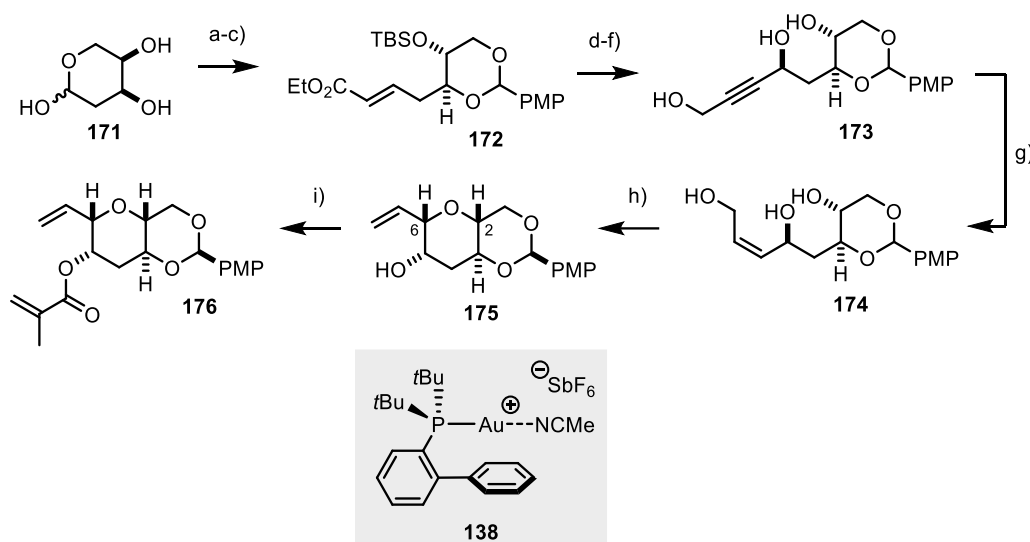
### 2.3.3 Synthese des Zentralfragments

Planung und Durchführung erfolgten teilweise in Kooperation mit Maxime Jarret und Kenzo Yahata.

Den Ausführungen in Bezug auf die antizipierte absolute Stereochemie von Prorocentin (Kapitel 2.3.1.1) folgend, wurde 2-Deoxy-D-Ribose (**171**) als Startpunkt für die Synthese des Zentralfragments gewählt (Schema 42). In einer literaturbekannten Sequenz aus ringöffnender Wittig-Reaktion, Acetalisierung und TBS-Schutzung konnte der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **172** in 49% Ausbeute über drei Stufen hergestellt werden.<sup>[97]</sup> Die Doppelbindung wurde mittels Ozonolyse oxidativ

gespalten und der resultierende Aldehyd in einer Carreira-Alkinylierung mit TBS-geschütztem Propargylalkohol umgesetzt.<sup>[98]</sup> Die Behandlung des Rohprodukts mit TBAF in THF lieferte schließlich Triol **173**, welches unter Lindlar-Bedingungen stereoselektiv zum *Z*-Alken **174** reagierte. Anfängliche Überreduktionsprobleme konnten mittels kontrollierter Reaktionsbedingungen in EtOAc bei 0 °C vermieden werden, wodurch die Isolation des gewünschten Produkts in nahezu quantitativer Ausbeute möglich war. Letzteres bildete den Ausgangspunkt für die Gold-katalysierte allylische Substitution<sup>[94f]</sup> unter Verwendung des Echavarren-Katalysators **138**.<sup>[99]</sup> Das Hydropyranmotiv des B-Rings konnte dadurch in exzellenten Ausbeuten aufgebaut werden. Kristallographische Untersuchungen von **175** lieferten den eindeutigen Beweis für die 2,6-*cis*-Konfiguration des Reaktionsprodukts (für Details, siehe Experimenteller Teil).

**Schema 42. Erste Stufen zur Synthese des Zentralfragments.<sup>a</sup>**

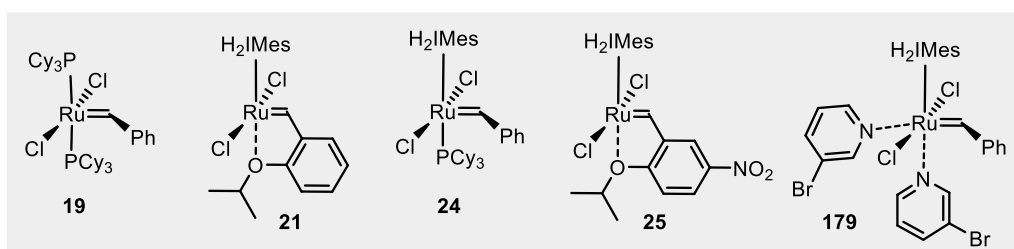
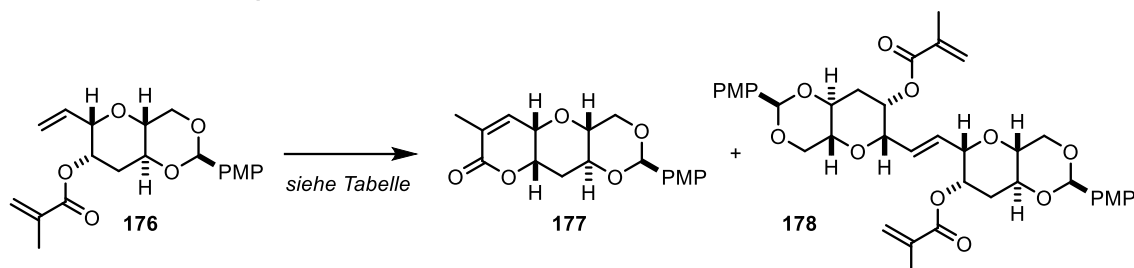


<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ , THF, Rückfluss; (b)  $p\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OMe})_2$ , CSA (20 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) TBSCl, Imidazol, DMF, 49% (über drei Stufen); (d)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , dann  $\text{PPh}_3$ , 92%; (e)  $\text{TBSOCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , (-)-*N*-Methylephedrin,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Toluol; (f) TBAF, THF, dr > 20:1, 65% (über zwei Stufen); (g)  $\text{H}_2$ , Lindlar Katalysator, Chinolin, EtOAc,  $0^\circ\text{C}$ , 91%; (h) **138** (5 mol %), 2,6-di-*tert*-Butylpyridin (15 mol %), THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MS 4 Å, dr > 20:1, 86%; (i) Methacryloylchlorid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP (15 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 86%. Die Nummerierung von **175** erfolgte willkürlich.

Eine anschließende Sequenz aus Veresterung und Ringschlussmetathese lieferte Tricyclus **177** in insgesamt 60% Ausbeute über beide Stufen. Die genauen Reaktionsbedingungen sind das Resultat einer Optimierungsstudie (Tabelle 8), welche folgende Rückschlüsse erlaubt: die konkurrierende Dimerisierung zu Olefin **178** wird auf ein Mindestmaß beschränkt sofern die Reaktionen in siedendem Toluol mit Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation durchgeführt werden. Das polymerisationsanfällige Startmaterial sollte unmittelbar vor der Reaktion hergestellt werden, um gute Ausbeuten zu gewährleisten. Für Ansätze im Multigrammmaßstab eignet sich der Hoveyda-Grubbs-Katalysator **21**,

da dieser nach erfolgter Reaktion chromatographisch abgetrennt werden kann. Unter Berücksichtigung dieser Punkte konnte das gewünschte Produkt **177** in 70% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 10).

**Tabelle 8. Optimierung zur Grubbs-Metathese von Dien **176**.**



#	Katalysator	Bedingungen <sup>a</sup>	(177:178)	Ausbeute <sup>b</sup>	Umsatz
1	<b>19</b>	DCE, 45 °C, 16 h	-	0%	0%
2	<b>24</b>	dto.	77:23	22%	94%
3	<b>21</b>	dto.	74:26	17%	80%
4	dto.	Toluol, 110 °C, 90 min	94:6	30%	100%
5 <sup>c</sup>	dto.	dto.	93:7	59%	dto.
6 <sup>c</sup>	<b>25</b>	dto.	91:9	58%	dto.
7 <sup>c</sup>	<b>24</b>	dto.	97:3	60%	dto.
8 <sup>c</sup>	<b>179</b>	dto.	-	20%	-
9 <sup>c</sup>	<b>24</b>	dto. <sup>d</sup>	96:4	53% ( <i>isoliert</i> )	100%
10 <sup>c</sup>	<b>21</b>	dto. <sup>d</sup>	95:5	70% ( <i>isoliert</i> )	dto.

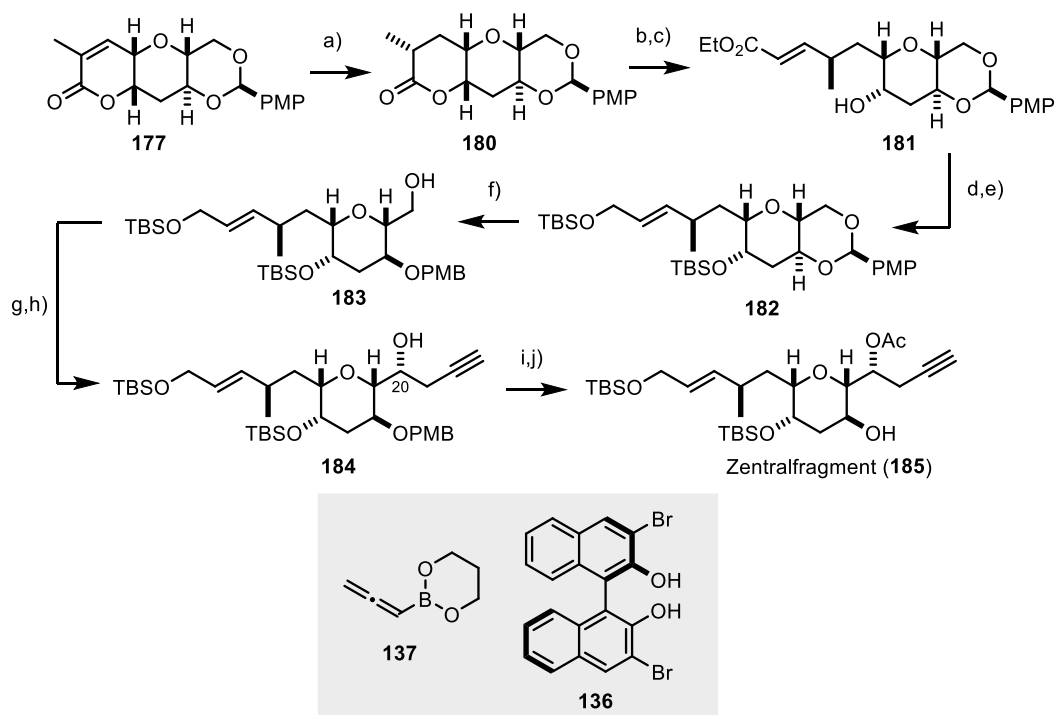
<sup>a</sup>Falls nicht anderweitig gekennzeichnet, wurden die Reaktionen in einer Ansatzgröße von 0.05 mmol durchgeführt; <sup>b</sup>NMR-Ausbeute mit Trimethoxybenzol als internem Standard; <sup>c</sup>Das Startmaterial (**176**) wurde unmittelbar vor der Reaktion hergestellt und nach Aufreinigung direkt eingesetzt; <sup>d</sup>Reaktionsmaßstab: 0.5 mmol.

Die so aufgebaute Doppelbindung wurde daraufhin unter Einsatz von Pd/C selektiv zu Lacton **180** hydriert, dessen relative Stereochemie mittels NOESY-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnten (Schema 44). Unter Verwendung von Dibal-H in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelang die Reduktion zum Lactol, welches direkt einer ringöffnenden Wittig-Reaktion zum C<sub>2</sub>-verlängerten Enon **181** unterzogen wurde.<sup>[100]</sup> Erneutes Einwirken von Dibal-H, in diesem Fall jedoch in THF, lieferte Allylalkohol **182**, dessen Hydroxyfunktionen als TBS-Ether geschützt wurden. Die selektive Öffnung des PMP-Acetals verlangte abermals den Einsatz von Dibal-H. Durch verlängerte Reaktionszeiten in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -78 °C konnte der primäre Alkohol **183** in nahezu quantitativem Umfang sichergestellt und dann in einer

Swern-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd überführt werden. Die von Schaus *et al.* entwickelte, organokatalytisch-asymmetrische Propargylierung von Ketonen erfolgte in der von Hess *et al.* modifizierten Variante für Aldehyde und lieferte das gewünschte Produkt in 68% über zwei Stufen.<sup>[82g, 85]</sup> Die absolute Stereochemie des so gebildeten homopropargylischen Alkohols **184** wurde mittels Mosher-Esteranalyse bestimmt.<sup>[101]</sup> Vor dem Hintergrund der Diskussion in Kapitel 2.3.2.1 wurde aufgrund der Orthogonalität zu Silylschutzgruppen und der breiten Auswahl an Entschützungsverfahren eine Acetat-Schutzgruppe für den C20-Alkohol gewählt.<sup>[96a]</sup> Den Abschluss dieser Sequenz bildete die oxidative Entfernung des PMB-Ethers durch DDQ in wässrigem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Ausgehend von 2-Deoxy-D-Ribose (**171**) konnte das Zentralfragment **185** in 20 Stufen (längste lineare Sequenz) hergestellt werden. Sämtliche Reaktionen konnten problemlos in großem Maßstab durchgeführt werden, wodurch jederzeit ausreichende Mengen an Material verfügbar waren.

#### Schema 43. Abschließende Stufen zur Synthese des Zentralfragments.<sup>a</sup>

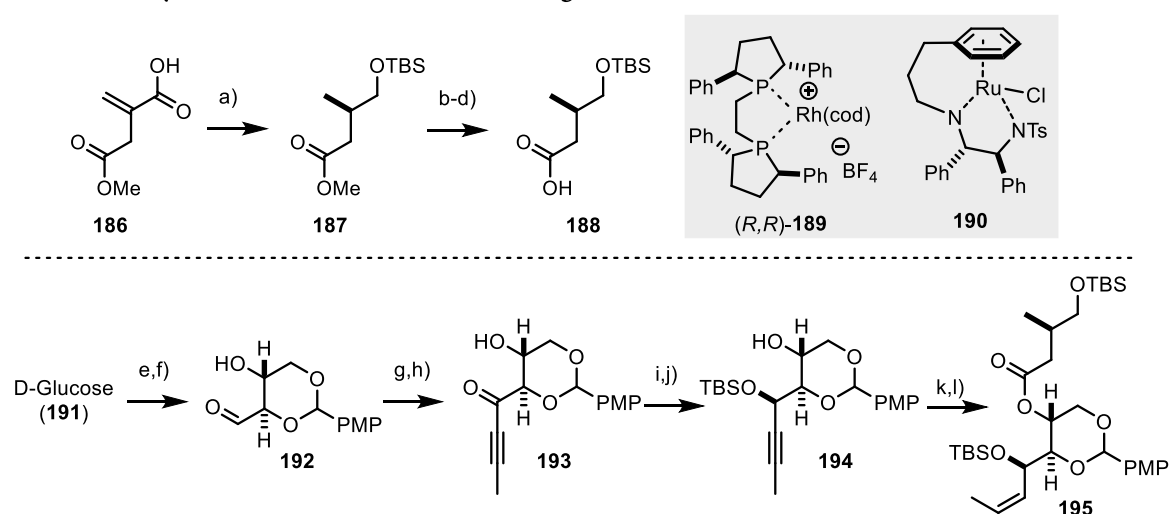


<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) Pd/C, H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, dr > 20:1, 95%; (b) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 96%; (c) Ph<sub>3</sub>P=CHCOOEt, THF/Toluol, 80 °C, 58-74%; (d) Dibal-H, THF, -78 °C, *quant.*; (e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 90%; (f) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 93%; (g) Oxalylchlorid, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (h) **137**, **136** (30 mol %). Toluol, 68% (über zwei Stufen); (i) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, DMAP (10 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *quant.*; (j) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pH 7 Phosphatpuffer, 66%.



## 2.3.4 Synthese des revidierten Zentralfragments

Um die in Kapitel 2.3.1 angeführten Argumente in Bezug auf eine fehlerhafte Strukturbestimmung des Isolationsteams zu überprüfen, wurde ein zweites, revidiertes Zentralfragment hergestellt. Aufgrund des isomeren Substitutionsmuster am zentralen B-Ring war dafür eine komplett neue Synthesestrategie notwendig (Schema 44). In einer literaturbekannten Sequenz aus oxidativer Spaltung und Acetalisierung konnte D-Glucose (**191**) zunächst in Aldehyd **192** überführt werden.<sup>[102]</sup> Da sämtliche Versuche zur direkten, stereoselektiven Alkinylierung fehlschlügen,<sup>[98]</sup> wurde ein alternativer Zugang gewählt: die Addition von Propinylmagnesiumbromid in Aldehyd **192** gefolgt von selektiver propargylierender Oxidation durch MnO<sub>2</sub> lieferte Alkinon **193**. Die anschließende Noyori-Reduktion mit Wills-Katalysator **190**<sup>[103]</sup> gefolgt von selektiver Silylierung des reaktiveren, propargylierenden Alkohols führte zur Isolation von Alkin **194** in insgesamt guter Ausbeute. Im Anschluss erfolgte die Fusion mit dem Säurefragment **188**, welches durch rhodiumkatalysierte Hydrierung,<sup>[104]</sup> selektive, Boran-vermittelte Carbonsäurereduktion, TBS-Schutzung und Esterhydrolyse in vier Stufen aus Itakonsäuremonomethylester **186** hergestellt werden kann. Die folgende stereoselektive Semireduktion der Dreifachbindung lieferte Baustein **195** in exzellenter Ausbeute.

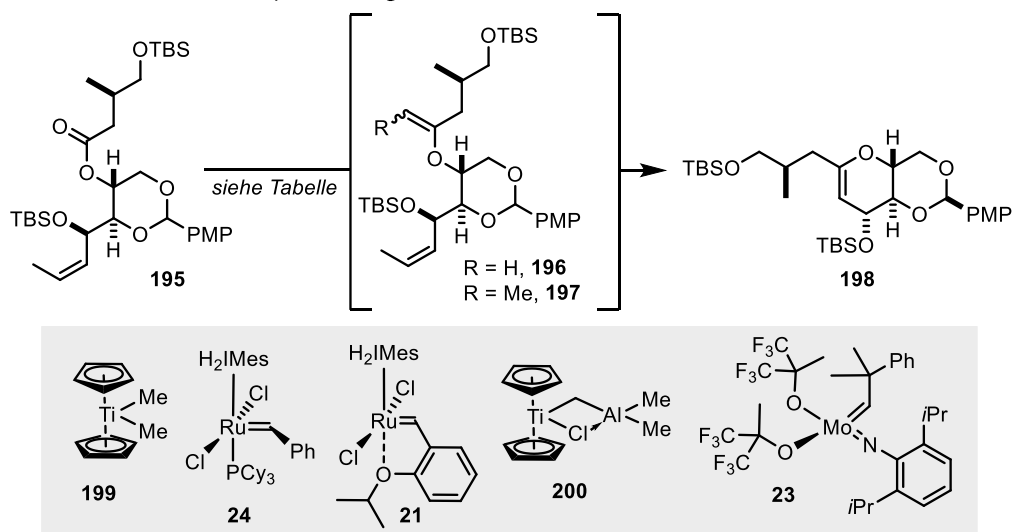
Schema 44. Synthese des revidierten Zentralfragments.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) **189** (0.03 mol %), H<sub>2</sub> (15 bar), MeOH, 98% ee, *quant.*; (b) BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub>, THF, -30 °C; (c) TBSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92% (über beide Stufen); (d) LiOH, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O, 0 °C → RT, *quant.*; (e) *p*MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH(OMe)<sub>2</sub>, *p*TsOH•H<sub>2</sub>O, DMF; (f) NaIO<sub>4</sub>, NaOAc, HOAc, aq MeOH, 56% (über zwei Stufen); (g) Propinylmagnesiumbromid, THF, dr = 2:1, 81%; (h) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 61%; (i) **190** (5 mol %), HCOOH/Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dr > 20:1, 91%; (j) TBSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 87%; (k) **188**, EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 97%; (l) H<sub>2</sub> (1 atm), Lindlar-Katalysator, Chinolin (30 mol %), EtOAc, 0 °C, 98%.

Verbindung **195** diente als Ausgangspunkt für die anschließende Carbonyl-Olefinmetathese – dem Schlüsselschritt dieser Fragmentsynthese. Eine Literaturrecherche zu analogen Transformationen

lieferte eine Auswahl unterschiedlicher Reaktionsbedingungen: Rainier *et al.* berichteten in ihrer Synthese von Gambierol, dass der Einsatz des Takai-Utimoto-Reagenzes,<sup>[105]</sup> einem *in-situ* gebildeten Titanethylen, die direkte Ringschlussmetathese von acyclischen Enoaten ermöglicht.<sup>[106]</sup> Die Reaktion mit Olefinester **195** stoppte jedoch auf der Stufe des offenkettigen Enoethers **197** (Tabelle 9, Eintrag 1), welcher entgegen einiger Literaturbeispiele weder mit Grubbs- (**23**) noch mit Schrockcarbenkomplex **24** in einem separaten Metatheseschritt in die gewünschte Verbindung **198** umgewandelt werden konnte (Einträge 2-3).<sup>[106-107]</sup> Nicolaou *et al.* gelangen Carbonyl-Olefinmetathesen mit vergleichbaren Vorläufern unter Verwendung des Petasis-Reagenzes (**199**).<sup>[108]</sup> In der entsprechenden Reaktion mit Enoat **195** konnte allerdings keine Ringschlussmetathese des intermediär gebildeten,

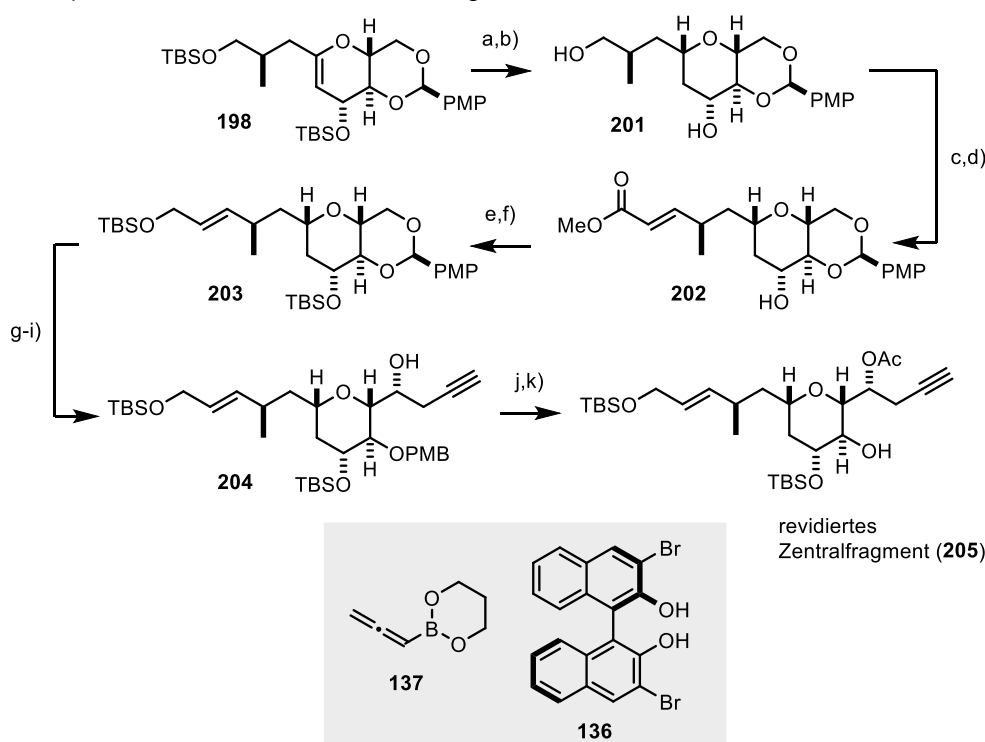
**Tabelle 9. Versuche zur Methylenierung/RCM von Alkenester 195.**



#	Bedingungen	Kommentare
1	<b>195</b> , TiCl <sub>4</sub> (33 Äquiv.), PbCl <sub>2</sub> (3.9 Äquiv.), Zn (71 Äquiv.), 1,1-Dibromethan (32 Äquiv.), TMEDA/THF, 50 °C, 1 h	<b>197</b> , 81% Ausbeute
2	<b>197</b> , <b>23</b> (5 mol%), Toluol, RT → 90 °C, 1 d	Zersetzung
3	<b>197</b> , <b>24</b> (100 mol%) <sup>a</sup> , Toluol, RT → 95 °C, 1 d	Spuren von <b>198</b>
4	<b>195</b> , <b>199</b> (50 Äquiv.) <sup>b</sup> , THF, über Nacht	<b>196</b> , 50% Ausbeute
5	<b>196</b> , <b>24</b> (50 mol%) <sup>a</sup> , DCE, 80 °C, 6 h	Spuren von <b>198</b>
6	<b>196</b> , <b>21</b> (20 mol%), DCE, 80 °C, 7 h	kein Reaktionsumsatz
7	<b>196</b> , <b>200</b> (10 Äquiv.), THF/Toluol, RT, 1 d	Spuren von <b>198</b>
8	<b>195</b> , <b>200</b> (50 Äquiv.) <sup>c</sup> , THF, RT → 40 °C, 3 d	<b>198</b> , 14% Ausbeute
9	<b>195</b> , <b>200</b> (32 Äquiv.) <sup>d</sup> , THF, RT → 40 °C, 2 d	<b>198</b> , 43-49% Ausbeute <sup>e</sup>
10	dto. + Pyridin (50 Äquiv.) <sup>d</sup>	nur <b>196</b> , kein <b>198</b>

<sup>a</sup>Zugabe in vier Portionen innerhalb von 6 Stunden; <sup>b</sup>Zugabe in zwei Portionen innerhalb von 4 Stunden; <sup>c</sup>Zugabe in drei Portionen innerhalb von 2 Tagen; <sup>d</sup>Zugabe in zwei Portionen innerhalb eines Tages; <sup>e</sup>maximale Ansatzgröße: 11.5 mmol.

offenkettigen Enolethers **196** beobachtet werden (Eintrag 4). Wie bereits zuvor scheiterten auch hier sämtliche Versuche einer nachgeschalteten Grubbs-Metathese mit Katalysator **21** oder **24** (Einträge 5-6).<sup>[107]</sup> Erstaunlicherweise konnten jedoch geringe Mengen des Ringschlussprodukts **198** erhalten werden, wenn der acyclische Vorläufer mit einem Überschuss an Tebbe-Reagenz (**200**) versetzt wurde (Eintrag 7). Obwohl die oben genannte Arbeit von Nicolaou *et al.* mit dem Zusatz versehen ist, dass der Gebrauch des Tebbe- (**200**) anstelle des verwandten Petasis-Reagenzes (**199**) für (Lewis-) säurelabile Substrate ungeeignet sei,<sup>[108a]</sup> gelang in unserem Fall sogar die direkte, einstufige Überführung von Verbindung **195** in das entsprechende Dihydropyran **198** (Eintrag 8). Zwar benötigte die Transformation einen großen Überschuss an Reagenz und war von der Bildung nicht charakterisierbarer Nebenprodukte begleitet, konnte jedoch im Multigrammaßstab durchgeführt werden, um ausreichende Mengen des gewünschten Materials in insgesamt akzeptablen Ausbeuten zu erhalten (Eintrag 9). Die Hinzugabe von Pyridin zur beschleunigten Carbenbildung gestaltete sich entgegen unserer Erwartungen als kontraproduktiv und führte zum Erliegen der Reaktion nach erfolgter Methylierung (Eintrag 10).

**Schema 45. Synthese des revidierten Zentralfragments.<sup>a</sup>**


<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) H<sub>2</sub> (1 bar), Pt/C (kat.), EtOH, 0 °C, dr > 20:1, 74–83%; (b) TBAF, THF, 81%; (c) Dess-Martin Periodinan, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (d) Ph<sub>3</sub>P=CHCOOMe, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 86% (über beide Stufen); (e) Dibal-H, THF, –78 °C, 83%; (f) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, 95%; (g) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, 87–93%; (h) Oxalylchlorid, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 → 0 °C; (i) **137**, **136** (30 mol %), Toluol, dr > 20:1, 44–59% (über zwei Stufen); (j) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90%; (k) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pH 7 Phosphatpuffer, 77%.

Ogleich die in Schema 45 abgebildeten Schritte zur Herstellung des revidierten Zentralfragments **205** Parallelen zur Synthese des regioisomeren, nominalen Zentralfragments **185** aufweisen (Kapitel 2.3.3), verdienen einige Punkte besondere Aufmerksamkeit. So gestaltete sich die Reduktion des cyclischen Enolethers **198** zum *cis*-konfigurierten Tetrahydropyranmotiv **201** als Herausforderung. Palladium-basierte, heterogene Katalysatorsysteme wie Pd/C oder Pd(OH)<sub>2</sub> waren entweder von Hydrid-induzierter Acetalspaltung oder mangelnder Reaktivität geprägt. Beispielen aus der Literatur folgend,<sup>[109]</sup> konnte das gewünschte Produkt in PtO<sub>2</sub>-katalysierten Reaktionen zwar anfänglich beobachtet werden, jedoch traten in der Folge Reproduzierbarkeitsprobleme auf. Über die genauen Ursachen lässt sich hier lediglich spekulieren: die für die Transformation notwendige Generierung von Platin-Schwarz scheint kein trivialer Prozess zu sein.<sup>[110]</sup> Erfreulicherweise erlaubte der Einsatz von Platin in der Oxidationsstufe Null mit Aktivkohle als Trägermaterial die Synthese des gewünschten Produkts in guter Ausbeute. Die Konstitution konnte hierbei mittels charakteristischer Kopplungskonstanten nachgewiesen werden (für Details, siehe experimenteller Teil). Nach der anschließenden Desilylierung zu Diol **201** wurde der primäre Alkohol mittels Dess-Martin-Oxidation selektiv in den entsprechenden Aldehyd überführt und direkt einer C<sub>2</sub>-kettenverlängernden Wittig-Reaktion zu Enolat **202** unterzogen. Die übrigen Schritte verliefen in Analogie zu Kapitel 2.3.3. Das revidierte Zentralfragment **205** konnte in 20 Stufen aus D-Glucose in guter Gesamtausbeute erhalten werden. Wenn auch synthetisch elegant, stellte die einstufige Methylinierungs-/Metathesesequenz eine präparative Herausforderung dar und ist sicherlich ein Ansatzpunkt für eine verbesserte, zweite Synthesegeneration, die im Moment als Teil eines noch andauernden Folgeprojekts untersucht wird.

### 2.3.5 Synthese des Ostfragments

*Planung und Durchführung erfolgten durch Mira Holzheimer.*

Aufgrund zahlreicher Literaturbeispiele zur Synthese analoger Motive<sup>[111]</sup> sollte der Aufbau des östlichen *trans*-konfigurierten Tetrahydrofurans mittels Kobalt-katalysierter, oxidativer Mukaiyama-Cyclisierung erfolgen.<sup>[112]</sup> Das dafür nötige Dienol **207** wurde aus Pentenol (**206**) in einer Iridium-katalysierten, enantioselektiven Krische-Allylierung unter Zuhilfenahme von BIPHEP-Ligand **216** hergestellt (Schema 46).<sup>[113]</sup> Der anschließende oxidative Ringschluss erfolgte unter Sauerstoffatmosphäre mittels Pagenkopf-Katalysator **217** und lieferte Tetrahydrofuran **208** in 72% Ausbeute und exzellenter Diastereoselektivität. Eine PIDA-vermittelte Oxidation zu Carbonsäure **209** und die anschließende Addition von Isoprenylmagnesiumbromid an das abgeleitete Weinrebamid boten einen effektiven Zugang zu Enon **210**. Da neben der gewünschten Verbindung auch geringe Mengen einer zweiten Spezies mit isomerisierter *exo*-Doppelbindung erhalten wurden, war eine nachgeschaltete Behandlung mit DBU erforderlich. Im Anschluss an eine stereoselektive Reduktion unter klassischen Luche-Bedingungen wurde der gebildete Alkohol als Naphthylmethylether geschützt, bevor das terminale Olefin im westlichen Molekülteil von **211** einer formalen Dihydroxylierung unterzogen

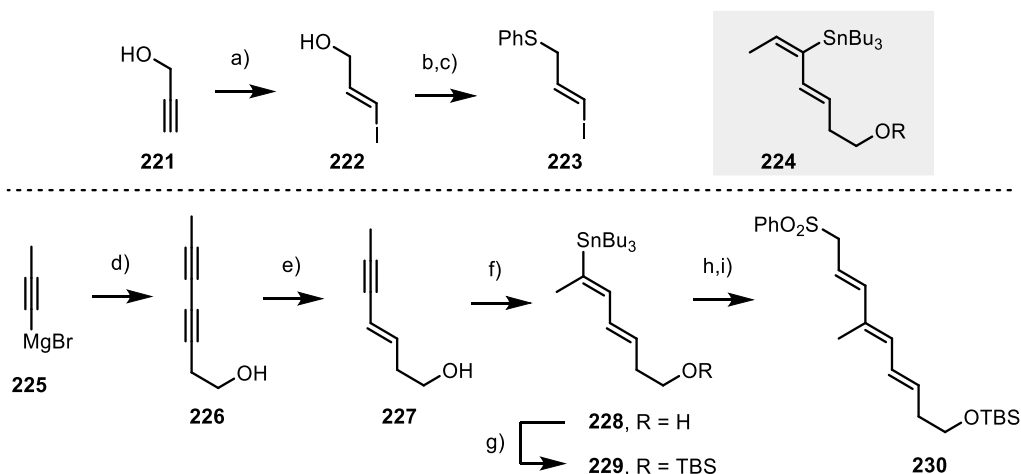


Da sämtliche Reaktionen dieser Sequenz entweder aufgrund intrinsischer Diastereoselektivität oder durch den Einsatz chiraler Liganden zur Ausbildung von stereogenen Zentren führten, könnte dieselbe Strategie auch zur Synthese des enantiomeren Ostfragments – lediglich unter Einsatz der spiegelbildlichen Liganden – verwendet werden.

### 2.3.6 Synthese des Westfragments

Zum Aufbau des westlichen Trienfragments (Schema 47) wurde Propinylmagnesiumbromid **225** zunächst mit elementarem Iod zum entsprechenden Iodid umgesetzt, das in einer anschließenden Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung mit 3-Butin-1-ol zu Diin **226** reagierte. Die chemo- und stereoselektive Reduktion mittels  $\text{LiAlH}_4$  lieferte Enin **227** in moderater Ausbeute, bevor eine Sequenz aus Stannylcuprierung und Protolyse die Synthese des gewünschten Alkenylstannans **228** ermöglichte. Neben der Zielverbindung wurden 15% des regioisomeren Additionsprodukts **224** erhalten, welches chromatographisch jedoch problemlos abgetrennt werden konnte. Der freie Alkohol wurde im Anschluss unter Standardbedingungen in den entsprechenden TBS-Ether **229** überführt. Eine Stille-Kupplung mit Alkenyliodid **223**, welches als literaturbekannte Verbindung in drei Stufen aus Propargylalkohol **221** hergestellt werden kann, lieferte das gewünschte Produkt als untrennbares Gemisch verschiedener Doppelbindungsisomere. Das Rohmaterial wurde daher direkt einer Wolframkatalysierten Oxidation unterzogen, wonach das Westfragment **230** in 49% Ausbeute über zwei Stufen als isomerenreines Produkt isoliert werden konnte.

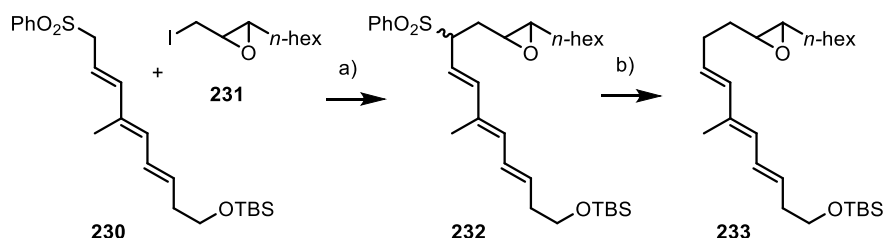
Schema 47. Synthese des Westfragments.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a)  $(\text{Cp})_2\text{ZrCl}_2$ , Dibal-H, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , dann  $\text{I}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 54%; (b)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 58%; (c) Thiophenol,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{TBACl}$ , Toluol/ $\text{H}_2\text{O}$ , 94%; (d) (1)  $\text{I}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (2) But-3-in-1-ol,  $\text{CuI}$  (15 mol %), Pyrrolidin,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 68%; (e)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 53%; (f)  $\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$ ,  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{CuCN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF,  $-78 \rightarrow -40^\circ\text{C}$ ; dann **227**,  $-10^\circ\text{C}$ , 78%; (g)  $\text{TBSCl}$ , Imidazol, DMAP (20 mol %), 95%; (h) **223**,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10 mol %),  $\text{CuTC}$ ,  $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ , DMF,  $E/Z \approx 10:1$ ; (i)  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  (25 mol %), aq.  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{Benzol}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 63% (über beide Stufen).

Obwohl die Kompatibilität von Sulfonalkylierungen mit Epoxid-substituierten Substraten in der Literatur beschrieben ist<sup>[93a, b]</sup>, wurde das Westfragment **230** zu Testzwecken mit einem geeignet funktionalisierten Modells substrat (**231**) umgesetzt (Schema 48). Sofern das Sulfon in einer Mischung aus THF und DMPU ausreichend lange *n*-BuLi ausgesetzt und erst nach Zugabe des Elektrophils auf  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt wurde, konnte das entsprechende Alkylierungsprodukt **232** in 57% Ausbeute als Mischung zweier Diastereomere isoliert werden. Da es sich bei der verbliebenen Differenz zum Ausgleich der Massenbilanz ausschließlich um nicht reagiertes Startmaterial handelte, schien dieser Ansatz auch für die Anwendung in der Totalsynthese des eigentlichen Naturstoffs geeignet zu sein. Darüber hinaus legten Berichte nahe, dass derartige Sulfonalkylierungen auch Acetat-geschützte Alkohole tolerieren.<sup>[93d]</sup>

**Schema 48. Modellreaktion zur Erprobung der „Endgame“-Strategie.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) *n*-BuLi, THF/DMPU,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dann **231**,  $-78 \rightarrow -45\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 57% (*quant. brsm*); (b) [(dppp)PdCl<sub>2</sub>] (10 mol%), LiBHET<sub>3</sub>, THF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 81%.

Die Ausbeute der anschließenden Palladium-katalysierten Desulfonylierung mit LiBHET<sub>3</sub> als Hydridquelle attestierte auch dieser Methode ausgezeichnete Chemoselektivität und damit eine potentielle Anwendbarkeit in unserer Synthese.<sup>[116]</sup> Sofern die Substrate aus Berichten analoger Reaktionen Acetatschutzgruppen aufwiesen, erfolgte üblicherweise eine vorgeschaltete Deacetylierung.<sup>[93d]</sup> Danishefsky *et al.* konnten jedoch zeigen, dass Acetate durch LiBHET<sub>3</sub> bereits bei niedrigen Temperaturen entschützt werden.<sup>[117]</sup> Vor diesem Hintergrund wurde auch die Möglichkeit einer kombinierten Deacetylierung-/Desulfonylierungssequenz als Eintopfreaktion in Betracht gezogen.

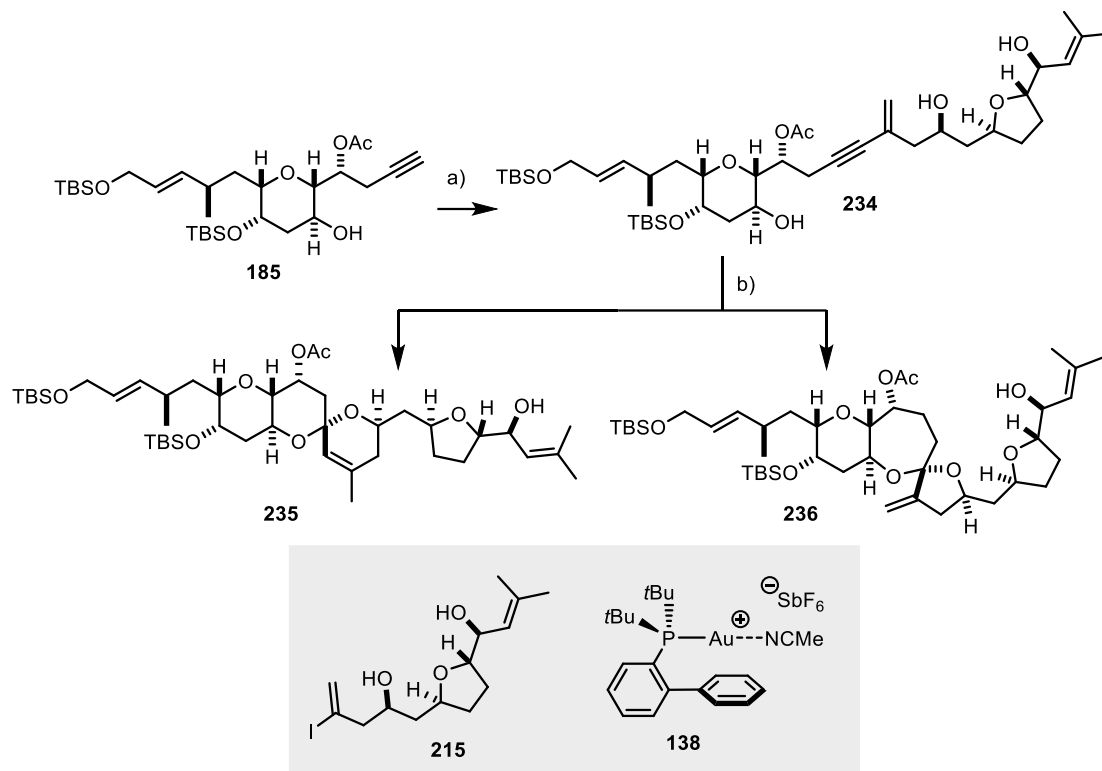
### 2.3.7 Synthese von nominalem Prorocentin

*Planung und Durchführung erfolgte in Kooperation mit Mira Holzheimer und Kenzo Yahata.*

Mit ausreichenden Mengen aller benötigten Bausteine zur Verfügung sollte deren Verknüpfung in einer möglichst kurzen Linearsequenz erfolgen. Wie in der retrosynthetischen Analyse aus Kapitel 2.3.2 vorgesehen, konnte Enin **234** problemlos mittels Sonogashira-Kreuzkupplung aus dem nominalen Zentral- (**185**) und dem Ostfragment (**215**) hergestellt werden (Schema 49). Die nachfolgende, Au-katalysierte Spiroketalisierung stellte einen bedeutenden Schlüsselschritt der gesamten

Synthesesequenz dar: Dazu wurde das konjugierte Enin **234** mit katalytischen Mengen des kationischen Goldkomplexes **138** in Gegenwart geringer Mengen an PPTS in die gewünschte Zielverbindung **235** überführt.<sup>[82g, 95]</sup> Das Rohprodukt der Reaktion wies allerdings auch geringe Mengen des isomeren Spiroketal **236** auf.

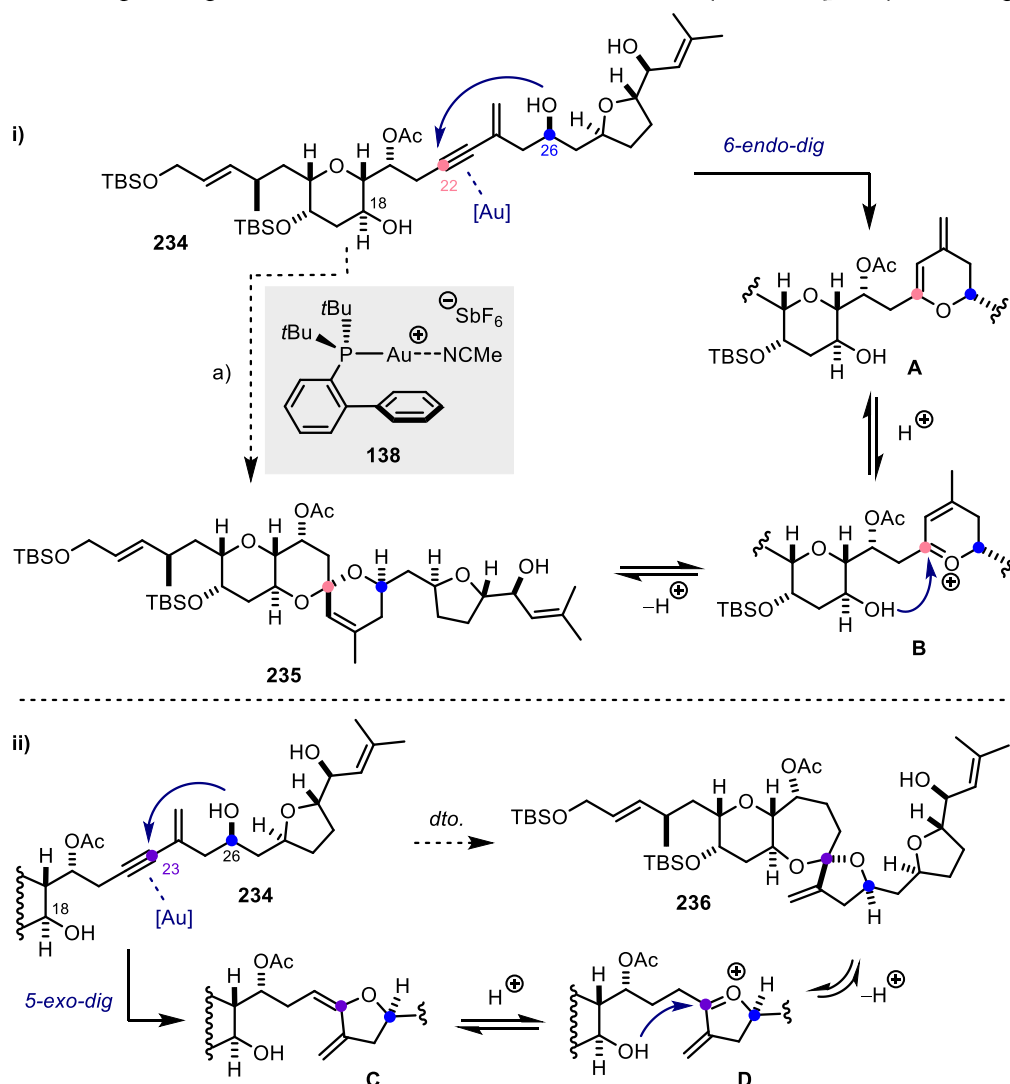
**Schema 49. Fragmentkupplung und Au-katalysierte Spiroketalisierung.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) **215**, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%), CuI (20 mol%), PPh<sub>3</sub> (20 mol%), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, THF, 99%; (b) **138** (10 mol%), PPTS (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **235**:**236** ≈ 10:1 (NMR), 84%.

Die Ursache für die Entstehung beider Verbindungen mit nahezu perfekter Stereoselektivität findet sich im zugrundeliegenden Mechanismus (Schema 50).<sup>[87, 118]</sup> Der kationische Goldkomplex **138** koordiniert und aktiviert als  $\pi$ -Säure zunächst das interne Alkin des Substrats **234**. Die aktivierte Dreifachbindung wird daraufhin von der freien C26-Hydroxygruppe intramolekular angegriffen. Die Regioselektivität dieses Schritts ist verantwortlich für das Verhältnis der beiden isolierten Endprodukte der Reaktion; sofern der Angriff an C22 des Alkins erfolgt, bildet sich in einer 6-*endo*-dig-Cyclisierung der vinyloge Enolether **A** (Schema 50, i). Die konkurrierende Reaktion am benachbarten sp<sup>2</sup>-hybridisierten C23-Kohlenstoff führt jedoch zur Bildung des isomeren fünfgliedrigen Enolethers **C** (Schema 50, ii). In Anwesenheit katalytischer Säuremengen bildet sich anschließend in beiden Fällen eine Oxoniumspezies (**B** beziehungsweise **D**), welche durch den Angriff des verbliebenen freien C18-Alkohols in das Spiroketal **235** beziehungsweise **236** überführt wird. Die Konfiguration wird im abschließenden, reversiblen Ringschluss festgelegt und ist das Resultat eines doppelten anomeren



Schema 50. Vorgeschlagene mechanistische Details zur Gold-katalysierten Spirozyklisierung.<sup>a</sup>

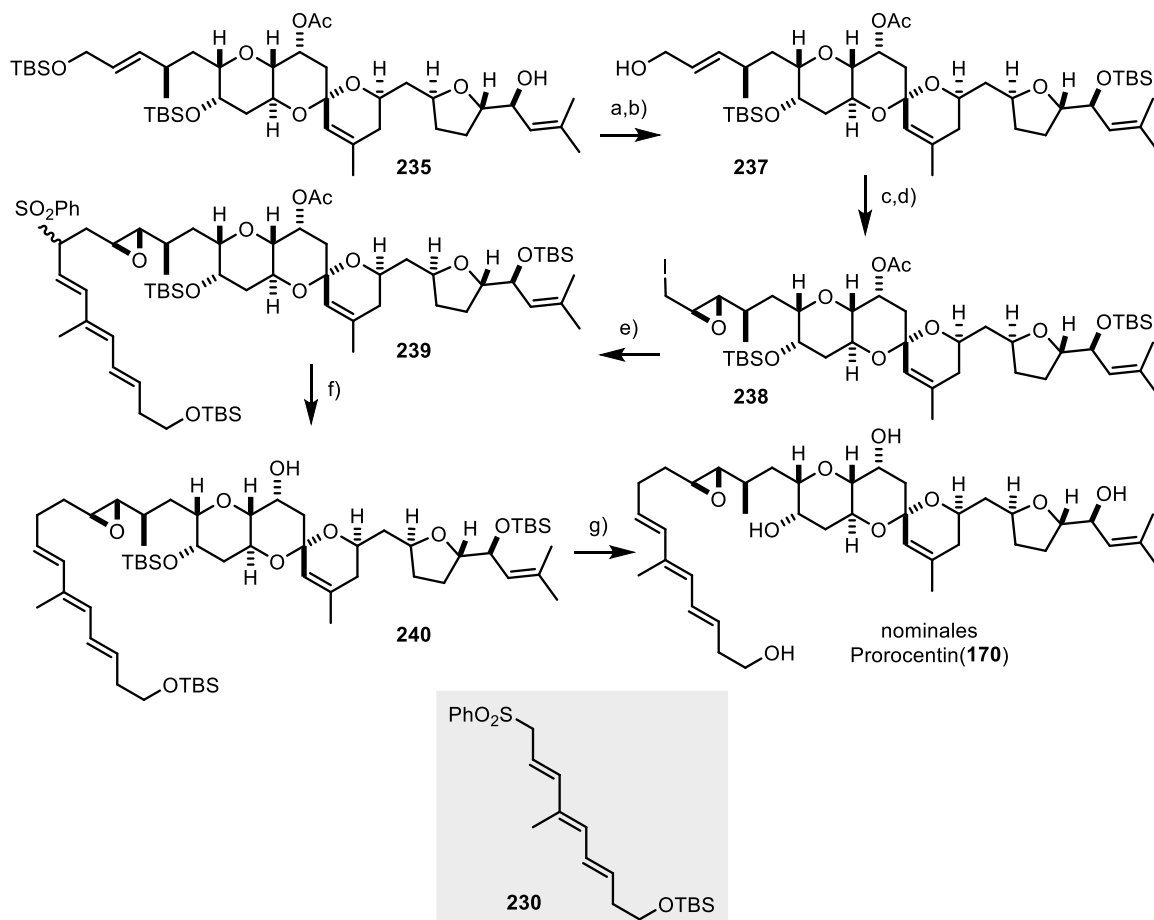
<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) **138** (10 mol%), PPTS (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **235**:**236** ≈ 10:1 (NMR), 84%.

Effekts.<sup>[119]</sup> Die beobachtete Produktverteilung der beiden Spezies ist auf die unterschiedlichen Reaktionsraten der beiden initialen Gold-katalysierten Cyclisierungen zurückzuführen. Die geringere Geschwindigkeit der Fünfringbildung scheint zunächst kontraintuitiv; da der nucleophile Angriff jedoch eine formale negative Ladung an C22 erzeugt, die im Vergleich zur Sechsringbildung kein allylisches Carbanion darstellt, könnte hier ein Fall von *product development control* vorliegen.<sup>[120]</sup>

Zur Vorbereitung des westlichen Molekülteils von Spirocyclus **235** auf die noch ausstehende, zweite Fragmentkupplung bedurfte es zunächst zweier Schutzgruppenmanipulationen, um Allylalkohol **237** zu erzeugen (Schema 51). Eine Sharpless-Epoxidierung mit L-(+)-DET und Cumolhydroperoxid führte anschließend zur Bildung des *trans*-konfigurierten Epoxids in nahezu perfekter Diastereoselektivität,<sup>[121]</sup> was die nachfolgende Umwandlung des freien Alkoholterminus mittels Appel-Reaktion zu Iodid **238** ermöglichte. Die Verbindung mit dem Westfragment **230** unter zuvor im

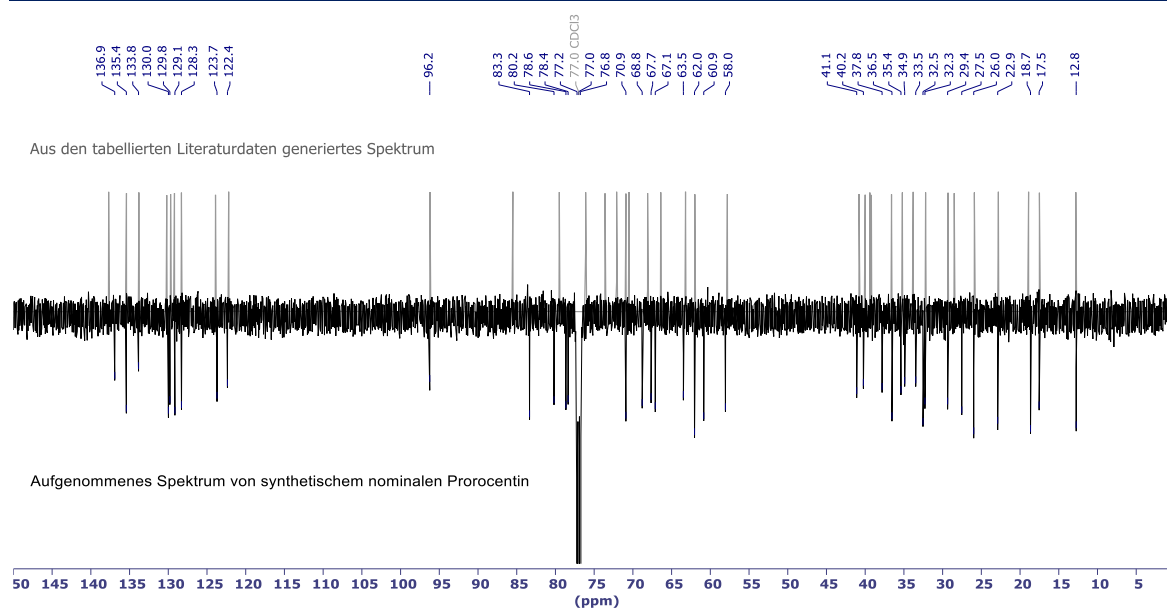
Modell erprobten Bedingungen (Kapitel 2.3.6) erfolgte problemlos und erlaubte die Synthese von Sulfon **239** als 3:2-Mischung beider Diastereomere. Die Behandlung einer THF-Lösung dieses Materials

**Schema 51. Finale Schritte zur Synthese von nominalem Prorocentin.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 66%; (b) HF·Pyridin, Pyridin, 0°C → RT, 91%; (c) Ti(OiPr)<sub>4</sub>, L-(+)-DIPT, Cumolhydroperoxid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30°C, dr > 20:1, 99%; (d) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 92%; (e) *n*-BuLi, THF, DMPU, dann **230**, -78°C → -60°C, dr ≈ 3:2, 79%; (f) (1) LiBHET<sub>3</sub>, THF, -20°C; (2) [(dppp)PdCl<sub>2</sub>] (10 mol%), LiBHET<sub>3</sub>, -10°C, 56%; (g) HF·Pyridin, THF, Pyridin, 51% (20% HPLC).

mit LiBHET<sub>3</sub> bei -20 °C bezweckte zunächst die chemoselektive Reduktion des Acetats an C20, bevor (dppp)PdCl<sub>2</sub> hinzugefügt und das Sulfon unter Erwärmen auf -10 °C reaktiv entfernt wurde. Der so erhaltene Silylether **240** wurde anschließend HF·Pyridin in einer Mischung aus THF und Pyridin für drei Tage ausgesetzt. Da geringe Mengen isomerer Verunreinigungen durch Standard-Flashchromatographie nicht abgetrennt werden konnten, wurde ein zweiter Reinigungsschritt (HPLC) benötigt, um das entschützte Endprodukt in 20% Ausbeute zu erhalten. Das analytisch saubere Material wurde mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert und zweifelsfrei der Struktur von nominalem Prorocentin (*ent*-**156**) zugeordnet.



**Abbildung 15.**  $^{13}\text{C}$  NMR-Vergleich von synthetischem (*ent*-**156**) und natürlichem Prorocentin. Das Referenzspektrum wurde anhand der tabellierten NMR-Daten aus der Literatur mit MestReNova generiert.

Wie sich anhand des visuellen Vergleichs der in Abbildung 15 dargestellten  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren des synthetischen Materials (*ent*-**156**) und den publizierten Daten des originalen Naturstoffs<sup>[90]</sup> erkennen lässt, lag keine Übereinstimmung vor. Dieses Ergebnis bestätigte die bereits diskutierte Option einer strukturellen Fehlzuordnung durch das Isolationsteam (Kapitel 2.3.1).

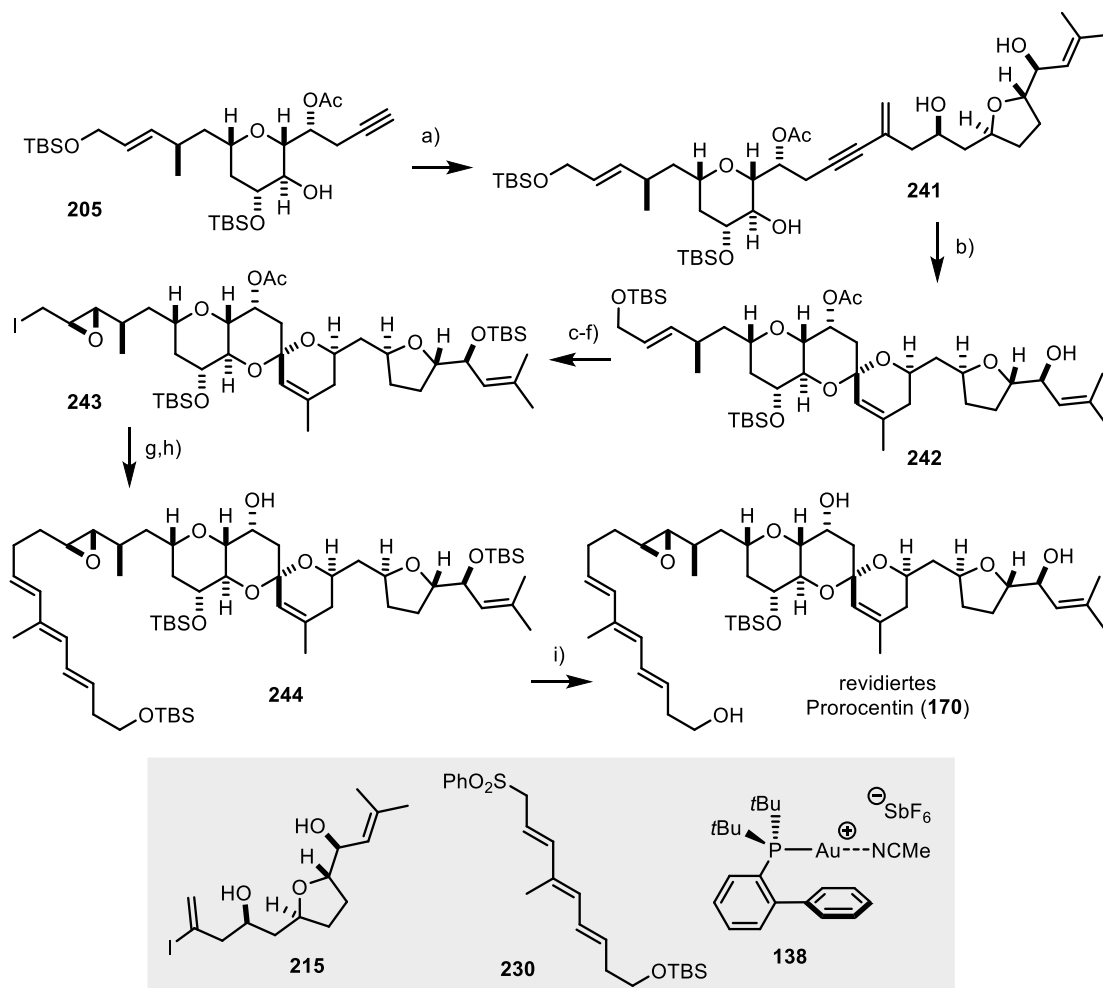
### 2.3.8 Synthese von revidiertem Prorocentin

*Planung und Durchführung erfolgte teilweise in Kooperation mit Mira Holzheimer.*

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse des vorangegangenen Kapitels wurde das revidierte Regioisomer (**170**) in einer nahezu vollständig analogen Synthesesequenz hergestellt. Dazu wurde das revidierte Zentralfragment **205** zunächst mit dem östlichen THF-Baustein **215** in einer Sonogashira-Kreuzkupplung zu Enin **241** verbunden (Schema 52). Die anschließende Au-katalysierte Spiroketalisierung führte selektiv zur Bildung des gewünschten Produkts (**242**).<sup>[82g, 95]</sup> Im Vergleich zur Reaktion mit dem isomeren Enin **235** konnte jedenfalls keine [4.6]-spirocyclische Nebenspezies isoliert werden (Kapitel 2.3.7). Die nachfolgende Sequenz aus Schützung und Entschützung erfolgte in insgesamt 85% Ausbeute, bevor der primäre allylische Alkohol unter Sharpless-Bedingungen mit Cumolhydroperoxid epoxidiert wurde.<sup>[121]</sup> Die Überführung in Alkylidid **243** erfolgte in exzellenter Ausbeute, wodurch ausreichende Mengen für die nachfolgende Fragmentkupplung verfügbar waren. Dazu wurde Westfragment **243** wie bereits zuvor in einer Mischung aus THF und DMPU bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit

substöchiometrischen Mengen an *n*-Butyllithium behandelt, bevor das Sulfonylanion durch Hinzugabe von Iodid **243** alkyliert wurde. Das Reaktionsprodukt konnte als Diastereomerenmischung

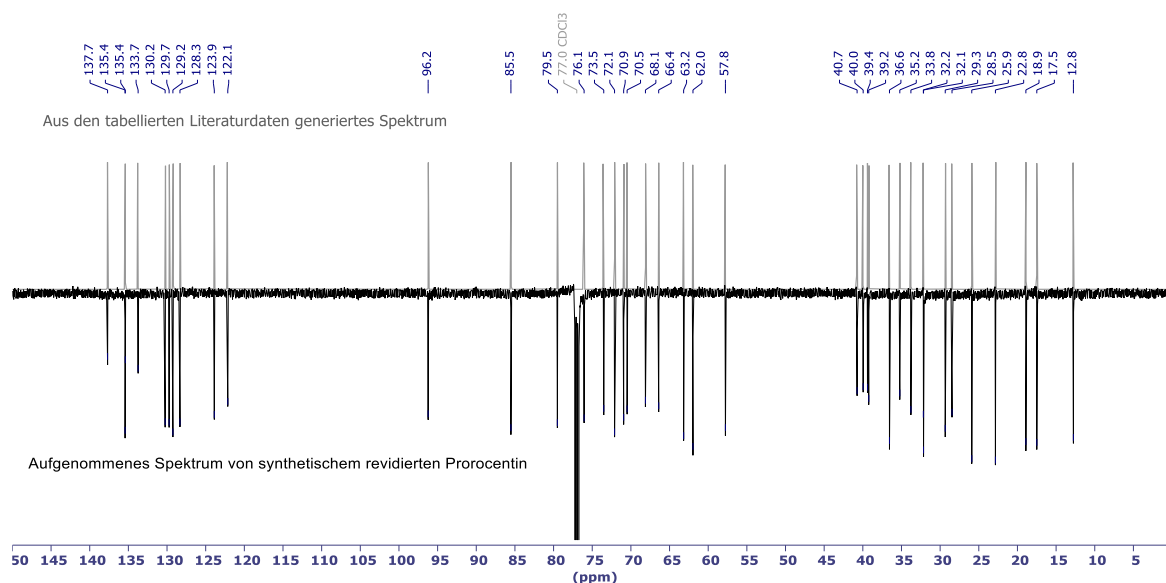
**Schema 52. Synthese von revidiertem Prorocentin.**



<sup>a</sup>Reagenzien und Bedingungen: (a) **215**, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol %), CuI (20 mol %), PPh<sub>3</sub> (20 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH, 91%; (b) **138** (10 mol %), PPTS (10 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 69%; (c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 92%; (d) HF•Pyridin, Pyridin, 92%; (e) Ti(OiPr)<sub>4</sub> (15 mol %), L- (+)-DIPT, Cumolhydroperoxid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -25 °C, dr > 20:1, 84%; (f) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 88%; (g) *n*-BuLi, THF, DMPU, dann **230**, -78 → -60 °C, dr ≈ 3:2, 86%; (h) (1) LiBHET<sub>3</sub>, THF, -78 → -20 °C; (2) [(dppp)PdCl<sub>2</sub>] (10 mol %), LiBHET<sub>3</sub>, -10 °C, 49%; (i) HF•Pyridin, THF, Pyridin, 50% (40% HPLC).

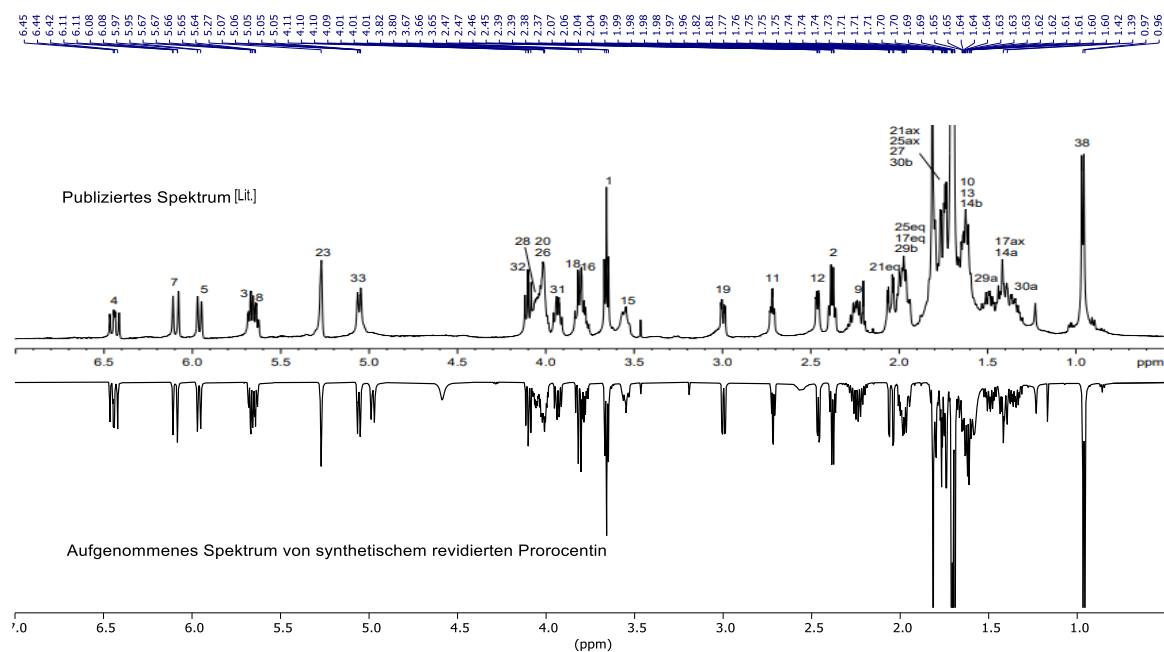
in sehr guter Ausbeute isoliert werden. Die anschließende Behandlung mit LiHBET<sub>3</sub> und (dppp)PdCl<sub>2</sub> führte in einer Stufe unter Deacetylierung des C20-Alkohols und reduktiver Desulfonylierung zu Trien **244**. Die globale Entschützung der verbliebenen Silylether erfolgte mit HF•Pyridin in einer Mischung aus THF und Pyridin. Flash-Chromatographie und zusätzliche Reinigung mittels HPLC lieferten 2.4 mg der gewünschten Zielverbindung.

## Totalsynthese von Prorocentin



**Abbildung 16.**  $^{13}\text{C}$  NMR-Vergleich von synthetischem (170) und natürlichem Prorocentin in  $\text{CDCl}_3$ . Das Referenzspektrum wurde anhand der tabellierten NMR-Daten aus der Literatur generiert.<sup>[90]</sup>

Der sorgfältige Abgleich sämtlicher  $^{13}\text{C}$  NMR-Daten unserer synthetischen Probe in visueller (Abbildung 16) als auch tabellarischer Form (Table S 10) mit der Literatur, sowie der graphische Vergleich des komplexen  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums mit dem publizierten Spektrum (Abbildung 17) zeigten eine perfekte Übereinstimmung mit den spektroskopischen Daten des Naturstoffs.<sup>[90]</sup>



**Abbildung 17.**  $^1\text{H}$  NMR-Vergleich von synthetischem 170 mit den publizierten, spektroskopischen Daten von natürlichem Prorocentin in  $\text{CDCl}_3$ .<sup>[90]</sup>

Auch unsere Vermutungen in Bezug auf die absolute Stereochemie (Kapitel 2.3.1.1) wurden durch Vergleich der optischen Rotation des synthetischen Material mit der Literatur (**170**:  $[\alpha]_{25}^D = -12.0$ ;  $c = 0.10$ , MeOH, Lit.<sup>[90]</sup>:  $[\alpha]_{25}^D = -12.7$ ;  $c = 0.20$ , MeOH) zweifelsfrei bestätigt.

Die Analyse unserer beiden synthetischen Proben belegte die Fehlzuordnung in der ursprünglichen Struktur (*ent*-**156**) und erlaubte uns, aufgrund perfekter Übereinstimmung der optischen Aktivität sowie sämtlicher spektroskopischer Daten, Prorocentin zweifelsfrei die revidierte Struktur **170** zuzuordnen.

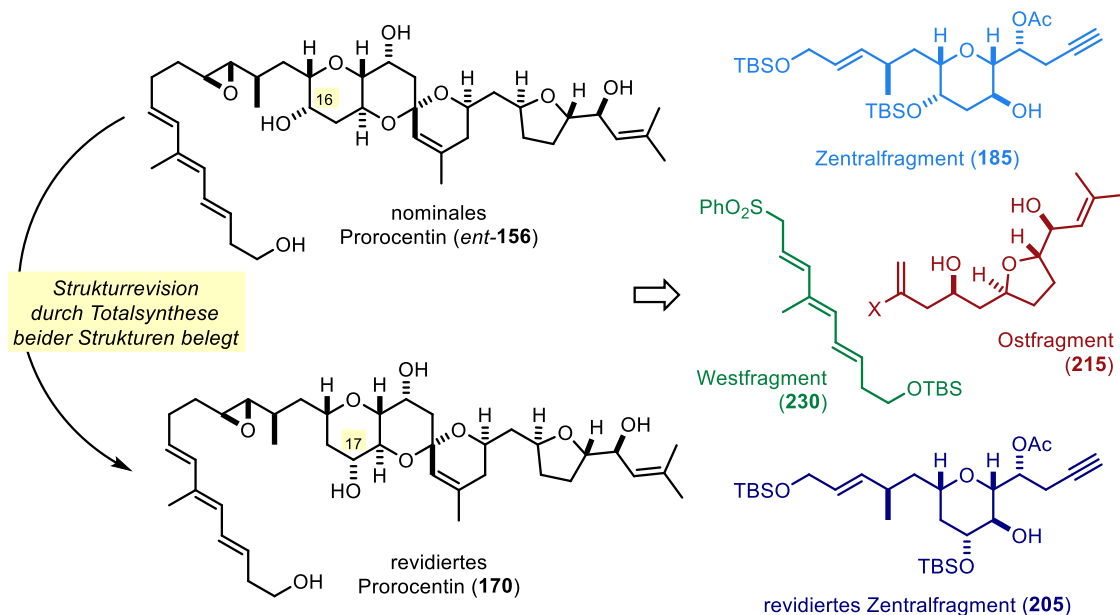
## 2.4 Zusammenfassung

Das Taxon der Dinoflagellate umfasst einzellige Organismen, die als Hauptbestandteil von Plankton zumeist in marinen Lebensräumen anzutreffen sind. Die beeindruckende Vielfalt dieser Lebewesen spiegelt sich in ihrer Fähigkeit wider, extrem potente Toxine von erstaunlicher Komplexität herzustellen. Die aus *Proocentrum lima* stammende Okadasäure stellt als prototypischer Serin-/Threoninphosphataseinhibitor sicherlich das prominenteste Beispiel dar. Als solche war sie für die Untersuchung der biologischen Funktion dieser Enzymklasse von essentieller Bedeutung.

Anfang der 2000er Jahre wurde vor der Nordküste Taiwans ein weiterer Vertreter des *P. lima*-Stamms geborgen, welcher neben Okadasäure geringe Mengen eines weiteren sekundären Stoffwechselprodukts (Prorocentin) herstellt. Die strukturell verwandten Verbindungen weisen möglicherweise ähnliche biologische Eigenschaften auf, was Prorocentin nicht zuletzt aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit zu einem äußerst interessanten Ziel für totalsynthetische Untersuchungen macht.

Aufgrund vorangegangener Arbeiten von Suzuki *et al.*, welche eine mögliche Fehlzuordnung in der vorgeschlagenen Molekülstruktur postulierten, begann dieses Projekt mit der Reevaluation der publizierten spektroskopischen Daten. Unsere Untersuchungen erhärteten diesen Verdacht und wiesen dem eigentlichen Naturstoff eine wahrscheinlichere, revidierte Struktur (**170**) zu. Zur zweifelsfreien Überprüfung dieser Annahme wurden sowohl der nominale als auch der revidierte Naturstoff aus insgesamt vier verschiedenen Fragmenten in einer konvergenten Synthese hergestellt (Schema 53).

**Schema 53. Zusammenfassende Darstellung der Totalsynthesen von nominalem und revidiertem Prorocentin.**



Das nominale Zentralfragment **185** konnte ausgehend von 2-Deoxy-D-Ribose in 20 Stufen (längste lineare Sequenz) hergestellt werden, wobei der Aufbau des zentralen Tetrahydropyranmotivs mittels Gold-katalysierter allylischer Substitution erfolgte. Eine Kombination aus Hoveyda-Grubbs II-vermittelter Olefinmetathese, heterogen katalysierter Doppelbindungsreduktion, stereoselektiver Carreira Alkinylierung sowie organokatalytischer Propargylierung komplettierten diese Fragmentsynthese.

Die Konstitution des revidierten Zentralfragments **205** erforderte aufgrund des regioisomeren Alkohols am zentralen A-Ring eine modifizierte Synthesestrategie, welche ebenfalls 20 Stufen umfasste und von D-Glucose ausging. Das zentrale Tetrahydropyran wurde dabei in einer Carbonyl-Olefinmetathese mit Tebbes Reagenz aufgebaut. Weitere wichtige Schlüsselschritte umfassten Noyoris asymmetrische Transferhydrierung, eine Platin-katalysierte Enoetherreduktion, sowie die bereits zuvor eingesetzte organokatalytische Propargylierung nach Schaus.

Das östliche THF-Fragment **215** wurde in einer Reihe aus insgesamt 14 Reaktionen hergestellt, wobei sämtliche stereogene Zentren entweder aufgrund intrinsischer Diastereoselektivität oder durch den Einsatz chiraler Liganden aufgebaut wurden. Maßgebend waren in diesem Fall die Iridium-katalysierte Krische-Allylierung von Pentenol, eine oxidative Cyclisierung durch Kobaltkatalyse, sowie Morrens Platin-vermittelte Bisborylierung.

Zur Synthese des mehrfach ungesättigten Westfragments **230** wurde Propinylmagnesiumbromid einer sechsstufigen Sequenz unterzogen, welche mit Cadiot-Chodkiewicz- und Stille-Reaktion zwei Pd-katalysierte Kreuzkupplungen, eine Kupfer-vermittelte Stannylcuprierung sowie eine Oxidation mit katalytischen Mengen an Wolfram umfasste.

Die Verbindung der Zentralfragmente (**185** /**205**) mit dem östlichen THF-Fragment (**215**) erfolgte mittels Sonogashira-Kupplung. Die so aufgebauten Enine waren Ausgangspunkt für eine thermodynamisch-kontrollierte, Gold-katalysierte Spiroketalisierung. Eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung, Alkylierung mit dem westlichen Sulfonylfragment (**230**) sowie eine reduktive, Palladium-katalysierte Desulfonylierung mit LiBH<sub>4</sub>·Et<sub>3</sub> erlaubten die Isolation und eindeutige Charakterisierung der gewünschten Zielverbindungen.

Die Totalsynthese von nominalem und revidiertem Prorocentin erfolgte in jeweils 29 Stufen (längste lineare Sequenz). Die erhebliche Diskrepanz der spektroskopischen Eigenschaften von Prorocentin und *ent*-**156** belegte eine Fehlzuordnung in der ursprünglichen Struktur. Im Gegensatz dazu konnten wir dem Naturstoff aufgrund perfekter Übereinstimmung der optischen Aktivität sowie sämtlicher spektraler Daten zweifelsfrei die revidierte Struktur **170** zuordnen.



## 3 Experimental Section

### 3.1 *gem*-Hydrogenation of Internal Alkynes: Application in Grubbs Metathesis

#### 3.1.1 General

All reactions were carried out in flame-dried glassware under argon, ensuring rigorously inert conditions. The solvents were purified by distillation over the indicated drying agents and were stored and handled under argon: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (CaH<sub>2</sub>), MeCN (CaH<sub>2</sub>), pentane (Na/K alloy), THF (Na/K alloy).

Unless stated otherwise, all commercially available compounds (abcr, Acros, TCI, Aldrich, Alfa Aesar) were used without further purification. 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.

NMR spectra were recorded on Bruker AV400 or AV500 spectrometers at 298 K unless otherwise indicated, with the chemical shift ( $\delta$ ) given in ppm relative to TMS and the 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>:  $\delta_C$  = 77.16 ppm; residual CHCl<sub>3</sub>:  $\delta_H$  = 7.26 ppm; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  $\delta_C$  = 54.00 ppm; residual CHDCl<sub>2</sub>:  $\delta_H$  = 5.32 ppm; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:  $\delta_C$  = 128.06 ppm; residual C<sub>6</sub>HD<sub>5</sub>:  $\delta_H$  = 7.16 ppm)

IR spectra were recorded on Alpha Platinum ATR spectrometer (Bruker) at room temperature, wavenumbers ( $\tilde{\nu}$ ) are given in cm<sup>-1</sup>.

Mass spectrometric samples were analyzed using the following instruments: MS (EI): Finnigan MAT 8200 (70 eV), ESI-MS: Bruker ESQ3000, accurate mass determinations: Bruker APEX III FT-MS (7 T magnet) or MAT 95 (Finnigan). GC-MS was performed with a Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra instrument.

Headspace GC-FID samples were measured on an Agilent Technology 6890 or 7890 instrument with a 30 m HP-plot Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> column (0.25 mm  $\phi$ , 5  $\mu$ m film) using H<sub>2</sub> as the carrier gas. Headspace GC/MS samples were analyzed on an Agilent Technology 7890A instrument with AT 5975C MSD detection.

Photolysis experiments were performed in a self-made apparatus (Figure S1, top), consisting of an aluminum box with a circular arrangement of 8 UV-A lamps (Philips Fluorescent lamps TUV PL-S 9W/2P,  $\lambda$  = 340-380 nm (Figure S1, bottom) at 6 cm distance to the quartz-Schlenk tube. The temperature in the apparatus typically rises to 45 °C over the course of 1 h.

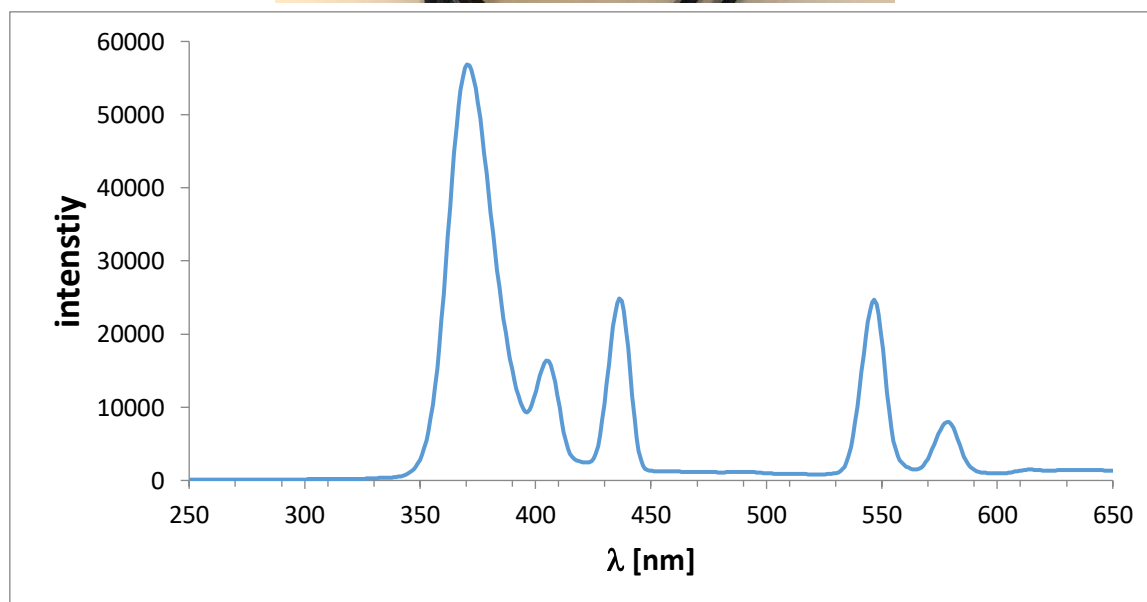
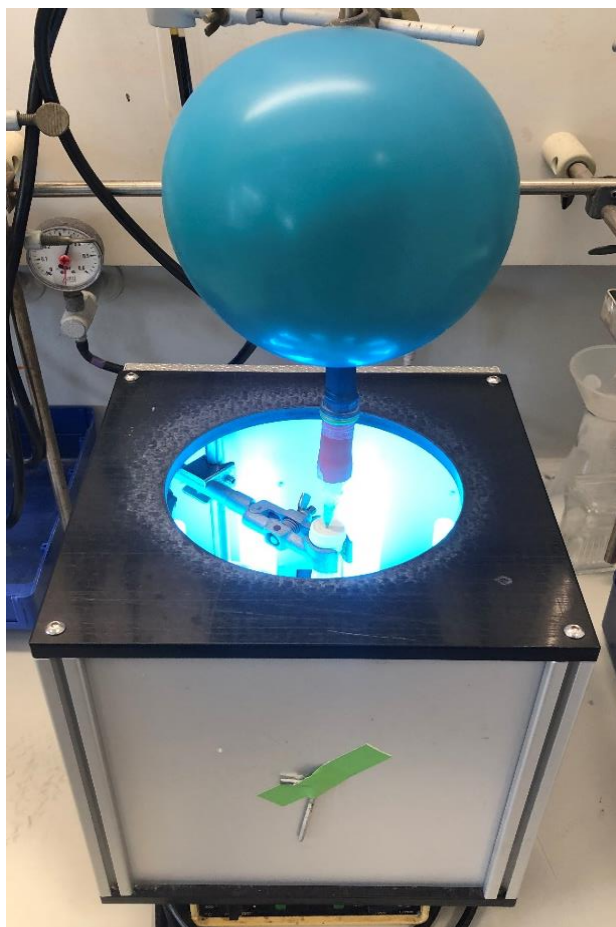
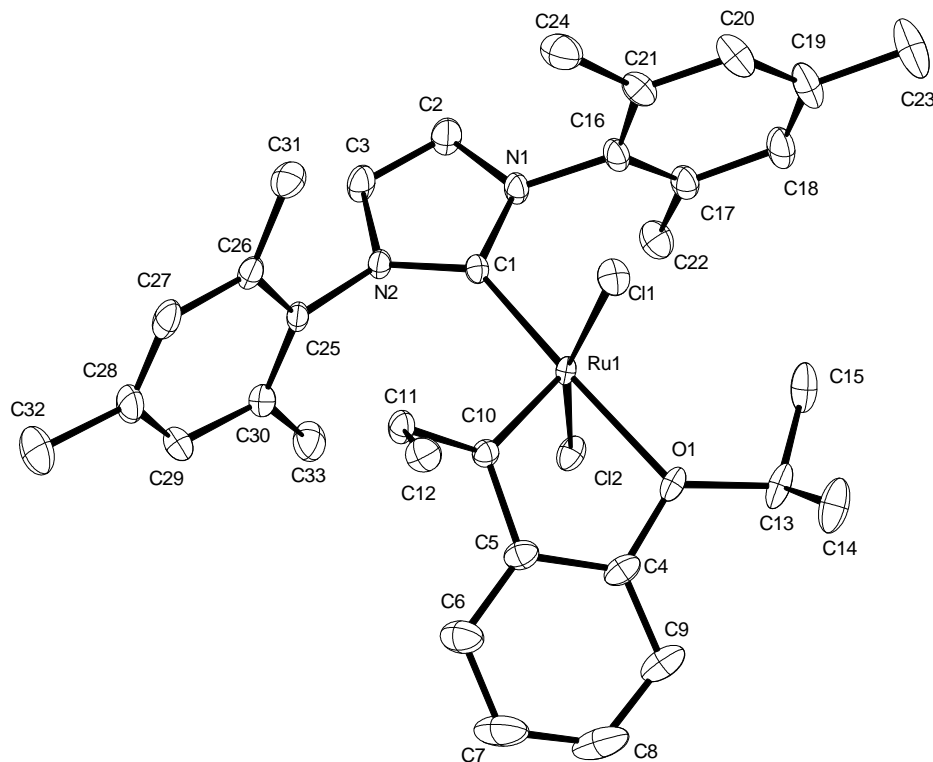


Figure S1. UV-A-Photobox used for the light-driven *gem*-hydrogenation reactions (top) and corresponding spectrum of emissions (bottom).

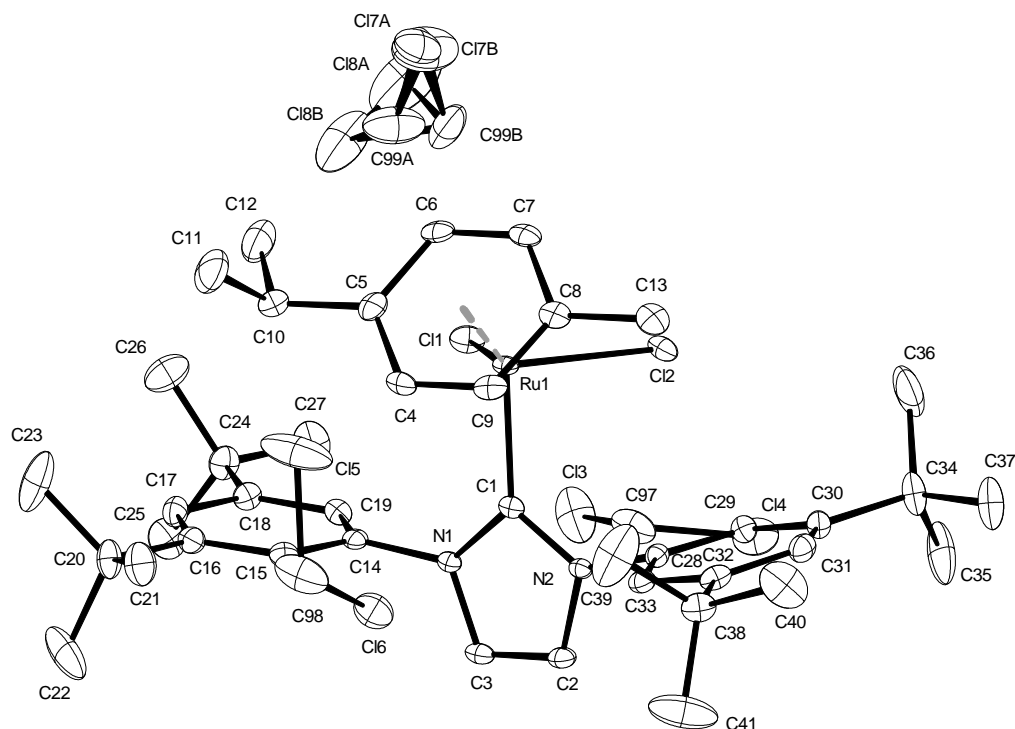
## 3.1.2 Supporting Crystallographic Information



**Figure S2.** Structure of complex 77 in the solid state; atomic displacement ellipsoids shown at the 50% probability level H atoms omitted for clarity.

**X-ray Crystal Structure Analysis of Complex 77:**  $C_{33}H_{40}Cl_2N_2O$  Ru,  $M_r = 652.64 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , green plate, crystal size  $0.127 \times 0.067 \times 0.013 \text{ mm}^3$ , triclinic, space group  $P1$  [2],  $a = 8.5880(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.2933(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 17.1714(9) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 99.455(2)^\circ$ ,  $\beta = 92.749(2)^\circ$ ,  $\gamma = 107.076(2)^\circ$ ,  $V = 1562.16(15) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 2$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.387 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.701 \text{ mm}^{-1}$ , analytical absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.95$ ,  $T_{\text{max}} = 0.99$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 diffractometer with APEX-II detector and  $I\mu\text{S}$  micro focus X-ray source,  $1.208 < \theta < 33.141^\circ$ , 67324 measured reflections, 11891 independent reflections, 10420 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0411$ .  $S = 1.046$ , 361 parameters, residual electron density  $+1.5$  ( $0.83 \text{ \AA}$  from Si3) /  $-0.7$  ( $0.72 \text{ \AA}$  from Si3)  $\text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ .

The structure was solved by *SHELXT* and refined by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$  to  $R_1 = 0.032$  [ $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.073$ . **CCDC-2004044**.

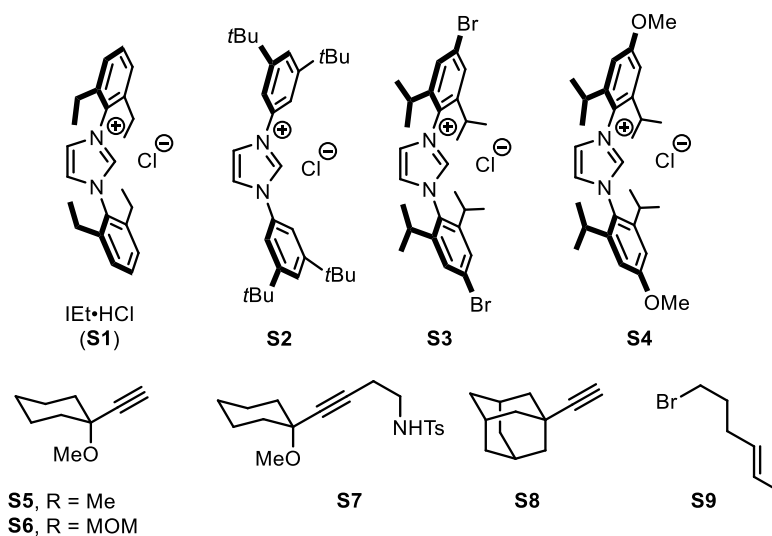


**Figure S3. Structure of S11·3(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in the solid state; atomic displacement ellipsoids shown at the 50% probability level, H atoms omitted for clarity.**

**X-ray Crystal Structure Analysis of Complex 1g·3(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>Cl<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Ru,  $M_r = 1005.64 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , orange plate, crystal size 0.124 x 0.080 x 0.041 mm<sup>3</sup>, monoclinic, space group  $P2_1/n$  [14],  $a = 11.1000(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 29.9661(15) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.1003(7) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102.743(2)^\circ$ ,  $V = 4899.0(4) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.363 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.788 \text{ mm}^{-1}$ , analytical absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.96$ ,  $T_{\text{max}} = 0.99$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer with I $\mu$ s microsource,  $1.359 < \theta < 27.499^\circ$ , 133291 measured reflections, 11279 independent reflections, 9714 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0591$ .  $S = 1.196$ , 538 parameters, residual electron density +1.1 (0.90  $\text{\AA}$  from Cl3) / -1.3 (1.68  $\text{\AA}$  from C9) e  $\cdot \text{\AA}^{-3}$ .

The structure was solved by *SHELXT* and refined by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$  to  $R_1 = 0.049$  [ $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.103$ . **CCDC- 2065091.**

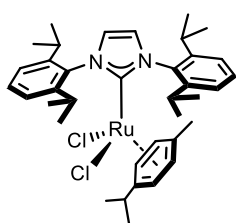
## 3.1.3 Starting Materials



**Figure S4.** The shown compounds **S1**<sup>[57e]</sup>, **S2**<sup>[57a]</sup>, **S3**<sup>[122]</sup>, **S4**<sup>[123]</sup>, **S5-S7**<sup>[20]</sup>, **S8**<sup>[124]</sup> and **S9**<sup>[125]</sup> were synthesized according to literature protocols.

## 3.1.4 Precatalyst Syntheses

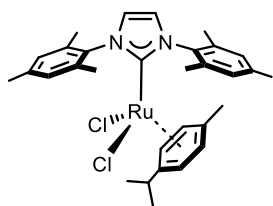
Since preliminary results showed that the purity of the catalyst has a significant impact on the outcome of the catalytic transformation, a modified and optimized synthesis procedure for the precatalysts  $[(\text{NHC})(\text{cymene})\text{RuCl}_2]$  was developed. In our hands, literature protocols for the synthesis of these complexes did not provide material of acceptable quality.  $[\text{Ru}(\text{cymene})\text{Cl}_2]_2$  (**73**)<sup>[54]</sup> can be prepared from  $\text{RuCl}_3$  (**26**) according to literature procedures.



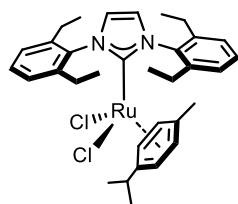
**IPr-precatalyst 48.**  $[\text{Ru}(\text{cymene})\text{Cl}_2]_2$  (**73**, 1.53 g, 2.50 mmol) was suspended in THF (40 mL) and a solution of IPr (**42**, 1.94 g, 5.00 mmol) in THF (75 mL) was added dropwise within 5 min. The resulting mixture was stirred for 1 h at ambient temperature in the dark. All volatile components were removed under high vacuum. The residue was redissolved in a minimum amount of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the mixture was filtered through a pad of neutral aluminium oxide. Eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1, 50 mL) provided an orange solution, which was concentrated under high vacuum. The residue was redissolved in a minimum amount of benzene and filtered through a short pad of Celite, which was eluted with benzene (80 mL). The orange solution was concentrated under high vacuum until the product started to precipitate. At this point, the solution was cooled to 0 °C before pentane (150 mL) was added until an orange solid precipitated from the mixture. The supernatant was siphoned off and the resulting solid was washed with pentane ( $2 \times 25$  mL) and dried under high vacuum. The title compound was obtained as orange solid (2.86 g, 82%; lit.: 90%<sup>[55d]</sup>). <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  7.24 (dd,  $J = 8.4, 7.0$  Hz, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 4.86 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.52 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.38 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 4H), 2.65 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.49 (d,  $J = 6.7$  Hz, 12H), 1.07 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  173.7, 146.4, 140.2, 129.8, 126.5, 123.8, 105.4, 96.9, 86.5, 84.3, 30.4, 28.9, 26.4, 23.5, 22.9, 18.8. The spectroscopic data are consistent with those reported in the literature.<sup>[55d]</sup>

During this study, the authors used several batches of **48** and did not notice any significant decomposition or change in the catalytic performance when the material was stored in the dark at  $-20$  °C. Complexes of the type  $[(NHC)Ru(cymene)Cl_2]$  are moderately light-sensitive in solution. Solutions of such complexes should therefore be handled in the dark; the light of the fume-hood should be switched off during any manipulations.



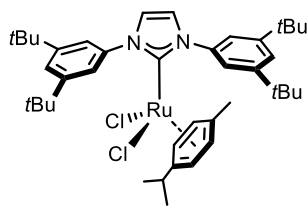
**IMes-precatalyst 76.** Prepared analogously; yield: 73% (lit.: 90%<sup>[55d]</sup>);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  6.78 – 6.73 (m, 4H), 6.08 (s, 2H), 4.89 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.42 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.59 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.28 (s, 12H), 2.13 (s, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H); the spectroscopic data are consistent with those reported in the literature.<sup>[55d]</sup>



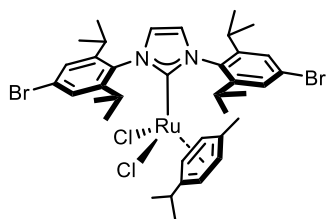
**IEt-precatalyst S10.** KHMDS (591 mg, 2.96 mmol) was added in one portion to a suspension of imidazolium salt **S1** (mg, 2.30 mmol) in  $Et_2O$  (38 mL) at room temperature. The mixture was vigorously stirred for 10 min before it was filtered through a pad of Celite and the filter cake was carefully rinsed with  $Et_2O$  (20 mL). The combined filtrates were evaporated in high vacuum to provide the corresponding N-heterocyclic carbene (NHC) as a beige, fluffy solid (788 mg, 89%) which was directly used in the next step.

Under exclusion of light, a solution of this NHC (788 mg, 2.11 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise to a suspension of  $[Ru(cymene)Cl_2]_2$  (**73**, 646 mg, 1.05 mmol) in THF (30 mL) at room temperature. After stirring for 1 h in the dark, the solvent was removed in high vacuum. The crude red-orange residue was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) and the product precipitated by addition of pentane (80 mL) at  $0^\circ C$ . The supernatant was filtered off and the precipitate was washed with pentane ( $2 \times 20$  mL) and dried in high vacuum to give the title compound as an orange solid (1.05 g, 78%).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 6.26 (s, 2H), 4.87 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.36 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.92 (dq,  $J = 15.3, 7.7$  Hz, 4H), 2.59 (dq,  $J = 15.1, 7.5$  Hz, 4H), 2.47 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.18 – 1.07 (m, 12H), 1.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  174.9, 142.1, 140.7, 129.4, 125.9, 125.4, 101.9, 96.5, 86.5, 86.3, 30.7, 25.5, 22.9, 18.1, 14.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2963, 2931, 2873, 1459, 1390, 1269, 935, 803, 760, 728, 696  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $C_{33}H_{42}Cl_2N_2Ru [M-Cl]^+$ : 603.20745; found: 603.20786.

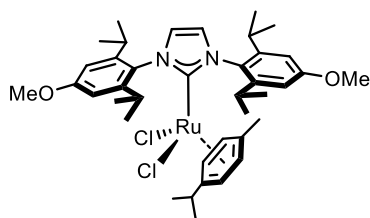
## Experimental Section



**Precatalyst S11.** Prepared analogously from imidazolium salt **S2** (592 mg, 1.23 mmol); the crude red-orange material was suspended in benzene (10 mL), the mixture was filtered through a pad of Celite and the filter cake was washed with benzene (30 mL). The combined filtrates were concentrated to 1/5 of the original volume. Addition of pentane (150 mL) at 0°C provided an orange solid, which was washed with pentane (2 × 20 mL) and dried in high vacuum. The material was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), the solution was loaded on a flame-dried silica pad under Ar and the product quickly eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1, 50 mL). An orange band was collected while a yellow residue stayed on top of the silica pad. Concentration of the product-containing fractions in high vacuum provided the title compound as an orange solid (220 mg, 31%). Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slowly cooling a concentrated solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to -50°C over the course of 48 h. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H), 7.59 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.72 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.40 (s, 36H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 176.3, 150.9, 142.1, 125.2, 123.9, 122.4, 104.9, 99.4, 88.3, 82.3, 35.3, 31.7, 31.0, 22.9, 18.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2957, 1592, 1434, 1363, 1302, 1247, 728, 709, 691 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Ru [M-Cl]<sup>+</sup>: 715.33265; found: 715.33409.



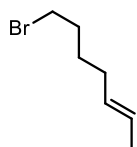
**Precatalyst S12.** Prepared analogously from imidazolium salt **S3** (1.28 g, 2.19 mmol); the crude red-orange residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O (5 mL) and the product precipitated by addition of pentane (50 mL) at room temperature. The supernatant was filtered off, and the precipitate was washed with pentane (2 × 20 mL) and dried in high vacuum to afford the title compound as an orange solid (1.46 g, 81%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.44 (s, 4H), 6.37 (s, 2H), 4.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (hept, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.51 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 174.7, 149.0, 139.1, 127.3, 126.5, 124.3, 105.3, 97.2, 86.4, 84.4, 30.5, 29.1, 25.9, 23.1, 22.8, 18.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2964, 1462, 1443, 1387, 1366, 1327, 1228, 929, 807, 733, 699 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Ru [M-Cl]<sup>+</sup>: 815.09108; found: 815.09004.



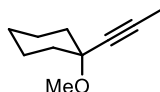
**Precatalyst S13.** Prepared analogously from imidazolium salt **S4** (904 mg, 1.86 mmol); sticky red solid (794 mg, 61%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 6.87 (s, 4H), 6.56 (s, 2H), 4.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.45 – 3.32 (m, 10H), 2.68 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 174.9, 160.9, 147.9, 133.6, 128.6, 126.9, 109.1, 105.1, 96.9, 86.5, 84.4, 54.9, 30.5, 29.2, 26.3, 23.5, 22.9, 18.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2962, 1597,

1466, 1441, 1336, 1306, 1242, 1217, 1199, 1033  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Ru}$  [ $\text{M}-\text{Cl}$ ]<sup>+</sup>: 719.29118; found: 719.19215.

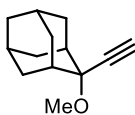
### 3.1.5 Substrates



**(E)-7-Bromohept-2-ene (S14).** A solution of (*E*)-hept-5-en-1-ol (498 mg, 4.36 mmol) and  $\text{CBr}_4$  (1.60 g, 4.82 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) was cooled to  $0^\circ\text{C}$  before  $\text{PPh}_3$  (1.26 g, 4.82 mmol) was added in portions over a period of 30 min under vigorous stirring. Once the addition was complete, stirring was continued for another 2.5 h at ambient temperature. The mixture was concentrated to half of the volume under reduced pressure and then slowly added to hexanes (250 mL) with vigorous stirring. After 5 min, the precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (silica, pentane) provided the title compound as colorless oil (328 mg, 42%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.71 – 5.20 (m, 2H), 3.41 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.64 (dq,  $J = 4.3, 1.2$  Hz, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.7, 125.6, 34.0, 32.4, 31.8, 28.2, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2961, 2933, 2855, 1452, 1438, 1250, 1226, 964, 645, 562  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI) for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Br}$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>: calcd. 176.01958; found: 176.01953.

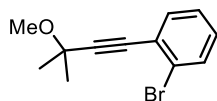


**1-Methoxy-1-(prop-1-yn-1-yl)cyclohexane (S15).** Sodium hydride (381 mg, 15.9 mmol) was added in portions over 5 min to a solution of **S5** (2.00 g, 14.5 mmol) in THF (72 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The suspension was stirred for 30 min before dimethyl sulfate (1.53 mL, 16.2 mmol) was added dropwise and stirring was continued overnight at room temperature. Water (100 mL) was carefully added and the mixture was extracted with pentane (3 x 50 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure ( $40^\circ\text{C}$ , 100 mbar). The residue was dissolved in pentane/diethyl ether (50:1) and the turbid solution filtered through a short silica plug. After evaporation of all volatile materials, the compound was purified by vacuum distillation (34 mbar, bath temperature:  $135^\circ\text{C}$ , head temperature  $100^\circ\text{C}$ ) which yields the title compound as a colorless liquid (2.10 g, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.34 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.67 – 1.41 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  81.6, 80.3, 74.0, 50.5, 37.0, 25.6, 22.9, 3.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2856, 1447, 1294, 1185, 1172, 1145, 1091, 1086, 925  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ONa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd. 175.10935; found: 175.10935.

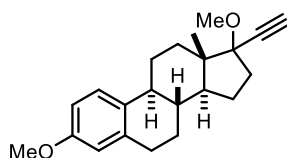


**2-Ethynyl-2-methoxyadamantane (S16).** Prepared analogously from 2-ethynyladamantan-2-ol<sup>[126]</sup> as a colorless oil (169 mg, 72%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.37 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 4H), 1.88 – 1.75 (m, 4H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  85.4, 77.9, 74.4, 50.1, 37.7, 35.5, 35.1, 31.5, 27.2, 26.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3304, 2900, 2848, 2104, 1450, 1228, 616, 511  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>: calcd. 190.13516; found: 190.13522.

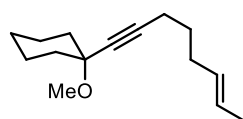




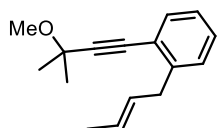
**1-Bromo-2-(3-methoxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)benzene (S17).** Sodium hydride (141 mg, 5.89 mmol) was added to a solution of 4-(2-bromophenyl)-2-methylbut-3-yn-2-ol<sup>[127]</sup> (880 mg, 3.68 mmol) in DMF (15 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at this temperature. Methyl iodide (791 mg, 0.34 mL, 5.52 mmol) was added and stirring was continued for 15 h at ambient temperature. Water (20 mL) was introduced and the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue was achieved by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 50:1) to yield the title compound (727 mg, 78%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.57 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.4, 132.5, 129.5, 127.0, 125.8, 125.1, 96.0, 83.0, 71.2, 52.1, 28.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2983, 1467, 1433, 1360, 1289, 1266, 1186, 1171, 1146, 1072, 870, 794, 750, 679, 520 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-EI) for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>OBr [M]<sup>+</sup>: calcd. 252.01453; found: 252.01444.



**Mestranol methyl ether (S18).** Prepared analogously from commercially available mestranol as a colorless oil (266 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.44 – 2.17 (m, 3H), 2.01 (tt, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.66 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.51 – 1.27 (m, 3H), 0.88 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.5, 138.0, 132.7, 126.5, 113.9, 111.6, 85.8, 84.8, 75.8, 55.3, 53.4, 49.6, 47.6, 43.6, 39.3, 36.7, 34.2, 30.0, 27.4, 26.7, 22.8, 12.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 1612, 1504, 1465, 1447, 1290, 1252, 1240, 1134, 1109, 1021, 904, 833 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-EI) for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd. 324.20838; found: 324.20849.

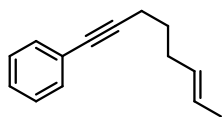


**Enyne 41.** Prepared according to a literature procedure.<sup>[20]</sup> The analytical data matched those previously reported.

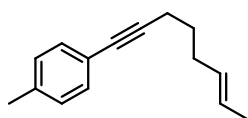


**Enyne S19.** *n*-BuLi (1.55 M in hexanes, 1.91 mL, 2.96 mmol) was added to a solution of **S17** (500 mg, 1.97 mmol) in THF (10 mL) at –78 °C. The mixture stirred for 20 min before TMEDA (0.29 mL, 1.97 mmol) was added. After stirring at –78 °C for another 20 min, crotyl bromide (mixture of (*E/Z*)-isomers, 0.30 mL, 2.96 mmol) was introduced and stirring was continued for 15 h. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 20 mL). The combined organic fractions were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The purification of the residue was achieved by flash

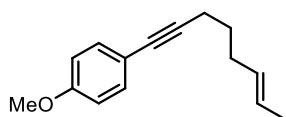
chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 100:1) to yield the title compound as a colorless oil (mixture of isomers, 420 mg, 93%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.68 – 5.44 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 3H), 1.56 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.0, 132.4, 129.1, 128.7, 128.5, 126.7, 125.9, 122.3, 83.1, 71.2, 51.9, 37.7, 28.6, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2983, 2934, 1483, 1447, 1377, 1359, 1279, 1171, 1146, 1074, 966, 755  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-Cl) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. 229.15847; found: 229.15869.



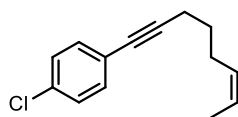
**Enyne S20.** Prepared analogously from commercially available phenyl acetylene and bromide **S9** as a colorless oil (266 mg, 74%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (dt,  $J = 6.9, 1.8$  Hz, 2H), 7.27 (ddd,  $J = 6.3, 2.6, 1.0$  Hz, 3H), 5.57 – 5.37 (m, 2H), 2.40 (td,  $J = 7.1, 1.1$  Hz, 2H), 2.15 (dtd,  $J = 7.6, 5.8, 1.4$  Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.6, 130.4, 128.3, 127.6, 125.8, 124.2, 90.3, 80.8, 31.8, 28.7, 18.9, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2934, 1598, 1490, 1441, 1330, 1070, 1027, 965, 912, 754, 690, 525  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 184.12461; found: 184.12465.



**Enyne S21.** Prepared analogously from commercially available 1-ethynyl-4-methylbenzene and bromide **S9** as a slightly yellow oil (318 mg, 80%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 5.55 – 5.38 (m, 2H), 2.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6, 131.5, 130.5, 129.1, 121.1, 89.5, 80.9, 31.8, 28.8, 21.5, 19.0, 18.1. IR (film) 2932, 2857, 1509, 1452, 1437, 965, 815, 526, 412  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 198.140300; found: 198.140390.

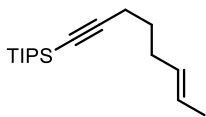


**Enyne S22.** Prepared analogously from commercially available 1-ethynyl-4-methoxybenzene and bromide **S9** as a slightly yellow oil (468 mg, 96%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.30 (m, 2H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 5.55 – 5.38 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1, 133.0, 130.6, 125.8, 116.4, 113.9, 88.7, 80.6, 55.4, 31.8, 28.8, 18.9, 18.1. IR (film) 2933, 2836, 1606, 1508, 1288, 1243, 1171, 1034, 965, 829, 534  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. 215.14304, found: 215.14288.

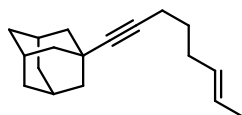


**Enyne S23.** Prepared analogously from commercially available 1-ethynyl-4-methylbenzene and (*Z*)-6-bromohex-2-ene<sup>[128]</sup> as a slightly yellow oil (297 mg, 63%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 5.51 (d,  $J = 9.4, 7.9, 6.5, 4.7, 3.3$  Hz, 1H), 5.44 – 5.35 (m, 1H), 2.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.21 (qt,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.6, 132.9, 129.6, 128.6, 125.1, 122.7, 91.4, 79.8, 28.6, 26.1, 19.0, 13.0. IR (film) 3013, 2933, 2861, 1488, 1454, 1397, 1345,

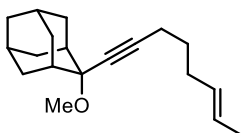
1090, 1014, 825, 699, 524  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 218.08568, found: 218.08575.



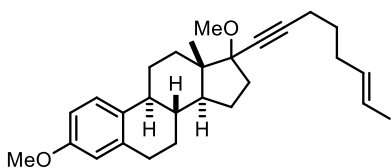
**Enyne S24.** Prepared analogously from commercially available TIPS-acetylene and bromide **S9** as a colorless oil (351 mg, 81%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.51 – 5.35 (m, 2H), 2.24 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 1.66 – 1.62 (m, 3H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.13 – 1.01 (m, 21H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.5, 125.8, 94.8, 80.3, 31.6, 28.9, 19.4, 18.7, 18.6, 11.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2941, 2892, 2864, 2171, 1462, 1017, 995, 964, 924, 882, 674, 619, 492  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. 265.23436; found: 265.23460.



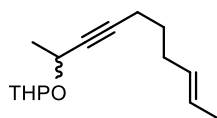
**Enyne S25.** Prepared analogously from alkyne **S8** and bromide **S9** as a colorless oil (185 mg, 62%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.51 – 5.34 (m, 2H), 2.14 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.96 – 1.89 (m, 3H), 1.83 (d,  $J=2.9$  Hz, 6H), 1.71 – 1.62 (m, 8H), 1.56 – 1.47 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.6, 125.3, 89.3, 78.6, 43.4, 36.4, 31.5, 29.4, 29.1, 28.1, 25.8, 18.1, 17.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2902, 2850, 1451, 1437, 1344, 1100, 964, 507  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 242.20276; found: 242.20290.



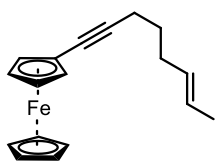
**Enyne S26.** Prepared analogously from alkyne **S16** and bromide **S9** as a colorless oil (231 mg, 96%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.54 – 5.44 (m, 1H), 5.37 (ttdd,  $J=9.0, 7.3, 3.3, 1.6$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.27 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.22 – 1.98 (m, 8H), 1.81 (p,  $J=3.2$  Hz, 1H), 1.75 (dddd,  $J=11.4, 3.9, 2.6, 1.4$  Hz, 3H), 1.68 (ddd,  $J=4.3, 2.6, 1.6$  Hz, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 5H), 1.53 – 1.46 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.7, 124.8, 86.8, 81.8, 78.0, 49.8, 37.8, 35.9, 35.3, 31.7, 29.0, 27.4, 26.8, 26.1, 18.4, 12.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  294, 2854, 1448, 1164, 1101, 1085, 877, 923, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. 273.22129; found: 273.22129.



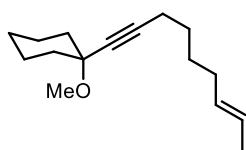
**Enyne S27.** Prepared analogously from alkyne **S18** and bromide **S9** as a colorless oil (212 mg, 83%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (dd,  $J=8.6, 1.0$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J=8.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 5.54 – 5.44 (m, 1H), 5.39 (dddd,  $J=10.8, 7.2, 4.3, 1.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.92 – 2.80 (m, 2H), 2.31 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.26 – 2.10 (m, 4H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 3H), 1.68 – 1.57 (m, 5H), 1.52 – 1.27 (m, 4H), 0.87 (d,  $J=0.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5, 138.1, 132.8, 129.7, 126.5, 124.8, 113.9, 111.6, 88.1, 81.0, 75.8, 55.3, 53.4, 53.2, 49.7, 47.6, 43.7, 39.3, 37.0, 34.4, 30.0, 29.0, 27.4, 26.7, 26.1, 22.8, 18.5, 12.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 1496, 1453, 1255, 1238, 1102, 1086, 1039, 726, 694, 464  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 406.28702; found: 406.28663.



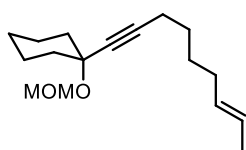
**Enyne S28.** Prepared analogously from 2-(but-3-yn-2-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (mixture of diastereoisomers)<sup>[129]</sup> and bromide **S9** as a colorless oil (mixture of diastereoisomers, 119 mg, 39%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.52 – 5.32 (m, 2H), 5.00 – 4.72 (m, 1H), 4.59 – 4.40 (m, 1H), 4.08 – 3.76 (m, 1H), 3.60 – 3.39 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.92 – 1.68 (m, 2H), 1.66 – 1.63 (m, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 5H), 1.45 – 1.37 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.4, 130.3, 125.7, 125.6, 96.8, 95.8, 85.0, 81.0, 80.0, 62.6, 62.5, 62.3, 61.1, 31.6, 31.6, 30.6, 28.5, 28.5, 25.5, 25.5, 22.6, 22.2, 19.6, 19.3, 18.2, 18.1, 17.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2937, 1440, 1335, 1116, 1073, 1019, 967, 873, 814 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-CI) for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd. 237.18491; found: 237.18459.



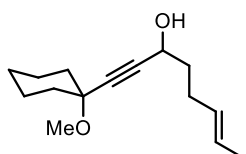
**Enyne S29.** Prepared analogously from commercially available ethynylferrocene and bromide **S9** as an orange oil (254 mg, 73%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 5.52 – 5.23 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (s, 5H), 3.89 (s, 2H), 2.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 130.8, 125.8, 86.4, 79.2, 71.6, 70.1, 68.5, 67.4, 32.0, 29.2, 19.3, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3096, 2931, 2856, 1452, 1436, 1412, 1326, 1257, 1106, 1001, 965, 817, 488 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Fe [M]<sup>+</sup>: calcd. 292.09089; found: 292.09091.



**Enyne S30.** Prepared analogously from alkyne **S5** and bromide **S14** as a colorless oil (109 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.60 – 5.25 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (tdt, *J* = 6.7, 5.3, 1.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.66 – 1.62 (m, 5H), 1.55 – 1.41 (m, 9H), 1.34 – 1.12 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.1, 124.9, 86.3, 81.0, 74.0, 37.0, 32.0, 28.7, 28.3, 25.5, 22.9, 18.5, 17.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 2856, 1447, 1292, 1184, 1092, 1081, 965, 925, 906 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-CI) for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: calcd. 235.20564; found: 235.20532.



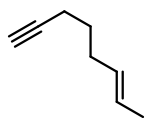
**Enyne S31.** Prepared analogously from alkyne **S6** and bromide **S14** as a colorless oil (109 mg, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.48 – 5.35 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.91 (dt, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 2H), 1.75 – 1.41 (m, 14H), 1.37 – 1.18 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.2, 125.1, 92.8, 87.4, 80.9, 75.4, 55.8, 39.1, 32.1, 28.8, 28.3, 25.5, 23.3, 18.7, 18.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 2857, 1448, 1294, 1177, 1149, 1097, 1068, 1026, 965 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. 287.19815; found: 287.19781.



**Enyne S32.** *n*-BuLi (1.55 M in hexanes, 4.67 mL, 7.24 mmol) was added dropwise to a solution of alkyne **S5** (1.00 g, 7.24 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min, the mixture was cooled to –78 °C before a

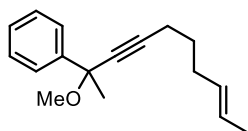
## Experimental Section

solution of (*E*)-hex-4-enal<sup>[130]</sup> (923 mg, 9.41 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise. After warming to room temperature, the solution was stirred overnight before the reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), EtOAc (50 mL) and water (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL) and the combined organic phases were washed with brine 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, pentane/*tert*-butyl methyl ether 3:1) to provide the title compound as colorless oil (1.01 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.56 – 5.35 (m, 2H), 4.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.17 (tq, *J* = 7.5, 3.8, 3.1 Hz, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.61 (m, 8H), 1.52 (dtd, *J* = 19.7, 12.3, 9.6 Hz, 5H), 1.38 – 1.20 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.2, 126.1, 87.1, 86.1, 74.0, 62.2, 50.8, 37.9, 36.9, 36.8, 28.5, 25.6, 22.9, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2934, 2875, 1444, 1291, 1184, 1162, 1079, 1055, 1030, 965, 923, 734, 522 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. 259.16685; found: 259.16677.



**Enyne S33.** Trimethylsilylacetylene (1.61 mL, 11.4 mmol) was dissolved in THF (50 mL) and the solution cooled to 0 °C before *n*-BuLi (1.59 M in hexanes, 8.60 mL, 13.7 mmol) was added dropwise. After stirring for 30 min, a solution of bromide **S9** (3.00 g, 14.7 mmol) in DMPU (6.89 mL, 57.0 mmol) and THF (3 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (30 mL), *tert*-butyl methyl ether (100 mL) and water (50 mL) were introduced, the aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 75 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The residue was filtered through a short plug of silica, eluting with pentane/*tert*-butyl methyl ether (20:1, 100 mL). All volatile compounds were removed under reduced pressure and the residue was directly used in the next step without further purification.

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (764 mg, 5.47 mmol) was added in one portion to a solution of the crude silyl alkyne (900 mg, 4.99 mmol) in MeOH (50 mL). After stirring overnight, water (20 mL) was added and the mixture was extracted with pentane (3 × 20 mL). Purification by distillation of the combined organic phases at atmospheric pressure provided the title compound as colorless oil (369 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.52 – 5.34 (m, 2H), 2.18 (td, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 2H), 2.08 (dtt, *J* = 7.6, 6.5, 1.2 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.67 – 1.62 (m, 3H), 1.58 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.3, 126.0, 84.7, 68.4, 31.6, 28.5, 18.1, 17.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2956, 2748, 2379, 1439, 1355, 921, 802 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calcd. 109.10110; found: 109.10118.

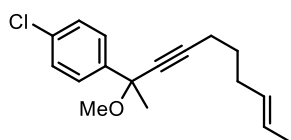


**Enyne S34.** *n*-BuLi (1.59 M in hexanes, 330 μL, 525 μmol) was added dropwise to a solution of **S33** (73.3 mg, 573 μmol) in THF (2 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min, the mixture was cooled to –78 °C and a solution of acetophenone (43.4 μL, 372 μmol) in THF (0.5 mL) was added. After stirring at –78 °C for 90 min, the mixture was stirred overnight at ambient temperature. Water (10 mL) was introduced and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine

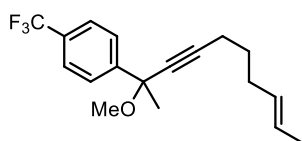
## Experimental Section

and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 3:1) to provide an inseparable mixture of the desired alcohol and remaining starting material.

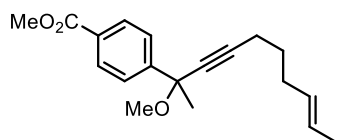
A solution of this crude material (42.3 mg, 185  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.5 mL) was added dropwise to a suspension of NaH (13.3 mg, 556  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1 mL) at 0 °C. After warming to ambient temperature, the mixture was stirred for additional 15 min, before it was cooled to 0 °C and methyl iodide (60  $\mu\text{L}$ , 964  $\mu\text{mol}$ ) was added. The mixture was stirred overnight at ambient temperature before the reaction was quenched with water (10 mL) and *tert*-butyl methyl ether (20 mL). The aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  20 mL), the combined organic phases were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 15:1) to provide the title compound as colorless oil (37 mg, 82%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 5.57 – 5.35 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.14 (dtd,  $J = 7.7, 6.2, 1.4$  Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68 – 1.62 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 130.4, 128.3, 127.7, 126.3, 126.0, 88.1, 80.3, 76.7, 52.4, 33.1, 31.9, 28.8, 18.3, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2985, 2933, 1446, 1366, 1234, 1178, 1097, 975, 763, 699, 608  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ONa}$  [M+Na] $^+$ : calcd. 265.15628; found: 265.15624.



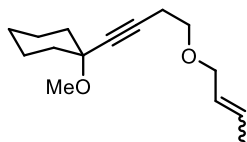
**Enyne S35.** Prepared analogously from commercially available 1-(4-chlorophenyl)ethan-1-one and enyne **33** as a colorless oil (205 mg, 79%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 5.61 – 5.32 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.1, 133.5, 130.3, 128.4, 127.7, 126.0, 88.5, 79.9, 76.3, 52.4, 33.0, 31.9, 28.8, 18.3, 18.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2988, 2934, 1488, 1451, 1232, 1001, 1014, 965, 866, 827, 606  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClONa}$  [M+Na] $^+$ : calcd. 299.11731; found: 299.11693.



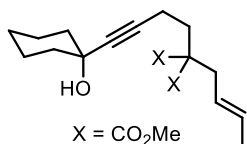
**Enyne S36.** Prepared analogously from commercially available 1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-one and enyne **33** as colorless oil (335 mg, 87%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 5.56 – 5.34 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.7, 130.3, 129.9 (q,  $J = 32.1$  Hz), 126.6, 126.1, 125.3 (q,  $J = 3.8$  Hz), 123.0, 88.9, 79.6, 76.4, 52.6, 33.0, 31.9, 28.7, 18.3, 18.1.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –62.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2936, 1619, 1409, 1323, 1163, 1124, 1097, 1078, 1066, 968, 622  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{ONa}$  [M+Na] $^+$ : calcd. 333.14367; found: 333.14350.



**Enyne S37.** Prepared analogously from commercially available methyl 4-acetylbenzoate and enyne **33** as colorless oil (66.5 mg, 36%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.73 – 7.58 (m, 2H), 5.53 – 5.36 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 148.8, 130.3, 129.7, 129.6, 126.3, 126.0, 88.7, 79.7, 76.6, 52.6, 52.3, 32.9, 31.9, 28.7, 18.3, 18.1. IR (film) 2989, 2935, 1722, 1610, 1435, 1274, 1234, 1094, 965, 773, 708  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 323.16176; found: 323.16216.

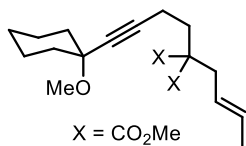


**Enyne S38.** NaH (98.8 mg, 4.12 mmol) was added in portions to a solution of 4-(1-methoxycyclohexyl)but-3-yn-1-ol<sup>[131]</sup> (500 mg, 2.74 mmol) in DMF (14 mL) at 0 °C and the resulting suspension was stirred for 30 min. Crotyl bromide (mixture of (*E/Z*)-isomers, 423  $\mu\text{L}$ , 4.12 mmol). was added and stirring continued at ambient temperature overnight. Water (20 mL) was introduced and the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  50 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 25:1) to provide the title compound as colorless oil (mixture of (*E/Z*)-isomers, 453 mg, 70%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.78 – 5.61 (m, 1H), 5.56 (dddd,  $J = 15.2, 7.9, 4.6, 1.6$  Hz, 1H), 4.19 – 3.85 (m, 2H), 3.66 – 3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.58 – 2.45 (m, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.41 (m, 10H), 1.26 (tt,  $J = 9.4, 4.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.8, 128.1, 127.5, 126.8, 83.1, 82.2, 74.1, 71.7, 68.9, 68.6, 66.3, 50.6, 37.0, 25.7, 23.0, 20.3, 17.9, 13.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 2856, 1447, 1293, 1184, 1135, 1092, 1086, 1027, 966, 925, 819  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 259.16685; found: 259.16676.

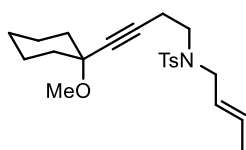


**Enyne S39.** A solution of LiHMDS (674 mg, 4.03 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise at  $-78$  °C to a solution of dimethyl (*E*)-2-(but-2-en-1-yl)-2-(but-3-yn-1-yl)malonate<sup>[132]</sup> (mixture of (*E/Z*)-isomers, 800 mg, 3.36 mmol) in THF (30 mL). After stirring for 30 min at this temperature, cyclohexanone (522  $\mu\text{L}$ , 5.04 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to ambient temperature. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL), EtOAc (50 mL) and water (20 mL), the aqueous phase was extracted with EtOAc (3  $\times$  50 mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 15:1 – 10:1 – 3:1) to provide the title compound as colorless oil (mixture of (*E/Z*)-isomers, 439 mg, 39%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.68 – 5.48 (m, 1H), 5.25 (dddd,  $J = 16.5, 8.9, 4.4, 2.1$  Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.73 – 2.54 (m, 2H), 2.25 – 2.07 (m, 4H), 1.87 – 1.77 (m, 3H), 1.71 – 1.59 (m, 5H), 1.59 – 1.44 (m, 5H), 1.33 – 1.17 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6, 130.2, 128.4, 124.4, 123.4, 84.6, 83.2, 68.8, 57.5, 57.2, 52.7, 52.6, 40.3, 36.2, 31.8, 31.8,

30.3, 25.4, 23.5, 18.2, 14.4, 14.3, 13.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 1720, 1444, 1270, 1236, 1199, 1178, 1132, 1066, 964, 904  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 359.18289; found: 359.18247.



**Enyne S40.** A solution of enyne **S39** (mixture of (*E/Z*)-isomers, 389 mg, 1.16 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise to a suspension of NaH (85.1 mg, 3.55 mmol) in THF (4.5 mL) at 0 °C. After 5 min, the mixture was warmed to ambient temperature and stirred for additional 10 min. It was then cooled to 0 °C before MeI (370  $\mu\text{L}$ , 5.95 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. Water (20 mL) was introduced and the aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  50 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 20:1) to provide the title compound as colorless oil (mixture of (*E/Z*)-isomers, 318 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.69 – 5.46 (m, 1H), 5.26 (ddddt,  $J = 14.7, 7.5, 5.6, 3.9, 1.9$  Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.33 (s, 3H), 2.76 – 2.52 (m, 2H), 2.26 – 2.06 (m, 4H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.68 – 1.43 (m, 10H), 1.35 – 1.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 171.5, 130.2, 128.4, 124.4, 123.4, 85.0, 81.7, 74.0, 57.6, 57.2, 52.6, 52.6, 50.6, 37.0, 36.3, 32.2, 32.1, 30.3, 25.7, 22.9, 18., 14., 14.3, 13.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3372, 2971, 2936, 1734, 1444, 1083, 1047, 969, 924, 880  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 373.19854; found: 373.19819.

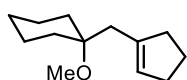


**Enyne S41.**  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (412 mg, 2.98 mmol) and **S7** (270 mg, 805  $\mu\text{mol}$ ) were suspended in MeCN (3 mL). Crotyl bromide (mixture of (*E/Z*)-isomers, 300  $\mu\text{L}$ , 2.92 mmol) was added and the mixture was stirred at 60 °C overnight. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through a pad of cotton wool and the residue in the filter was washed with MeCN (15 mL). The combined filtrates was concentrated and the crude material was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 10:1 – 3:1) to provide the title compound as colorless oil (mixture of (*E/Z*)-isomers, 269 mg, 86%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 5.68 – 5.55 (m, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 1H), 3.83 (ddt,  $J = 46.8, 6.6, 1.1$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.57 – 2.46 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.43 (m, 10H), 1.35 – 1.22 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.3, 143.2, 137.2, 137.1, 130.6, 129.7, 129.7, 128.8, 127.1, 125.6, 124.8, 82.9, 82.6, 73.9, 50.5, 50.5, 46.5, 46.1, 44.8, 36.8, 25.5, 22.7, 21.5, 19.7, 19.6, 17.7, 12.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2935, 1449, 1341, 1202, 1157, 1081, 928, 816, 743, 655, 548  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 412.19169; found: 412.19197.



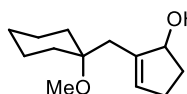
### 3.1.6 *gem*-Hydrogenative Metathesis

**General Procedure:** A flame-dried quartz Schlenk tube was charged with IPr-precatalyst **48** (13.8 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), the substrate (0.2 mmol) and toluene (2 mL, 0.1 M). The Schlenk tube was closed with a septum and then transferred into the photolysis apparatus. A hydrogen-filled balloon was connected to a needle which was pierced through the septum and the Schlenk tube was flushed with hydrogen for 2 min through an outlet cannula (the cannula did not reach into the solution to make sure that only the head space of the tube was flushed). After the first 10 seconds of flushing with hydrogen, the light source was switched on and the reaction mixture was stirred for 60 min under hydrogen atmosphere. The reaction mixture was diluted with pentane (5 mL) and then filtered through a short pad of silica. The filtrate was evaporated and the residue purified by flash chromatography.

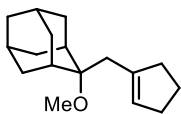


**Cyclopentene 40.** Prepared according to the General Procedure from Enyne **41** (44.1 mg, 200  $\mu$ mol); colorless oil (36.9 mg, 95%). The analytical data of **40** matched those previously reported in the literature.<sup>[20]</sup> *When the reaction was carried out on a 1 mmol scale a yield of 88% was obtained. When the same reaction was performed in ordinary laboratory glassware (instead of the quartz Schlenk-tube), a yield of 75% was obtained.*

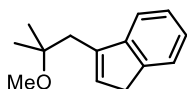
The following compounds were prepared analogously



**Cyclopentene 49.** Prepared from enyne **S32**; colorless oil (29.5 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.60 (s, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.59 – 2.43 (m, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.06 (m, 2H), 1.91 – 1.65 (m, 4H), 1.61 – 1.22 (m, 7H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.9, 132.9, 78.4, 76.3, 48.2, 36.3, 34.4, 33.6, 33.5, 30.1, 25.8, 22.5, 22.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3423, 2930, 2853, 1456, 1146, 1131, 1079, 951 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. 233.15120; found: 233.15141.



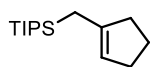
**Cyclopentene 50.** Prepared from enyne **S26**; colorless oil (37.1 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.44 (td,  $J$  = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.41 – 2.24 (m, 4H), 2.11 (dd,  $J$  = 12.7, 3.2 Hz, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 8H), 1.74 – 1.62 (m, 4H), 1.50 – 1.41 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.5, 127.3, 79.4, 47.2, 38.6, 36.6, 34.6, 34.0, 32.9, 32.4, 31.5, 27.8, 27.4, 23.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2905, 2852, 1455, 1115, 1083, 1061, 993 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ONa [M]<sup>+</sup>: calcd. 269.18767; found: 269.18758.



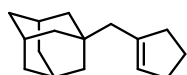
**Indene 51.** Prepared from enyne **S19**; colorless oil (27.0 mg, 66%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46 (dt,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (dt,  $J$  = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.19 (td,  $J$  = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.40 – 6.35 (m, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.77 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  146.4, 144.1, 140.7, 131.7, 126.0,

## Experimental Section

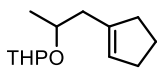
124.4, 123.7, 119.6, 75.5, 49.5, 38.1, 37.5, 25.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2972, 2937, 1717, 1462, 1383, 1366, 1241, 1161, 1070, 1020, 879, 764  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 202.13490; found: 202.13522.



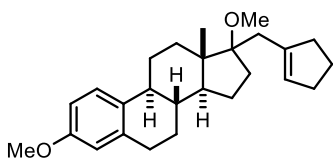
**Cyclopentene 52.** Prepared from enyne **S24**; colorless oil (39.5 mg, 84%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.22 (q,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.82 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.05 (s, 21H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.0, 122.6, 38.0, 32.6, 24.1, 18.8, 13.5, 11.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2940, 2891, 2865, 1463, 1015, 998, 882, 745, 663  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{Si}$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 238.21074; found: 238.21113.



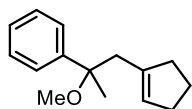
**Cyclopentene 53.** Prepared from enyne **S25**; colorless oil (42.1 mg, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.29 (tt,  $J = 2.1, 1.0$  Hz, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 4H), 1.96 – 1.90 (m, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 4H), 1.73 – 1.58 (m, 6H), 1.48 (d,  $J = 2.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.7, 127.2, 46.0, 43.0, 38.3, 37.2, 33.4, 32.6, 29.0, 24.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2896, 2844, 1449, 1345, 1315, 1101, 1036, 956, 820, 802, 467  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 216.18734; found: 216.18725.



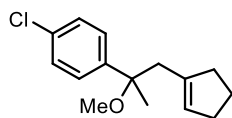
**Cyclopentene 54.** Prepared from enyne **S28**; colorless oil (mixture of diastereoisomers, 25.4 mg, 60%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45 – 5.36 (m, 1H), 4.77 – 4.61 (m, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 2H), 3.48 (dddd,  $J = 9.7, 8.3, 4.2, 2.9$  Hz, 1H), 2.50 – 2.09 (m, 6H), 1.90 – 1.78 (m, 3H), 1.74 – 1.45 (m, 5H), 1.22 – 1.06 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.7, 141.4, 126.2, 126.1, 98.3, 95.8, 72.2, 70.1, 62.9, 62.2, 39.5, 38.5, 35.7, 35.6, 32.6, 32.6, 31.3, 31.3, 25.8, 25.7, 23.8, 23.7, 21.8, 20.1, 19.7, 19.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2928, 2846, 1372, 1121, 1076, 1020, 995, 869  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-CI) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. 211.16926; found: 211.16921.



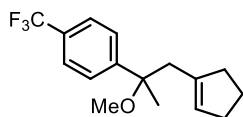
**Cyclopentene 55.** Prepared from enyne **S27**; white solid (52.0 mg, 68%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (dd,  $J = 8.7, 1.1$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.61 – 5.50 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.75 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 2.48 – 2.23 (m, 4H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 3H), 1.74 (td,  $J = 12.6, 4.0$  Hz, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 3H), 1.52 – 1.21 (m, 6H), 0.97 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5, 140.8, 138.1, 132.8, 127.2, 126.3, 113.9, 111.6, 88.0, 55.3, 51.5, 50.9, 47.5, 43.7, 39.6, 36.7, 34.5, 34.0, 32.6, 31.8, 30.0, 27.5, 26.7, 23.6, 23.4, 13.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2933, 1504, 1245, 1158, 1093, 1081, 1063, 1036, 843, 451  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 403.26099; found: 403.26075.



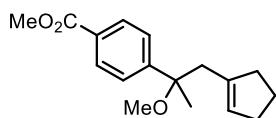
**Cyclopentene 56a.** Prepared from enyne **S34**; colorless oil (36.8 mg, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.09 (m, 1H), 5.27 – 5.22 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.60 – 2.43 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.83 – 1.49 (m, 3H), 1.47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.2, 140.7, 128.4, 128.0, 126.9, 126.5, 79.3, 50.4, 45.0, 36.4, 32.5, 23.9, 22.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2977, 2934, 2846, 2824, 1445, 1371, 1155, 1098, 1072, 764  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 217.15869; found: 217.15847.



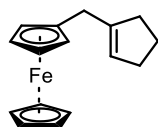
**Cyclopentene 56b.** Prepared from enyne **S35**; colorless oil (42.0 mg, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (s, 4H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.60 – 2.46 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.51 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.9, 140.3, 132.7, 128.8, 128.2, 128.0, 79.0, 50.5, 45.0, 36.5, 32.5, 24.0, 22.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 1842, 1489, 1398, 1153, 1114, 1085, 1055, 1013, 829  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 273.10166; found: 273.10150.



**Cyclopentene 56c.** Prepared from enyne **S36**; colorless oil (48.0 mg, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 5.35 – 5.23 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.7, 140.1, 129.0, 126.8, 129.2 (q,  $J = 32.2$  Hz), 125.1 (q,  $J = 3.7$  Hz), 124.4 (q,  $J = 272.2$  Hz), 79.2, 50.6, 44.8, 36.5, 32.5, 24.0, 22.6.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2937, 1619, 1410, 1324, 1163, 1119, 1075, 1016, 844  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. 284.13825; found: 284.13788.

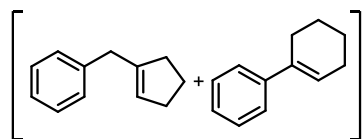


**Cyclopentene 56d.** Prepared from enyne **S37**; colorless oil (42.6 mg, 80%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 5.37 – 5.21 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.64 – 2.49 (m, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 150.8, 140.2, 129.5, 128.9, 128.8, 126.6, 79.4, 52.2, 50.6, 44.9, 36.5, 32.5, 24.0, 22.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2948, 1723, 1435, 1277, 1109, 1087, 1056, 775, 711  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (GC-CI) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. 275.16417; found: 275.16440.



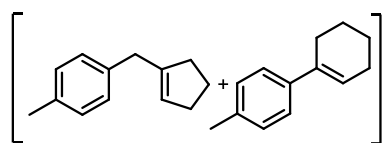
**Cyclopentene 57.** Prepared from enyne **S29**; orange oil (41.5 mg, 84%). The isolated product is only modestly stable and decomposes upon storage.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.26 – 5.22 (m, 1H), 4.10 (s, 5H), 4.07 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 4.06 – 4.04 (m, 2H), 3.12 (q,  $J = 1.3$  Hz, 4H), 2.31 – 2.17 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.5, 124.1,

68.7, 68.6, 67.2, 35.1, 32.3, 31.9, 23.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2922, 2843, 1105, 1038, 1022, 1009, 959, 814, 480  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Fe} [\text{M}]^+$ : calcd. 266.07579; found: 266.07570.



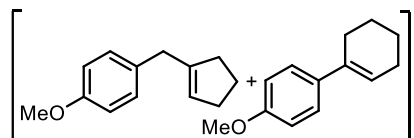
**Mixture of cyclopentene (58a) and cyclohexene (58'a).**

Prepared from enyne **S20**; colorless oil (**58a:58'a** = 2:1, 21.0 mg, 66%). The analytical data of **58'a** matched those reported in the literature<sup>[133]</sup>, as well as those of a commercial sample. Spectral data of **58a**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 5.38 – 5.31 (m, 1H), 3.40 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.9, 140.3, 128.9, 125.9, 125.6, 125.0, 38.1, 34.9, 32.5, 23.6. HRMS (GC-EI) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15} [\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. 159.11663; found: 159.11683.



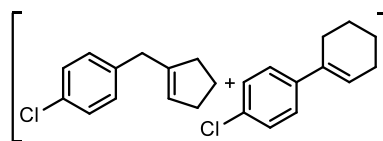
**Mixture of cyclopentene (58b) and cyclohexene (58'b).**

Prepared from enyne **S21**; colorless oil (**58b:58'b** = 2:1, 27.0 mg, 78%). The analytical data of the compounds matched those reported in the literature.<sup>[134]</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (d,  $J = 3.2$  Hz, 4H), 5.34 (hept,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 – 2.28 (m, 2H), 2.20 (tdd,  $J = 7.1, 3.6, 1.8$  Hz, 2H), 1.90 – 1.83 (m, 2H).



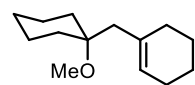
**Mixture of cyclopentene (58b) and cyclohexene (58'b).**

Prepared from enyne **S22**; colorless oil (**58c:58'c** = 2:1, 23.0 mg, 61%). The analytical data matched those reported in the literature.<sup>[135]</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 5.35 – 5.30 (m,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.31 (tp,  $J = 6.6, 2.2$  Hz, 2H), 2.19 (tq,  $J = 5.8, 1.9$  Hz, 2H), 1.86 (tt,  $J = 8.2, 6.7$  Hz, 2H).



**Mixture of cyclopentene (58d) and cyclohexene (58'd).**

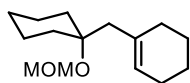
Prepared from enyne **S23**; colorless oil (**58d:58'd** = 2:1, 31.7 mg, 41%; NMR yield with tetramethylbenzene as internal standard). In this case, flash chromatography did not allow trace amounts of by-products to be separated; however, the product structure could be confirmed by comparison of the NMR data with those reported in the literature.<sup>[136]</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (characteristic signals only):  $\delta$  7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 5.35 – 5.32 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 2H).



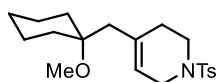
**Cyclohexene 59a.** Prepared from enyne **S30**; colorless oil (32.0 mg, 77%).  $^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.44 – 5.34 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.08 – 1.94 (m, 5H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.62 – 1.36 (m, 9H), 1.33 – 1.15 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.6,

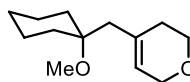
125.0, 75.8, 48.2, 44.1, 34.4, 30.3, 26.0, 25.6, 23.3, 22.4, 22.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2925, 2854, 1454, 1146, 1123, 1079, 917, 811, 707  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. 231.17193; found: 231.17224.



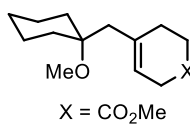
**Cyclohexene 59b.** Prepared from enyne **S31** using 20 mol% of catalyst; colorless oil (24.6 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.44 – 5.37 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 4H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 5H), 1.48 – 1.36 (m, 5H), 1.33 – 1.19 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  134.4, 125.5, 90.7, 78.1, 55.8, 46.5, 35.4, 30.7, 25.8, 25.6, 23.3, 22.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2926, 2856, 1448, 1157, 1140, 1085, 1032, 922  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: calcd. 261.18250; found: 261.18268.



**Cyclohexene 60a.** Prepared from enyne **S41**; colorless oil (49.0 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 5.32 (tdd,  $J = 3.4, 1.7, 0.8$  Hz, 1H), 3.56 (dt,  $J = 3.5, 1.3$  Hz, 2H), 3.15 – 3.11 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (tq,  $J = 4.6, 2.1$  Hz, 2H), 2.06 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H), 1.55 – 1.31 (m, 5H), 1.25 – 1.09 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.5, 133.5, 133.4, 129.6, 127.8, 119.9, 75.6, 48.1, 45.0, 43.1, 42.6, 34.3, 29.9, 25.8, 21.9, 21.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2931, 1685, 1342, 1292, 1162, 1132, 1071, 949, 814, 708, 687, 644  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. 386.17604; found: 386.17615.

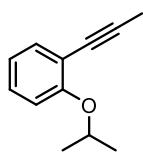


**Cyclohexene 60b.** Prepared from enyne **S38**; colorless oil (31.6 mg, 76%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.43 (tt,  $J = 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 4.13 (tt,  $J = 2.7, 1.4$  Hz, 2H), 3.75 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 2.12 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.61 – 1.37 (m, 4H), 1.33 – 1.15 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  132.6, 123.6, 75.8, 65.7, 64.7, 48.2, 43.1, 34.5, 30.3, 26.0, 22.1. IR (film) 2932, 2854, 2826, 1725, 1456, 1166, 1135, 1080, 912, 732  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. 233.15120; found: 233.15108.

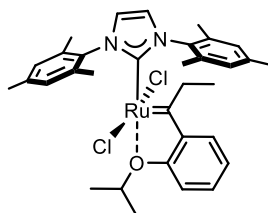


**Cyclohexene 60c.** Prepared from enyne **S40** using 20 mol% of the catalyst; colorless oil (48.5 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.39 – 5.33 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.11 (s, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.33 (m, 4H), 1.27 – 1.13 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.3, 134.1, 121.6, 75.8, 52.9, 52.7, 48.1, 43.1, 34.3, 31.1, 28.3, 26.9, 25.9, 22.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2932, 1731, 1434, 1253, 1072, 911, 729  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. 347.18289; found: 347.18293.

## 3.1.7 Isolation of a Hoveyda-Grubbs-type Carbene

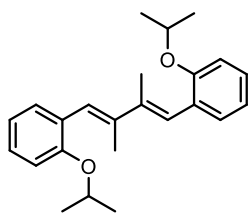


**Alkyne 75.** 1-Ethynyl-2-isopropoxybenzene<sup>[137]</sup> (250 mg, 1.56 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and the resulting solution cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.07 mL, 1.71 mmol) was added dropwise over 5 min and the mixture was stirred for 30 min. Methyl iodide (147  $\mu\text{L}$ , 2.35 mmol) was added and stirring was continued at room temperature for 15 h. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 mL), *tert*-butyl methyl ether (10 mL) and water (2 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 20\text{ mL}$ ) and 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 purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 100:1) to provide the title compound as a colorless oil (200 mg, 74%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (dd,  $J = 7.9, 1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 4.55 (hept,  $J = 6.1\text{ Hz}$ , 1H), 2.09 (s, 3H), 1.37 (d,  $J = 6.1\text{ Hz}$ , 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8, 133.8, 128.8, 120.9, 115.5, 89.7, 76.3, 72.1, 22.3, 4.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2977, 1594, 1482, 1444, 1383, 1372, 1262, 1102, 974, 748  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : calcd. 174.10388; found: 174.10392.



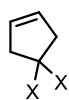
**Hoveyda-Grubbs-type carbene 77.** A flame-dried quartz Schlenk tube was charged under argon with IMes-precatalyst **76** (102 mg, 167  $\mu\text{mol}$ ), alkyne **75** (28.2 mg, 167  $\mu\text{mol}$ ) and THF (6 mL). The Schlenk tube was closed with a septum and then transferred into a UV-A-photolysis apparatus (see Figure S1). A hydrogen-filled balloon was connected to a needle which was pierced through the septum. The Schlenk tube was flushed with hydrogen for 2 min through an outlet cannula (the cannula did not reach into the solution to ensure that only the head space of the tube was flushed). After the first 10 seconds of flushing with hydrogen, the light source was switched on and the reaction mixture was stirred for 30 min under hydrogen atmosphere. After cooling to room temperature, all volatile components were removed under high vacuum. The remaining crude material was suspended in pentane (10 mL) and the suspension was vigorously stirred for 5 min. The supernatant was removed via a filter canula and the dark green filtrate was collected. This trituration procedure was repeated twice and the combined filtrates were evaporated. The resulting material was purified by flash chromatography (silica,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  25:1). The green band was collected and the solvent evaporated to provide the title compound (34.1 mg, 31%) as a dark green oil. Dark green needle-shaped crystals suitable for X-ray diffraction were grown by slow evaporation of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentane solutions in a constant stream of argon.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.35 (dd,  $J = 7.7, 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.10 (ddd,  $J = 8.5, 7.3, 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.88 (s, 4H), 6.60 (td,  $J = 7.7, 7.3, 0.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.43 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.17 (s, 2H), 4.57 (hept,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.62 (q,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 2.40 (s, 12H), 2.20 (s, 6H), 1.12 (d,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , 6H), 0.97 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  314.5, 174.9, 154.6, 146.7, 138.9, 138.5, 136.0, 129.0, 128.5, 124.6, 121.0, 114.3, 112.4, 74.3, 51.5, 21.2,

20.8, 19.5, 6.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2961, 2921, 2865, 1573, 1483, 1450, 1395, 1304, 1259, 1224, 1160, 1078, 1012, 936, 922, 850, 791, 751, 698, 665, 614, 593, 579  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$  [M]<sup>+</sup>: calcd. 652.15553; found: 652.15557.



**Diene 79.** A second fraction collected during flash chromatography consisted of compound **21** (colorless oil, 16.1 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.21 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 6.97 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.50 (hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 1.36 (d,  $J = 6.1$  Hz, 5H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 138.3, 131.0, 129.4, 127.6, 123.2, 120.3, 114.8, 71.3, 22.3, 15.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2975, 2931, 1594, 1481, 1449, 1383, 1372, 1287, 1238, 1120, 957, 749  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$  [M]<sup>+</sup>: calcd. 373.21349; found: 373.21380.

### 3.1.7.1 Test Reaction



X =  $\text{CO}_2\text{Et}$

**Diethyl cyclopent-3-ene-1,1-dicarboxylate (81).** In an argon-filled glovebox, an NMR tube with a screw cap septum top was charged with a solution of complex **77** (1.0 mg, 1.6  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL). The sample was brought out of the glovebox and equilibrated at 30°C in the NMR machine before diallylmalonate (**80**, 12.8  $\mu\text{L}$ , 53.5  $\mu\text{mol}$ ) was added via a Hamilton syringe. The NMR tube was quickly shaken and inserted in the NMR probe. Data points were collected over 20 mins and the acquired raw data were processed in MestReNova with the ReactionMonitoring-plugin to show full conversion of the starting material to the title compound. The spectroscopic data matched those reported in the literature.<sup>[138]</sup>

## 3.2 *gem*-Hydrogenation of Internal Alkynes: Synthesis of Hoveyda-Grubbs Catalysts

### 3.2.1 General

Unless stated otherwise, all reactions were carried out under argon in flame-dried Schlenk glassware, ensuring rigorously inert conditions. The solvents were purified by distillation over the indicated drying agents and were stored and handled under argon: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (CaH<sub>2</sub>), pentane (Na/K alloy), THF (Na/K alloy), toluene (CaH<sub>2</sub>). Benzene and *n*-hexane were degassed via freeze-pump-thaw cycles (3 x) and stored over molecular sieves 3Å. Flash chromatography: Merck Geduran silica gel 60 (40 – 63 μm).

Unless stated otherwise, all commercially available compounds (abcr, Acros, TCI, Aldrich, Alfa Aesar) were used without further purification. 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. H<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> were handled with balloon techniques.

NMR spectra were recorded on Bruker DPX 300, AMX 300, AV 400 or AV III 600 spectrometers in the solvents indicated; chemical shifts ( $\delta$ ) 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>:  $\delta_C$  = 77.16 ppm; residual CHCl<sub>3</sub>:  $\delta_H$  = 7.26 ppm; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  $\delta_C$  = 54.00 ppm; residual CHDCl<sub>2</sub>:  $\delta_H$  = 5.32 ppm; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:  $\delta_C$  = 128.06 ppm; residual C<sub>6</sub>HD<sub>5</sub>:  $\delta_H$  = 7.16 ppm).

IR: Alpha Platinum ATR spectrometer (Bruker), wavenumbers ( $\tilde{\nu}$ ) in cm<sup>-1</sup>.

MS (EI): Finnigan MAT 8200 (70 eV), DI-MS (EI): Finnigan MAT SSQ 7000, ESI-MS: ESQ 3000 (Bruker), Thermo Scientific LTQ-FT, or Thermo Scientific Exactive spectrometer. HRMS: Bruker APEX III FT-MS (7 T magnet), MAT 95 (Finnigan), Thermo Scientific LTQ-FT, Thermo Scientific Exactive instrument. GC-MS: Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra instrument.

Elemental analysis was performed by MIKRO Lab (Mikroanalytisches Laboratorium Kolbe, Germany).

Light-sensitive reactions were carried out in glassware wrapped in aluminum foil with the fume hood light turned off.



## Experimental Section

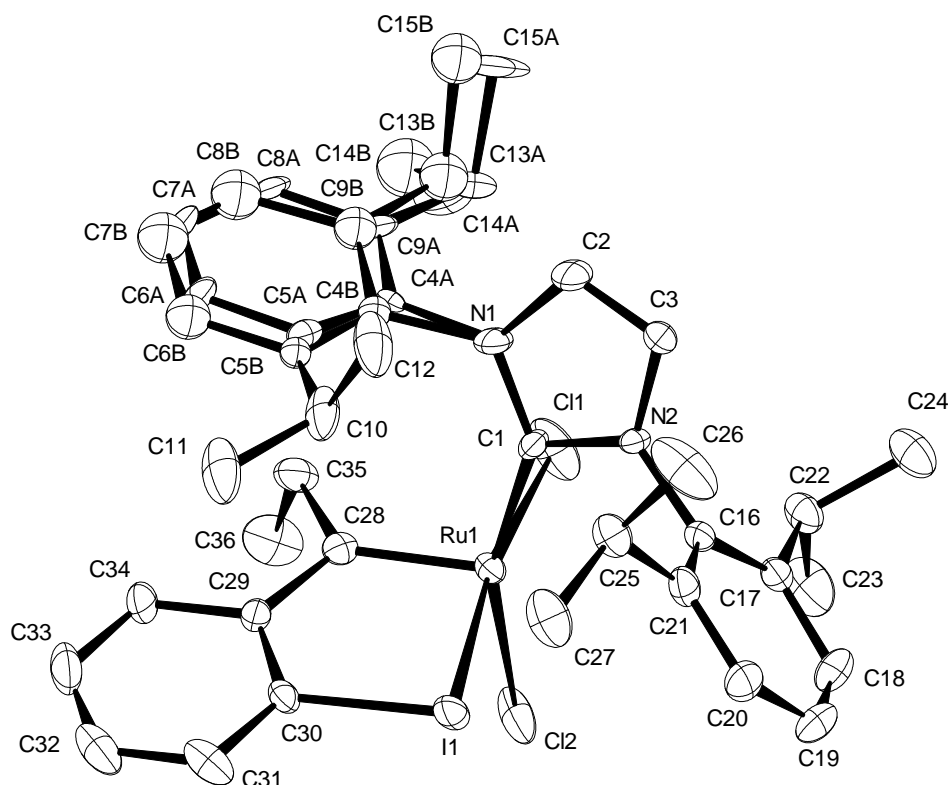
Photolysis experiments were performed in the PhotoRedOxBox TC from HepatoChem (Figure S5) equipped with an EvoluChem™ LED (365 nm, 18 W). When the cooling function was used, water was used as the cooling agent (23°C).

Most reactions were carried out in quartz Schlenk tubes, but control experiments showed that standard borosilicate glassware is equally suitable and can be used without any noticeable effect on yield and purity.



**Figure S5. PhotoRedOxBox TC from Hepatochem.**

## 3.2.2 Supporting Crystallographic Information

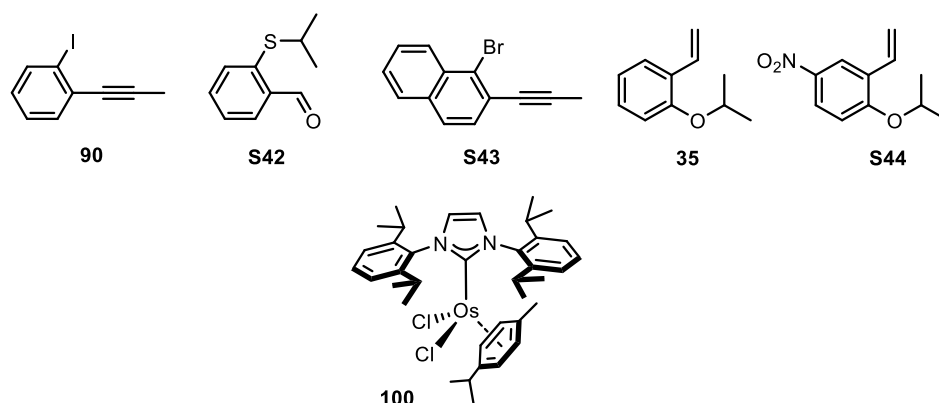


**Figure S6.** Structure of complex 91 in the solid state; atomic displacement ellipsoids shown at the 50% probability level, H atoms omitted for clarity.

**X-ray Crystal Structure Analysis of Complex 91:**  $C_{36}H_{45}Cl_2IN_2Ru$ ,  $M_r = 804.61 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , orange brown needle, crystal size  $0.115 \times 0.022 \times 0.020 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $P2_1/c$  [14],  $a = 11.9234(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 22.9339(12) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.7265(9) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 99.992(2)^\circ$ ,  $V = 4235.2(4) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.262 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 1.247 \text{ mm}^{-1}$ , analytical absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.91$ ,  $T_{\text{max}} = 1.00$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 APEX-II diffractometer with  $I\mu s$  microsource,  $1.587 < \theta < 31.633^\circ$ , 143829 measured reflections, 14110 independent reflections, 11864 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0528$ .  $S = 1.171$ , 426 parameters, absolute structure parameter =  $-0.02(7)$ , residual electron density  $+1.4$  ( $3.01 \text{ \AA}$  from H34) /  $-1.7$  ( $0.72 \text{ \AA}$  from I1)  $e \cdot \text{\AA}^{-3}$ .

A strongly disordered solvent mixture was present in solvent accessible voids; these solvents were omitted using SQUEZZE. The structure was solved by *SHELXT* and refined by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$  to  $R_1 = 0.060$  [ $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.129$ . **CCDC-2065092**.

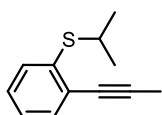
## 3.2.3 Starting Materials



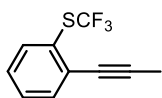
**Figure S7.** The shown compounds **90**<sup>[67]</sup>, **S42**<sup>[139]</sup>, **S43**<sup>[140]</sup>, **35**<sup>[141]</sup>, **S44**<sup>[142]</sup> and **100**<sup>[68]</sup> were synthesized according to literature protocols.

All used Ru-cymene-based precatalysts were prepared according to chapter 3.1.4.

## 3.2.4 Substrates

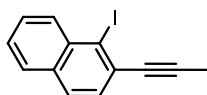


**Alkyne S45.** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 9.81 mL, 15.7 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl phenyl sulfone (2.67 g, 15.7 mmol) in THF (170 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 30 min, a solution of aldehyde **S42** (2.36 g, 13.1 mmol) in THF (50 mL) was introduced and stirring continued for 30 min before diethyl chlorophosphate (2.27 mL, 15.7 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to room temperature. After stirring for 3 h, the mixture was cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$  and KO<sup>t</sup>Bu (7.34 g, 65.4 mmol) was added in one portion. After stirring for 15 min, the mixture was warmed to room temperature and stirring was continued overnight. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) was added, the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 150 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether, 50:1) to provide the title compound as a pale yellow oil (1.45 g, 58%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 3.55 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6, 133.0, 129.2, 127.9, 125.6, 125.1, 92.0, 78.1, 36.5, 23.1, 4.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2962, 1462, 1234, 1154, 1072, 1036, 749, 456 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-EI) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>S [M<sup>+</sup>]: 190.08107; found: 190.08136.



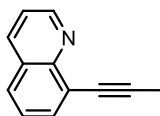
**Alkyne S46.** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.82 mL, 2.91 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl phenyl sulfone (495 mg, 2.91 mmol) in THF (45 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 30 min, a solution of 2-((trifluoromethyl)thio)benzaldehyde

(500 mg, 2.43 mmol) in THF (7 mL) was added and stirring was continued for 30 min. Diethyl chlorophosphate (421  $\mu$ L, 2.91 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to room temperature. After stirring for 3 h, the mixture was cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$  before KO<sup>t</sup>Bu (1.36 g, 12.1 mmol) was added in one portion. After stirring for 15 min, the mixture was warmed to room temperature and stirring was continued overnight. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was added, the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3  $\times$  50 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, pentane) to provide the title compound as a colorless oil (395 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7.68 (dd,  $J$  = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (td,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  137.0, 133.9, 131.2, 130.9, 130.4 (q,  $J$  = 308.5 Hz), 128.9, 126.7 (q,  $J$  = 1.8 Hz), 93.2, 77.8, 4.7. <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  -42.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2236, 1470, 1435, 1123, 1098, 1062, 1033, 974, 953, 756, 665, 542, 493, 467 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-EI) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>]: 216.02151; found: 216.02155.



**Alkyne S47.** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.24 mL, 1.98 mmol) was added dropwise to a solution of aryl bromide **S43** (456 mg, 1.75 mmol) in THF (15 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ .

After stirring for 30 min, I<sub>2</sub> (548 mg, 2.16 mmol) was added in one portion. The mixture was warmed to room temperature and stirring continued for 2 h. Sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) was added, the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  30 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure to provide the title compound as a yellow oil that was used without further purification (504 mg, 99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.18 (dd,  $J$  = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.2, 1.8 Hz, 2H), 7.56 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 2.19 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.0, 133.4, 132.8, 130.0, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 126.9, 106.5, 91.4, 84.0, 4.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2911, 2229, 1492, 1312, 1238, 1017, 944, 810, 742, 660, 519 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-EI) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>I [M<sup>+</sup>]: 291.97435; found: 291.97447.

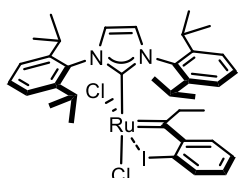


**Alkyne S48.** *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 2.39 mL, 3.82 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl phenyl sulfone (650 mg, 3.82 mmol) in THF (40 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ .

After stirring for 30 min, a solution of quinoline-8-carbaldehyde (500 mg, 3.18 mmol) in THF (10 mL) was added. After stirring for another 30 min, diethyl chlorophosphate (552  $\mu$ L, 3.82 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to room temperature. After stirring for 3 h, the mixture was cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$  and KO<sup>t</sup>Bu (1.78 g, 15.9 mmol) was added in one portion. The mixture was stirred for 15 min at this temperature and at room temperature overnight. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was added, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3  $\times$  50 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether, 1:1  $\rightarrow$  1:2) to provide the title compound as an orange oil (310 mg, 58%). <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 2.26 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.1, 148.4, 136.7, 134.2, 128.5, 127.8, 126.2, 124.2, 121.6, 92.5, 77.5, 5.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3044, 1591, 1495, 1468, 1383, 1265, 828, 790, 730, 700, 661, 639 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-EI) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N [M<sup>+</sup>]: 167.07295; found: 167.07278.

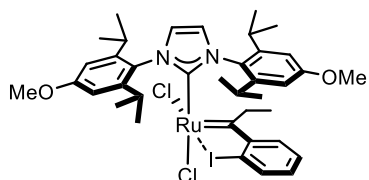
### 3.2.5 Hoveyda-Grubbs-type Carbenes with *cis*-Cl<sub>2</sub>-Configuration



#### Representative Procedure. Preparation of the Ruthenium Carbene

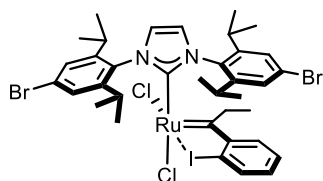
**Complex 91.** Alkyne **90** (602 mg, 2.41 mmol) was added to a solution of the IPr-precatalyst **48** (1.18 g, 1.61 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) in a flame dried quartz Schlenk tube under argon. The tube was closed with a rubber septum

and a balloon filled with hydrogen was connected. Under vigorous stirring, the gas atmosphere was exchanged via an outlet cannula and the light source was switched on. After 2 min, the outlet cannula was removed (balloon still attached!) and the mixture was stirred overnight at room temperature under hydrogen atmosphere with constant irradiation at  $\lambda = 365$  nm. The mixture was directly loaded on a flame-dried silica pad under argon, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O (1:1, 100 mL). A brown-yellow band was collected, whereas a dark residue stayed on top of the silica pad. The product-containing fractions were concentrated and the dark brown residue was triturated with pentane (30 mL). The supernatant was filtered off and the remaining solid was washed with pentane (2 × 20 mL). Drying in high vacuum afforded the title compound as a beige-brown solid (1.25 g, 95%). *The same result was obtained when the reaction was carried out in standard borosilicate glassware.* Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by layering a concentrated CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution with pentane at -20°C followed by slow diffusion of the pentane into the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> layer over the course of several days. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 12.6, 7.9, 1.7 Hz, 2H), 7.46 – 7.28 (m, 6H), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 4.47 (dq, *J* = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 4.27 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.55 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.31 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.82 (dq, *J* = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 1.72 (hept, *J* = 6.9, 6.4 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), -0.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 309.2, 183.5, 157.2, 149.6, 147.8, 146.0, 145.1, 136.8, 135.8, 135.4, 132.0, 130.6, 130.5, 129.4, 127.9, 126.4, 126.1, 125.9, 124.6, 123.4, 122.6, 98.3, 50.5, 29.6, 29.5, 29.4, 28.9, 28.2, 27.8, 27.2, 25.8, 23.7, 22.7, 22.3, 19.6, 9.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2963, 2928, 1462, 1441, 1396, 1387, 1321, 1307, 1263, 802, 758, 732, 702 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APPI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>Ru [M<sup>+</sup>]: 804.10437; found: 804.10437. Anal. calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>Ru: C, 53.74; H, 5.64; N, 3.48; found: C, 53.37; H, 5.55; N, 3.39.



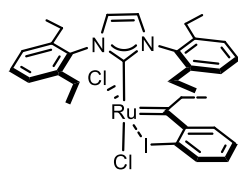
**Ruthenium carbene complex 92a.** Prepared analogously from precatalyst **S13** (204 mg, 267  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **90** (101 mg, 406  $\mu\text{mol}$ ). The crude material was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether, 1:1  $\rightarrow$  1:2)

to provide the title complex as a brown solid (153 mg, 69%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.62 (dd,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 7.7, 1.9$  Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.57 (dq,  $J = 14.9, 7.5$  Hz, 1H), 4.20 (hept,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.28 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.98 (dq,  $J = 14.6, 7.4$  Hz, 1H), 1.68 (hept,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.52 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.20 (dd,  $J = 6.8, 2.3$  Hz, 6H), 1.10 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.59 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), -0.05 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  308.8, 184.2, 162.1, 161.1, 157.3, 151.3, 149.4, 147.6, 146.7, 135.9, 130.4, 130.1, 129.3, 128.3, 128.1, 126.7, 122.5, 110.8, 110.0, 109.9, 109.4, 98.3, 56.0, 50.8, 29.9, 29.6, 29.1, 28.0, 27.6, 27.0, 25.7, 23.6, 22.8, 22.5, 19.6, 9.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2962, 1598, 1465, 1439, 1333, 1305, 1253, 1214, 1195, 1034  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{O}_2\text{Ru}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 829.15653; found: 829.15780.



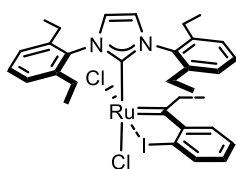
**Ruthenium carbene complex 92b.** Prepared analogously from precatalyst **S12** (378 mg, 417  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **90** (166 mg, 665  $\mu\text{mol}$ ). The crude material was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether, 1:1) to provide the title compound as

a brown solid (260 mg, 62%). Solutions of this complex under air tend to decompose within several hours.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.62 (dq,  $J = 13.2, 7.5$  Hz, 1H), 4.08 (hept,  $J = 5.9, 5.4$  Hz, 1H), 3.49 (hept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.34 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.16 – 1.96 (m, 1H), 1.72 (hept,  $J = 6.7, 6.0$  Hz, 1H), 1.53 – 1.47 (m, 3H), 1.50 – 1.41 (m, 6H), 1.22 – 1.16 (m, 6H), 1.13 – 1.08 (m, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.62 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  309.1, 184.3, 157.2, 152.0, 150.3, 148.4, 147.6, 135.9, 135.8, 134.4, 130.9, 129.6, 129.5, 129.0, 128.1, 127.9, 127.0, 126.7, 126.5, 124.9, 122.6, 97.7, 51.2, 30.0, 29.8, 29.7, 29.2, 27.8, 27.5, 26.9, 25.7, 23.4, 22.8, 22.4, 19.7, 9.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2964, 2930, 1571, 1463, 1441, 1388, 1322, 937, 865, 806, 761  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{Ru}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 924.95642; found: 924.95479.

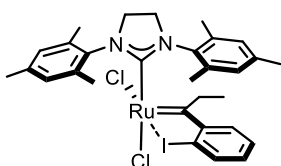


**Ruthenium carbene complex 93.** Prepared analogously from IEt-precatalyst **S10** (211 mg, 331  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **90** (124 mg, 497  $\mu\text{mol}$ ). The reaction mixture was loaded on a flame-dried silica pad under argon, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1, 50 mL). A brown-yellow band was collected and a dark residue stayed on top of the silica pad. The product-containing fractions were concentrated and the

green residue was triturated with pentane (30 mL). The supernatant was filtered off, the remaining solid was dissolved in toluene (5 mL) and the product precipitated with pentane (40 mL) at room temperature. The solid material was filtered off and dried in high vacuum to afford the title compound as a green solid (225 mg, 91%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 13.3, 7.6$  Hz, 2H), 7.46 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 (ddd,  $J = 7.6, 3.9, 1.4$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 4.70 (dq,  $J = 13.5, 7.5$  Hz, 1H), 3.11 (ddq,  $J = 30.2, 15.1, 7.6$  Hz, 2H), 2.95 (dq,  $J = 15.3, 7.7$  Hz, 1H), 2.63 (ddq,  $J = 24.3, 15.1, 7.5$  Hz, 2H), 2.32 (dq,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 1H), 2.03 (dq,  $J = 13.4, 7.6$  Hz, 1H), 1.43 – 1.28 (m, 1H), 1.31 – 1.14 (m, 10H), 0.83 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  308.8, 180.7, 157.0, 144.8, 143.2, 141.9, 141.4, 137.4, 136.1, 135.1, 131.6, 130.4, 130.3, 129.1, 128.8, 127.5, 127.4, 127.0, 126.6, 126.0, 122.8, 96.9, 50.6, 27.0, 26.7, 25.2, 24.5, 16.0, 15.0, 14.6, 9.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2965, 2933, 2873, 1460, 1431, 1400, 1317, 1272, 810, 761  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{Ru}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 713.07280; found: 713.07298.

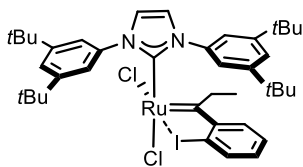


**Ruthenium carbene complex 94.** Prepared analogously from IMes-precatalyst **76** (290 mg, 475  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **90** (178 mg, 712  $\mu\text{mol}$ ). During the purification, all manipulations were carried out in air with reagent-grade solvents. The mixture was directly loaded on a silica pad, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1, 50 mL). A green band was collected while a dark residue stayed on top of the silica pad. The product-containing fractions were concentrated to provide a dark green residue which was re-dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and the product was precipitated with pentane (50 mL) at room temperature. The supernatant was filtered off and the remaining solid was washed with pentane (2  $\times$  20 mL). Drying in high vacuum afforded the title compound as a green solid (295 mg, 86%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.88 (dq,  $J = 13.8, 7.5$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  308.7, 179.4, 157.3, 141.1, 139.6, 138.5, 137.4, 136.2, 136.1, 135.3, 135.1, 134.9, 131.1, 130.5, 130.1, 130.1, 129.6, 128.7, 126.3, 126.0, 122.4, 96.6, 50.9, 21.5, 21.4, 20.6, 19.3, 17.3, 9.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2959, 2919, 1483, 1432, 1398, 1380, 1317, 1265, 1011, 853, 762, 732, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{Ru}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 685.04150; found: 685.04187.



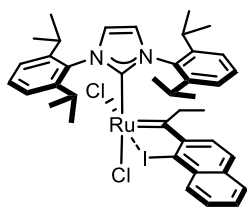
**Ruthenium carbene complex 95.** Prepared analogously from the  $\text{H}_2\text{IMes}$ -precatalyst **37** (101 mg, 165  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **90** (61.6 mg, 247  $\mu\text{mol}$ ). The crude material residue was triturated with pentane and the supernatant was filtered off. The residual green solid was washed with pentane (2  $\times$  20 mL) before it was re-dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and the product was precipitated with pentane (30 mL) at room temperature. Washing with pentane (10 mL) and drying in high

vacuum afforded the title compound as a pale green solid (103 mg, 87%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.60 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 7.8, 6.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.80 (dq,  $J = 14.0, 7.5$  Hz, 1H), 4.23 (ddd,  $J = 11.4, 10.1$  Hz, 1H), 4.11 – 3.88 (m, 2H), 3.82 (ddd,  $J = 11.5, 10.1$  Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (dq,  $J = 13.5, 7.5$  Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  308.3, 214.2, 157.2, 140.4, 140.0, 138.7, 138.4, 136.5, 136.5, 135.8, 134.9, 134.8, 131.2, 130.6, 130.3, 130.3, 130.0, 128.6, 122.7, 97.2, 52.5, 52.2, 50.3, 21.4, 21.3, 20.8, 20.8, 19.3, 17.6, 9.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2958, 2918, 1482, 1431, 1401, 1264, 1012, 852, 762, 732  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{Ru}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 687.05715; found: 687.05685.



**Ruthenium carbene complex 96.** Prepared analogously from precatalyst **S11** (91 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **90** (45.3 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ). The mixture was loaded on a silica pad, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1, 30 mL). A brown-yellow band was collected and a dark residue stayed on

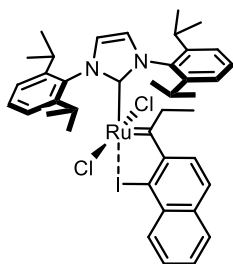
top of the silica pad. The combined product-containing fractions were concentrated, the residue was triturated with pentane and the supernatant was filtered off. The resulting brown solid was re-dissolved in *tert*-butyl methyl ether (2 mL) and the product was precipitated with pentane (30 mL) at  $-20^\circ\text{C}$ . The supernatant was filtered off and the filtrate was stored at  $-20^\circ\text{C}$  overnight to provide a second crop of product of the same purity. Drying in vacuum provided the title compound as a brown solid (47 mg, 45%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.04 (s, 2H), 7.72 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.28 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.14 (td,  $J = 7.6, 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 6.19 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 2.27 (dq,  $J = 15.3, 7.7$  Hz, 1H), 1.47 (s, 18H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 0.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  316.4, 175.1, 159.5, 154.8, 152.8, 152.1, 140.3, 139.1, 134.7, 130.4, 129.2, 126.8, 125.0, 124.6, 123.9, 123.4, 122.1, 119.9, 119.5, 95.6, 53.3, 36.1, 35.9, 35.2, 31.9, 31.8, 31.6, 31.6, 7.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2959, 2904, 1590, 1604, 1477, 1437, 1363, 1325, 1247, 709  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{Ru}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 825.19800; found: 825.19821.



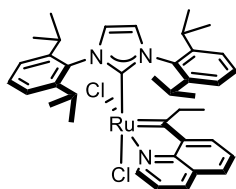
**Ruthenium carbene complex 97.** Prepared analogously from IPr-precatalyst **48** (91 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **S47** (45.3 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ). The crude material was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether, 2:1  $\rightarrow$  1:2). A minor, pre-eluting yellow fraction and a major green fraction were collected. Concentration of the main fraction provided the title compound as a green-brown solid (132 mg, 70%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.69 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.64 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 5H), 7.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.71 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.73 (dq,  $J = 13.5, 7.5$  Hz,



1H), 4.27 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.60 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.32 (hept,  $J = 6.5, 6.0$  Hz, 1H), 1.91 (dq,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.57 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.55 – 1.50 (m, 6H), 1.22 (dd,  $J = 6.9, 3.7$  Hz, 6H), 1.12 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.51 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), -0.44 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  308.6, 183.3, 155.8, 149.6, 147.9, 146.1, 145.1, 136.9, 135.6, 135.0, 133.3, 132.1, 131.3, 130.6, 130.5, 129.9, 129.1, 128.5, 128.0, 126.3, 126.2, 125.9, 124.7, 123.5, 121.2, 104.7, 51.4, 29.7, 29.4, 29.4, 28.9, 28.2, 27.8, 27.2, 25.8, 23.7, 22.8, 22.4, 19.4, 8.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2963, 2928, 1462, 1396, 1322, 1260, 802, 756, 733, 703  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{Ru}$  [ $\text{M}^+$ ]: 854.11990; found: 854.11927.

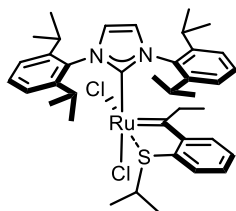


Concentration of the yellow fraction provided the *trans*-configured dichloro carbene complex **trans-97** as a brown oil (5 mg, 3%), which analyzed as follows:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.97 (dd,  $J = 8.4, 1.0$  Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.71 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.64 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.56 (tdd,  $J = 7.7, 6.5, 1.4$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.45 (q,  $J = 2.7, 2.2$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 6.0, 3.2$  Hz, 1H), 4.46 (dq,  $J = 13.6, 7.5$  Hz, 1H), 4.13 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.61 (hept,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.35 (hept,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1H), 1.67 (hept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.60 – 1.57 (m, 4H), 1.55 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.52 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), -0.42 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  305.8, 183.1, 155.9, 149.3, 147.7, 145.7, 144.9, 136.8, 134.9, 134.9, 133.2, 131.9, 131.2, 130.5, 130.1, 129.7, 128.9, 128.3, 127.8, 126.3, 126.0, 125.8, 124.5, 123.3, 121.1, 104.5, 50.4, 29.4, 29.3, 29.1, 28.8, 28.1, 27.7, 27.0, 25.5, 23.6, 22.7, 22.4, 19.5, 11.3.

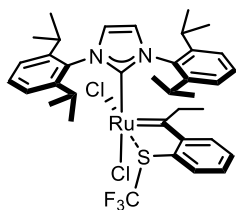


**Ruthenium carbene complex 98.** Prepared analogously from IPr-precatalyst **48** (147 mg, 198  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **S48** (49.7 mg, 298  $\mu\text{mol}$ ). The crude residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether, 1:5) to provide the title compound as a pale green solid (80 mg, 53%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.14 (dd,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.3, 5.1$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 4.48 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.88 (dq,  $J = 12.4, 7.7$  Hz, 1H), 3.49 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.65 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.48 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.40 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.80 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.40 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), -0.13 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  308.7, 187.9, 158.0, 154.5, 150.6, 149.3, 148.3, 145.4, 137.1, 135.5, 132.1, 131.7, 131.6, 130.6, 129.0, 128.0, 126.0, 125.9, 125.4, 124.8, 124.3, 123.3, 113.6, 44.7, 29.5, 29.4, 29.0, 28.5, 27.7, 27.3, 26.9, 26.4, 23.9, 22.2,

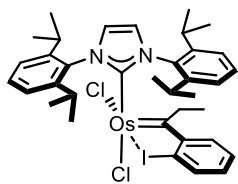
21.9, 19.5, 9.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2962, 2928, 1462, 1395, 1317, 1267, 829, 803, 784, 759, 732, 702  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{Ru}$  [M-Cl]<sup>+</sup>: 694.24965; found: 694.25059.



**Ruthenium carbene complex 99a.** Prepared analogously from IPr-precatalyst **48** (348 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **S45** (128 mg, 675  $\mu\text{mol}$ ). The reaction mixture was loaded on a silica pad, eluting with pentane/acetone (1:1, 50 mL). A green band was collected and a dark residue stayed on top of the silica pad. The product-containing fractions were concentrated, the residue was redissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) and the product precipitated with pentane (50 mL) at 0° C. The supernatant was filtered off and the green residue was washed with pentane (10 mL). Drying in high vacuum provided the title complex as a pale green powder (323 mg, 86%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.57 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (ddd,  $J$  = 8.1, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J$  = 5.8, 3.4 Hz, 1H), 4.64 (dq,  $J$  = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 4.12 (hept,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.65 (hept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.26 (hept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (hept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 1.71 (dq,  $J$  = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.54 (dd,  $J$  = 6.8, 4.0 Hz, 6H), 1.49 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 0.80 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.58 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), -0.13 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  314.7, 182.9, 155.4, 149.1, 148.1, 147.3, 145.2, 137.4, 136.9, 135.4, 131.6, 131.5, 130.5, 130.3, 129.0, 127.7, 125.9, 125.8, 125.7, 124.6, 123.2, 47.0, 39.2, 29.9, 29.5, 29.2, 28.8, 27.9, 27.5, 27.4, 26.5, 23.7, 23.0, 22.8, 22.3, 21.5, 19.6, 8.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2962, 1462, 1395, 1320, 1265, 802, 760, 702  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{RuS}$  [M-Cl]<sup>+</sup>: 717.25777; found: 717.25759. Anal. calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{RuS}$ : C, 62.22; H, 6.96; N, 3.72; found: C, 62.27; H, 6.89; N, 3.65.

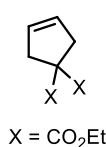


**Ruthenium carbene complex 99b.** Prepared analogously from IPr-precatalyst **48** (183 mg, 263  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **S46** (85.2 mg, 394  $\mu\text{mol}$ ) with a reduced reaction time of 3 h. The crude material was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether, 1:1) to provide a green solid (96 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.37 (m, 6H), 7.30 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.73 (p,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.40 (dq,  $J$  = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (hept,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.55 (hept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.39 (hept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.70 (dq,  $J$  = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 1H), 1.52 – 1.50 (m, 9H), 1.21 – 1.16 (m, 6H), 1.14 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 0.61 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), -0.08 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  315.1, 179.9, 154.1, 148.8, 148.1, 146.5, 144.6, 136.4, 134.1, 132.4, 132.2, 131.1, 131.1, 130.7, 130.6, 128.0, 126.1, 126.1, 126.0, 124.5, 123.2, 122.8, 119.7, 47.0, 30.3, 29.7, 29.3, 29.0, 28.1, 27.6, 27.4, 26.1, 23.7, 22.7, 22.0, 19.5, 8.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2964, 2931, 1463, 1399, 1325, 1205, 1155, 1089, 758  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{RuS}$  [M+Na]<sup>+</sup>: 801.15683; found: 801.15588.



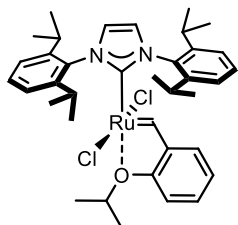
**Osmium carbene complex 101.** Prepared analogously from osmium precatalyst **100** (272 mg, 347  $\mu\text{mol}$ ) and alkyne **90** (126 mg, 520  $\mu\text{mol}$ ). The crude material was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether, 2:1) to provide a green solid, which was triturated and washed with pentane ( $2 \times 5$  mL). The supernatant was filtered off and the residue was dried in high vacuum to provide the title complex as a grey-brown solid (60 mg, 19%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.73 (dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 6.69 (dd,  $J = 6.5, 2.7$  Hz, 1H), 4.26 (dq,  $J = 13.4, 7.6$  Hz, 1H), 3.86 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.57 (hept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.49 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.78 (hept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.59 – 1.56 (m, 1H), 1.55 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.52 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.49 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.72 – 0.60 (m, 6H), –0.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  244.0, 165.6, 164.6, 149.8, 147.7, 145.9, 145.4, 136.6, 135.5, 134.7, 131.9, 130.3, 130.0, 128.4, 126.6, 125.8, 125.6, 125.5, 124.5, 123.5, 121.7, 106.5, 56.8, 29.8, 29.6, 29.5, 28.9, 28.1, 27.9, 27.1, 25.9, 23.6, 22.9, 22.2, 19.8, 5.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2963, 2928, 1461, 1386, 1321, 869, 802, 758, 734  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{Os}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 859.19253; found: 859.19312.

### 3.2.5.1 Control Experiment



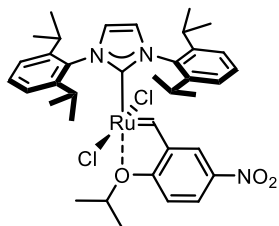
**Diethyl cyclopent-3-ene-1,1-dicarboxylate (81).** A pressure-Schlenk flask was charged with diethyl diallylmalonate (**80**, 72.5  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ ), complex **91** (2.5 mg, 3.1  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). The flask was closed and the mixture stirred at  $55^\circ\text{C}$  for 90 min. After cooling to room temperature, the flask was vented, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 10:1) to provide the title compound as a colorless oil (63.2 mg, 99%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.60 (s, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 3.01 (s, 4H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H). The spectroscopic data matched those reported in the literature.<sup>[138]</sup>

### 3.2.6 Second Generation Hoveyda-Grubbs Carbenes formed by Cross Metathesis

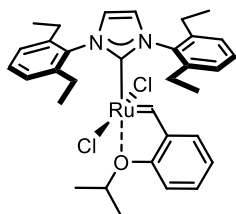


**Representative Procedure. Preparation of Hoveyda-Grubbs Carbene 102.** Freshly prepared 2-isopropoxystyrene **35** (303 mg, 1.87 mmol) was added to a suspension of ruthenium carbene complex **91** (986 mg, 1.87 mmol) in toluene (40 mL) in a flame-dried Schlenk tube under argon. The mixture was stirred overnight at  $80^\circ\text{C}$  (bath temperature). After cooling to room temperature, the mixture was concentrated in high vacuum. The dark brown residue was triturated with pentane at  $-78^\circ\text{C}$ , the supernatant was filtered off and the residue was washed with pentane ( $2 \times$

10 mL). The residue was then purified by flash chromatography (silica, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to provide the title compound as a yellow-brown solid (625 mg, 72%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 16.50 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (ddd, *J* = 8.8, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 4.92 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.08 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 287.1, 177.7, 152.9, 148.8, 145.2, 136.7, 130.9, 129.2, 126.8, 124.4, 123.0, 122.0, 113.5, 75.7, 29.3, 26.7, 23.0, 22.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2965, 1474, 1384, 1306, 1265, 1099, 934, 801, 734, 700 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APPI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>ORu [M<sup>+</sup>]: 708.21817; found: 708.21761.



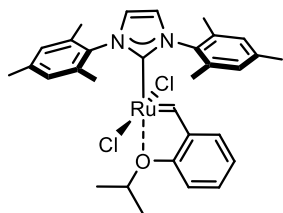
**Hoveyda-Grubbs carbene 103.** Prepared analogously from ruthenium carbene complex **91** (83.6 mg, 104 μmol) and 2-isopropoxy-5-nitrostyrene **S44** (20.6 mg, 99.4 μmol). The crude product was triturated with pentane at 0° C, the supernatant was filtered off and the residue was washed with pentane (10 mL). The residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4:1) to provide a yellow-brown solid (54.0 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 16.43 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.22 (s, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.03 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.04 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 280.7, 174.1, 157.2, 148.7, 144.7, 143.9, 136.3, 131.2, 127.0, 124.6, 124.1, 116.4, 113.5, 78.5, 29.4, 26.7, 23.0, 22.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2965, 1523, 1465, 1384, 1317, 1272, 1239, 1092, 918, 737, 702 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APPI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Ru [M<sup>+</sup>]: 753.20325; found: 753.20234.



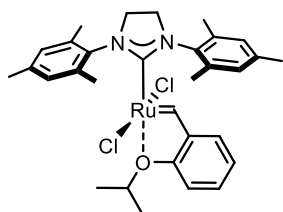
**Hoveyda-Grubbs carbene 104.** Prepared analogously from ruthenium carbene complex **93** (49.8 mg, 66.5 μmol) and styrene **35** (16.2 mg, 99.8 μmol). The dark brown-green crude material was triturated with pentane, the supernatant was filtered off and the residue was washed with pentane (5 mL). All subsequent manipulations were carried out in air with reagent-grade solvents. The dark residue was dissolved in toluene (2 mL), the mixture was filtered through a pad of Celite and the filter cake was washed with toluene (15 mL). The combined filtrates were concentrated to 1/5 of the original volume before pentane (20 mL) was added at room temperature. The precipitated green solid was washed with pentane (10 mL) and dried in high vacuum to provide the title compound as a dark green solid (33 mg, 76%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 16.52 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.21 (s, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.88 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.72 (dq, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 4H), 2.57 (dq, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 290.6, 176.8, 152.8, 145.5, 144.5, 137.6, 130.6, 129.4, 127.0, 125.9, 123.0, 122.2, 113.5, 75.8, 25.8, 21.6, 15.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2964, 1459, 1398, 1310, 1295, 1264,

## Experimental Section

1214, 1097, 937, 808, 761, 702  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 617.18672; found: 617.18659.



**Hoveyda-Grubbs carbene 36.** Prepared analogously from ruthenium carbene complex **94** (52.1 mg, 72.3  $\mu\text{mol}$ ) and styrene **35** (17.6 mg, 109  $\mu\text{mol}$ ). The crude material was purified by flash chromatography (silica, pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1) to provide the title compound as a green solid (17.2 mg, 38%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.66 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J = 8.3, 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.13 (s, 4H), 7.05 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.94 (td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.92 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.24 (s, 12H), 1.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  292.0, 175.7, 152.7, 145.9, 140.2, 138.5, 136.5, 129.5, 129.4, 125.4, 123.1, 122.3, 113.6, 75.8, 21.5, 21.5, 19.4. The spectral data are in good agreement with those reported in the literature.<sup>[45a]</sup>



**Hoveyda-Grubbs carbene 21.** Prepared analogously from ruthenium carbene complex **95** (54.0 mg, 74.7  $\mu\text{mol}$ ) and styrene **35** (18.9 mg, 116  $\mu\text{mol}$ ); the crude material was purified by flash chromatography (silica, pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4:1) to provide the title compound as a green solid (23.7 mg, 49%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.51 (s, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.8, 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.07 (s, 4H), 6.96 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.91 (td,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.88 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 2.44 (s, 18H), 2.41 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  296.1, 211.3, 152.6, 145.7, 139.4, 130.0, 129.8, 122.9, 122.7, 113.5, 75.7, 52.1, 21.4, 21.4, 19.7. The spectral data are consistent with those of a commercially available sample.

### 3.3 *gem*-Hydrogenation of Internal Alkynes: an Intramolecular Approach for the Synthesis of Hoveyda-Grubbs Catalysts

#### 3.3.1 General

Unless stated otherwise, all reactions were carried out under argon in flame-dried Schlenk glassware, ensuring rigorously inert conditions. The solvents were purified by distillation over the indicated drying agents and were stored and handled under argon: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (CaH<sub>2</sub>), pentane (Na/K alloy), THF (Na/K alloy), toluene (CaH<sub>2</sub>). Benzene and *n*-hexane were degassed via freeze-pump-thaw cycles (3x) and stored over molecular sieves 3Å. Flash chromatography: Merck Geduran silica gel 60 (40-63 μm). Unless stated otherwise, all commercially available compounds (abcr, Acros, TCI, Aldrich, Alfa Aesar) were used as received. Hydrogen gas (N50, ≥99.999 Vol.%) was purchased from AirLiquide and was used without further purification.

NMR spectra were recorded on Bruker AV 400 or AV III 600 spectrometers in the solvents indicated; chemical shifts ( $\delta$ ) 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>:  $\delta_C$  = 77.16 ppm; residual CHCl<sub>3</sub>:  $\delta_H$  = 7.26 ppm; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  $\delta_C$  = 53.84 ppm; residual CHDCl<sub>2</sub>:  $\delta_H$  = 5.32 ppm).

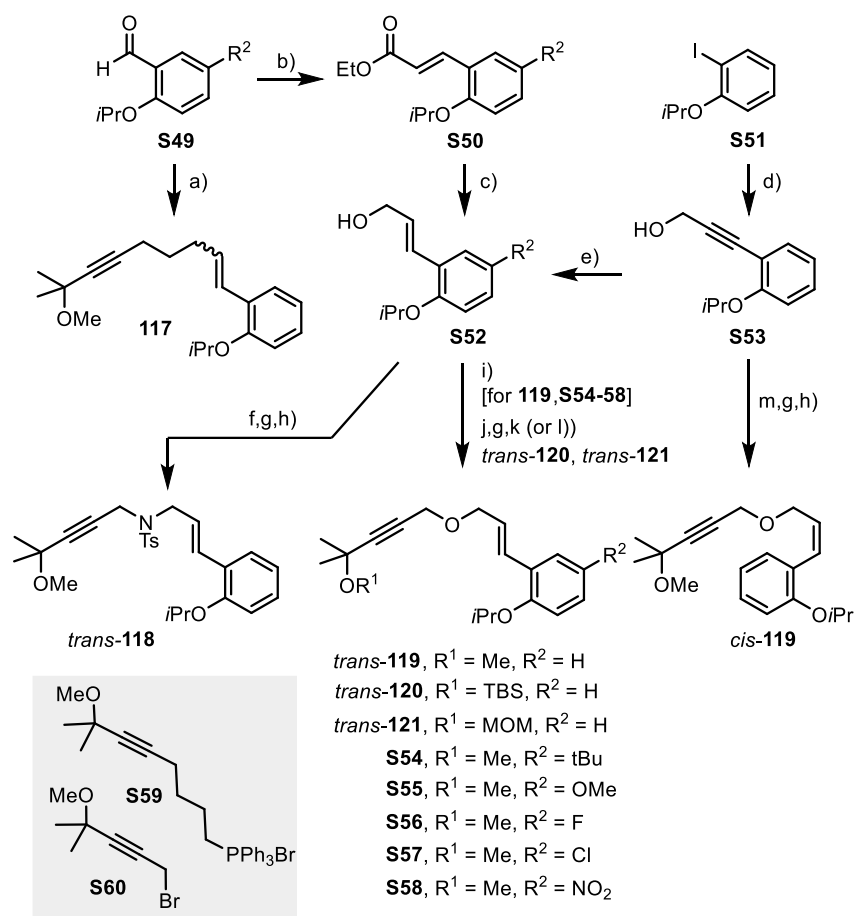
IR: Alpha Platinum ATR spectrometer (Bruker), wavenumbers ( $\tilde{\nu}$ ) in cm<sup>-1</sup>.

MS (EI): Finnigan MAT 8200 (70 eV), DI-MS (EI): Finnigan MAT SSQ 7000, ESI-MS: ESQ 3000 (Bruker), Thermo Scientific LTQ-FT, or Thermo Scientific Exactive spectrometer. HRMS: Bruker APEX III FT-MS (7 T magnet), MAT 95 (Finnigan), Thermo Scientific LTQ-FT, Thermo Scientific Exactive instrument. GC-MS: Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra instrument.

Photolysis experiments were performed in the PhotoRedOxBox TC from HepatoChem equipped with an EvoluChem™ LED (365 nm, 18 W). When the cooling function was used, water served as the cooling agent (23°C).

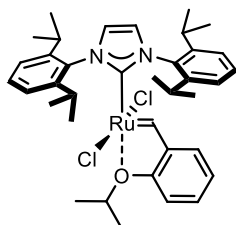
#### 3.3.2 Substrates

An overview for the synthesis of all substrates is depicted in Scheme S1. For detailed procedures thereof as well as for all intermediates, see the citing literature.<sup>[143]</sup> All used Ruthenium-precatalysts were prepared in analogy to chapter 3.1.4. Synthesis protocols and characteristic data of all synthesized Hoveyda-Grubbs carbenes are described in the following chapters.

**Scheme S1. Synthesis plan for the preparation of enyne substrates.**


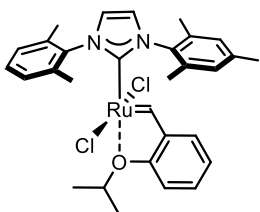
Reagents and conditions (the yields refer to R<sup>2</sup> = H): a) **S59**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluene, reflux, 50% (*E:Z* ≈ 2:5); b) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>COOEt, DBU, LiBr, MeCN, 80%; c) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C → -30°C, 94%; d) propargyl alcohol, [(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>] (2 mol%), CuI (4 mol%), Et<sub>3</sub>N, 85%; e) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0°C → RT, 92%; f) TsHNCH<sub>2</sub>C≡CH, DIAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 0°C → RT, 80%; g) *n*BuLi, THF, then acetone, 0°C; 66%; h) NaH, MeI, THF, 0°C → RT, 24% (*trans-118*, over two steps); 89% (*cis-119*); 94% (*trans-119*); i) **S60**, NaH, DMF, 0°C, 65%; j) propargyl bromide, NaH, DMF, 0°C → RT, 89%; k) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT, 91% (*trans-120*); l) MOMCl, *i*PrNEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT, 74% (*trans-121*); m) H<sub>2</sub>, Lindlar catalyst, MeOH, 96%. For detailed procedures of all shown molecules, see the literature.<sup>[143]</sup>

### 3.3.3 Second-Generation Hoveyda-Grubbs Carbenes Synthesized by Intramolecular *gem*-Hydrogenative Metathesis



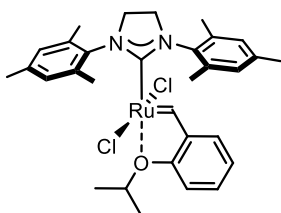
**Hoveyda-Grubbs carbene 102.** In a flame-dried Schlenk tube, IPr-precatalyst **48** (70 mg, 0.10 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Alkyne *trans-119* (31 mg, 0.10 mmol) was added, the Schlenk tube was closed with a septum and then transferred into the photolysis apparatus. A hydrogen-filled balloon attached to a needle was pierced through the septum and the tube was flushed with hydrogen for 2 min through an outlet cannula. After the first 10 seconds of flushing with hydrogen, the light source was switched on and the reaction mixture was stirred for 3 h at room

temperature under a hydrogen atmosphere with a constant irradiation by the blue LED ( $\lambda = 365$  nm). The reaction mixture was then diluted with pentane (5 mL) and the resulting solution was flushed through a short silica pad (pentane/*tert*-butyl methyl ether gradient, 10:1 to 1:1). A dark brown band was collected and the solvent was removed under reduced pressure to give the title compound as a dark brown solid material (48 mg, 68%). IR (film)  $\tilde{\nu}$  2965, 2928, 2867, 1590, 1576, 1474, 1454, 1385, 1308, 1217, 1114, 935, 801  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.50 (s, 1H), 7.63 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.56–7.48 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.97 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.92–6.83 (m, 2H), 4.92 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.08 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 1.37 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.14 (d,  $J = 7.0$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  286.9, 177.6, 152.7, 148.6, 145.0, 136.6, 130.8, 129.1, 126.6, 124.2, 122.8, 121.9, 113.4, 75.6, 29.2, 26.5, 22.8, 21.8. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{ClN}_2\text{ORu}$  [ $\text{M}-\text{Cl}$ ] $^+$ : 673.2493; found: 673.2487. The spectral data are consistent with those reported in chapter 3.2.6.



**Hoveyda-Grubbs carbene 36.** Prepared analogously from  $[\text{Ru}(\text{IMes})(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]$  **1a** (61 mg, 0.10 mmol) and alkyne *trans*-**119** (31 mg, 0.10 mmol). The crude material was flushed through a short silica pad (pentane/*tert*-butyl methyl ether gradient, 5:1 to 2:1). A dark green band was collected and the solvent was removed under reduced pressure. The

residue was triturated with pentane at 0  $^\circ\text{C}$ , the supernatant was filtered off and the product was dried under reduced pressure to give the title compound as a dark green solid material (32 mg, 51%). IR (film)  $\tilde{\nu}$  2977, 2919, 1590, 1475, 1453, 1384, 1320, 1261, 1113, 1036, 913, 731  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.66 (s, 1H), 7.56 (ddd,  $J = 8.8, 7.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.13 (s, 4H), 7.05 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 6.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.92 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.24 (s, 12H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  291.9, 175.5, 152.6, 145.7, 140.1, 138.4, 136.3, 129.4, 129.3, 125.3, 122.9, 122.1, 113.4, 75.7, 21.35, 21.30, 19.2. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_2\text{ORu}$  [ $\text{M}-\text{Cl}$ ] $^+$ : 589.1554; found: 589.1555. The spectral data are consistent with those reported in chapter 3.2.6.

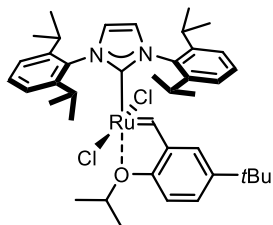


**Hoveyda-Grubbs carbene 21.** Prepared analogously from  $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{IMes})(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]$  **1c** (28 mg, 0.046 mmol) and alkyne *trans*-**119** (15 mg, 0.050 mmol). After 16 h, the crude material was flushed through a short silica pad (pentane/*tert*-butyl methyl ether gradient, 10:1 to 1:1). A dark green band was collected and the solvent was removed under

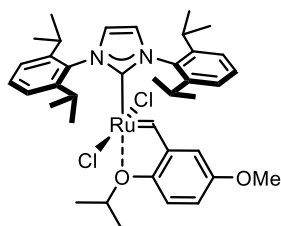
reduced pressure to provide a solid material that was triturated with pentane at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . The supernatant was filtered off and the residue was dried under reduced pressure to give the title compound as a dark green solid material (5 mg, 17%). IR (film)  $\tilde{\nu}$  2977, 2917, 1589, 1477, 1452, 1420, 1259, 1113, 912, 730  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.51 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.8, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.07 (s, 4H), 6.96 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.90 (td,  $J = 7.3, 1.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,



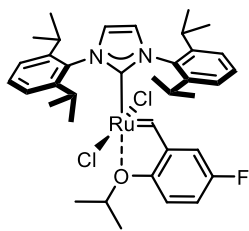
$J = 8.6$  Hz, 1H), 4.88 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 2.44 (s, 12H), 2.41 (s, 6H), 1.23 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  296.0, 211.2, 152.4, 145.6, 139.3, 129.8, 129.6, 122.7, 122.6, 113.3, 75.5, 51.9, 21.3, 21.2. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$   $[\text{M}]^+$ : 626.1399; found: 626.1395. The spectral data are consistent with those reported in chapter 3.2.6.



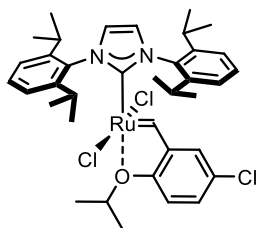
**Hoveyda-Grubbs carbene 127a.** Prepared analogously from IPr-precatalyst **48** (37 mg, 0.05 mmol) and **S54** (19 mg, 0.05 mmol). After 16 h the crude material was flushed through a short silica pad (pentane/*tert*-butyl methyl ether gradient, 10:1 to 5:1). A brown band was collected and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was triturated with pentane at  $-78$  °C, the supernatant was filtered off, and the product was dried under reduced pressure give the title compound as a dark red solid material (25 mg, 61%). IR (film)  $\tilde{\nu}$  2965, 2868, 1489, 1464, 1384, 1309, 1271, 1138, 1106, 842  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.46 (s, 1H), 7.63 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.57 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.94 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.88 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.08 (hept,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  288.1, 178.0, 150.7, 148.6, 145.7, 144.6, 136.6, 130.7, 126.6, 126.2, 124.2, 118.9, 112.7, 75.3, 34.1, 31.6, 29.2, 26.5, 22.8, 21.8. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORuNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 787.2705; found: 787.2700.



**Hoveyda-Grubbs carbene 127b.** Prepared analogously from IPr-precatalyst **48** (37 mg, 0.05 mmol) and alkyne **S55** (18 mg, 0.05 mmol). After 16 h the crude material was flushed through a short silica pad (pentane/*tert*-butyl methyl ether gradient, 10:1 to 2:1). A brown band was collected and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was triturated with pentane at  $-78$  °C, the supernatant was filtered off, and the product was dried under reduced pressure to give the title compound as a dark brown solid material (26 mg, 66%). IR (film)  $\tilde{\nu}$  2966, 2930, 2868, 1471, 1399, 1385, 1317, 1274, 1212, 1131, 1103, 936, 906  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.43 (s, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 7.18 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.83 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 1.34 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.14 (d,  $J = 7.0$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  285.8, 177.3, 155.6, 148.6, 146.8, 145.3, 136.5, 130.8, 126.6, 124.3, 113.4, 113.4, 106.9, 75.4, 56.3, 29.2, 26.5, 22.8, 21.8. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{RuNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 761.2185; found: 761.2176.



**Hoveyda-Grubbs carbene 127c.** Prepared analogously from IPr-precatalyst **48** (34 mg, 0.05 mmol) and alkyne **S56** (16 mg, 0.05 mmol). After 16 h the crude material was flushed through a short silica pad (pentane/*tert*-butyl methyl ether gradient, 10:1 to 5:1). A brown band was collected and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was triturated with pentane at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the supernatant was filtered off, and the product was dried under reduced pressure to give the title compound as a light brown solid material (16 mg, 45%). IR (film)  $\tilde{\nu}$  2966, 2868, 1482, 1385, 1317, 1308, 1272, 1212, 1134, 1116, 1102, 933, 803  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.38 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.63 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 7.26 (ddd,  $J = 9.1, 8.1, 3.1$  Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.78 (dd,  $J = 8.8, 3.9$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 8.0, 3.1$  Hz, 1H), 4.86 (hept,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.05 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 1.35 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.19 (d,  $J = 6.7$  Hz, 12H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  283.1, 176.0, 159.1 (d,  $J = 240.9$  Hz), 148.6, 148.5 (d,  $J = 1.8$  Hz), 145.3 (d,  $J = 6.4$  Hz), 136.4, 130.9, 126.7, 124.3, 114.1 (d,  $J = 24.7$  Hz), 113.7 (d,  $J = 8.4$  Hz), 107.3 (d,  $J = 22.3$  Hz), 76.1, 29.2, 26.5, 22.8, 21.8.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -124.6. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{ORuNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 749.1985; found: 749.1985.



**Hoveyda-Grubbs carbene 127d.** Prepared analogously from IPr-precatalyst **48** (41 mg, 0.06 mmol) and alkyne **S57** (20 mg, 0.06 mmol). After 16 h the crude material was flushed through a short silica pad (pentane/*tert*-butyl methyl ether gradient, 10:1 to 2:1). A brown band was collected and the solvent was removed. The residue was triturated with pentane at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the supernatant was filtered off, and the product was dried under reduced pressure to give the title compound as a brown solid material (22 mg, 50%). IR (film)  $\tilde{\nu}$  2966, 2930, 2868, 1471, 1399, 1385, 1317, 1274, 1212, 1131, 1103, 936, 906  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16.38 (s, 1H), 7.64 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.94 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.88 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.05 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 4H), 1.35 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 12H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  282.7, 175.8, 151.1, 148.6, 145.7, 136.4, 130.9, 128.2, 127.6, 126.7, 124.3, 120.8, 114.4, 76.4, 29.2, 26.5, 22.8, 21.7. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{ORuNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 765.1690; found: 765.7690.

### 3.4 Total Synthesis of Prorocentin

#### 3.4.1 General

Unless stated otherwise, all reactions were carried out under argon in flame-dried glassware, ensuring rigorously inert conditions. The solvents were purified by distillation over the indicated drying agents and were stored and handled under argon: THF, Et<sub>2</sub>O (Mg/anthracene); hexanes, toluene (Na/K); NEt<sub>3</sub>, diisopropylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine, pyridine, *tert*-butyl methyl ether, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMPU (CaH<sub>2</sub>); MeOH (Mg; stored over 3Å MS); DMSO, DMF, 1,4-dioxane, and CH<sub>3</sub>CN were dried by an adsorption solvent purification system based on molecular sieves.

Thin layer chromatography (TLC): Macherey-Nagel precoated plates (POLYGRAM®SIL/UV254); Flash chromatography: Merck silica gel 60 (40-63 µm or 15-40 µm - referred to as “fine silica”) with pre-distilled or HPLC grade solvents.

NMR spectra were recorded on Bruker AV III 400, AV III 500, AV III 600, or AV NEO 600 spectrometers in the solvents indicated; chemical shifts ( $\delta$ ) 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>:  $\delta$ C = 77.16 ppm; residual CHCl<sub>3</sub>:  $\delta$ H = 7.26 ppm; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  $\delta$ C = 53.84 ppm; residual CHDCl<sub>2</sub>:  $\delta$ H = 5.32 ppm; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:  $\delta$ C = 128.06 ppm; residual C<sub>6</sub>HD<sub>5</sub>:  $\delta$ H = 7.16 ppm; CD<sub>3</sub>OD:  $\delta$ C = 49.00 ppm; residual CHD<sub>2</sub>OD:  $\delta$ H = 3.31 ppm; D<sub>3</sub>C(C=O)CD<sub>3</sub>:  $\delta$ C = 29.84 ppm; residual D<sub>3</sub>C(C=O)CHD<sub>2</sub>:  $\delta$ H = 2.05 ppm).

For the sake of comparison with the published data of prorocentin, the chemical shifts of synthetic prorocentin were referenced to CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$ C = 77.00 ppm.

IR: Alpha Platinum ATR (Bruker), wavenumbers ( $\tilde{\nu}$ ) in cm<sup>-1</sup>.

MS (EI): Finnigan MAT 8200 (70 eV), DI-MS (EI): Finnigan MAT SSQ 7000, 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.

Hydrogen gas (N50,  $\geq 99.999$  Vol.%) was purchased from Air Liquide and was used without further purification. Hydrogen was handled with standard balloon techniques.

Unless stated otherwise, all commercially available compounds (abcr, Acros, TCI, Aldrich, Alfa Aesar) were used without further purification.

Light-sensitive reactions were carried out in glassware wrapped in tin foil with the fume hood light turned off.

### 3.4.2 Supporting Crystallographic Information

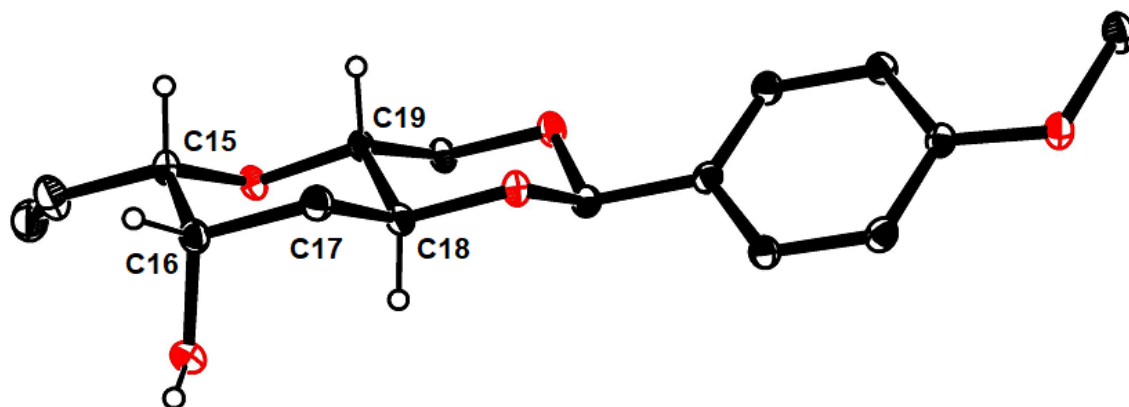
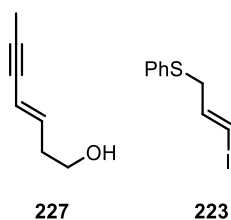


Figure S8. Structure of compound 175 formed by the gold catalyzed allylic substitution reaction in the solid state. All H-atoms are omitted for clarity except for those at the branching point (C15), at C16 carrying the axially disposed –OH group, and the junction of the fused *trans*-decaline-type ether ring system (prorocentin numbering scheme). Atomic displacement ellipsoids are shown at the 50% probability level.

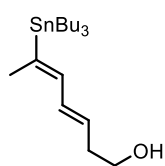
**X-Ray Crystal Structure Analysis of Compound 175:**  $C_{16}H_{20}O_5$ ,  $M_r = 292.32 \text{ g mol}^{-1}$ , colorless prism, crystal size  $0.157 \times 0.144 \times 0.123 \text{ mm}^3$ , monoclinic, space group  $C2 [5]$ ,  $a = 19.7449(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.0966(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 10.8814(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 121.6560(10)^\circ$ ,  $V = 1480.75(7) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.311 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ,  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ,  $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 0.803 \text{ mm}^{-1}$ , Gaussian absorption correction ( $T_{\text{min}} = 0.91$ ,  $T_{\text{max}} = 0.94$ ), Bruker-AXS Kappa Mach3 with APEX-II detector and I $\mu$ S microfocus X-ray source,  $4.774 < \theta < 70.943^\circ$ , 25460 measured reflections, 2785 independent reflections, 2308 reflections with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.0519$ . The structure was solved by *SHELXT* and refined by full-matrix least-squares (*SHELXL*) against  $F^2$  to  $R_1 = 0.034 [I > 2\sigma(I)]$ ,  $wR_2 = 0.119$  [all data], 192 parameters, absolute structure parameter Flack ( $x$ ) =  $-0.05(6)$ , Largest diff. peak and hole =  $0.6$  ( $1.07 \text{ \AA}$  from H2) and  $-0.3$  ( $0.52 \text{ \AA}$  from C1)  $\text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

Complete .cif-data of the compound are available under the CCDC number **CCDC-2219417**.

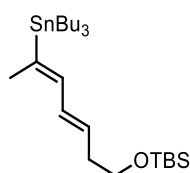
## 3.4.3 Western Fragment



**Figure S9.** The shown compounds **227**<sup>[144]</sup> and **223**<sup>[145]</sup> were synthesized according to literature protocols.



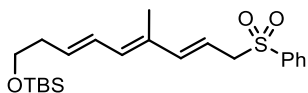
**Alcohol 228.** A solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 14.1 mL, 22.5 mmol) was added dropwise to a solution of hexabutyldistannane (11.4 mL, 22.5 mmol) in THF (14 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The mixture was warmed to  $-40^{\circ}\text{C}$  and stirring was continued for 30 min, before the solution was cooled back to  $-78^{\circ}\text{C}$  and transferred into a suspension of CuCN (1.01 g, 11.3 mmol) in THF (12 mL), causing a color change from yellow to orange. After warming to  $-40^{\circ}\text{C}$  and additional stirring for 30 min, the solution was cooled again to  $-78^{\circ}\text{C}$  and  $\text{H}_2\text{O}$  (507  $\mu\text{L}$ , 28.1 mmol) was added. The mixture was warmed to  $-40^{\circ}\text{C}$  and stirring was continued for 15 min, before it was cooled back to  $-78^{\circ}\text{C}$  and a solution of alkyne **227** (310 mg, 2.81 mmol) in THF (10 mL) was introduced. The mixture was warmed to  $-10^{\circ}\text{C}$  and stirring was continued overnight at this temperature. The reaction was quenched with brine (50 mL) and the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 50$  mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 2:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) to provide the title compound as a colorless oil (880 mg, 78%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  6.59 – 6.47 (m, 1H), 6.17 (ddt,  $J = 10.6, 2.5, 1.7$  Hz, 1H), 5.61 (dt,  $J = 14.7, 7.2$  Hz, 1H), 3.64 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 2H), 2.06 – 1.89 (m, 3H), 1.59 – 1.26 (m, 13H), 1.02 – 0.79 (m, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  142.5, 139.1, 129.8, 128.3, 62.4, 36.7, 29.6, 27.8, 19.9, 13.9, 9.4.  $^{119}\text{Sn}$  NMR (149 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$   $-38.1$ . IR (film)  $\tilde{\nu}$  3323, 2956, 2924, 2871, 2852, 1463, 1376, 1045, 963, 688, 666  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{OSnNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 425.18368; found: 425.18348.



**Silyl ether 229.** Imidazole (70.2 mg, 1.03 mmol) and DMAP (12.6 mg, 103  $\mu\text{mol}$ ) were added to a solution of stannane **228** (207 mg, 516  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL). The mixture was cooled to  $0^{\circ}\text{C}$  and TBSCl (117 mg, 774  $\mu\text{mol}$ ) was added in one portion. The mixture was warmed to ambient temperature and stirring was continued for 1.5 h. The reaction was quenched upon addition of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  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 purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl

## Experimental Section

ether/ $\text{NEt}_3$  30:1:1) to provide the title compound as a colorless oil (252 mg, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  6.48 (ddt,  $J = 15.2, 10.6, 1.4$  Hz, 1H), 6.15 (ddt,  $J = 10.6, 2.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.62 (dt,  $J = 14.7, 7.1$  Hz, 1H), 3.66 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.32 (qd,  $J = 6.8, 1.5$  Hz, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 3H), 1.58 – 1.40 (m, 6H), 1.38 – 1.24 (m, 6H), 1.01 – 0.80 (m, 24H), 0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  141.6, 139.5, 130.4, 127.5, 63.4, 36.9, 29.6, 27.8, 26.1, 19.8, 18.6, 13.9, 9.4, –5.2.  $^{119}\text{Sn}$  NMR (149 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  –38.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2926, 2855, 1463, 1377, 1254, 1103, 962, 835, 811, 775, 671, 665  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{OSiSnNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 539.27016; found: 539.27035.

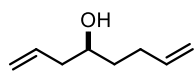


**Western fragment 230.** A pre-dried Schlenk tube charged with tetrabutylammonium diphenylphosphinate (220 mg, 479  $\mu\text{mol}$ ) was flame-dried under high vacuum for a few seconds until the solid material melted. Upon reaching ambient temperature, the atmosphere was exchanged for Ar and degassed DMF (3.4 mL) was added. Stannane **229** (150 mg, 291  $\mu\text{mol}$ ), alkenyl iodide **223** (85.8 mg, 311  $\mu\text{mol}$ ), copper thiophene-2-carboxylate ( $\text{CuTC}$ , 86.3 mg, 453  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (33.6 mg, 29  $\mu\text{mol}$ ) were added and the resulting mixture stirred for 1 h. The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) and the mixture was filtered through a plug of Celite, which was carefully rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 15$  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 filtered through a short silica plug, which was rinsed with hexanes/*tert*-butyl methyl ether (20:1, 50 mL). The combined filtrate was concentrated to afford the crude thioether **7** as a mixture of double bond isomers ( $E/Z \approx 10:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR), which was used in the next step without further purification. Characteristic data:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.38 – 7.15 (m, 5H), 6.41 (ddt,  $J = 15.1, 11.1, 1.4$  Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 15.4, 1.0$  Hz, 1H), 6.01 – 5.93 (m, 1H), 5.72 (ddt,  $J = 15.0, 10.9, 7.2$  Hz, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 4H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

The crude material was dissolved in MeOH (2 mL) and benzene (1.2 mL), before  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (24.0 mg, 73  $\mu\text{mol}$ ) was added. The mixture was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and a solution of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35% w/w in water, 141  $\mu\text{L}$ , 1.46 mmol) was added dropwise. After 40 min at  $0^\circ\text{C}$ , stirring was continued at ambient temperature overnight. The mixture was extracted with EtOAc ( $3 \times 15$  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 purified by flash chromatography (fine silica, hexanes/ $\text{NEt}_3$  5:1) to provide the title compound as a colorless oil (79 mg, 63% over two steps).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 6.40 (ddt,  $J = 15.1, 11.1, 1.4$  Hz, 1H), 6.05 (dq,  $J = 15.6, 1.1$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.78 (dt,  $J = 14.7, 7.2$  Hz, 1H), 5.50 (dt,  $J = 15.4, 7.6$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 2H), 3.66 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  144.0, 139.1, 134.3, 134.0, 133.6, 132.5, 129.4, 128.8, 128.5, 113.6, 63.1, 61.0, 37.1, 26.0, 18.6, 12.6, –5.2. IR (film)

$\tilde{\nu}$  2954, 2927, 2856, 1320, 1308, 1254, 1153, 1137, 1087, 968, 835, 775, 735, 689, 532  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>SSiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 429.189015; found: 429.188980.

### 3.4.4 Eastern Fragment



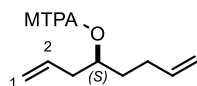
**Alcohol 207.** Two flame-dried pressure-Schlenk flasks were charged each with bis-(1,5-cyclooctadiene)-diiridium(I)-dichloride (390 mg, 580  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-Cl-MeO-BIPHEP (**216**, 757 mg, 1.16 mmol), 4-Cl-3-MeO-benzoic acid (468 mg, 2.32 mmol), cesium carbonate (1.51 g, 4.65 mmol) and 4-pentenol (**206**, 2.4 mL, 23.2 mmol). THF (110 mL) and (after stirring for 2 min) allyl acetate (25.0 mL, 232 mmol) were successively added to each flask. The flasks were sealed and the resulting mixtures were stirred at 100 °C for 3 d. After cooling to ambient temperature, the contents of the two flasks were combined and the solvent was carefully evaporated ( $\leq$  35 °C bath temperature, 250 mbar). The residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/Et<sub>2</sub>O 9:1  $\rightarrow$  7:1  $\rightarrow$  2:1) to give the title compound as a colorless liquid (4.78 g, 81%, 96% ee (determined at the stage of the derived p-nitrobenzoate, see below).  $[\alpha]_{20}^D = -11.7$  ( $c = 1.10$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.93 – 5.73 (m, 2H), 5.17 – 4.94 (m, 4H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 2.30 (dddt,  $J = 13.7, 6.8, 4.4, 1.3$  Hz, 1H), 2.25 – 2.08 (m, 3H), 1.74 (sbr, 1H, OH), 1.60 – 1.52 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.6, 134.8, 118.3, 114.9, 70.3, 42.1, 36.0, 30.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3357, 3077, 2978, 2932, 2854, 1641, 1341, 1120, 1076, 994, 912, 859, 637  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI) calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O [M]<sup>+</sup>: 126.10392; found: 126.10383.

The absolute configuration was determined by Mosher ester analysis:

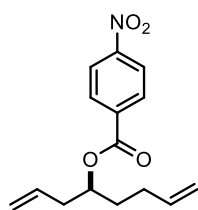
**Preparation of the (*S*)- and (*R*)-MTPA Esters of Alcohol 207.** (*R*)-(-)-MTPA-Cl (25  $\mu\text{L}$ , 134  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **207** (15.2 mg, 97.6  $\mu\text{mol}$ ), NEt<sub>3</sub> (40  $\mu\text{L}$ , 287  $\mu\text{mol}$ ) and DMAP (3.0 mg, 24.6  $\mu\text{mol}$ ) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and stirring was continued overnight. *tert*-Butyl methyl ether (10 mL) was added and the mixture was washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (2  $\times$  10 mL), HCl (1 M, 2  $\times$  10 mL) and brine (10 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure to provide the corresponding (*S*)-MTPA ester as a colorless oil (25.1 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 5.83 – 5.64 (m, 2H), 5.21 – 5.08 (m, 3H), 4.99 – 4.91 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.44 (ddt,  $J = 7.3, 5.9, 1.3$  Hz, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 2H).

The (*R*)-MTPA ester was prepared analogously using (*S*)-(+)-MTPA-Cl as the reagent. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 5.77 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.6$  Hz, 1H), 5.71 – 5.58 (m, 1H), 5.16 (dq,  $J = 7.6, 5.7$  Hz, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.37 (ddq,  $J = 7.4, 6.1, 1.3$  Hz, 2H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 2H).

**Table S1. Determination of absolute configuration of the alcohol center in 207 via Mosher ester analysis.**<sup>[101]</sup> The recorded NMR data (CDCl<sub>3</sub>) suggest that the chiral center C4 is (*S*)-configured.

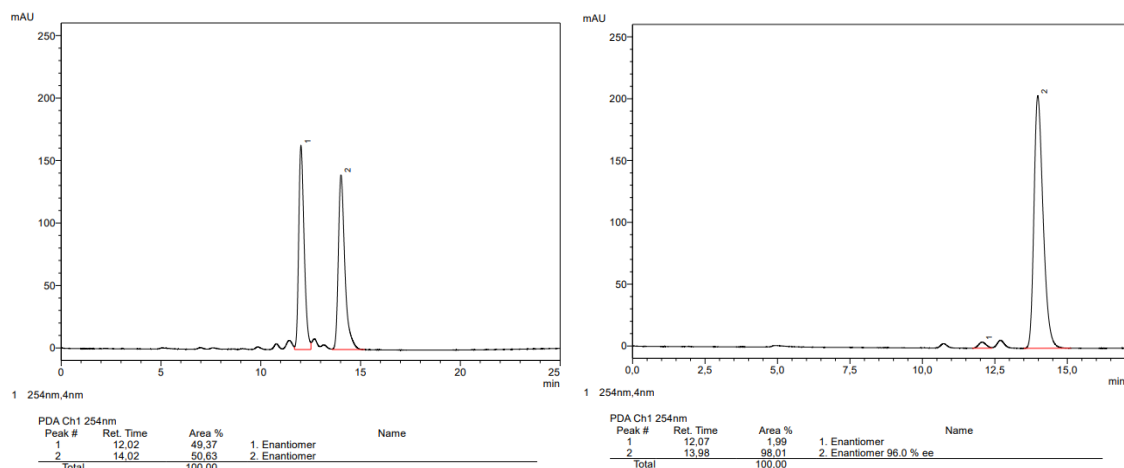


Atom number	( <i>S</i> )-ester $\delta$ [ppm]	( <i>R</i> )-ester $\delta$ [ppm]	$\Delta\delta^{S-R}$ [ppm]
1	5.15	5.01	+0.14
	4.95		-0.06
2	5.74	5.64	+0.10
	2.44		+0.07
3	2.44	2.37	+0.07
	5.15		-0.01
4	5.15	5.16	-0.01
	1.69		-0.04
5	1.69	1.73	-0.04
	1.96		-0.14
6	1.96	2.10	-0.14
	5.74		-0.03
7	5.74	5.77	-0.03
	5.15		+0.14
8	5.15	5.01	+0.14
	4.95		-0.06

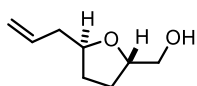


**Ester S61.** 4-Nitrobenzoyl chloride (53.0 mg, 290  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **207** (18.0 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ), DMAP (4.3 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) and Et<sub>3</sub>N (40.0  $\mu\text{L}$ , 290  $\mu\text{mol}$ ) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL). The mixture was stirred for 1 h before the reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 50:1) to give the title compound as a pale yellow oil (30.9 mg, 79%, 96% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.33 – 8.23 (m, 2H), 8.24 – 8.16 (m, 2H), 5.87 – 5.73 (m, 2H), 5.29 – 5.18 (m, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 2H), 5.05 – 4.94 (m, 2H), 2.48 (tdt,  $J$  = 6.4, 2.6, 1.3 Hz, 2H), 2.15 (dtdt,  $J$  = 8.2, 6.8, 4.3, 1.4 Hz, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.4, 150.6, 137.5, 136.1, 133.2, 130.8, 123.7, 118.5, 115.5, 74.9, 38.8, 32.9, 29.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3079, 2979, 2943, 2862, 1722, 1642, 1607, 1528, 1349, 1273, 1117, 1103, 1015, 994, 918, 874, 836, 784, 720 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 298.10498; found: 298.10459.

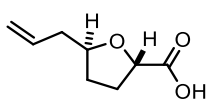




**Figure S 10.** HPLC traces of racemic and enantiomerically enriched **S5**. Column: 150 mm Chiralpak IG-3, 3  $\mu$ m, 4.6 mm  $\varnothing$ ; *n*-heptane/2-propanol = 99.5:0.5 (v/v), flow: 1.0 mL/min at 298 K.

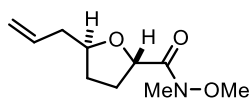


**Alcohol 208.** Co(nmp)<sub>2</sub> (**217**, 1.85 g, 3.30 mmol) was added to a solution of alcohol **207** (4.11 g, 32.6 mmol) in *i*-PrOH (160 mL). O<sub>2</sub> was bubbled through the solution for 15 min before *t*-butyl hydroperoxide (5.5 M in decane, 0.6 mL 3.3 mmol) was added. The mixture was stirred at 55 °C for 17 h under O<sub>2</sub> atmosphere (balloon). After cooling to ambient temperature, the solvent was carefully evaporated (35 °C water bath temperature, 100 mbar) and the residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/Et<sub>2</sub>O 4:1 → 2:1 → 1:1) to provide the title compound as a colorless oil (3.36 g, 72%, *dr* >20:1).  $[\alpha]_D^{20} = +7.3$  (*c* = 0.06, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.81 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 2H), 4.13 (dtd, *J* = 7.5, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 4.03 (dq, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 2.37 (dddd, *J* = 14.4, 7.3, 6.2, 1.4 Hz, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.74 – 1.54 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  134.9, 117.1, 79.3, 78.8, 65.1, 40.2, 31.6, 27.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3411, 3077, 2970, 2928, 2871, 1642, 1444, 1370, 1040, 996, 913, 881, 684, 612 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 143.10666; found: 143.10683.

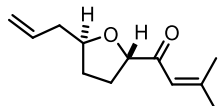


**Acid 209.** H<sub>2</sub>O (4.2 mL, 233 mmol), TEMPO (1.09 g, 6.96 mmol) and diacetoxy iodobenzene (16.4 g, 51.1 mmol) were added to a solution of alcohol **208** (3.30 g, 23.2 mmol) in MeCN (46 mL). The mixture was stirred for 3 h before sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) was introduced. The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  100 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 7:1 + 1% AcOH → 2:1 + 1% AcOH) to give the title compound as a colorless oil (3.11 g, 86%).  $[\alpha]_D^{20} = -45.0$  (*c* = 1.10, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.59 (br. s., 1H), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 4.55 (dd, *J* = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 4.24 (dq, *J* = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.28

(*ddt*,  $J = 14.3, 6.6, 1.3$  Hz, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.4, 134.1, 117.7, 80.6, 76.6, 39.6, 30.5, 30.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3438, 3077, 2978, 2934, 1722, 1642, 1433, 1358, 1192, 1083, 998, 918, 878, 763, 658  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>-</sup>) calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2$  [ $\text{M}-\text{H}$ ]<sup>-</sup>: 155.07137; found: 155.07139.

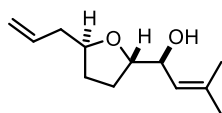


**Weinreb amide S62.** 1,1'-Carbonyldiimidazole (4.36 g, 26.9 mmol) was added to a solution of acid **209** (2.80 g, 17.9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at ambient for 1 h. The mixture was cooled to 0 °C before *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (3.50 g, 35.9 mmol) was added. Stirring was continued at ambient temperature overnight. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) was introduced, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $2 \times 100$  mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/ $\text{EtOAc}$  3:1  $\rightarrow$  2:1) to provide the title compound as a colorless oil (3.19 g, 89%).  $[\alpha]_D^{20} = -15.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81 (*ddt*,  $J = 17.2, 10.2, 6.9$  Hz, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 2H), 4.89 – 4.81 (m, 1H), 4.25 (*dq*,  $J = 8.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.41 (*dddd*,  $J = 14.2, 7.1, 5.8, 1.4$  Hz, 1H), 2.32 – 2.13 (m, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.2, 134.7, 117.0, 79.8, 75.2, 61.4, 39.8, 32.4, 30.7, 29.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3077, 2975, 2937, 1775, 1668, 1462, 1443, 1386, 1317, 1177, 1069, 995, 916, 831, 711, 613, 494, 436  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 222.11006; found: 222.11020.



**Enone 210.** 2-Methyl-1-propenyl-magnesium bromide (0.5 M in THF, 26 mL, 13.0 mmol) was added to a solution of weinreb amide **S62** (2.11 g, 10.6 mmol) in THF (35 mL) at 0 °C. Stirring was continued for 2 h before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (75 mL) was added. The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 75$  mL), the combined extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 mL) and DBU (320  $\mu\text{L}$ , 2.14 mmol) was added. After stirring for 1 h, sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (75 mL) was introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $2 \times 75$  mL). The combined organic phases were washed with brine (75 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$  to provide the title compound as a pale yellow oil (2.01 g, 98%).  $[\alpha]_D^{20} = -53.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.31 (hept,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.82 (*ddt*,  $J = 17.2, 10.2, 6.9$  Hz, 1H), 5.19 – 5.01 (m, 2H), 4.40 (*dd*,  $J = 7.9, 6.8$  Hz, 1H), 4.15 (*dq*,  $J = 7.9, 6.1$  Hz, 1H), 2.42 (*dddd*,  $J = 14.2, 7.1, 5.9, 1.4$  Hz, 1H), 2.28 (*ddt*,  $J = 14.3, 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.17 (*d*,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.88 (m, 4H), 1.63 – 1.54 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.7, 158.5, 134.6, 119.5, 117.2, 83.8, 80.0, 39.9, 30.9, 29.4, 28.3, 21.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3077, 2976, 2933, 2873, 1684, 1615, 1443, 1378, 1229, 1072, 1030, 997, 915, 883, 844, 699, 659, 563, 464.  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>: 194.13013; found: 194.12997.

## Experimental Section



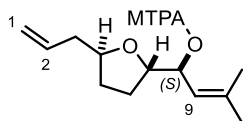
**Alcohol S63.** Cerium chloride heptahydrate (5.75 g, 15.4 mmol) was added to a solution of enone **S63** (2.00 g, 10.3 mmol) in MeOH (100 mL) and the resulting mixture was stirred for 30 min. After cooling to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{NaBH}_4$  (779 mg, 20.6 mmol) was added in one portion and stirring was continued at this temperature for 45 min. The reaction was quenched upon careful addition of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL). The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 100\text{ mL}$ ), the combined extracts were washed with water (100 mL) and brine (50 mL) and were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure to provide the title compound as a pale yellow oil (1.91 g, 94%,  $dr > 20:1$ )  $[\alpha]_D^{20} = +14.8$  ( $c = 0.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 7.0\text{ Hz}$ , 1H), 5.16 – 4.99 (m, 3H), 4.14 (dd,  $J = 9.0, 7.7\text{ Hz}$ , 1H), 4.03 (pd,  $J = 6.1, 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 2.38 (dddt,  $J = 14.2, 7.2, 6.0, 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 2.23 (dtt,  $J = 13.9, 6.8, 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.74 (d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 3H), 1.73 (d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 3H), 1.66 – 1.47 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0, 134.9, 123.5, 117.1, 82.7, 78.6, 71.3, 40.1, 31.5, 27.9, 26.1, 18.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3446, 3076, 2972, 2913, 1642, 1445, 1376, 1062, 1025, 914  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 219.13555; found: 219.13563.

The absolute configuration was determined by Mosher ester analysis:

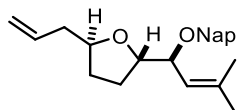
**Preparation of the (S)- and (R)-MTPA Esters of Alcohol S63.** (*R*)-(-)-MTPA-Cl (15  $\mu\text{L}$ , 80.1  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **S63** (12.1 mg, 61.6  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{NEt}_3$  (26  $\mu\text{L}$ , 187  $\mu\text{mol}$ ) and DMAP (1.9 mg, 15.6  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL) and stirring was continued overnight. *tert*-Butyl methyl ether (10 mL) was added and the mixture was washed with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ), HCl (1 M,  $2 \times 10\text{ mL}$ ) and brine (10 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure to provide the corresponding (*S*)-MTPA ester as a colorless oil (21.3 mg, 84%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 4H), 5.79 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 6.9\text{ Hz}$ , 1H), 5.65 (dd,  $J = 9.6, 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 5.11 – 4.98 (m, 3H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 4.04 (dq,  $J = 8.2, 6.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.61 (s, 3H), 2.36 – 2.19 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 3H), 1.72 (d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 3H), 1.59 – 1.50 (m, 2H).

The (*R*)-MTPA ester was prepared analogously using (*S*)-(+)-MTPA-Cl as the reagent.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 5.83 – 5.72 (m, 1H), 5.69 (dd,  $J = 9.7, 6.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.23 (dp,  $J = 9.6, 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 5.09 – 4.97 (m, 2H), 4.07 (q,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 3H), 1.77 (d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.54 – 1.42 (m, 2H).

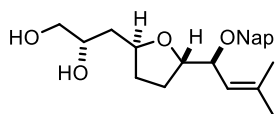
**Table S2. Determination of absolute configuration of the newly set chiral center in S63 via Mosher ester analysis.<sup>[101]</sup> The recorded NMR data (CDCl<sub>3</sub>) suggest that the chiral center C8 is (S)-configured. Arbitrary numbering shown in the insert.**



Atom number	(S)-ester $\delta$ [ppm]	(R)-ester $\delta$ [ppm]	$\Delta\delta^{S-R}$ [ppm]
1	5.03	5.03	0.00
2	5.79	5.77	+0.02
3	2.27	2.29	-0.02
4	4.04	3.93	+0.11
5/6	1.96	1.89	+0.07
	1.54	1.48	+0.06
7	4.11	4.07	+0.04
8	5.65	5.69	-0.04
9	5.79	5.23	+0.56
10/11	1.86	1.80	+0.06
	1.72	1.77	-0.05



**Alkene 211.** A solution of alcohol **S63** (625 mg, 3.18 mmol) in THF (10 mL) was added to a mixture of 2-(bromomethyl)-naphthalene (1.41 g, 6.37 mmol) and tetrabutylammonium iodide (235 mg, 0.64 mmol). DMF (5 mL) and NaH (153 mg, 6.37 mmol) were added and stirring was continued overnight. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) was introduced, the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  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, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 97:3  $\rightarrow$  95:5) to provide the title compound as a colorless oil (964 mg, 90%).  $[\alpha]_D^{20} = +33.5$  ( $c = 0.50$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.81 (m, 4H), 7.53 – 7.40 (m, 3H), 5.84 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 7.0$  Hz, 1H), 5.22 – 5.01 (m, 3H), 4.80 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.11 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 2.44 (ddd,  $J = 13.9, 7.0, 5.6, 1.4$  Hz, 1H), 2.24 (dt,  $J = 14.0, 7.1, 1.3$  Hz, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 2H), 1.78 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.68 – 1.57 (m, 4H), 1.56 – 1.47 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.0, 136.9, 135.3, 133.5, 133.0, 128.0, 127.8, 126.3, 126.1, 126.0, 125.7, 122.7, 116.8, 81.6, 78.9, 77.4, 69.7, 40.3, 31.3, 28.2, 26.2, 18.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3056, 2973, 2913, 2864, 1444, 1376, 1067, 914, 854, 816, 752. cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 359.19815; found: 359.19829.



**Diol 212.** A mixture of Pt(dba)<sub>3</sub> (170 mg, 0.19 mmol), ligand (*R,R*)-**219** (228 mg, 0.25 mmol) and B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> (2.08 g, 8.19 mmol) were dried in high vacuum (2 cycles with Ar) before THF (43 mL) was added. The resulting

## Experimental Section

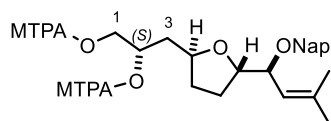
mixture was stirred at 80 °C for 1 h. After reaching ambient temperature, a solution of alkene **211** (2.12 g, 6.30 mmol) in THF (20 mL) was added and stirring was continued at 60 °C overnight. After cooling to ambient temperature, H<sub>2</sub>O (50 mL) and sodium perborate tetrahydrate (3.88 g, 25.2 mmol) were introduced and the resulting mixture was stirred for another 2 h before sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 mL) and sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (75 mL) were added. The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 75 mL), the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 1:1 → 2:3) to provide the title compound as a colorless oil (1.77 g, 76%, *dr* >20:1).  $[\alpha]_D^{20} = +28.3$  (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 – 7.76 (m, 4H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 5.15 (dp, *J* = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.11 (dt, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.71 – 1.57 (m, 6H), 1.55 – 1.47 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 136.5, 133.4, 133.0, 128.1, 128.0, 127.8, 126.5, 126.1, 125.8, 122.2, 81.7, 78.7, 77.2, 71.6, 69.8, 66.6, 38.8, 32.8, 27.8, 26.2, 18.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3419, 3055, 2914, 2869, 1509, 1443, 1376, 1061, 953, 856, 817, 752 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 393.20363; found: 393.20365.

The absolute configuration was determined by Mosher ester analysis:

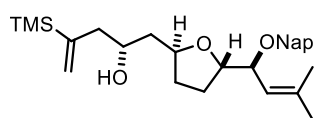
**Preparation of the (S)- and (R)-MTPA Esters of Diol 212.** (*R*)-(-)-MTPA-Cl (11 μL, 58.7 μmol) was added to a solution of diol **212** (7.2 mg, 19.4 μmol), NEt<sub>3</sub> (20 μL, 140 μmol) and DMAP (0.6 mg, 4.9 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL) and stirring was continued overnight. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 17:3) to provide the corresponding (*S*)-MTPA ester as a colorless oil (8.6 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 – 7.72 (m, 4H), 7.56 – 7.39 (m, 7H), 7.39 – 7.26 (m, 6H), 5.45 (qd, *J* = 7.3, 6.9, 2.2 Hz, 1H), 5.12 (dp, *J* = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 12.6, 6.7 Hz, 1H), 4.04 (dt, *J* = 7.8, 6.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H), 3.76 (tt, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.89 – 1.80 (m, 4H), 1.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.61 (app. d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.46 – 1.31 (m, 1H).

The (*R*)-MTPA ester was prepared analogously using (*S*)-(+)-MTPA-Cl as the reagent. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 – 7.74 (m, 4H), 7.51 – 7.40 (m, 7H), 7.38 – 7.27 (m, 6H), 5.51 (dtd, *J* = 7.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 5.15 (dp, *J* = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, 1H), 4.08 (dt, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 6H), 2.00 – 1.82 (m, 4H), 1.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.66 – 1.60 (m, 4H), 1.46 – 1.37 (m, 1H).

**Table S3. Determination of absolute configuration of the newly set chiral center in compound 212 via Mosher ester analysis. The recorded NMR data (CDCl<sub>3</sub>) suggest that the chiral center C2 is (S)-configured.<sup>[101]</sup> Arbitrary numbering scheme as shown in the insert.**



Atom number	(S)-ester $\delta$ [ppm]	(R)-ester $\delta$ [ppm]	$\Delta\delta^{S-R}$ [ppm]
1	4.77	4.65	+0.12
	4.47	4.40	+0.07
3	1.88	1.94	-0.06
	1.80	1.84	-0.04
4	3.76	3.84	-0.08
	1.83	1.88	-0.05
5	1.38	1.41	-0.03
	1.84	1.88	-0.04
6	1.56	1.63	-0.07
	4.04	4.08	-0.04
8	3.95	3.99	-0.04



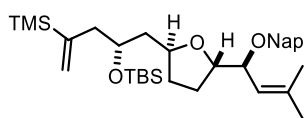
**Alkenylsilane 213.** NaH (278 mg, 11.6 mmol) was added in one portion to a solution of diol **212** (857 mg, 2.31 mmol) in THF (46 mL) at 0 °C. After warming to ambient temperature, the mixture was stirred

for 30 min, before it was re-cooled to 0 °C and sulfonyl imidazole **219** (851 mg, 2.54 mmol) was added. Stirring was continued for 2 h at ambient temperature before sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) was introduced and the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 50 mL). The combined extracts were washed with water (50 mL) and brine (50 mL) and were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to provide the crude epoxide, which was used in the next step without further purification.

The crude epoxide was dissolved in THF (20 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. CuCN (20.8 mg, 0.23 mmol) and (1-(trimethylsilyl)vinyl)magnesium bromide (0.5 M in THF, 9.3 mL, 4.65 mmol) were successively added and stirring was continued for 2 h. For work up, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) was introduced, the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 50 mL), the combined extracts 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/*tert*-butyl methyl ether 85:15) to provide the title compound as a colorless oil (774 mg, 74%).  $[\alpha]_D^{20} = +31.9$  ( $c = 0.60$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 – 7.75 (m, 4H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 5.65 (dt,  $J = 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 5.45 (dt,  $J = 3.0, 0.8$  Hz, 1H), 5.17 (dp,  $J = 9.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 4.04 (dd,  $J = 9.5, 6.0$  Hz, 1H), 3.97 (dtd,  $J = 9.0, 6.7, 2.2$  Hz, 1H), 2.46 (ddt,  $J = 13.7, 6.7, 1.3$  Hz, 1H), 2.26 (ddd,  $J = 13.9, 6.9, 2.0$  Hz, 1H), 2.04 (dddd,  $J = 11.7, 8.1, 5.9, 3.2$  Hz, 1H),

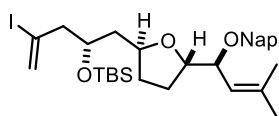
## Experimental Section

1.88 (dddd,  $J = 12.4, 8.1, 6.6, 3.2$  Hz, 1H), 1.79 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.56 – 1.42 (m, 2H), 0.11 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.4, 138.1, 136.7, 133.4, 133.0, 128.1, 128.0, 127.8, 127.2, 126.4, 126.1, 126.0, 125.8, 122.5, 81.7, 80.0, 77.1, 70.5, 69.9, 44.8, 41.8, 32.8, 27.7, 26.2, 18.9, -1.1. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3493, 3051, 2954, 2910, 1443, 1247, 1076, 928, 837, 755  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 475.26389; found: 475.26381.



**Silane S64.** TBSOTf (0.14 mL, 0.61 mmol) was added to a solution of 2,6-lutidine (0.16 mL, 1.37 mmol) and alkenylsilane **213** (211 mg, 0.47 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) at 0 °C. After stirring for 15 min, the mixture

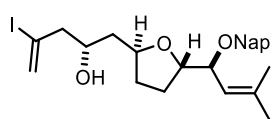
was warmed to ambient temperature and stirring was continued overnight. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL) was introduced, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 15 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 24:1) to provide the title compound as a colorless oil (261 mg, 99%).  $[\alpha]_D^{20} = +12.6$  ( $c = 0.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 – 7.76 (m, 4H), 7.54 – 7.39 (m, 3H), 5.63 (dd,  $J = 3.0, 1.4$  Hz, 1H), 5.42 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 4.78 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.14 (tt,  $J = 8.1, 5.6$  Hz, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 2H), 3.86 (tdd,  $J = 7.5, 5.6, 4.3$  Hz, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.32 (dd,  $J = 13.5, 7.9$  Hz, 1H), 1.99 (dddd,  $J = 11.8, 8.2, 5.7, 3.4$  Hz, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.77 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.69 – 1.55 (m, 5H), 1.41 (ddt,  $J = 11.8, 9.4, 8.1$  Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5, 137.8, 136.9, 133.5, 133.0, 128.0, 128.0, 128.0, 127.8, 126.3, 126.1, 126.0, 125.7, 122.8, 81.0, 77.7, 76.7, 69.9, 69.6, 45.0, 42.5, 32.0, 28.2, 26.2, 26.1, 18.8, 18.2, -1.1, -3.8, -4.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3053, 2954, 2929, 2856, 1461, 1376, 1248, 1067, 835, 774, 758  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 589.35037; found: 589.35111.



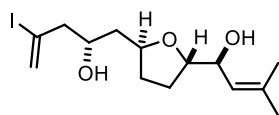
**Iodide 214.** Under exclusion of light, *N*-iodosuccinimide (310 mg, 1.38 mmol) and HFIP (1.2 mL) were added to a solution of 2,6-lutidine (270  $\mu\text{L}$ , 2.32 mmol) and alkenylsilane **S64** (260 mg, 460  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

(3.6 mL) at 0 °C. Stirring was continued for 2 h in the dark, before sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (7 mL) and sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL) were introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 20 mL). The combined extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 24:1) to provide the title compound as a colorless oil (228 mg, 80%).  $[\alpha]_D^{20} = +13.2$  ( $c = 0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (ddd,  $J = 8.4, 4.7, 1.8$  Hz, 4H), 7.54 – 7.39 (m, 3H), 6.11 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 4.79 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.14 (dq,  $J = 8.2, 6.4$  Hz, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 5H), 1.53 – 1.45 (m, 1H), 0.87 (s,

9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.9, 136.9, 133.5, 133.0, 128.4, 128.0, 127.8, 126.3, 126.1, 126.0, 125.7, 122.8, 108.5, 81.3, 77.7, 76.0, 70.0, 69.2, 52.9, 42.2, 32.4, 28.3, 26.3, 26.0, 18.9, 18.2, -4.0, -4.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3054, 2928, 2855, 1618, 1462, 1375, 1254, 1086, 835, 811, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{ISiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 643.20749; found: 643.20756.



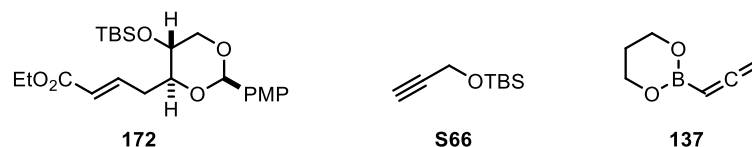
**Alcohol S65.** Glacial acetic acid (200  $\mu\text{L}$ , 3.50 mmol) and TBAF trihydrate (1.11 g, 3.51 mmol) were added to a solution of iodide **214** (218 mg, 350  $\mu\text{mol}$ ) in THF (3.6 mL). The mixture was stirred for 6 d before the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 mL). The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  25 mL), the combined organic extracts were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 3:1) to give the title compound as a colorless oil (148 mg, 83%).  $[\alpha]_D^{20} = +36.9$  ( $c = 0.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 – 7.74 (m, 4H), 7.55 – 7.39 (m, 3H), 6.17 (q,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.17 (dp,  $J = 9.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 3H), 4.03 (dd,  $J = 9.5, 6.1$  Hz, 1H), 2.65 (ddd,  $J = 14.3, 7.1, 1.2$  Hz, 1H), 2.44 (ddd,  $J = 14.3, 5.7, 1.2$  Hz, 1H), 2.06 (dddd,  $J = 11.7, 8.1, 5.9, 3.1$  Hz, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.60 – 1.43 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2, 136.6, 133.4, 133.0, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 126.4, 126.1, 126.1, 125.8, 122.4, 107.7, 81.8, 79.9, 76.9, 70.5, 69.8, 52.7, 41.1, 32.8, 27.6, 26.2, 18.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3468, 2930, 2909, 2867, 1617, 1443, 1376, 1122, 1075, 894, 856, 815, 752  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{INa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 529.12101; found: 529.12114.



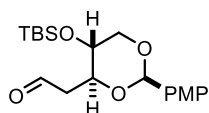
**Eastern fragment 215.** Sodium phosphate buffer pH 7 (0.2 M, 1 mL) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (98.6 mg, 430  $\mu\text{mol}$ ) were added to a solution of alcohol **S65** (110 mg, 220  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). The mixture was stirred for 1 h before sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 mL) was added. The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL), the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:2) to provide the title compound as a yellow oil (77.9 mg, 98%).  $[\alpha]_D^{20} = +17.4$  ( $c = 0.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.16 (q,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.13 (dp,  $J = 9.0, 1.4$  Hz, 1H), 4.26 (dddd,  $J = 9.4, 7.4, 5.9, 3.3$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 8.9, 6.8$  Hz, 1H), 4.11 (ddq,  $J = 9.8, 5.3, 2.4$  Hz, 1H), 3.95 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.60 (ddd,  $J = 14.3, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 14.3, 5.2, 1.3$  Hz, 1H), 2.21 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.74 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.72 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.70 – 1.54 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1, 128.3, 123.4, 107.4, 83.1, 79.9, 70.8, 70.2, 52.7, 41.2, 32.9, 27.4, 26.1, 18.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3435, 2925, 2855, 1721, 1617, 1445, 1376, 1075, 1028, 896  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{INa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 389.05841; found: 389.05846.



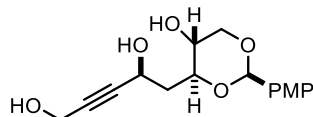
## 3.4.5 Central Fragment



**Figure S11.** The shown compounds **172**,<sup>[97]</sup> **S66**<sup>[146]</sup> and **137**<sup>[85]</sup> were synthesized according to literature protocols.

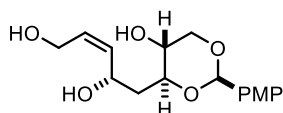


**Aldehyde S67.** Ozone was bubbled through a solution of compound **172** (2.46 g, 5.63 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  until a slight blue color persisted. The solution was purged with Ar for 15 min before  $\text{PPh}_3$  (2.22 g, 8.45 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirring was continued for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 20:1  $\rightarrow$  6:1) to provide the title compound as a colorless oil (1.89 g, 92%).  $[\alpha]_{20}^D = -41.7$  ( $c = 1.30$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.84 (dd,  $J = 2.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.20 (dd,  $J = 8.7, 3.1$  Hz, 1H), 4.13 (td,  $J = 8.4, 3.8$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.82 (ddd,  $J = 16.4, 3.7, 1.8$  Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 16.4, 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.5, 160.1, 129.9, 127.4, 113.7, 101.0, 77.7, 71.8, 66.4, 55.3, 45.9, 25.7, 17.9,  $-4.1, -4.7$ . IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2930, 2856, 1728, 1615, 1518, 1248, 1097, 1010, 856, 831, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 389.17547; found: 389.17550.



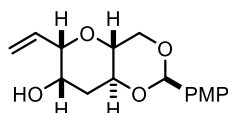
**Triol 173.**  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (5.45 g, 15.0 mmol) was dried under high vacuum at  $125\text{ }^\circ\text{C}$  for 12 h. After cooling to ambient temperature, (*-*)-*N*-methylephedrine (2.95 g, 16.5 mmol) was added and the mixture was dried in high vacuum for 30 min. Toluene (10 mL) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.30 mL, 16.5 mmol) were added and the mixture was stirred for 30 min before a solution of propargylic silyl ether **S66** (2.79 g, 16.4 mmol) in toluene (15 mL) was added dropwise over a period of 20 min. The mixture was stirred for additional 60 min, before a solution of aldehyde **S67** (5.00 g, 13.6 mmol) in toluene (20 mL) was added dropwise over the course of 4 h. Stirring was continued overnight before the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc ( $2 \times 50$  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 filtered through a short pad of silica, which was rinsed with pentane/*tert*-butyl methyl ether (5:1  $\rightarrow$  2:1, 200 mL). The combined filtrates were evaporated under reduced pressure to give the crude propargylic alcohol (6.11 g), which was used in the next step without further purification.

TBAF·3H<sub>2</sub>O (10.8 g, 34.2 mmol) was added in portions over the course of 10 min to a solution of the crude propargylic alcohol (6.11 g) in THF (50 mL) at 0 °C. the cooling bath was removed and stirring was continued overnight. The reaction was quenched upon addition of H<sub>2</sub>O (90 mL) and brine (60 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 × 100 mL), the combined organic layers were washed with brine 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/EtOH 10:4:1 → 4:4:1) to provide the title compound as an off-white solid material (2.71 g, dr > 20:1, 65% over two steps).  $[\alpha]_{20}^D = -50.7$  ( $c = 1.00$ , EtOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>4</sub>]-MeOH): δ 7.39-7.35 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.61 (ddt,  $J = 10.1, 3.2, 1.7$ , 1H), 4.20 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 4.17 (dd,  $J = 10.7, 5.2$  Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.43 (ddd,  $J = 10.1, 9.2, 5.1$  Hz, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 14.4, 10.2, 2.6$  Hz, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 14.4, 9.8, 3.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, [D<sub>4</sub>]-MeOH): δ 161.5, 131.9, 128.6 (2C), 114.3 (2C), 102.1, 87.3, 83.4, 79.3, 72.4, 66.7, 58.4, 55.7, 50.8, 41.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3460, 3327, 3156, 2973, 2865, 1518, 1387, 1241, 1058, 1031, 996, 812, 782 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 331.11521; found: 331.11528.



**Triol 174.** Lindlar catalyst (5% w/w, 370 mg, 174 μmol) and quinoline (300 μL, 2.54 mmol) were added to a solution of propargylic alcohol **173** (2.61 g, 8.48 mmol) in EtOAc (84 mL). The mixture was cooled to 0 °C, the

flask was closed with a rubber septum and a hydrogen-filled balloon was connected. Under vigorous stirring, the gas atmosphere was exchanged via an outlet cannula. After 5 min, the outlet cannula was removed (keeping the balloon attached) and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 2 h. The suspension was filtered through a short pad of Celite, which was rinsed with EtOH (20 mL). The combined filtrates were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc/EtOH 55:36:9 → 5:4:1) to provide the title compound as a colorless oil (2.38 g, 91%).  $[\alpha]_{20}^D = -40.0$  ( $c = 1.00$ , EtOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>4</sub>]-MeOH): δ 7.41-7.37 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.61-5.52 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.71 (ddd,  $J = 10.1, 7.1, 3.2$  Hz, 1H), 4.17 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 2.14 (ddd,  $J = 14.3, 10.0, 2.8$  Hz, 1H), 1.58 (ddd,  $J = 14.4, 9.4, 3.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, [D<sub>4</sub>]-MeOH): δ 161.4, 135.5, 131.9, 130.6, 128.5 (2C), 114.4 (2C), 102.1, 79.8, 72.3, 66.8, 64.2, 58.7, 55.7, 41.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3172, 2977, 2934, 2859, 1515, 1301, 1242, 1069, 1039, 1014, 980, 821 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 333.13086; found: 333.13068.

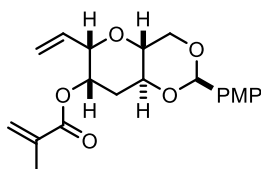


**Olefin 175.** Under the exclusion of light, molecular sieves 4Å (320 mg) and (JohnPhos)Au(MeCN)SbF<sub>6</sub> (**138**, 118 mg, 153 μmol) were added to a solution of triol **174** (950 mg, 3.06 mmol) and 2,6-di-*tert*-butylpyridine (103 μL, 459 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (1:1, 25 mL). The mixture was stirred for 3 d before it was filtered through a

short pad of Celite, which was rinsed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). The combined filtrates were evaporated

under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 7:3 → 3:2) to provide the title compound as a white solid material (774 mg, dr > 20:1, 86%). Mp = 119-120°C.  $[\alpha]_{20}^D = -6.7$  ( $c = 1.00$ , EtOH).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_4]$ -MeOH):  $\delta$  7.39-7.36 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.87 (ddd,  $J = 17.4, 10.8, 5.7$  Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.32 (dt,  $J = 17.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.20 (dt,  $J = 10.7, 1.6$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 10.4, 5.0$  Hz, 1H), 4.06 (dq,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.42 (ddd,  $J = 10.1, 9.3, 4.9$  Hz, 1H), 2.20 (ddd,  $J = 12.8, 4.3, 3.3$  Hz, 1H), 1.86 (td,  $J = 12.5, 3.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $[\text{D}_4]$ -MeOH):  $\delta$  161.5, 136.8, 131.7, 128.7 (2C), 117.1, 114.4 (2C), 103.2, 82.4, 75.3, 75.0, 70.1, 70.0, 55.7, 37.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3442, 2938, 2878, 2551, 1515, 1245, 1147, 1094, 1072, 1028, 1002, 959, 826  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  293.13835; found: 293.13826.

For the structure of this compound in the solid state, see Figure S8.

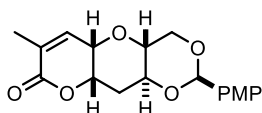


**Acrylate 176.**  $\text{NEt}_3$  (1.50 mL, 10.8 mmol) and methacryloyl chloride (650  $\mu\text{L}$ , 6.72 mmol) were added to a solution of olefin **175** (765 mg, 2.62 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 mL), followed by DMAP (65 mg, 532  $\mu\text{mol}$ ). After stirring overnight, sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) was introduced and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  50 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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 4:1) to provide a colorless oil (809 mg, 86%).

Over the course of several hours, the material tends to polymerize, resulting in the formation of a transparent gel. After isolation, it should therefore be used immediately in the subsequent step.

$[\alpha]_{20}^D = -18.3$  ( $c = 0.30$ , acetone).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_6]$ -acetone):  $\delta$  7.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.12 (dd,  $J = 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 5.79 (ddd,  $J = 17.4, 10.8, 5.2$  Hz, 1H), 5.65 (quint,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.31 (dt,  $J = 17.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.8, 1.7$  Hz, 1H), 4.35 (dq,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 10.3, 4.9$  Hz, 1H), 3.91 (ddd,  $J = 11.9, 9.1, 4.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.51 (ddd,  $J = 10.1, 9.2, 4.9$  Hz, 1H), 2.25 (ddd,  $J = 13.4, 4.4, 3.1$  Hz, 1H), 2.02 (ddd,  $J = 13.4, 11.9, 3.1$  Hz, 1H), 1.94 (dd,  $J = 1.5, 1.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $[\text{D}_6]$ -acetone):  $\delta$  166.7, 160.9, 137.4, 135.7, 131.6, 128.4 (2C), 126.0, 116.8, 114.1 (2C), 102.4, 79.8, 75.0, 74.3, 71.8, 69.6, 55.5, 34.3, 18.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2959, 2929, 2871, 1715, 1517, 1292, 1248, 1156, 1090, 1031, 989, 933, 828  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.16457; found: 361.16501.



**Lactone 177.** Hoveyda Grubbs II catalyst (**21**, 342 mg, 545  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of acrylate **176** (1.32 g, 3.67  $\mu\text{mol}$ ) in toluene (200 mL) at 110 °C and the resulting mixture was stirred at this temperature for 75 min.

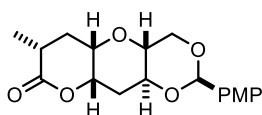
After cooling to ambient temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue

## Experimental Section

was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 1:1 → 0:1) to provide the title compound as a white, amorphous solid material (815 mg, 67%).

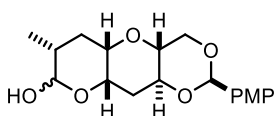
When carried out on smaller scale (73 mg) under otherwise identical conditions, the yield was 77%.

$[\alpha]_{20}^D = -20.2$  ( $c = 0.65$ , acetone).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.42 – 7.33 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 6.61 (dq,  $J = 6.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.60 (td,  $J = 3.2, 2.1$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 10.5, 5.0$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 6.3, 1.9$  Hz, 1H), 3.93 (ddd,  $J = 11.8, 9.1, 4.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.44 (ddd,  $J = 10.1, 9.1, 5.0$  Hz, 1H), 2.50 (ddd,  $J = 13.8, 4.5, 2.8$  Hz, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  164.9, 160.5, 135.2, 133.3, 130.5, 127.8, 113.8, 102.1, 75.4, 73.6, 72.8, 69.1, 68.3, 55.6, 33.6, 17.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2969, 2924, 2867, 1719, 1249, 1091, 1031, 986, 962, 833, 818, 564, 537  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 355.11521; found: 355.11493.



**Lactone 180.** Pd/C (10% w/w, 347 mg, 358  $\mu\text{mol}$ ) was added in one portion to a solution of lactone **177** (1.05 g, 3.16 mmol) in EtOAc (165 mL).

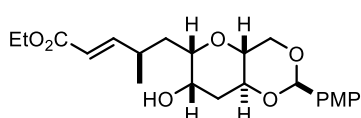
The flask was closed with a rubber septum and a hydrogen-filled balloon was connected. Under vigorous stirring, the gas atmosphere was exchanged via an outlet cannula. After 5 min, the outlet cannula was removed (keeping the balloon attached) and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 7 h. The suspension was filtered through a short pad of Celite and the filter cake was carefully rinsed with EtOAc (30 mL). The combined filtrates were evaporated to give a grey, amorphous solid material, which was used without further purification (1.01 g, dr > 20:1, 95%).  $[\alpha]_{20}^D = -238.0$  ( $c = 0.10$ , acetone).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.41 – 7.33 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.49 (td,  $J = 3.2, 1.5$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 10.4, 5.0$  Hz, 1H), 4.02 (ddt,  $J = 7.0, 2.8, 1.6$  Hz, 1H), 3.91 (ddd,  $J = 11.7, 9.2, 4.6$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.41 (ddd,  $J = 10.1, 9.2, 5.0$  Hz, 1H), 2.58 – 2.41 (m, 3H), 1.92 (ddd,  $J = 13.6, 11.7, 3.3$  Hz, 1H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 1.23 – 1.13 (m, 3H).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_6]$ -acetone)  $\delta$  7.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.69 (dd,  $J = 4.5, 3.1$  Hz, 1H), 4.15 (ddd,  $J = 8.9, 2.8, 1.6$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 10.3, 5.0$  Hz, 1H), 3.85 (ddd,  $J = 11.7, 9.1, 4.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.41 (ddd,  $J = 10.1, 9.3, 5.0$  Hz, 1H), 2.73–2.57 (m, 2H), 2.32 (ddd,  $J = 13.5, 4.5, 3.1$  Hz, 1H), 1.96 (ddd,  $J = 13.6, 11.8, 3.4$  Hz, 1H), 1.33 (ddd,  $J = 13.9, 11.4, 2.1$  Hz, 1H), 1.12 (d,  $J = 11.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  175.0, 160.5, 130.6, 127.8, 113.8, 75.0, 73.7, 73.5, 72.7, 69.2, 55.6, 34.0, 33.2, 32.2, 15.7.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $[\text{D}_6]$ -acetone)  $\delta$  175.2, 160.9, 131.6, 128.4 (2C), 114.1 (2C), 102.4, 75.1, 74.3, 73.8, 73.2, 69.4, 55.5, 34.6, 33.5, 32.2, 15.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2923, 2856, 1747, 1251, 1170, 1106, 1088, 1025, 983, 818, 557, 532  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 357.13086; found: 357.13078.



**Lactol S68.** A solution of Dibal-H (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3.30 mL, 3.30 mmol) was added dropwise to a solution of lactone **180** (1.01 g, 3.01 mmol) in

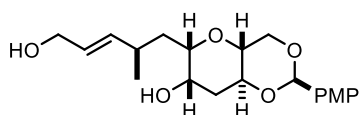
## Experimental Section

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) at -78 °C. Stirring was continued for 15 min before MeOH (200 μL) and Rochelle's salt solution (100 mL) were added successively. After warming to ambient temperature, the mixture was vigorously stirred overnight. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Removal of the solvent provided the title compound as an mixture of diastereoisomers (1.04 g, 96%). Spectral data of the major isomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.41 – 7.32 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.01 – 4.97 (m, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.60 (dt, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 3.28 (dddd, *J* = 10.1, 9.0, 7.7, 5.0 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.68 (m, 2H), 1.56 – 1.52 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 160.4, 131.0, 127.8, 113.8, 102.0, 97.4, 74.7, 73.6, 72.8, 69.8, 65.2, 55.6, 34.5, 30.6, 29.3, 19.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2927, 1518, 1386, 1249, 1095, 1020, 1010, 970, 829, 736 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 359.14651; found: 359.14633.



**Acrylate 181.** Ethyl 2-(triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphaneylidene)acetate (2.00 g, 5.75 mmol) was added in one portion to a solution of lactol **S68** (967 mg, 2.88 mmol) in toluene/THF (1:1, 4 mL). The mixture was stirred at 80 °C overnight. A second batch of ethyl 2-(triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphaneylidene)acetate (500 mg, 2.30 mmol) was added and stirring was continued overnight. After cooling to ambient temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-butyl methyl ether 1:2, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*tert*-butyl methyl ether 6:1) to provide the title compound as a yellow oil (674 mg, 58%; 66% brsm). When carried out on smaller scale (55 mg) under otherwise identical conditions, the reaction provided the desired product in 74% yield.

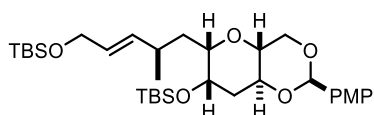
$[\alpha]_{20}^D = -77.6$  (*c* = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.40 – 7.31 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.81 (dd, *J* = 15.7, 1.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.21 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 10.0, 3.3, 1.4 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 10.2, 9.2, 4.9 Hz, 1H), 2.66 – 2.51 (m, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 12.9, 4.5, 3.2 Hz, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 3H), 1.43 (ddd, *J* = 14.2, 9.7, 3.3 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 166.9, 160.5, 153.6, 130.8, 127.8, 121.0, 113.8, 102.2, 78.3, 74.7, 74.4, 69.6, 69.5, 60.6, 55.6, 38.0, 37.2, 33.6, 20.5, 14.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  1714, 1518, 1369, 1303, 1274, 1249, 1181, 1160, 1093, 1032, 999, 974, 830 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 429.18837; found: 429.18850.



**Allylic alcohol 182.** A solution of Dibal-H (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6.60 mL, 6.60 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl acrylate **181** (670 mg, 1.65 mmol) in THF (100 mL) at -78 °C. Stirring was continued overnight at this temperature before MeOH (2 mL) and Rochelle's salt solution (200 mL) were added. After warming to ambient temperature, the mixture was vigorously

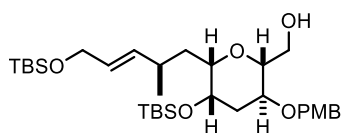
## Experimental Section

stirred overnight. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Removal of the solvent provided the title compound as a colorless oil (599 mg, quant.).  $[\alpha]_{20}^D = -46.5$  ( $c = 0.31$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.44–7.24 (m, 2H), 7.03–6.79 (m, 2H), 5.64 (dtd,  $J = 15.3$ , 5.6, 0.7 Hz, 1H), 5.56–5.45 (m, 2H), 4.21 (dd,  $J = 10.4$ , 4.9 Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.85 (ddd,  $J = 11.8$ , 9.1, 4.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.51 (ddd,  $J = 9.6$ , 3.7, 1.4 Hz, 1H), 3.33 (ddd,  $J = 10.1$ , 9.1, 4.9 Hz, 1H), 2.43–2.31 (m, 1H), 2.23 (ddd,  $J = 12.9$ , 4.5, 3.1 Hz, 1H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.68 (ddd,  $J = 14.2$ , 9.6, 4.7 Hz, 1H), 1.41–1.29 (m, 2H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  160.5, 137.6, 130.9, 129.1, 127.8, 113.8, 102.2, 78.7, 74.8, 74.4, 69.7, 69.6, 63.8, 55.6, 38.6, 37.2, 33.5, 21.5. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2927, 2866, 1615, 1518, 1390, 1250, 1173, 1093, 1033, 1003, 972, 830  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 387.17781; found: 387.17809.



**Silyl ether S69.** TBSOTf (930  $\mu\text{L}$ , 4.05 mmol) was added dropwise to a solution of allylic alcohol **182** (329 mg, 903  $\mu\text{mol}$ ) and 2,6-lutidine (1.00 mL, 8.59 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . Stirring was continued for 2 h before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)

was added. The mixture was warmed to ambient temperature and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure to provide the title compound as a colorless oil (482 mg, 90%).  $[\alpha]_{20}^D = -55.6$  ( $c = 1.20$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.40–7.33 (m, 2H), 6.96–6.81 (m, 2H), 5.61–5.41 (m, 3H), 4.18 (dd,  $J = 10.3$ , 4.9 Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 4.9$ , 1.2 Hz, 2H), 3.90–3.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.44 (ddd,  $J = 9.7$ , 3.2, 1.3 Hz, 1H), 3.29 (ddd,  $J = 10.3$ , 9.0, 4.9 Hz, 1H), 2.42–2.28 (m, 1H), 2.13 (ddd,  $J = 12.7$ , 4.3, 3.2 Hz, 1H), 1.80–1.62 (m, 2H), 1.24–1.13 (m, 1H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (m, 6H), 0.07 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  160.4, 136.2, 131.1, 129.1, 127.9, 113.8, 102.1, 78.9, 74.9, 74.3, 70.6, 69.7, 64.2, 55.6, 39.5, 37.9, 33.2, 26.1, 26.1, 21.5, 18.7, 18.4,  $-4.5$ ,  $-4.7$ ,  $-5.0$ . IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2929, 2856, 1518, 1463, 1388, 1249, 1095, 1037, 969, 832, 774  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+/-</sup>) calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{O}_6\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 593.36882; found: 593.36936.

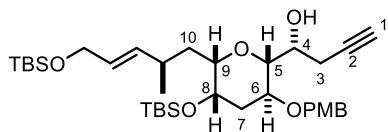


**Alcohol 183.** A solution of Dibal-H (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.50 mL, 4.50 mmol) was added dropwise to a solution of silyl ether **S69** (597 mg, 1.00 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . Stirring was continued for 2 d before MeOH (2 mL) and Rochelle's salt solution

(100 mL) were added. After warming to ambient temperature, the mixture was vigorously stirred overnight. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  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 purified by flash chromatography (silica, pentane/*tert*-

## Experimental Section

butyl methyl ether 4:1) to provide the title compound as a colorless oil (560 mg, 93%).  $[\alpha]_{20}^D = -3.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 5.56 – 5.39 (m, 2H), 4.48 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 5H), 3.61 (ddt,  $J = 15.0, 11.3, 5.2$  Hz, 2H), 3.35 (ddd,  $J = 9.6, 3.2, 1.2$  Hz, 1H), 3.22 (ddd,  $J = 9.3, 5.8, 3.4$  Hz, 1H), 2.40 – 2.22 (m, 2H), 2.07 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.64 (ddd,  $J = 14.2, 9.6, 4.9$  Hz, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.19 (ddd,  $J = 14.0, 9.6, 3.2$  Hz, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.07 – 0.04 (m, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  159.7, 136.2, 131.0, 129.8, 128.9, 114.1, 80.9, 77.9, 70.9, 70.3, 64.1, 63.7, 55.6, 39.4, 38.0, 33.3, 26.1, 26.1, 21.4, 18.7, 18.4, -4.4, -4.7, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2929, 2856, 1513, 1462, 1251, 1075, 1039, 962, 834, 774  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 617.36642; found: 617.36716.



**Propargylic alcohol 184.** DMSO (300  $\mu\text{L}$ , 4.22 mmol) was added to a solution of oxalyl chloride (150  $\mu\text{L}$ , 1.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.5 mL) at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . Stirring was continued for 15 min, before a solution of alcohol **183** (500 mg, 840  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4

mL) was added. The mixture was stirred for 15 min before  $\text{NEt}_3$  (0.6 mL, 4.30 mmol) was introduced. After additional 15 min, the mixture was warmed to  $0$   $^\circ\text{C}$  and stirring was continued for another 15 min. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 100$  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 to provide the crude aldehyde, which was directly used in the next step without further purification.

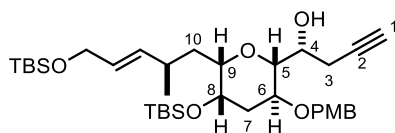
A solution of the crude aldehyde in toluene (12 mL) was added to a solution of (*R*)-(+)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naphthol (**136**, 111 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and allenyl boronate **137** (165 mg, 1.33 mmol) in toluene (2.5 mL). The mixture was stirred overnight, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography (fine silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 8:1) to provide the title compound as a colorless oil (360 mg, 68% over two steps). A second fraction contained the epimeric alcohol (19%), which was discarded.  $[\alpha]_{20}^D = 13.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 5.61 – 5.52 (m, 1H), 5.42 (ddt,  $J = 15.3, 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 5.0, 1.5$  Hz, 2H), 3.91 (ddd,  $J = 7.1, 6.3, 3.9$  Hz, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 5H), 3.71 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.32 (ddd,  $J = 10.2, 2.6, 1.2$  Hz, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.59 – 2.45 (m, 2H), 2.33 (dt,  $J = 12.8, 3.9$  Hz, 2H), 1.98 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.66 (ddd,  $J = 14.2, 10.1, 4.2$  Hz, 1H), 1.54 (ddd,  $J = 13.4, 11.2, 2.6$  Hz, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.09 – 0.04 (m, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6, 135.7, 129.8, 129.5, 128.9, 114.2, 81.8, 79.6, 78.0, 74.2, 72.4, 70.0, 69.9, 69.6, 55.4, 39.4, 37.4, 33.1, 29.9, 26.1, 26.0, 23.0, 21.6, 18.6, 18.3, -4.4, -4.6, -4.9, -4.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2928, 2856, 1514, 1463, 1376, 1252, 1087, 1039, 835, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 655.38207; found: 655.38237.

The absolute configuration of the major product was determined by Mosher ester analysis:

**Preparation of the (S)- and (R)-MTPA Esters of Alcohol 184.** (R)-(-)-MTPA-Cl (6.1  $\mu$ L, 33  $\mu$ mol) was added to a solution of alcohol **184** (3.2 mg, 5.1  $\mu$ mol),  $\text{NEt}_3$  (7.0  $\mu$ L, 50.6  $\mu$ mol) and DMAP (0.3 mg, 2.5  $\mu$ mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL). The mixture was stirred overnight, before sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) was added. The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 10$  mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 10:1) to provide (S)-MTPA ester as a colorless oil (1.8 mg, 42%); for the spectral data, see Table S4.

The (R)-MTPA ester was prepared analogously using (S)-(+)-MTPA-Cl as the reagent; for the spectral data, see Table S4.

**Table S4. Determination of absolute configuration of the newly set chiral center in homopropargylic alcohol 184 via Mosher ester analysis.<sup>[101]</sup> The recorded NMR data ( $\text{CDCl}_3$ ) suggest that the alcohol at C4 is (R)-configured. Arbitrary numbering scheme as shown in the insert.**



Atom number	(S)-ester $\delta$ [ppm]	(R)-ester $\delta$ [ppm]	$\Delta\delta^{\text{SR}}$
1 C	70.24	70.30	
H	1.96	1.89	0.07
2 C	81.04	80.42	
3 C	18.79	19.56	
H'	2.7	2.65	0.05
H''	2.38	2.45	-0.07
4 C	74.73	75.22	
H	5.64	5.54	0.1
5 C	80.04	79.71	
5' H	3.38	3.49	-0.11
6 C	68.98	69.66	
6' H	3.67	3.75	-0.08
7 C	37.54	37.87	
H'	2.24	2.22	0.02
H''	1.46	1.49	-0.03
8 C	69.45	69.59	
8' H	3.64	3.67	-0.03
9 C	77.98	78.11	
9' H	3.19	3.3	-0.11

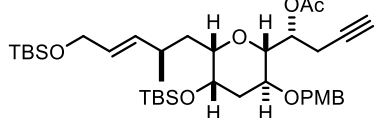


## Experimental Section

10 C	39.2	39.21	
H'	1.51	1.6	-0.09
H''	1.09	1.14	-0.05
11 C	32.9	32.87	
H	2.19	2.29	-0.1
12 C	136.18	136	
H	5.37	5.42	-0.05
13 C	128.07	128.4	
H	5.37	5.46	-0.09
14 C	63.99	63.98	
H2	4.03	4.09	-0.06
15 C	21.33	21.49	
H3	0.9	0.97	-0.07
16 C	70.11	70.38	
H'	4.52	4.42	0.1
H''	4.37	4.27	0.1
17 C	130.15	130.21	
18 C	129.72	129.69	
H	7.27	7.17	0.1
19 C	114.14	114.05	
H	6.89	6.85	0.04
20 C	159.49	159.43	
21 C	55.44	55.43	
H3	3.81	3.8	0.01
22 C	-4.31	-4.71	
H3	0.03	0.01	0.02
23 C	-4.81	-4.38	
H3	0	0.01	-0.01
24 C	18.15	18.19	
25 C	25.91	25.93	
H3	0.86	0.84	0.02
26 C	-4.91	-4.92	
H3	0.04	0.05	-0.01
27 C	-4.93	-4.9	
H3	0.04	0.05	-0.01
28 C	18.58	18.59	
29 C	26.12	26.13	
H3	0.89	0.9	-0.01
30 C	166.09	166.05	
31 C	84.82	84.75	
32 C	132.44	132.72	

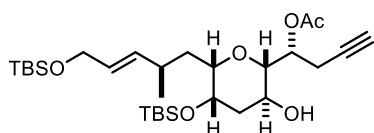
## Experimental Section

33 C	127.86	127.73	
H	7.62	7.61	0.01
34 C	129.61	128.38	
H	7.38	7.37	0.01
35 C	128.37	129.53	
H	7.37	7.37	0
36 C	123.42	123.53	
37 C	55.68	55.84	
H3	3.58	3.6	-0.02
200 Si	19.75	17.94	
201 Si	17.66	19.81	
202 F	-71.48	-71.94	



**Acetate S70.** Pyridine (120  $\mu$ L, 1.45 mmol),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (100  $\mu$ L, 1.09 mmol), and DMAP (8.9 mg, 72.7  $\mu$ mol) were added to a solution of the homopropargylic alcohol **184** (460 mg, 727  $\mu$ mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.0 mL). Stirring was continued for 36 h before sat. aq.

$\text{NaHCO}_3$  (5 mL) was added. After separation of the layers, the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 10:1) to provide the title compound as a colorless oil (485 mg, 99%).  $[\alpha]_{20}^D = -15.3$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 5.52 (dt,  $J = 15.7, 5.3$  Hz, 1H), 5.45 – 5.33 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.36 (dd,  $J = 9.5, 3.2$  Hz, 1H), 3.26 (ddd,  $J = 9.9, 2.9, 1.1$  Hz, 1H), 2.59 (ddd,  $J = 17.0, 8.1, 2.7$  Hz, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.25 (ddd,  $J = 12.9, 4.4, 3.5$  Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92 – 1.90 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.47 (ddd,  $J = 13.2, 11.0, 2.5$  Hz, 1H), 1.12 – 1.03 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 159.4, 136.1, 130.4, 129.7, 128.6, 114.0, 81.2, 79.9, 77.7, 71.8, 70.3, 70.1, 69.6, 69.5, 64.1, 55.4, 39.0, 37.7, 33.0, 26.1, 25.9, 21.4, 21.2, 19.3, 18.6, 18.2, -4.3, -4.8, -4.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2929, 2856, 1741, 1513, 1462, 1368, 1240, 1071, 965, 831, 773, 636  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 697.39263; found: 697.39321.

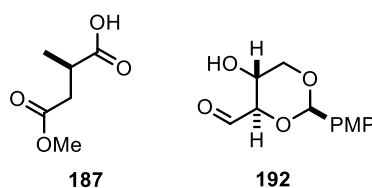


**Central fragment 185.** 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (252 mg, 1.11 mmol) and pH 7 phosphate buffer (0.05 M, 2.0 mL) were added to a solution of acetate **S70** (500 mg, 741  $\mu$ mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.0 mL). The mixture was vigorously stirred

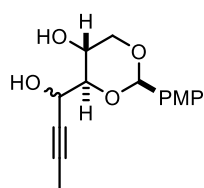
for 2 h before sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) was introduced. The resulting mixture was filtered through a

short pad of Celite, which was rinsed  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $5 \times 10$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 5:1) to provide the title compound as a pale yellow oil (273 mg, 0.491 mmol, 66%).  $[\alpha]_{20}^D = -25.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  5.54 (dtd,  $J = 15.3, 5.1, 0.8$  Hz, 1H), 5.42 (dtd,  $J = 15.3, 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 5.20 (ddd,  $J = 6.7, 5.4, 4.2$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.12 (ddd,  $J = 12.9, 4.8, 3.3$  Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.87 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 1.67 (ddd,  $J = 14.1, 10.0, 4.7$  Hz, 1H), 1.52 (ddd,  $J = 12.9, 11.2, 2.7$  Hz, 1H), 1.13 (ddd,  $J = 14.1, 10.0, 3.0$  Hz, 1H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.04 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  170.6, 136.2, 129.1, 81.3, 81.0, 78.0, 72.8, 70.0, 64.7, 64.2, 41.7, 39.3, 33.4, 26.1, 26.0, 21.5, 21.3, 19.8, 18.6, 18.3, -4.5, -4.8, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3425, 2953, 2929, 2856, 1737, 1462, 1371, 1251, 1099, 1068, 1038, 964, 832, 773, 635  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 577.33512; found: 577.33506.

### 3.4.6 Revised Central Fragment



**Figure S12.** The shown compounds **187**<sup>[104]</sup> and **192**<sup>[102b]</sup> were synthesized according to literature protocols.



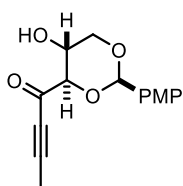
**Diol S72.** 1-Propynyl-magnesium bromide (0.5 M in THF, 100 mL, 50 mmol) was added to a solution of aldehyde **192** (4.19 g, 17.6 mmol) in THF (75 mL) at 0 °C. The mixture was warmed to ambient temperature and stirring was continued overnight. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (130 mL) and brine (70 mL) were introduced, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 100 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 purified by flash chromatography (silica,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /diethyl ether 3:1) to provide the title compound as mixture of diastereoisomers ( $\text{dr} \approx 2:1$ , 3.97 mg, 81%).

Data of the major (*S*)-isomer:  $[\alpha]_{20}^D = -11.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.43 – 7.34 (m, 2H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.25 (dd,  $J = 10.8, 5.5$  Hz, 1H), 3.99 (dddd,  $J = 10.2, 9.1, 5.5, 3.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (dd,  $J = 9.1, 4.8$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 10.8, 10.2$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.57 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.88 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR

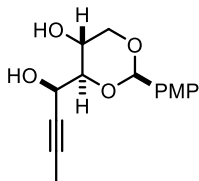
## Experimental Section

(101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 160.6, 130.4, 127.9, 113.9, 101.3, 83.8, 83.0, 77.1, 70.8, 64.1, 63.8, 55.7, 3.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3403, 1615, 1519, 1462, 1394, 1304, 1250, 1173, 1109, 1080, 1029, 989, 832 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 301.10464; found: 301.10469.

Data of the minor (*R*)-isomer:  $[\alpha]_{20}^D = -13.3$  (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.43 – 7.34 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.61 (ddq, *J* = 6.5, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (dddd, *J* = 10.2, 9.2, 5.5, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.8, 10.2 Hz, 1H), 2.62 – 2.59 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 160.6, 130.4, 127.9, 113.9, 101.4, 83.6, 83.0, 77.5, 70.8, 63.5, 62.8, 55.7, 3.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3410, 1615, 1518, 1393, 1304, 1249, 1174, 1133, 1077, 1030, 977, 831 cm<sup>-1</sup>. HRMS (GC-EI) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 278.11488; found: 278.11503.



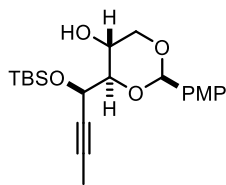
**Ketone 193.** MnO<sub>2</sub> (62.5 g, 719 mmol) was added to a solution of diol **S72** (8.00 g, 28.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 mL). After stirring for 2 h, the mixture was filtered through a pad of Celite, which was carefully rinsed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). The combined filtrates were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/diethyl ether 12:1 → 10:1) to provide the title compound as a yellow oil (4.82 g, 61%).  $[\alpha]_{20}^D = -21.2$  (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.48 – 7.37 (m, 2H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.96 (dddd, *J* = 10.0, 9.0, 5.3, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 11.0, 9.9 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 186.7, 160.7, 130.05, 127.9, 113.9, 101.5, 97.2, 84.9, 78.7, 70.5, 63.5, 55.7, 4.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2215, 1673, 1615, 1519, 1393, 1303, 1250, 1174, 1124, 1081, 1032, 980, 833 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 299.08899; found: 299.08941.



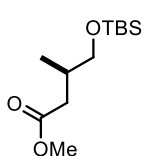
**(*R*)-Diol S73.** A solution of ketone **193** (4.82 g, 17.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) was added to a mixture of RuCl[(*S,S*)-Teth-TsDpen] (**190**, 230 mg, 370 μmol), NEt<sub>3</sub> (10 mL) and formic acid (6.8 mL) and the resulting mixture was stirred for 2 h. Sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) and brine (100 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine 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, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/diethyl ether 3:1) to provide the title compound as a white solid (4.40 g, dr > 20:1, 91%). For the spectral data, see above.

**Alcohol 194.** Imidazole (2.15 g, 31.6 mmol) and TBSCl (2.62 g, 17.4 mmol) were added to a solution of diol (*R*)-**S73** (4.40 g, 15.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) and the resulting mixture was stirred

## Experimental Section

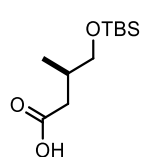


overnight. Sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 3:1) to provide the title compound as a colorless oil (5.99 g, 87%).  $[\alpha]_{20}^D = +26.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.41 – 7.33 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.70 (dq,  $J = 4.4, 2.2$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 10.7, 5.5$  Hz, 1H), 4.15 (dddd,  $J = 10.0, 8.9, 5.5, 1.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 8.9, 4.6$  Hz, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.29 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 1.90 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  160.5, 130.6, 127.9, 113.8, 101.3, 84.1, 81.5, 77.1, 70.7, 66.8, 63.6, 55.6, 25.8, 18.4, 3.8, -4.6, -5.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2930, 2857, 1519, 1390, 1250, 1173, 1135, 1082, 1037, 835, 782  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 415.19112; found: 415.19124.



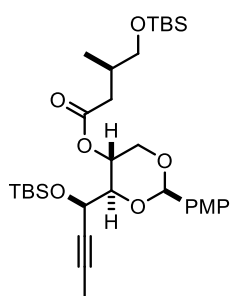
**Ester S74.**  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (6.89 mL, 72.5 mmol) was added dropwise to a solution of acid **187** (8.47 g, 58.0 mmol) in THF (40 mL) at  $-30^\circ\text{C}$ . The mixture was warmed to ambient temperature over the course of 1 h and stirring was continued for 3 h. After cooling to  $0^\circ\text{C}$ , MeOH (12 mL) was added and all volatile materials were removed in high vacuum. This procedure was repeated twice to provide the crude alcohol, which was used in the next step without further purification.

The crude alcohol was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL), imidazole (11.8 g, 174 mmol) and TBSCl (13.1 g, 87.0 mmol) were added, and the resulting mixture was stirred overnight. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) was introduced, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 20:1) to provide the title compound as a colorless oil (13.1 g, 92% over two steps).  $[\alpha]_{20}^D = +5.6$  ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); lit.<sup>[147]</sup>:  $[\alpha]_{20}^D = +4.3$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  3.63 (s, 3H), 3.49 (dd,  $J = 9.8, 5.2$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 9.9, 6.4$  Hz, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  173.8, 67.8, 51.6, 38.2, 33.5, 26.0, 18.6, 16.7, -5.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2930, 2857, 1740, 1436, 1253, 1193, 1174, 1092, 1034, 1008, 835, 814, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 269.15434; found: 269.15416.



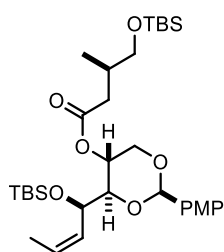
**Acid 188.** LiOH (6.34 g, 265 mmol) was added in one portion to a solution of ester **S74** (13.1 g, 53 mmol) in a mixture of THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1:1, 200 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . After warming to ambient temperature, the mixture was stirred for 3 h. The mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL) and acidified to  $\text{pH} \approx 5$  by dropwise addition of HCl (1 M, 132 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 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 to provide the title compound as a colorless oil (12.3 g, quant.).  $[\alpha]_{20}^D = +8.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  10.54 (br. s, 1H), 3.57 (dd,  $J = 9.9$ , 5.0 Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 2H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  178.3, 68.1, 38.7, 33.2, 26.0, 18.6, 16.7, –5.4, –5.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2930, 2886, 2857, 1708, 1472, 1411, 1254, 1094, 1033, 835, 814, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>-</sup>) calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 231.14220; found: 231.14232.



**Ynoate S75.** DMAP (853 mg, 6.98 mmol) and *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.01 g, 10.5 mmol) were added to a solution of alcohol **194** (1.37 g, 3.49 mmol) and acid **188** (1.67 g, 7.19 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL). After stirring for 3 d, the mixture was poured into a mixture of  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) and brine (50 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under

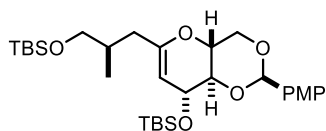
reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 10:1) to provide the title compound as a colorless oil (2.05 g, 97%).  $[\alpha]_{20}^D = -36.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.45 – 7.36 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.04 (td,  $J = 9.8$ , 5.4 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.38 (dd,  $J = 10.5$ , 5.4 Hz, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 4H), 3.55 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.83 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 0.8$  Hz, 18H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  172.1, 160.6, 130.6, 128.0, 113.8, 101.7, 82.4, 81.8, 77.9, 68.0, 67.7, 63.7, 63.1, 55.7, 38.2, 33.4, 26.1, 26.0, 18.6, 18.5, 16.6, 3.8, –4.3, –5.0, –5.3, –5.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2929, 2857, 1743, 1250, 1170, 1091, 1033, 835, 777  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 629.33003; found: 629.32986.



**Ynoate 195.** Lindlar catalyst (5% w/w, 2.50 g, 1.17 mmol) was added to a solution of ynoate **S75** (7.12 g, 11.7 mmol) and quinoline (420  $\mu\text{L}$ , 3.56 mmol) in EtOAc (230 mL). The suspension was cooled to 0  $^\circ\text{C}$ , hydrogen was bubbled through for 5 min, and stirring was continued under hydrogen atmosphere (balloon) for 80 min. The mixture was filtered through a short pad of Celite, which was carefully rinsed with EtOAc (30 mL). The combined filtrates were

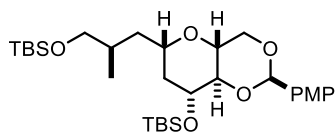
evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 10:1) to provide the title compound as a colorless oil (7.01 g, 98%).  $[\alpha]_{20}^D = -27.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.43 – 7.34 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 5.61 – 5.48 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.98 (td,  $J = 9.8$ , 5.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.37 (dd,  $J = 10.5$ , 5.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (dd,  $J = 9.6$ , 3.4 Hz, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 3.42 (dd,

$J=9.9, 6.4$  Hz, 1H), 2.57–2.43 (m, 1H), 2.15–2.02 (m, 2H), 1.68 (d,  $J=5.1$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  172.2, 160.5, 130.9, 130.8, 127.9, 125.5, 113.8, 101.5, 82.6, 68.2, 67.6, 67.3, 63.6, 55.6, 38.2, 33.4, 26.1, 26.0, 18.6, 18.5, 16.6, 13.6, -4.1, -4.8, -5.3, -5.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2929, 2856, 1743, 1518, 1250, 1171, 1148, 1095, 1031, 983, 834, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$  [M+Na]<sup>+</sup>: 631.34566; found: 631.34566.



**Enol ether 198.** Under exclusion of light, a solution of Tebbe's reagent (**200**) (0.5 M in toluene, 550 mL, 275 mmol; prepared *in-situ* before use)<sup>[148]</sup> was added to a solution of ester **195** (7.00 g, 11.5 mmol) in THF (450 mL). Stirring was continued overnight, before a second

batch of Tebbe's reagent (0.5 M in toluene, 184 mL, 92.0 mmol) and additional THF (100 mL) were added. After stirring overnight, the mixture was cooled to 0 °C and the reaction was quenched by *extremely careful* addition of aq. NaOH (3 M, 377 mL, 1.13 mol). The solution turned dark blue and a blue, oily precipitate was formed. After stirring for 10 min at 0 °C and additional 10 min at ambient temperature, *tert*-butyl methyl ether (250 mL) was introduced and the organic supernatant was transferred via cannula to a column packed with a short pad of Celite topped by  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , which was rinsed with further *tert*-butyl methyl ether (100 mL). This extraction procedure was repeated twice. The combined organic filtrates were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether/ $\text{NEt}_3$ , 50:1:1) to provide the title compound as a yellow oil (3.22 g, 47%).  $[\alpha]_{20}^D = -31.3$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.45–7.38 (m, 2H), 6.93–6.85 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.50–4.43 (m, 2H), 4.37–4.22 (m, 1H), 3.83–3.74 (m, 5H), 3.68 (dd,  $J=9.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J=9.8, 5.2$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J=9.8, 5.5$  Hz, 1H), 2.18–2.06 (m, 1H), 1.89–1.77 (m, 2H), 0.96–0.82 (m, 21H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  160.4, 154.0, 130.6, 127.7, 113.7, 102.1, 101.5, 81.2, 69.0, 68.9, 68.4, 67.6, 55.6, 37.3, 26.1, 26.0, 18.6, 18.5, 16.8, 1.2, -4.3, -4.6, -5.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2929, 2889, 2857, 1518, 1378, 1250, 1186, 1102, 1070, 1038, 1006, 908, 835, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{O}_6\text{Si}_2$  [M+H]<sup>+</sup>: 565.33752; found: 565.33759.

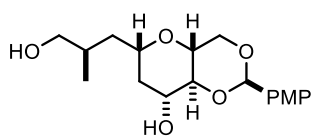


**Silyl ether S76.** Enol ether **198** (3.20 g, 5.66 mmol) and Pt/C (10% w/w, 5.60 g, 2.87 mmol) were suspended in EtOH (200 mL). Hydrogen was bubbled through the suspension for 5 min at 0 °C and stirring was continued under hydrogen atmosphere (balloon) at this

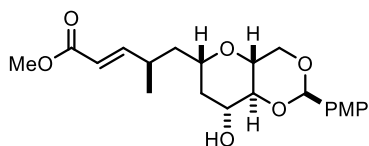
temperature for 3 h. The mixture was filtered through a short pad of Celite, which was carefully rinsed with *tert*-butyl methyl ether (30 mL). The combined filtrates were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether/ $\text{NEt}_3$ , 50:1:1) to provide the title compound as a colorless oil (2.43 g, dr > 20:1, 74%).

When carried out on smaller scale (226 mg) under otherwise identical conditions, the reaction provided the desired product in 83% yield.

$[\alpha]_{20}^D = -31.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.47 – 7.34 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.19 (dd,  $J = 10.3, 4.6$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 10.8, 8.3, 5.3$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.46 (dd,  $J = 9.8, 5.5$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 9.8, 6.1$  Hz, 1H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 1.95 (ddd,  $J = 13.3, 5.3, 2.1$  Hz, 1H), 1.75 (dq,  $J = 12.8, 6.4$  Hz, 1H), 1.51 – 1.30 (m, 3H), 0.92 – 0.88 (m, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.02 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  160.3, 131.0, 127.8, 113.6, 101.7, 84.4, 75.2, 71.3, 70.8, 69.4, 68.3, 55.6, 41.9, 39.6, 32.9, 26.1, 25.9, 18.6, 18.5, 17.7, –4.3, –4.7, –5.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2929, 2883, 2856, 1518, 1250, 1171, 1104, 1038, 859, 836, 777  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 589.33470; found: 589.33478.



**Diol 201.** A solution of TBAF (1 M in THF, 9.20 mL, 9.20 mmol) was added dropwise to a solution of silyl ether **S76** (2.35 g, 4.15 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C. The mixture was warmed to ambient temperature and stirring was continued for 5 h. A second portion of TBAF (1 M in THF, 1.24 mL, 1.24 mmol) was added and stirring continued for another 40 min, before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) and *tert*-butyl methyl ether (100 mL) were introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (4 × 100 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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:1 → 1:2) to provide the title compound as a white solid material (1.13 g, 81%).  $[\alpha]_{20}^D = -20.7$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.43 – 7.35 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 3.88 (dtd,  $J = 11.0, 5.3, 2.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 – 3.60 (m, 2H), 3.45 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 2.41 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 2.04 (ddd,  $J = 13.1, 5.2, 2.2$  Hz, 1H), 1.83 (dq,  $J = 12.9, 6.4$  Hz, 1H), 1.74 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  160.6, 130.6, 127.9, 113.9, 102.1, 84.3, 74.8, 70.8, 69.8, 69.3, 67.9, 55.7, 39.6, 39.4, 32.9, 17.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2927, 2869, 1615, 1518, 1380, 1250, 1174, 1099, 1032, 990, 831  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 361.16216; found: 361.16188.



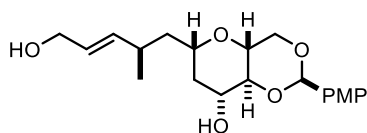
**Enoate 202.** Dess-Martin periodinane (1.71 g, 4.03 mmol) was added in one portion to a mixture of alcohol **201** (1.13 g, 3.35 mmol) and  $\text{NaHCO}_3$  (1.70 g, 20.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) at 0 °C. Stirring was continued for 50 min before a second batch of Dess-Martin periodinane (284 mg, 670 μmol) was added. After 25 min, sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) and sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) were introduced, the mixture was warmed to ambient temperature and stirring was continued for 40 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and



## Experimental Section

dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed to provide the crude aldehyde, which was directly used in the next step without further purification.

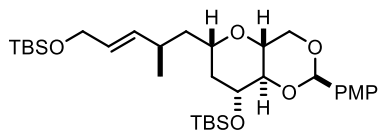
Methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (5.60 g, 16.8 mmol) was added to a solution of the crude aldehyde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  mL) and the resulting mixture was stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:1  $\rightarrow$  1:2) to provide the title compound as a colorless oil (1.39 g, 86% over two steps).  $[\alpha]_{20}^D = -63.4$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.41 – 7.35 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.80 (dd,  $J = 15.7, 8.6$  Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J = 15.6, 1.0$  Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.22 (dd,  $J = 10.3, 4.7$  Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.51 (tdd,  $J = 11.6, 3.4, 2.2$  Hz, 1H), 3.39 – 3.22 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.41 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.99 (ddd,  $J = 13.0, 5.2, 2.2$  Hz, 1H), 1.63 (ddd,  $J = 14.1, 9.5, 4.7$  Hz, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 2H), 1.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.3, 160.6, 153.9, 130.6, 127.9, 120.5, 113.9, 102.1, 84.3, 74.3, 70.7, 69.7, 69.3, 55.7, 51.7, 42.2, 39.7, 33.5, 20.4. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2870, 1720, 1616, 1518, 1250, 1174, 1097, 1032, 831  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 415.17272; found: 415.17222.



**Allylic alcohol S77.** A solution of Dibal-H (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 11.4 mL, 11.4 mmol) was added dropwise to a solution of enoate **202** (1.11 g, 2.84 mmol) in THF (180 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . Stirring was continued overnight before a second portion of Dibal-H (1 M in

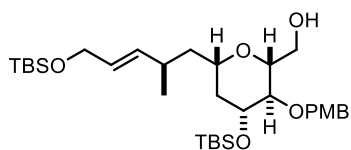
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 mL, 3 mmol) was introduced. After stirring for 3 d, MeOH (2.5 mL), Rochelle's salt solution (150 mL) and EtOAc (100 mL) were added and the mixture was vigorously stirred for 1 h at ambient temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc ( $3 \times 100$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:2  $\rightarrow$  0:1) to provide the title compound as a colorless oil (857 mg, 83%).  $[\alpha]_{20}^D = -15.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.43 – 7.34 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 5.62 (dtd,  $J = 15.4, 5.5, 0.7$  Hz, 1H), 5.54 – 5.46 (m, 2H), 4.23 (dd,  $J = 10.3, 4.7$  Hz, 1H), 4.06 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.86 (ddd,  $J = 15.8, 8.0, 5.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.40 – 3.23 (m, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 2H), 2.00 (ddd,  $J = 13.0, 5.2, 2.2$  Hz, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.43 (dt,  $J = 13.0, 11.3$  Hz, 1H), 1.33 (ddd,  $J = 14.0, 9.6, 3.7$  Hz, 1H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  160.6, 137.6, 130.6, 128.9, 127.9, 113.9, 102.1, 84.4, 74.6, 70.7, 69.9, 69.4, 63.8, 55.7, 43.0, 39.8, 33.4, 21.3. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2924, 2867, 1518, 1378, 1249, 1173, 1096, 1031, 973, 829  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 387.17781; found: 387.17773.

## Experimental Section



**Acetal 203.** TBSOTf (2.40 mL, 10.5 mmol) was added dropwise to a solution of allylic alcohol **S77** (940 mg, 2.58 mmol) and 2,6-lutidine (2.40 mL, 20.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 mL) at -78 °C. Stirring was continued for 1 h before sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)

was introduced. The mixture was warmed to ambient temperature and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine 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/*tert*-butyl methyl ether 10:1) to provide the title compound as a colorless oil (1.49 g, 95%).  $[\alpha]_{20}^D = -43.8$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 5.92 – 5.75 (m, 3H), 4.55 (dd,  $J = 10.3, 4.8$  Hz, 1H), 4.47 (dt,  $J = 4.8, 0.9$  Hz, 2H), 4.20 (ddd,  $J = 10.8, 8.5, 5.3$  Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.99 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.72 – 3.55 (m, 2H), 2.81 – 2.67 (m, 1H), 2.24 (ddd,  $J = 13.2, 5.3, 2.1$  Hz, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 0.42 (s, 6H), 0.40 (s, 3H), 0.36 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 160.3, 136.1, 131.0, 129.1, 127.8, 113.6, 101.7, 84.4, 74.6, 71.2, 70.8, 69.4, 64.2, 55.6, 43.1, 41.9, 33.3, 26.1, 25.9, 21.4, 18.7, 18.5, -4.3, -4.7, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2928, 2856, 1250, 1103, 1071, 1038, 859, 835, 777 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 615.35076; found: 615.35072.



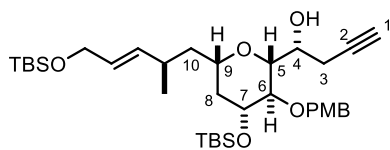
**Alcohol S78.** A solution of Dibal-H (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12.3 mL, 12.3 mmol) was added dropwise to a solution of acetal **203** (1.45 g, 2.45 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (64 mL) at -78 °C. Stirring was continued for 4 h before MeOH (0.5 mL), Rochelle's salt solution (200 mL) and

EtOAc (100 mL) were added. The resulting mixture was vigorously stirred overnight at ambient temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine 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/*tert*-butyl methyl ether 4:1) to provide the title compound as a colorless oil (1.27 mg, 87%). *When carried out on smaller scale (192 mg) under otherwise identical conditions, the reaction provided the desired product in 93% yield.*

$[\alpha]_{20}^D = -9.8$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.29 – 7.20 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 5.56 – 5.40 (m, 2H), 4.80 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 2H), 3.84 – 3.68 (m, 5H), 3.54 (dt,  $J = 10.9, 5.1$  Hz, 1H), 3.40 (tdd,  $J = 11.2, 3.5, 1.9$  Hz, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 2.39 (dtd,  $J = 9.7, 6.8, 4.7$  Hz, 1H), 1.89 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 12.9, 5.1, 1.9$  Hz, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.44 – 1.24 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 159.6, 136.2, 131.3, 129.9, 128.9, 114.0, 80.4, 79.2, 74.9, 74.8, 73.5, 64.1, 63.2, 55.6, 43.1, 41.9, 33.5, 26.1, 26.1, 21.4, 18.7, 18.2,

## Experimental Section

−4.2, −4.4, −5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2928, 2884, 2856, 1514, 1249, 1091, 1060, 1040, 972, 836, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$  [M+Na]<sup>+</sup>: 617.36641; found: 617.36628.



**Alkyne 204.** A solution of DMSO (700  $\mu\text{L}$ , 9.85 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added to a solution of oxalyl chloride (350  $\mu\text{L}$ , 4.08 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . Stirring was continued for 15 min, before a solution of alcohol **S78** (1.16 g, 1.95 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added. The mixture was stirred for 15 min before  $\text{NEt}_3$  (1.4 mL, 10.0 mmol) was introduced. After additional 15 min, the mixture was warmed to  $0^\circ\text{C}$  and stirred for another 20 min. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 100$  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 to provide the crude aldehyde, which was directly used in the next step without further purification.

A solution of the crude aldehyde in toluene (50 mL) was added to a solution of (*R*)-(+)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naphthol (**136**, 305 mg, 687  $\mu\text{mol}$ ) and allenyl boronate **137** (362 mg, 2.92 mmol) in toluene (7.5 mL). The resulting mixture was stirred overnight before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (fine silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 8:1) to provide the title compound as a colorless oil (548 mg, dr > 20:1, 44% over two steps).

When carried out on smaller scale (100 mg) under otherwise identical conditions, the reaction provided the desired product in 59% yield over two steps.

$[\alpha]_{20}^D = 6.6$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 5.59 – 5.50 (m, 1H), 5.43 (ddt,  $J = 15.3, 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 5.0, 1.4$  Hz, 2H), 3.85 (ddd,  $J = 11.1, 8.3, 5.1$  Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 4H), 3.37 (dddd,  $J = 12.1, 9.6, 2.7, 2.7$  Hz, 1H), 3.27 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J = 9.4, 8.3$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 9.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 3H), 1.97 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 13.0, 5.1, 2.0$  Hz, 1H), 1.47 (ddd,  $J = 13.9, 9.6, 4.3$  Hz, 1H), 1.38 (dt,  $J = 13.0, 11.3$  Hz, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  159.9, 135.9, 130.5, 130.1, 129.2, 114.2, 83.3, 82.3, 78.9, 75.4, 74.9, 73.7, 71.9, 69.6, 64.1, 55.6, 43.2, 42.0, 33.5, 26.1, 26.1, 23.1, 21.5, 18.7, 18.2, −4.0, −4.3, −5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2928, 2896, 2857, 1515, 1463, 1251, 1087, 1040, 836, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$  [M+Na]<sup>+</sup>: 655.38206; found: 655.38195.

The absolute configuration was determined by Mosher ester analysis:

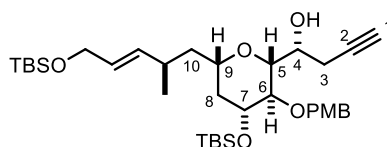
**Preparation of the (*S*)- and (*R*)-MTPA Esters of Alcohol 204.** (*R*)-(−)-MTPA-Cl (4.0  $\mu\text{L}$ , 21  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **204** (2.0 mg, 3.2  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{NEt}_3$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 36  $\mu\text{mol}$ ) and DMAP (0.2 mg, 1.6  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL). The mixture was stirred overnight, before sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (5

## Experimental Section

mL) was added. The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 10:1) to provide the corresponding (*S*)-MTPA ester as a colorless oil (1.2 mg, 45%); for the spectral data, see Table S5.

The (*R*)-MTPA ester was prepared analogously using (*S*)-(+)-MTPA-Cl as the reagent; for the spectral data, see Table S5.

**Table S5. Determination of absolute configuration of the newly formed chiral center in homopropargylic alcohol 204 via Mosher ester analysis.<sup>[101]</sup> The recorded NMR data (CDCl<sub>3</sub>) suggest that the chiral center C4 is (*R*)-configured. Arbitrary numbering scheme as shown in the insert.**



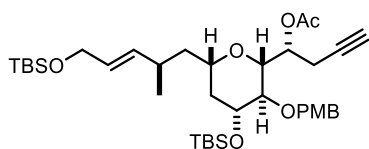
Atom number	( <i>S</i> )-ester $\delta$ [ppm]	( <i>R</i> )-ester $\delta$ [ppm]	$\Delta\delta^{SR}$
1 C	70.52	70.45	
H	2.01	1.90	0.11
2 C	81.05	80.49	
3 C	19.50	19.44	
H'	2.22	2.22	0.00
H''	2.61	2.56	0.06
4 C	75.11	75.16	
H	5.53	5.51	0.02
5 C	78.86	78.59	
5' H	3.24	3.39	-0.15
6 C	79.00	79.35	
6' H	2.92	3.14	-0.22
7 C	75.24	75.30	
H	3.73	3.79	-0.07
8 C	41.50	41.66	
Hax	1.22	1.32	-0.10
Heq	1.74	1.82	-0.08
9 C	73.95	73.86	
9' H	3.21	3.37	-0.15
10 C	43.00	43.15	
H'	1.38	1.47	-0.10
H''	1.24	1.31	-0.07
11 C	33.43	33.36	
H	2.23	2.33	-0.10
12 C	136.32	136.10	

## Experimental Section

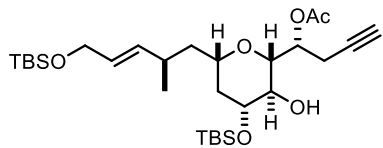
H	5.40	5.46	-0.06
13 C	128.48	128.79	
H	5.40	5.46	-0.06
14 C	64.11	64.07	
H2	4.04	4.08	-0.04
15 C	74.47	74.48	
H'	4.49	4.47	0.03
H''	4.79	4.84	-0.05
16 C	130.71	130.64	
17 C	130.02	129.97	
H	7.29	7.22	0.07
18 C	114.26	114.19	
H	6.90	6.87	0.03
19 C	159.74	159.68	
20 C	55.59	55.57	
H3	3.80	3.79	0.01
21 C	21.25	21.42	
H3	0.91	0.96	-0.05
22 C	-4.38	-4.34	
H3	0.10	0.11	-0.01
23 C	-4.14	-4.15	
H3	0.08	0.09	-0.02
24 C	18.16	18.19	
25 C	26.04	26.05	
H3	0.92	0.92	0.00
26 C	-5.01	-5.02	
H3	0.04	0.05	-0.01
27 C	-5.01	-5.02	
H3	0.04	0.05	-0.01
28 C	18.64	18.65	
29 C	26.11	26.11	
H3	0.89	0.89	0.00
30 C	166.11	166.12	
31 C	84.90	85.08	
32 C	132.90	132.76	
33 C	127.85	128.02	
H	7.60	7.59	0.00
34 C	128.70	128.70	
H	7.41	7.40	0.01
35 C	130.08	130.01	
H	7.42	7.42	0.00

## Experimental Section

36 C	123.85	123.85	
36' F	-71.93	-72.05	
37 C	56.15	55.90	
H3	3.61	3.56	0.05
100 Si	19.03	19.27	
101 Si	19.43	19.49	-0.06



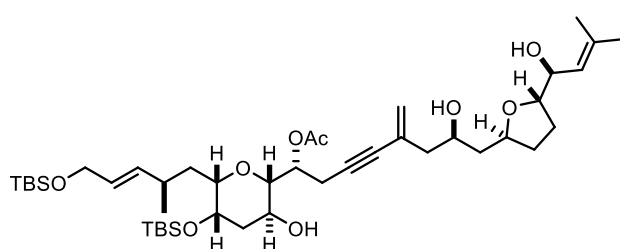
**Acetate S79.** Acetic anhydride (460  $\mu\text{L}$ , 4.87 mmol), pyridine (480  $\mu\text{L}$ , 5.93 mmol) and DMAP (235 mg, 1.93 mmol) were added to a solution of homopropargylic alcohol **204** (610 mg, 964  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at ambient temperature overnight. Sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) and brine (50 mL) were introduced and the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 100 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 to provide the title compound as a colorless oil (583 mg, 90%).  $[\alpha]_{20}^D = -19.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.34 – 7.28 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 5.53 (dt,  $J = 15.2, 5.2$  Hz, 1H), 5.41 (ddt,  $J = 15.3, 8.3, 1.4$  Hz, 1H), 5.27 (ddd,  $J = 8.9, 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.10 (dt,  $J = 5.3, 1.7$  Hz, 2H), 3.83 – 3.71 (m, 4H), 3.34 – 3.24 (m, 2H), 3.12 (dd,  $J = 9.9, 8.1$  Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 17.1, 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.18 (ddd,  $J = 17.0, 4.9, 2.7$  Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.79 (ddd,  $J = 12.9, 5.1, 1.9$  Hz, 1H), 1.48 (ddd,  $J = 14.1, 9.5, 4.7$  Hz, 1H), 1.34 (dt,  $J = 12.9, 11.3$  Hz, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 1H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  170.4, 159.7, 136.1, 130.9, 130.0, 129.1, 114.2, 81.3, 79.7, 79.2, 75.5, 74.5, 73.5, 71.7, 69.9, 64.2, 55.6, 42.9, 41.6, 33.5, 26.1, 26.1, 21.3, 21.2, 19.0, 18.6, 18.2, -4.2, -4.4, -5.0, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2929, 2856, 1744, 1514, 1250, 1092, 1057, 1035, 837, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 697.39263; found: 697.39232.



**Revised central fragment 205.** pH 7 Phosphate buffer solution (10 mL) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (292 mg, 1.28 mmol) were added to a solution of acetate **S79** (578 mg, 856  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at ambient temperature for 85 min. Additional 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (292 mg, 1.28 mmol) was added in two portions over the course of 60 min. Brine (30 mL) and sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) were introduced, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 100 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 purified by flash chromatography (fine silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 5:1) to provide the title compound as yellow oil (366 mg, 77%).  $[\alpha]_{20}^D = -22.4$  ( $c = 0.70$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  5.54

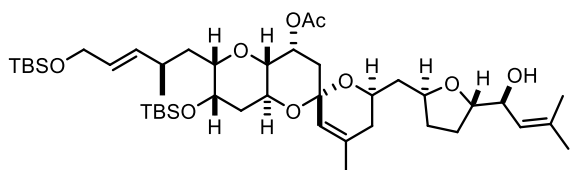
(dt,  $J = 15.3, 5.3$  Hz, 1H), 5.41 (ddt,  $J = 15.3, 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 5.27 (ddd,  $J = 7.0, 6.0, 3.1$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.57 (ddd,  $J = 11.1, 7.6, 5.0$  Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 2.62 (dd,  $J = 2.7, 1.6$  Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.28 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.77 (ddd,  $J = 12.8, 5.0, 1.9$  Hz, 1H), 1.53 – 1.46 (m, 1H), 1.33 (dt,  $J = 12.8, 11.3$  Hz, 1H), 1.25 (ddd,  $J = 13.6, 9.7, 3.1$  Hz, 1H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  170.5, 136.1, 129.2, 81.0, 78.6, 75.2, 74.2, 73.9, 71.9, 69.9, 64.2, 43.0, 40.7, 33.5, 26.1, 25.9, 21.4, 21.3, 19.7, 18.7, 18.3, –4.1, –4.5, –5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2929, 2857, 1742, 1251, 1130, 1098, 1036, 836, 777  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 577.33511; found: 577.33512.

### 3.4.7 Nominal Prorocentin



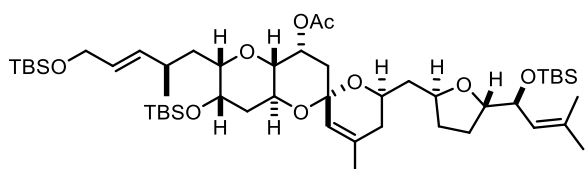
**Enyne 234.** DIPEA (26  $\mu\text{L}$ , 149  $\mu\text{mol}$ ), CuI (1.1 mg, 5.8  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{PPh}_3$  (1.6 mg, 6.1  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.4 mg, 1.5  $\mu\text{mol}$ ) were added to a solution of eastern fragment **215** (11.0 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) and central fragment **185** (18.3 mg, 33  $\mu\text{mol}$ ) in degassed THF

(1.0 mL). The mixture was stirred for 48 h, before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) was added. After separation of the layers, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3  $\times$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/EtOAc 3:2  $\rightarrow$  1:1) to provide the title compound as a pale yellow oil (23.8 mg, 99%).  $[\alpha]_{20}^D = -17.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.81 (ddd,  $J = 7.0, 5.4, 2.8$  Hz, 1H), 5.72 (dt,  $J = 15.3, 5.2$  Hz, 1H), 5.56 (ddt,  $J = 15.3, 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 5.45 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.28 (dq,  $J = 8.9, 1.5, 1.5$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.21 (dd,  $J = 8.9, 6.9$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 2H), 4.00 (dddd,  $J = 9.1, 9.1, 5.5, 3.4$  Hz, 1H), 3.88 (ddd,  $J = 7.0, 7.0, 6.9$  Hz, 1H), 3.72 (brs, 1H), 3.66 (brs, 1H), 3.54 (dd,  $J = 9.8, 2.8$  Hz, 1H), 3.39 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 10.7, 3.2$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 17.2, 7.0$  Hz, 1H), 3.17 (brs, 1H), 2.83 (dd,  $J = 17.2, 5.4$  Hz, 1H), 2.64 – 2.47 (m, 1H), 2.35 (dd,  $J = 13.6, 7.9$  Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J = 13.6, 4.9$  Hz, 1H), 2.17 (ddd,  $J = 13.1, 4.8, 3.4$  Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.59 – 1.39 (m, 5H), 1.24 – 1.11 (m, 2H), 1.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.00 (s, 18H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  170.0, 136.3, 136.1, 129.6, 129.1, 125.1, 122.2, 88.1, 83.4, 82.7, 79.2, 77.9, 72.7, 71.0, 70.1, 70.0, 64.2, 63.3, 45.7, 42.0, 41.9, 39.4, 33.6, 33.0, 27.6, 26.2, 26.1, 26.0, 21.5, 20.9, 20.2, 18.7, 18.6, 18.4, –4.3, –4.7, –4.8, –4.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3416, 2954, 2929, 2857, 1738, 1462, 1374, 1252, 1103, 1070, 1038, 971, 835, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+/-</sup>) calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_9\text{Si}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 815.49201; found: 815.49176.



**Spiroketal 235.** PPTS (1.4 mg, 5.75  $\mu\text{mol}$ ) and (JohnPhos)Au(MeCN)SbF<sub>6</sub> (**138**, 4.4 mg, 5.75  $\mu\text{mol}$ ) were added to a solution of enyne **234** (45.6 mg, 57.5  $\mu\text{mol}$ ) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.2 mL). The mixture was stirred for 15 min before sat. aq.

NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 10 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanes/*tert*-butyl methyl ether 4:3:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) to provide the title compound as a colorless oil (38.5 mg, 84%, dr >20:1).  $[\alpha]_{20}^D = -54.1$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.69 (dt,  $J = 15.3, 5.1$  Hz, 1H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 5.41 (q,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.33 (dp,  $J = 8.7, 1.4$  Hz, 1H), 5.25 (p,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.67 (ddd,  $J = 11.8, 9.6, 4.7$  Hz, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 5H), 3.98 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.48 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.38 (ddd,  $J = 9.5, 3.2, 1.1$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 9.6, 3.0$  Hz, 1H), 2.58 (dt,  $J = 14.3, 7.5$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.36 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.06 (ddd,  $J = 13.2, 7.6, 5.3$  Hz, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 11H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (ddt,  $J = 11.9, 9.1, 8.0$  Hz, 1H), 1.23 (ddd,  $J = 13.9, 9.7, 3.3$  Hz, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.06 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  170.4, 136.5, 136.3, 136.0, 128.9, 125.2, 124.9, 95.4, 82.9, 78.6, 78.1, 75.9, 71.5, 70.3, 68.3, 65.2, 64.2, 60.8, 42.3, 39.6, 38.9, 38.5, 34.9, 33.3, 33.2, 28.2, 26.2, 26.2, 26.0, 22.8, 21.5, 21.2, 18.7, 18.6, 18.5, -4.1, -4.7, -4.9 (2 x). IR (film)  $\tilde{\nu}$  3479, 2953, 2928, 2856, 1736, 1462, 1376, 1250, 1199, 1090, 963, 833, 773 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>±</sup>) calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>76</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 815.49201; found: 815.49171.



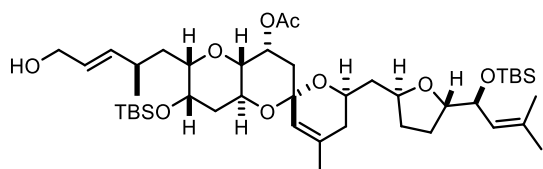
**Silyl ether S80.** 2,6-Lutidine (17  $\mu\text{L}$ , 146  $\mu\text{mol}$ ) and TBSOTf (17  $\mu\text{L}$ , 74.0  $\mu\text{mol}$ ) were added to a solution of spiroketal **235** (43.6 mg, 55.0  $\mu\text{mol}$ ) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 90 min before sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (15 mL)

was introduced. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to provide the title compound as a colorless oil (33.0 mg, 66%).  $[\alpha]_{20}^D = -44.4$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.68 (dt,  $J = 15.3, 5.0$  Hz, 1H), 5.59 (ddt,  $J = 15.3, 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 5.41 (q,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.31 (dq,  $J = 9.1, 1.4, 1.4$  Hz, 1H), 5.27 – 5.24 (m, 1H), 4.69 (ddd,  $J = 11.9, 9.6, 4.8$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 9.2, 6.0$  Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 4H), 3.49 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.38 (ddd,  $J = 9.5, 3.3, 1.1$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 9.6, 3.0$  Hz, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.47 (dd,  $J = 14.9, 3.0$  Hz, 1H), 2.16 (dt,  $J = 12.7, 4.5$  Hz, 1H), 2.01 (td,  $J = 8.5, 4.2$  Hz, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.82 – 1.49 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.48 – 1.37 (m, 1H), 1.23 (ddd,  $J =$



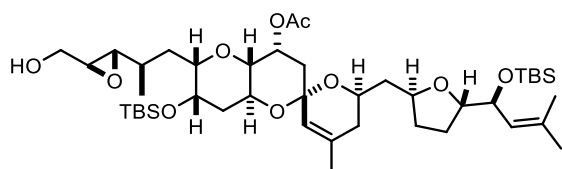
## Experimental Section

13.9, 9.7, 3.3 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.08 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  170.4, 136.5, 136.2, 133.3, 128.9, 126.3, 124.9, 95.5, 83.1, 78.5, 78.1, 75.7, 73.0, 70.3, 68.4, 65.4, 64.2, 60.7, 42.1, 39.7, 38.9, 38.4, 34.8, 33.4, 33.3, 28.1, 26.3, 26.2, 26.0, 22.9, 21.5, 21.3, 18.7, 18.6, 18.5, -4.1, -4.2, -4.3, -4.6, -4.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2928, 2856, 1738, 1462, 1376, 1251, 1200, 1091, 1066, 965, 833, 774  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{49}\text{H}_{90}\text{O}_9\text{Si}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 929.57848; found: 929.57878.



**Allylic alcohol 237.** HF-pyridine (40  $\mu\text{L}$ ) was added to a solution of silyl ether **S80** (33.0 mg, 36.4  $\mu\text{mol}$ ) in pyridine (1.0 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The mixture was warmed to ambient temperature and stirring was continued for 20 h before sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL)

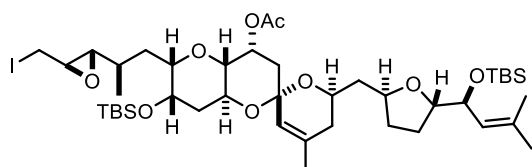
and EtOAc (1 mL) were introduced. After separation of the layers, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3  $\times$  1 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 2:1  $\rightarrow$  1:1) to provide the title compound as a colorless oil (26.2 mg, 91%).  $[\alpha]_{20}^D = -36.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.62 (dt,  $J = 15.8, 5.3$  Hz, 1H), 5.50 (ddt,  $J = 15.3, 8.1, 1.3$  Hz, 1H), 5.40 (q,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.32 (dp,  $J = 9.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J = 2.5, 1.1$  Hz, 1H), 4.66 (ddd,  $J = 11.9, 9.6, 4.8$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 9.1, 6.1$  Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (dd,  $J = 5.3, 1.3$  Hz, 2H), 3.44 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.31 (ddd,  $J = 9.8, 3.0, 1.1$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 9.6, 3.0$  Hz, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 1H), 2.41 (dd,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.13 (dt,  $J = 12.7, 4.1$  Hz, 1H), 2.02 (ddd,  $J = 13.4, 8.6, 4.8$  Hz, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.84 – 1.61 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (td,  $J = 12.7, 2.5$  Hz, 1H), 1.41 (ddt,  $J = 11.8, 10.0, 8.2$  Hz, 1H), 1.23 – 1.12 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.15 (s, 6H), 0.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  170.5, 137.1, 136.2, 133.3, 129.0, 126.3, 124.8, 95.4, 83.1, 78.3, 78.0, 75.7, 73.0, 70.4, 68.3, 65.4, 63.5, 60.7, 42.1, 39.6, 38.9, 38.4, 34.8, 33.4, 33.3, 28.0, 26.3, 26.2, 26.0, 22.9, 21.4, 21.3, 18.7, 18.6, 18.5, -4.1, -4.2, -4.3, -4.6. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3459, 2954, 2928, 2856, 1736, 1462, 1376, 1252, 1200, 1089, 965, 835, 774  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_9\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 815.49092; found: 815.49201.



**Epoxide S81.** A solution of (+)-diisopropyl L-tartrate (5  $\mu\text{L}$ , 23.7  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150  $\mu\text{L}$ ) was added to a suspension of powdered molecular sieves 4 $\text{\AA}$  (10 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200  $\mu\text{L}$ ) at -30  $^\circ\text{C}$ . A solution of  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (5  $\mu\text{L}$ , 16.9  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150  $\mu\text{L}$ ) was then added and stirring was continued for 30 min. Cumene hydroperoxide (80% w/w, 18  $\mu\text{L}$ , 97.5  $\mu\text{mol}$ ) was added and stirring was continued for another 30 min before a solution of allylic alcohol **237** (25.1 mg, 31.6  $\mu\text{mol}$ ) in

## Experimental Section

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 μL) was introduced. The mixture was stirred at this temperature for another 3 h before the reaction was quenched upon addition of a solution of NaOH (50 mg) in brine (0.5 mL). The mixture was warmed to 0 °C and stirring was continued for 1 h. The suspension was filtered through a short pad of Celite, which was carefully rinsed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The combined filtrates were evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:1 + 1% NEt<sub>3</sub> → 2:3 + 1% NEt<sub>3</sub> → 1:2 + 1% NEt<sub>3</sub>) to provide the title compound as a colorless oil (25.4 mg, 99%, dr > 20:1).  $[\alpha]_{20}^D = -30.1$  (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 5.36 – 5.29 (m, 2H), 5.27 (p, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J* = 11.9, 9.6, 4.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.40 – 3.30 (m, 2H), 3.09 (dd, *J* = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.92 (td, *J* = 3.9, 2.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 2.13 (dt, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 13.3, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.83 – 1.61 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (td, *J* = 12.7, 2.5 Hz, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 170.5, 136.4, 133.3, 126.3, 124.7, 95.4, 83.1, 78.1, 77.6, 75.7, 73.0, 70.1, 68.2, 65.4, 62.5, 60.5, 60.3, 58.1, 42.1, 38.9, 38.3, 36.3, 34.8, 33.5, 32.2, 28.0, 26.2, 26.0, 22.9, 21.2, 18.7, 18.6, 18.5, 17.8, –4.1, –4.2, –4.3, –4.7. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3450, 2955, 2928, 2856, 1737, 1462, 1376, 1252, 1201, 1090, 1060, 964, 834, 774 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>±</sup>) calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>76</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 831.48692; found: 831.48624.

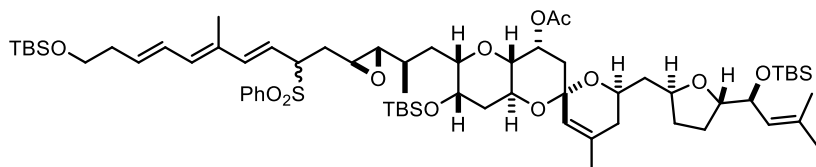


**Iodide 238.** A solution of epoxide **S81** (12.7 mg, 42.0 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) was added to a mixture of imidazole (3.2 mg, 47.1 μmol) and PPh<sub>3</sub> (6.2 mg, 23.5 μmol). The resulting mixture was cooled to 0 °C before I<sub>2</sub> (6.0 mg, 23.5 μmol) was

added in one portion, and stirring was continued for 5 h. *tert*-Butyl methyl ether (20 mL) was introduced and the mixture was successively washed with sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL). The combined organic layers were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 5:1 → 4:1) to provide the title compound as a colorless oil (13.2 mg, 92%).  $[\alpha]_{20}^D = -26.4$  (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 5.21 (p, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.13 (dp, *J* = 9.3, 1.4 Hz, 1H), 5.08 (q, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.40 (ddd, *J* = 11.9, 9.6, 4.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.08 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.86 (td, *J* = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 10.0, 3.4, 1.2 Hz, 1H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.92 – 1.76 (m, 4H), 1.75 – 1.58 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.69 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.56 – 1.39 (m, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 171.1, 137.6, 133.5, 126.1, 123.7, 95.3, 83.0, 77.7, 77.6,

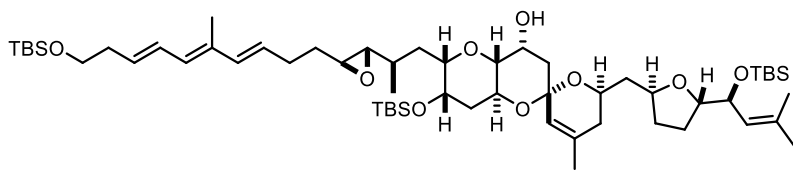
## Experimental Section

75.7, 72.9, 69.9, 68.2, 66.9, 65.5, 60.5, 58.4, 41.8, 38.7, 38.0, 35.9, 34.7, 33.3, 32.6, 27.9, 26.1, 26.0, 26.0, 22.9, 21.5, 18.7, 18.5, 18.4, 17.9, 5.9, -4.3, -4.3, -4.6, -4.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2928, 2855, 1737, 1462, 1375, 1252, 1201, 1091, 965, 835, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{IO}_9\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 919.40672; found: 919.40742.



**Sulfone 239.** A solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 46  $\mu\text{L}$ , 74  $\mu\text{mol}$ ) was added dropwise to a solution of

western fragment **230** (34.0 mg, 84  $\mu\text{mol}$ ) and DMPU (45  $\mu\text{L}$ , 15  $\mu\text{mol}$ ) in THF (2 mL) at  $-80^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at this temperature for 60 min before a solution of iodide **238** (22.6 mg, 24.6  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1.3 mL) was added and stirring was continued for 30 min. The mixture was warmed to  $-60^\circ\text{C}$  and stirred for another 1 h 10 min. The reaction was quenched at this temperature by addition of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL). After reaching ambient temperature, the mixture was extracted with EtOAc ( $3 \times 15$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 3:1 + 1%  $\text{NEt}_3 \rightarrow 2:1 + 1\% \text{NEt}_3$ ) to provide the title compound as an inseparable mixture of diastereoisomers (*dr*  $\approx$  3:2, 23.2 mg, 79%).  $[\alpha]_{20}^D = -25.9$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.84 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.60 (m, 1H), 7.54 (td,  $J = 7.0, 1.8$  Hz, 2H), 6.40 (ddt,  $J = 15.2, 11.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.06 – 5.96 (m, 1H), 5.96 – 5.86 (m, 1H), 5.77 (dt,  $J = 14.8, 7.2$  Hz, 1H), 5.48 – 5.33 (m, 1H), 5.27 – 5.17 (m, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.46 – 3.31 (m, 1H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.87 (ddt,  $J = 4.1, 4.1, 2.1$  Hz, 1H, minor isomer), 2.76 (ddt,  $J = 5.6, 3.5, 2.2$  Hz, 1H, major isomer), 2.56 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 1.91 (m, 8H), 1.90 – 1.56 (m, 20H), 1.57 – 1.39 (m, 2H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 1.01 – 0.76 (m, 30H), 0.17 – -0.08 (m, 18H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  171.1, 171.0, 143.8, 142.7, 137.7, 137.6, 137.6, 137.5, 134.5, 134.3, 134.1, 134.1, 133.9, 133.7, 133.5, 132.3, 132.1, 129.6, 129.5, 129.2, 129.2, 128.5, 128.4, 126.1, 123.8, 123.8, 119.5, 118.4, 95.3, 83.0, 78.1, 78.0, 77.9, 75.7, 72.9, 69.7, 69.5, 68.2, 68.1, 67.5, 67.3, 65.5, 64.0, 63.0, 62.8, 60.4, 55.9, 55.0, 41.8, 38.7, 38.6, 38.1, 38.0, 37.1, 35.8, 35.6, 34.7, 33.3, 32.3, 32.1, 31.7, 31.5, 30.1, 27.9, 26.0, 26.0, 26.0, 22.9, 21.5, 21.4, 18.7, 18.6, 18.5, 18.4, 17.7, 17.7, 12.7, 12.7, -4.2, -4.3, -4.3, -4.6, -4.8, -4.9, -5.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2954, 2928, 2856, 1736, 1463, 1376, 1306, 1252, 1201, 1147, 1086, 966, 834, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{65}\text{H}_{108}\text{O}_{12}\text{SSi}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1219.67615; found: 1219.67609.



**Silyl ether 240.** A solution of lithium triethylborohydride (1 M in THF, 46  $\mu\text{L}$ , 46  $\mu\text{mol}$ ) in THF (100  $\mu\text{L}$ ) was

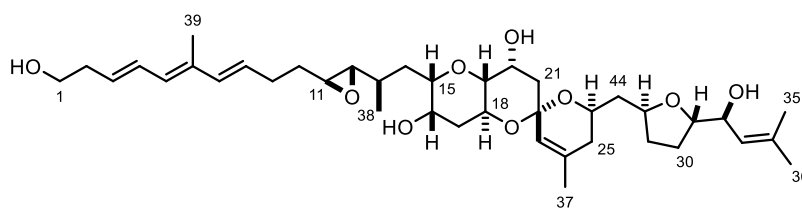
added dropwise to a solution of sulfone **239** (22.1 mg, 18.4  $\mu\text{mol}$ ) in THF (3.5 mL) at  $-80^\circ\text{C}$ . After 20 min, the mixture was warmed to  $-20^\circ\text{C}$  and stirring was continued for 60 min.  $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$  (2.2 mg, 3.7  $\mu\text{mol}$ ) and a second portion of lithium triethylborohydride (1 M in THF, 33  $\mu\text{L}$ , 33  $\mu\text{mol}$ ) in THF (80  $\mu\text{L}$ ) were added and stirring was continued for 10 min, before the mixture was warmed to  $-10^\circ\text{C}$ . After 60 min, the reaction was carefully quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). After reaching ambient temperature, the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 15$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 4:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) to provide the title compound as a colorless oil (10.4 mg, 56%).  $[\alpha]_{20}^D = -15.8$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.50 (dd,  $J = 14.4, 10.4$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.82 – 5.58 (m, 2H), 5.37 – 5.25 (m, 2H), 4.67 – 4.53 (m, 2H), 4.39 (ddd,  $J = 9.1, 5.7, 1.1$  Hz, 2H), 4.18 (dd,  $J = 9.0, 3.2$  Hz, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 1H), 3.74 (dd,  $J = 9.1, 1.0$  Hz, 1H), 3.58 (td,  $J = 6.6, 1.0$  Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.44 (dd,  $J = 9.6, 3.4$  Hz, 1H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.88 (td,  $J = 4.5, 2.1$  Hz, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.39 – 2.13 (m, 6H), 2.04 – 1.52 (m, 11H), 1.81 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.44 – 1.21 (m, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  136.1, 136.0, 133.5, 133.4, 131.4, 130.3, 129.2, 128.3, 126.2, 124.3, 97.0, 83.1, 80.7, 78.3, 75.7, 72.8, 70.4, 66.9, 66.2, 63.2, 63.0, 60.3, 57.4, 41.8, 41.4, 38.6, 37.2, 36.2, 34.6, 33.5, 33.0, 32.5, 30.2, 29.9, 27.7, 26.3, 26.2, 26.2, 26.0, 22.9, 18.7, 18.6, 18.5, 18.1, 12.9,  $-4.0$ ,  $-4.2$ ,  $-4.4$ ,  $-4.6$ ,  $-5.1$ . IR (film)  $\tilde{\nu}$  3531, 2954, 2927, 2856, 1462, 1386, 1253, 1102, 965, 834, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{57}\text{H}_{102}\text{O}_9\text{Si}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1037.67239; found: 1037.67267.

**Nominal prorocentin ent-156.** A solution of HF·pyridine (20  $\mu\text{L}$ ) and pyridine (60  $\mu\text{L}$ , 742  $\mu\text{mol}$ ) in THF (320  $\mu\text{L}$ ) was added dropwise to a solution of silyl ether **240** (10 mg, 9.85  $\mu\text{mol}$ ) in THF (600  $\mu\text{L}$ ). The mixture was stirred at ambient temperature for 60 h before sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc ( $5 \times 15$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:3  $\rightarrow$  0:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) to provide the title compound as colorless oil (0.5 mg) and a mixture of partially TBS-protected compounds.

## Experimental Section

The mixture of partly TBS-protected compounds was dissolved in THF (600  $\mu\text{L}$ ). To this solution was added a solution of HF-pyridine (20  $\mu\text{L}$ ) and pyridine (60  $\mu\text{L}$ , 742  $\mu\text{mol}$ ) in THF (320  $\mu\text{L}$ ). After stirring for 60 h at rt, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL). The mixture was extracted with EtOAc ( $5 \times 15$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:3  $\rightarrow$  0:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) to provide the title compound as a colorless oil (0.9 mg). This deprotection process of the recovered mixture of partly TBS-cleaved material was repeated twice to provide an additional crop of the title compound (2.0 mg). The combined product (3.4 mg, 51%) was further purified with preparative HPLC (YMC Triart C18 column, 50 mm x 10.0 mm i.D., Methanol/ $\text{H}_2\text{O}$  = 72:28, 4.7 mL/min) to give the title compound in analytically pure form as a colorless oil (1.3 mg, 20%).  $[\alpha]_{25}^D = -7.0$  ( $c = 0.20$ , MeOH).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.46 (ddt,  $J = 15.0, 11.1, 1.4$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.68 (dt,  $J = 15.6, 7.0$  Hz, 1H), 5.68 (dt,  $J = 14.9, 7.3$  Hz, 1H), 5.42 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.31 (tt,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.01 (dp,  $J = 9.0, 1.4$  Hz, 1H), 4.67 (s (br), 1H), 4.37 (ddd,  $J = 11.8, 9.9, 4.8$  Hz, 1H), 4.16 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.14–3.97 (m, 4H), 3.73 (s(br), 1H), 3.68 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.54 (ddd,  $J = 8.9, 4.3, 1.4$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 10.0, 2.5$  Hz, 1H), 2.75 (ddd,  $J = 6.4, 5.0, 2.3$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 7.4, 2.3$  Hz, 1H), 2.41 (qd,  $J = 6.5, 1.3$  Hz, 2H), 2.34–2.19 (m, 3H), 2.08 (dd,  $J = 14.3, 3.5$  Hz, 1H), 2.06–2.00 (m, 1H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.83 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.83–1.73 (m, 5H), 1.73 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.71 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.71 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.67–1.59 (m, 3H), 1.55 (s(br), 1H), 1.54–1.39 (m, 4H), 1.02 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.9, 136.9, 135.4, 133.8, 130.0, 129.8, 129.1, 128.3, 123.7, 122.4, 96.2, 83.4, 80.2, 78.7, 78.4, 70.9, 68.8, 67.7, 67.1, 63.5, 62.0, 60.9, 58.1, 41.1, 40.2, 37.8, 36.5, 35.4, 34.9, 33.5, 32.5, 32.3, 29.4, 27.5, 26.0, 22.9, 18.7, 17.5, 12.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3435, 2960, 2921, 2852, 1445, 1260, 1095, 1018, 966, 797  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 695.41295; found: 695.41316.

**Table S6. NMR data of synthetic nominal prorocentrin (*ent*-156); numbering scheme as shown in the insert.**



Atom number	$\delta$ [ppm]	COSY	J [Hz]	HSQC	HMBC	NOESY/EXSY
1 C	62.04			1	2, 3	
H2	3.68	2	6.23, 6.23	1	2, 3	1-OH, 2, 3
1-OH O						
H	1.55					1, $\text{H}_2\text{O}$ , 16-OH, 18a, 20-OH, 31a, 32, 32-OH
2 C	36.55			2	1, 3, 4	

Experimental Section

H2	2.41	1, 3, 4	6.53, 6.53, 6.53, 1.25	2	1, 3, 4	1, 3, 4
3 C	129.98			3	1, 2, 5	
H	5.68	2, 4	15.00(4), 7.35, 7.35	3	1, 2, 5	1, 2, 5
4 C	129.79			4	2, 39	
H	6.46	2, 3, 5	11.11(5), 15.00(3), 1.38, 1.38	4	2	2, 39
5 C	129.14			5	3, 7, 39	
H	5.98	4, 39	11.11(4)	5	3, 7, 39	3, 7
6 C	133.84				7, 8, 39	
7 C	135.41			7	5, 9, 39	
H	6.12	8, 9	15.53(8)	7	5, 6, 9, 39	5, 9
8 C	128.29			8	9, 10	
H	5.68	7, 9	15.53(7), 6.97, 6.97	8	6, 9, 10	39
9 C	29.36			9	7, 8, 10	
H2	2.26	7, 8, 10		9	7, 8, 10, 11	7, 11
10 C	32.29			10	8, 9, 11	
H2	1.63	9, 11		10	8, 9, 11, 12	11, 12
11 C	58.05			11	9, 10	
H	2.75	10, 12	6.39, 5.00, 2.25	11	10	9, 10, 12, 13, 38
12 C	63.48			12	10, 13, 38	
H	2.49	11, 13	7.39, 2.25	12	13	10, 11, 14b, 15a, 38
13 C	32.54			13	12, 14a, 14b, 15a, 38	
H	1.54	12, 38		13	12, 14	11, 15a, 16a, 38
14 C	34.91			14a, 14b	13, 15a, 38	
Ha	1.77	14b, 15a, 38	9.45, 9.45, 9.45, 7.70	14	13, 15, 16	14b, 38
Hb	1.53	14a, 15a		14	13	12, 14a, 38
15 C	78.37			15a	14a	
15a H	3.54	14a, 14b	8.93, 4.25, 1.39	15	13, 14, 16	12, 13, 16a, 17b, 19a, 38
16 C	68.81			16a	14a, 15a, 17a	
16-OH O						
H	5.12	16a	7.96(16a)			H <sub>2</sub> O, 1-OH, 20-OH, 32-OH
16a H	3.73	16-OH, 17a, 17b	7.96(16-OH)	16		13, 15a, 17a, 17b
17 C	37.83			17a, 17b		
Ha	2.31	16a, 17b, 18a	12.39, 4.13, 4.13	17	16, 18	16a, 17b, 18a
Hb	1.62	16a, 17a, 18a	12.37, 12.34, 2.91	17	18	15a, 16a, 17a, 19a
18 C	60.86			18a	17a, 17b	
18a H	4.37	17a, 17b, 19a	11.84, 9.90, 4.80	18	20	1-OH, 17a, 20-OH

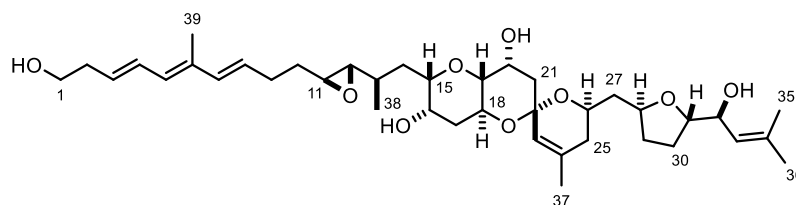
Experimental Section

19 C	80.19			19a	21a	
19a H	3.04	18a, 20	9.96, 2.51	19		15a, 17b, 20, 21b
20 C	67.11			20	18a, 20-OH, 21a	
H	4.03	19a, 20-OH, 21a, 21b	9.86, 3.00, 3.00, 3.00	20		19a
20-OH						
O						
H	5.42	20	10.06		20, 21	H <sub>2</sub> O, 1-OH, 16-OH, 18a, 21a, 32-OH
21 C	40.24			21a, 21b	20-OH	
Ha	2.08	20, 21b	14.31, 3.51	21	19, 20, 22	20-OH
Hb	1.80	20, 21a	14.18, 2.94	21	22, 23	19a, 23
22 C	96.24				21a, 21b, 23	
23 C	122.36			23	21b, 25b, 37	
H	5.31	25a, 37	2.61, 2.61, 1.43, 1.43	23	22, 25, 37	21b, 37
24 C	136.91				25a, 25b, 37	
25 C	35.39			25a, 25b	23, 27b, 37	
Ha	1.94	23, 25b, 26a, 37		25	24, 26	
Hb	1.81	25a, 26a		25	23, 24, 37	26a
26 C	67.65			26a	25a, 27a, 27b, 28a	
26a H	4.08	25a, 25b, 27b		26		25b
27 C	41.10			27a, 27b		
Ha	1.81	27b		27	26, 28	
Hb	1.75	26a, 27a, 28a		27	25, 26, 28	
28 C	78.65			28a	27a, 27b, 31a	
28a H	4.11	27b, 29a, 29b		28	26	29a
29 C	33.48			29a		
Ha	2.04	28a, 29b, 30b	10.68, 7.27, 5.19, 2.42	29		28a, 29b, 30b
Hb	1.50	28a, 29a, 30a	10.97, 9.09, 9.09, 8.47			29a, 30a
30 C	27.54			30a, 30b		
Ha	1.90	29b, 30b, 31a		30		29b, 30b, 31a
Hb	1.44	29a, 30a, 31a		30	31, 32	29a, 30a, 32
31 C	83.37			31a	30b, 32, 35, 36	
31a H	4.00	30a, 30b, 32	9.27, 6.60, 6.60	31	28	1-OH, 30a, 33
32 C	70.91			32	30b	

## Experimental Section

H	4.16	31a, 33	9.00, 9.00	32	31, 33, 34	1-OH, 30b, 35
32-OH						
O						
H	4.67					H <sub>2</sub> O, 1-OH, 16-OH, 20-OH
33 C	123.71			33	32, 35, 36	
H	5.01	32, 35, 36	8.99, 1.39, 1.39, 1.36, 1.36	33	35, 36	31a, 36
34 C	136.89				32, 35, 36	
35 C	18.65			35	33, 36	
H3	1.73	33	1.36	35	31, 33, 34, 36	32
36 C	25.99			36	33, 35	
H3	1.71	33		36	31, 33, 34, 35	33
37 C	22.89			37	23, 25b	
H3	1.71	23, 25a	1.23	37	23, 24, 25	23
38 C	17.54			38		
H3	1.02	13, 14a	6.28	38	12, 13, 14	11, 12, 13, 14a, 14b, 15a
39 C	12.75			39	5, 7	
H3	1.83	5	1.20	39	4, 5, 6, 7	4, 8

**Table S7.** Comparison of <sup>13</sup>C NMR data of authentic prorocentrin ( $\delta$  (lit.))<sup>[90]</sup> and synthetic *ent*-156; for the sake of comparison, the spectrum was referenced to CDCl<sub>3</sub>:  $\delta_c = 77.00$  pp as used in the isolation paper. Numbering scheme as shown in the insert. Shift differences  $\Delta\delta \geq 1$  ppm are color coded in red.



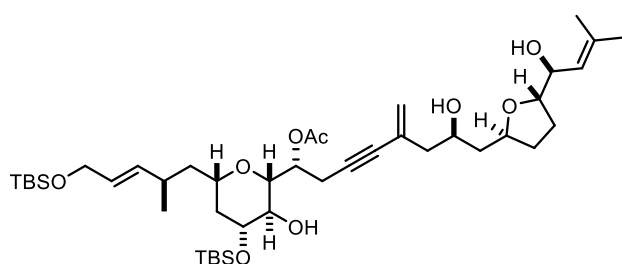
Atom number	$\delta$ (lit.) [ppm]	$\delta$ (1) [ppm]	$\Delta\delta$ ( $\delta$ (lit.) – $\delta$ (1))
1	62.0	62.0	$\pm 0.0$
2	36.6	36.5	+0.1
3	130.2	130.0	+0.2
4	129.7	129.8	-0.1
5	129.2	129.1	+0.1
6	133.8	133.8	$\pm 0.0$
7	135.4	135.4	$\pm 0.0$
8	128.3	128.3	$\pm 0.0$
9	29.3	29.4	-0.1
10	32.2	32.3	-0.1
11	57.8	58.1	-0.3
12	63.2	63.5	-0.3
13	32.2	32.5	-0.3
14	39.2	34.9	<b>+4.3</b>



## Experimental Section

15	73.6	78.4	-4.8
16	70.5	68.8	+1.7
17	39.4	37.8	+1.6
18	70.9	60.9	+10.0
19	76.1	80.2	-4.1
20	66.4	67.1	-0.7
21	40.0	40.2	-0.2
22	96.2	96.2	±0.0
23	122.2	122.4	-0.2
24	137.7	136.9	+0.8
25	35.2	35.4	-0.2
26	68.1	67.7	+0.4
27	40.8	41.1	-0.3
28	79.5	78.7	+0.8
29	33.8	33.5	+0.3
30	28.5	27.5	+1.0
31	85.5	83.4	+2.1
32	72.1	70.9	+1.2
33	123.9	123.7	+0.2
34	135.4	136.9	-1.5
35	18.9	18.7	+0.2
36	25.9	26.0	-0.1
37	22.8	22.9	-0.1
38	17.5	17.5	±0.0
39	12.8	12.8	±0.0

### 3.4.8 Actual Prorocentin



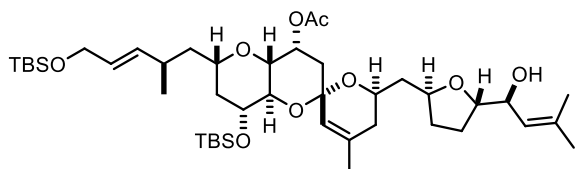
**Enyne 241.** Degassed diisopropylamine (1.1 mL) was added to a mixture of eastern fragment **215** (202 mg, 550  $\mu\text{mol}$ ), revised central fragment **205** (200 mg, 360  $\mu\text{mol}$ ), CuI (14.0 mg, 73.5  $\mu\text{mol}$ ), PPh<sub>3</sub> (19.1 mg, 72.8  $\mu\text{mol}$ ) and Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16.7 mg,

18.2  $\mu\text{mol}$ ). The resulting mixture was stirred overnight before the reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  20 mL), the combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL) and were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 1:1) to provide the title compound as a colorless oil (225 mg, 91%).  $[\alpha]_D^{20} = -2.8$  ( $c = 0.70$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  5.53 (dt,  $J = 15.4, 4.9$  Hz, 1H), 5.41 (ddt,  $J = 15.2, 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 5.35 – 5.30 (m, 1H), 5.29 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 2.2, 1.1$  Hz, 1H), 5.08 (dp,  $J = 9.0, 1.4$  Hz, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 1H), 4.14 (dd,  $J = 9.1, 7.2$  Hz, 1H), 4.10 (dd,

## Experimental Section

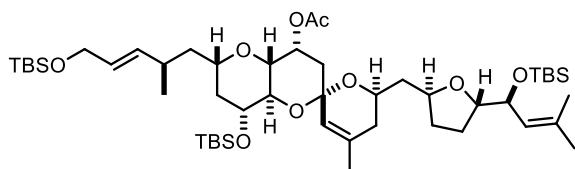
$J = 5.1, 1.5 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 4.04 (dtd,  $J = 7.3, 5.6, 3.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.88 (q,  $J = 7.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.55 (ddd,  $J = 11.1, 8.0, 5.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.41 – 3.31 (m, 3H), 3.27 (dd,  $J = 9.8, 2.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 2.84 (d,  $J = 3.0 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{OH}$ ), 2.77 (dd,  $J = 17.2, 5.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 2.66 (dd,  $J = 17.2, 7.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 2.51 – 2.37 (m, 2H), 2.28 (dd,  $J = 13.6, 7.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 2.21 (dd,  $J = 13.4, 5.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 2.12 – 2.03 (m, 3H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.77 (ddd,  $J = 12.8, 5.1, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 1.73 (d,  $J = 1.4 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ), 1.71 (d,  $J = 1.4 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ), 1.70 – 1.65 (m, 1H), 1.59 – 1.48 (m, 4H), 1.34 (dt,  $J = 13.1, 11.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 1.25 (ddd,  $J = 13.8, 10.0, 3.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 0.98 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ), 0.89 (m, 18H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  170.5, 137.5, 136.1, 129.1 (2x C), 124.0, 122.7, 87.2, 83.4, 82.2, 79.6, 79.2, 75.1, 73.8 (2x C), 71.9, 71.1, 69.9, 64.1, 45.7, 42.9, 42.1, 40.8, 33.5, 33.0, 27.7, 26.1, 26.0, 25.9, 21.3, 20.1, 18.8, 18.6, 18.3, -4.3, -4.4, -5.0, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3434, 2928, 2952, 2856, 1740, 1611, 1442, 1462, 1375, 1250, 1092, 1031, 971, 940, 883, 836, 777, 671  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_9\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 815.49201; found: 815.49213.

**Spiroketal S82.** PPTS (2.2 mg, 9.0  $\mu\text{mol}$ ) and (JohnPhos)Au(MeCN)SbF<sub>6</sub> (**138**, 6.9 mg, 9.0  $\mu\text{mol}$ )



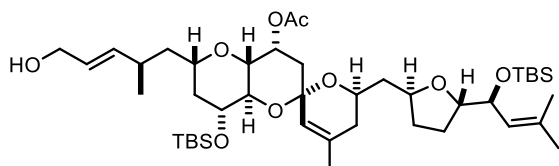
were added to a solution of enyne **241** (71.1 mg, 89.6  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). The mixture was stirred for 40 min before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) was introduced. The layers were separated and

the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15 \text{ mL}$ ). The combined extracts were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 7:3  $\rightarrow$  2:1) to provide the title compound as a colorless oil (46 mg, 69%).  $[\alpha]_D^{20} = -21.5$  ( $c = 0.33, \text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  5.51 (dtd,  $J = 15.3, 5.1, 0.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.43 (ddt,  $J = 15.3, 8.1, 1.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 5.08 (dhept.,  $J = 9.0, 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.06 (q,  $J = 3.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.29 (tt,  $J = 7.9, 5.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.16 – 4.08 (m, 3H), 3.99 (ddt,  $J = 11.1, 9.7, 3.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.73 (dd,  $J = 9.7, 8.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.65 (ddd,  $J = 10.9, 8.8, 5.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.42 (dddd,  $J = 11.1, 9.0, 3.6, 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.10 (dd,  $J = 9.7, 3.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 2.53 (s, 1H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J = 15.0, 3.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 2.07 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 3H), 1.79 (ddd,  $J = 13.0, 5.1, 1.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 1.77 – 1.70 (m, 8H), 1.70 – 1.65 (m, 3H), 1.58 – 1.47 (m, 4H), 1.39 (dt,  $J = 13.1, 11.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 1.25 (ddd,  $J = 14.0, 9.7, 3.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 0.97 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (d,  $J = 0.5 \text{ Hz}, 6\text{H}$ ), 0.04 (d,  $J = 0.4 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ), 0.03 (d,  $J = 0.4 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  171.2, 137.4, 136.9, 136.4, 129.0, 124.1, 123.7, 95.0, 83.0, 77.0, 75.2, 74.3, 72.2, 71.4, 70.6, 68.6, 65.7, 64.2, 43.0, 41.7, 41.6, 38.4, 35.8, 33.3, 33.0, 28.1, 26.1, 26.1, 26.0, 22.8, 21.6, 21.3, 18.9, 18.7, 18.5, -4.2, -4.9, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3446, 2927, 2953, 2855, 1738, 1681, 1443, 1462, 1379, 1249, 1202, 1175, 1154, 1107, 1071, 960, 835, 815, 776, 667, 605, 424  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_9\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 815.49274; found: 815.49213.



**Silyl ether S83.** TBSOTf (70  $\mu\text{L}$ , 305  $\mu\text{mol}$ ) was added dropwise to a solution of spiroketal **S82** (145 mg, 183  $\mu\text{mol}$ ) and 2,6-lutidine (70  $\mu\text{L}$ , 601  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The resulting

mixture was stirred for 2 h before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) was introduced. The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  mL), the combined extracts 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/*tert*-butyl methyl ether 9:1) to give the title compound as a colorless oil (152 mg, 92%).  $[\alpha]_D^{20} = -36.4$  ( $c = 0.33$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  5.55 – 5.40 (m, 2H), 5.20 (p,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.14 (dp,  $J = 9.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.05 (q,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 4.11 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.97 (ddt,  $J = 11.0, 9.1, 3.7$  Hz, 1H), 3.87 (ddd,  $J = 7.9, 6.7, 5.7$  Hz, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.42 (dddd,  $J = 11.2, 9.2, 3.7, 1.9$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 9.3, 3.1$  Hz, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 5H), 1.69 – 1.67 (m, 3H), 1.67 – 1.63 (m, 4H), 1.56 – 1.45 (m, 3H), 1.39 (td,  $J = 11.0, 2.1$  Hz, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (d,  $J = 1.0$  Hz, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  171.2, 136.9, 136.4, 133.4, 129.0, 126.3, 123.6, 94.9, 83.0, 76.7, 75.3, 74.4, 73.0, 72.3, 70.5, 68.6, 65.2, 64.2, 43.0, 42.2, 41.7, 38.4, 35.6, 33.3, 32.8, 28.1, 26.1, 26.1, 22.8, 21.8, 21.4, 18.8, 18.7, 18.6, 18.5,  $-4.2, -4.2, -4.4, -4.9, -5.0$ . IR (film)  $\tilde{\nu}$  2928, 2953, 2856, 2885, 1738, 1680, 1462, 1472, 1442, 1360, 1379, 1295, 1248, 1201, 1108, 1067, 1005, 958, 832, 774, 666, 604, 575, 516, 476, 424  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{49}\text{H}_{90}\text{O}_9\text{Si}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 929.57849; found: 929.57894.

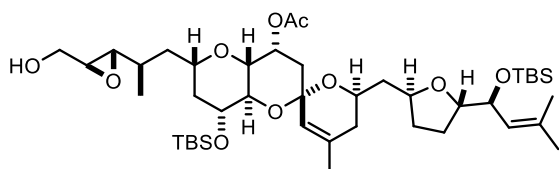


**Allylic alcohol 242.** HF-pyridine (180  $\mu\text{L}$ ) was added dropwise to a solution of silyl ether **S83** (152 mg, 168  $\mu\text{mol}$ ) in pyridine (4.6 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at ambient temperature

overnight. For work up, the solution was cooled to  $0^\circ\text{C}$  before sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL) was added dropwise. After reaching ambient temperature, the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 15$  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 purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 2:1  $\rightarrow$  1:1) to provide the title compound as a colorless oil (122 mg, 92%).  $[\alpha]_D^{20} = -34.3$  ( $c = 0.33$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  5.60 (dt,  $J = 15.4, 5.4$  Hz, 1H), 5.49 (ddt,  $J = 15.3, 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 5.22 – 5.19 (m, 1H), 5.14 (dp,  $J = 9.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.07 (q,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 4.05 (dd,  $J = 5.5, 1.1$  Hz, 2H), 3.97 (ddt,  $J = 11.0, 9.0, 3.7$  Hz, 1H), 3.87 (ddd,  $J = 7.9, 6.8, 5.7$  Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.42 (tdd,  $J = 9.0, 3.7, 2.0$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 9.3, 3.1$  Hz, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.25 (dddd,  $J = 11.3, 7.5, 5.5, 3.1$  Hz, 1H), 2.12 (dd,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.94 – 1.83 (m, 3H), 1.82 – 1.74 (m, 3H), 1.71 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H),

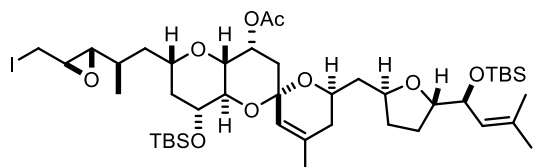
## Experimental Section

1.68 – 1.64 (m, 7H), 1.56 – 1.46 (m, 3H), 1.44 – 1.31 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 0.8$  Hz, 18H), 0.05 – 0.02 (m, 9H), 0.01 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  171.3, 137.8, 137.0, 133.4, 128.7, 126.3, 123.6, 94.9, 83.0, 76.6, 75.2, 74.2, 73.0, 72.2, 70.5, 68.5, 65.2, 63.8, 42.9, 42.2, 41.7, 38.4, 35.6, 33.3, 32.8, 28.1, 26.1, 26.1, 22.8, 21.8, 21.3, 18.8, 18.6, 18.5, -4.2, -4.2, -4.5, -4.9. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3461, 2952, 2927, 2855, 1737, 1680, 1462, 1442, 1380, 1248, 1201, 1149, 1108, 1069, 1005, 958, 870, 834, 776, 714, 666, 606, 577, 493, 422  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_9\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 815.49201; found: 815.49147.



**Epoxide S84.** A solution of (+)-diisopropyl L-tartrate (2.1  $\mu\text{L}$ , 10  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (48  $\mu\text{L}$ ) was added to a suspension of powdered molecular sieves 4 $\text{\AA}$  (10 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300  $\mu\text{L}$ ) at  $-25$   $^\circ\text{C}$ . A

solution of  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (2.2  $\mu\text{L}$ , 7.6  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (72  $\mu\text{L}$ ) was then added and stirring was continued for 40 min. Cumene hydroperoxide (80% w/w, 30  $\mu\text{L}$ , 162  $\mu\text{mol}$ ) was introduced and stirring was continued for another 30 min before a solution of allylic alcohol **242** (40.0 mg, 50.4  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800  $\mu\text{L}$ ) was added. The resulting mixture was stirred at this temperature overnight. A solution of NaOH (75 mg) in brine (0.75 mL) was introduced, the mixture was warmed to  $0$   $^\circ\text{C}$  and stirring was continued for 1 h. The suspension was filtered through a short pad of Celite, which was carefully rinsed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). The combined filtrates were evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 11:10) to provide the title compound as a colorless oil (34.4 mg, dr > 20:1, 84%).  $[\alpha]_{20}^D = -26.7$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  5.20 (p,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.13 (dp,  $J = 9.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.06 (q,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.25 (ddd,  $J = 14.8, 8.8, 4.4$  Hz, 2H), 3.96 (ddt,  $J = 11.0, 8.9, 3.7$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 7.9, 6.7, 5.6$  Hz, 1H), 3.79 (dt,  $J = 12.4, 3.7$  Hz, 1H), 3.70 – 3.48 (m, 4H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.91 (ddd,  $J = 4.3, 3.0, 2.3$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 7.5, 2.3$  Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.11 (dd,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 – 1.79 (m, 4H), 1.78 – 1.64 (m, 13H), 1.54 – 1.34 (m, 5H), 1.01 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 0.8$  Hz, 18H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.01 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  171.2, 137.0, 133.4, 126.2, 123.4, 94.8, 82.9, 76.6, 75.3, 73.7, 72.9, 71.9, 70.3, 68.3, 65.1, 62.3, 60.2, 58.5, 42.1, 41.6, 39.7, 38.4, 35.5, 32.7, 32.5, 28.0, 26.1, 26.0, 26.0, 22.8, 21.7, 18.7, 18.6, 18.4, 17.7, -4.3, -4.3, -4.5, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2955, 2928, 2888, 2856, 1738, 1382, 1250, 1203, 1150, 1109, 1071, 1050, 1006, 960, 877, 835, 777  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI $^{+/-}$ ) calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_{10}\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 831.48692; found: 831.48652.



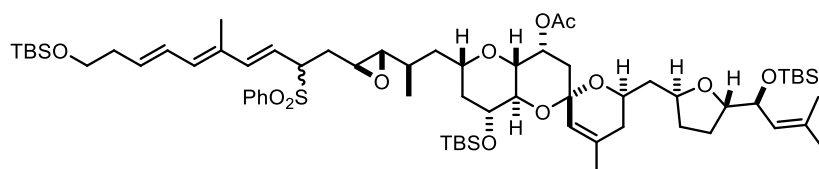
**Iodide 243.** A solution of epoxide **S84** (34.0 mg, 42.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added to a mixture of imidazole (10.2 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{PPh}_3$  (17.4 mg, 66.3  $\mu\text{mol}$ ). The resulting solution was

cooled to  $0$   $^\circ\text{C}$  before  $\text{I}_2$  (16.0 mg, 63.0  $\mu\text{mol}$ ) was added in one portion and stirring was continued for

## Experimental Section

2 h 45 min. *tert*-Butyl methyl ether (20 mL) was introduced and the mixture was successively washed with sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica, hexanes/*tert*-butyl methyl ether 5:1 → 4:1) to provide the title compound as a yellow oil (34 mg, 88%).  $[\alpha]_{20}^D = -19.1$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  5.21 (p,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.13 (dp,  $J = 9.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.07 (q,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.26 (dtd,  $J = 14.7, 8.8, 5.5$  Hz, 2H), 3.96 (ddt,  $J = 11.0, 9.1, 3.7$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 7.9, 6.7, 5.6$  Hz, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 3H), 3.34 – 3.21 (m, 2H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.57 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.12 (dd,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.97 – 1.79 (m, 4H), 1.76 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 11H), 1.55 – 1.31 (m, 6H), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.86 (s, 18H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  171.1, 137.0, 133.3, 126.2, 123.4, 94.8, 82.9, 76.6, 75.1, 73.5, 72.9, 71.9, 70.4, 68.3, 66.8, 65.1, 58.3, 42.1, 41.7, 39.6, 38.3, 35.5, 32.7, 32.7, 28.0, 26.1, 26.0, 26.0, 22.8, 21.7, 18.8, 18.6, 18.5, 17.8, 5.9, -4.3, -4.3, -4.5, -5.0. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2928, 2855, 1737, 1249, 1109, 1070, 959, 835, 776 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>75</sub>IO<sub>9</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 941.38866; found: 941.38788.

**Sulfone S85.** A solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 70  $\mu$ L, 133  $\mu$ mol) was added dropwise to a

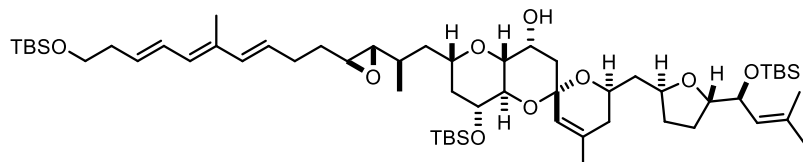


solution of western fragment **230** (54.0 mg, 133  $\mu$ mol) and DMPU (70  $\mu$ L, 579  $\mu$ mol) in THF

(3 mL) at -80 °C. Stirring was continued for 60 min at this temperature before a solution of iodide **243** (34.0 mg, 37.0  $\mu$ mol) in THF (1.3 mL) was added. After 30 min, the mixture was warmed to -60 °C and stirring was continued for 70 min. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (3 mL). After reaching ambient temperature, the mixture was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with brine 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/*tert*-butyl methyl ether 3:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) to provide the title compound as an inseparable mixture of diastereoisomers (dr  $\approx$  3:2, 38.0 mg, 86%).  $[\alpha]_{20}^D = -13.0$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.65 (tq,  $J = 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.49 – 6.34 (m, 1H), 6.04 – 5.86 (m, 2H), 5.77 (dt,  $J = 14.7, 7.2$  Hz, 1H), 5.47 – 5.34 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.13 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 5.02 (dq,  $J = 17.5, 3.1$  Hz, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.86 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 3.45 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.87 (dt,  $J = 6.2, 3.1$  Hz, 1H, minor isomer), 2.76 (dt,  $J = 8.5, 2.8$  Hz, 1H, major isomer), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.33 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.16 – 1.30 (m, 31H), 0.97 – 0.91 (m, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 27H), 0.08 – -0.03 (m, 18H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  171.0, 143.8, 142.7, 137.7, 137.4, 137.0, 136.9, 134.5, 134.4, 134.1, 133.9, 133.7, 133.4, 132.2, 132.1, 129.6, 129.4, 129.3, 128.4, 126.2, 123.5, 119.5, 118.3, 94.8, 82.9, 76.6, 75.3, 73.9, 72.9, 71.9, 70.3, 68.2, 67.7, 67.3, 65.1, 63.9,

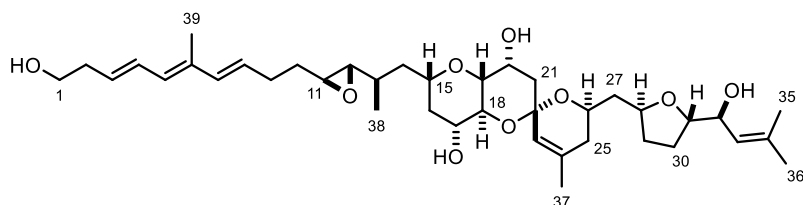
## Experimental Section

63.0, 62.6, 55.9, 55.0, 42.1, 41.6, 39.6, 39.4, 38.3, 37.1, 35.5, 32.7, 32.4, 32.2, 31.8, 31.4, 28.0, 26.1, 26.0, 26.0, 22.8, 21.7, 18.8, 18.6, 18.5, 17.7, 17.5, 12.7, -4.2, -4.3, -4.5, -4.9, -5.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2928, 2856, 1737, 1249, 1147, 1106, 1084, 1006, 969, 835, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>65</sub>H<sub>108</sub>O<sub>12</sub>SSi<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 1219.67615; found: 1219.67619.



**Silyl ether 244.** A solution of lithium triethylborohydride (1 M in THF, 80  $\mu\text{L}$ , 80  $\mu\text{mol}$ ) in THF (190  $\mu\text{L}$ ) was

added dropwise to a solution of sulfone **S85** (34.0 mg, 28.4  $\mu\text{mol}$ ) in THF (6 mL) at  $-80^\circ\text{C}$ . After 15 min, the mixture was warmed to  $-20^\circ\text{C}$  and stirring was continued for 100 min. A second portion of lithium triethylborohydride (1 M in THF, 60  $\mu\text{L}$ , 60  $\mu\text{mol}$ ) in THF (140  $\mu\text{L}$ ) was added dropwise and stirring was continued for 5 min before PdCl<sub>2</sub>(dppp) (1.9 mg, 3.2  $\mu\text{mol}$ ) was introduced and the mixture was warmed to  $-10^\circ\text{C}$ . After 80 min, the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL). After reaching ambient temperature, the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3  $\times$  15 mL). The combined organic layers were washed with brine 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/*tert*-butyl methyl ether 4:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) to provide the title compound as colorless oil (14.1 mg, 49%). [ $\alpha$ ]<sub>20</sub><sup>D</sup> = -1.4 (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  6.55 – 6.31 (m, 1H), 6.17 – 6.08 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.70 (dq, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 2H), 5.21 (p, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.18 – 5.07 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.95 (dq, *J* = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 3.89 (td, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 10.9, 8.7, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 3H), 2.95 (dd, *J* = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 6.9, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.25 (dt, *J* = 10.1, 7.0 Hz, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.74 (m, 11H), 1.75 – 1.63 (m, 11H), 1.63 – 1.51 (m, 3H), 1.47 – 1.33 (m, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.88 – 0.85 (m, 18H), 0.04 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  136.7, 135.6, 133.6, 133.6, 131.6, 129.9, 128.9, 128.4, 126.0, 122.9, 96.6, 83.0, 77.5, 76.4, 73.9, 72.6, 71.9, 70.1, 67.0, 66.3, 63.2, 63.1, 58.1, 41.8, 41.7, 40.9, 39.9, 37.1, 35.4, 33.0, 32.7, 32.7, 29.8, 27.6, 26.1, 26.0, 26.0, 22.8, 18.8, 18.5, 18.4, 17.9, 12.8, -4.3, -4.3, -4.6, -4.9, -5.2. IR (film)  $\tilde{\nu}$  2953, 2928, 2856, 1471, 1463, 1253, 1104, 1088, 1005, 959, 894, 835, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>57</sub>H<sub>102</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 1037.67239; found: 1037.67155.



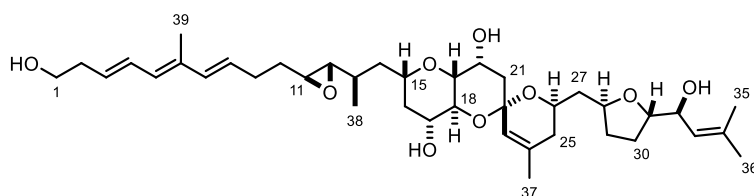
### Revised prorocentin 170.

A solution of HF·pyridine (30  $\mu\text{L}$ ) in THF (200  $\mu\text{L}$ ) was added dropwise to a solution of silyl ether **244** (9 mg, 9  $\mu\text{mol}$ ) and pyridine (90  $\mu\text{L}$ , 1.11 mmol) in THF (600  $\mu\text{L}$ ). Stirring was continued for 39 h

## Experimental Section

before pH 7 phosphate buffer solution (15 mL) was added. The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (5 × 15 mL), the combined organic layers were washed with brine 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, *tert*-butyl methyl ether + 1% NEt<sub>3</sub>) to provide the title compound as white oil (3 mg, 50%). This material was further purified with preparative HPLC (column: 50 mm Eclipse Plus C18, 1.8 μm, 4.6 mm i.D., Methanol/H<sub>2</sub>O = 75:25, 1.0 mL/min) to give an analytically pure sample of the title compound as a white amorphous solid (2.4 mg, 40%).  $[\alpha]_{25}^D = -12.0$  (c = 0.10, MeOH); lit.<sup>[90]</sup>:  $[\alpha]_{25}^D = -12.7$  (c = 0.20, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub> (referenced to CHCl<sub>3</sub>: δ<sub>H</sub> = 7.26 ppm)): δ 6.46 (dd, *J* = 15.0, 11.1 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.75 – 5.64 (m, 2H), 5.29 (dt, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (dhept, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.9, 8.2 Hz, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 3H), 3.95 (ddd, *J* = 9.4, 8.0, 6.2 Hz, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.74 (td, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.48 (dd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 2.40 (dtd, *J* = 7.3, 6.2, 1.3 Hz, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 14.3, 3.3 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 3H), 1.88 – 1.75 (m, 8H), 1.75 – 1.70 (m, 9H), 1.69 – 1.60 (m, 4H), 1.56 – 1.32 (m, 5H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.7, 135.4, 135.4, 133.7, 130.2, 129.8, 129.2, 129.0, 128.3, 123.9, 122.1, 96.2, 85.5, 79.5, 76.1, 73.5, 72.1, 70.9, 70.5, 68.1, 66.4, 63.2, 62.0, 57.8, 40.8, 40.0, 39.4, 39.2, 36.6, 35.2, 33.8, 32.2, 32.2, 29.7, 29.3, 28.5, 25.9, 22.9, 18.9, 17.5, 12.8. IR (film)  $\tilde{\nu}$  3448, 3429, 3419, 3404, 2925, 2861, 1442, 1428, 1381, 1175, 1101, 1086, 1059, 1032, 966 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>39</sub>H<sub>60</sub>O<sub>9</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 695.412954; found: 695.413580.

**Table S8. NMR data (CDCl<sub>3</sub>) of synthetic procoentoin (170); for the sake of comparison, the spectral data compiled in this Table were referenced to CDCl<sub>3</sub>: δ<sub>H</sub> = 7.24 ppm and δ<sub>C</sub> = 77.00 ppm in analogy to the isolation paper; numbering scheme shown in the insert.**



Atom number	δ [ppm]	J [Hz]	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1 C	62.0			1	2, 3	
H2	3.66	6.20, 6.20	2	1	2, 3	2, 3
1' O						
H						
2 C	36.6			2	1, 3, 4	
H2	2.38	7.30, 6.20, 6.20, 1.40	1, 3, 4	2	1, 3, 4	1, 3, 4
3 C	130.2			3	1, 2, 5	
H	5.66	14.90, 7.30, 7.30	2, 4	3	1, 2, 5	1, 2, 5
4 C	129.7			4	2, 5	

Experimental Section

H	6.44	15.00, 11.10, 1.40, 1.40	2, 3, 5	4	2, 5, 6	2, 39
5 C	129.2			5	3, 4, 7, 39	
H	5.96	11.10	4, 39	5	3, 4, 7, 39	3, 7
6 C	133.8				4, 7, 8, 39	
7 C	135.4			7	5, 9, 39	
H	6.10	15.50	8, 9	7	5, 6, 9, 39	5, 9
8 C	128.3			8	9, 10	
H	5.66	15.40, 6.90, 6.90	7, 9	8	6, 9, 10	39
9 C	29.3			9	7, 8, 10, 11	
H2	2.25		7, 8, 10	9	7, 8, 10, 11	7, 11
10 C	32.2			10	8, 9, 11, 12	
H2	1.62		9, 11	10	8, 9, 11, 12	11, 12
11 C	57.8			11	9, 10	
H	2.72	5.70, 5.70, 2.30	10, 12	11	9, 10	9, 10, 13, 38
12 C	63.2			12	10, 13, 14a, 14b, 38	
H	2.46	7.10, 2.30	11, 13	12	10, 13, 38	10, 14a, 15', 38
13 C	32.1			13	12, 14a, 14b, 38	
H	1.64		12, 14a, 14b, 38	13	12, 14, 38	11, 15'
14 C	39.2			14a, 14b	13, 16ax, 38	
Ha	1.42	12.70, 10.80, 10.80	13, 14b, 15'	14	12, 13, 15, 16, 38	12, 15', 16eq
Hb	1.66		13, 14a, 15'	14	12, 13, 15, 16, 38	15', 38
15 C	73.5			15'	14a, 14b, 16ax, 19'	
15' H	3.55		14a, 14b, 16ax, 16eq	15		12, 13, 14a, 14b, 16eq, 17, 19', 38
16 C	39.4			16ax, 16eq	14a, 14b	
Hax	1.40		15', 16eq, 17	16	14, 15, 17, 18	18'
Heq	1.99	12.70, 4.70, 2.00	15', 16ax, 17	16	17, 18	14a, 15', 17
17 C	70.5			17	16ax, 16eq, 18', 19'	
H	3.78		16ax, 16eq, 18'	17	18	15', 16eq, 19'
17' O						
H						
18 C	70.9			18'	16ax, 16eq, 17, 19', 20	
18' H	3.82	9.40, 9.40	17, 19'	18	17, 19, 20	16ax, 20', 26', 28'
19 C	76.1			19'	18', 20, 21eq	
19' H	3.00	9.50, 3.00	18', 20	19	15, 17, 18	15', 17, 20, 21ax
20 C	66.4			20	18', 20', 21eq	
H	4.01	11.00, 3.20, 3.20, 3.20	19', 20', 21ax, 21eq	20	18, 19, 21, 22	19', 21eq
20' O						
H	4.99	11.00	20		20, 21	18', 21eq
21 C	40.0			21ax, 21eq	20, 20'	



Experimental Section

Hax	1.75	14.30, 3.10	20, 21eq	21	22, 23	19', 23
Heq	2.05	14.30, 3.40	20, 21ax	21	19, 20, 22	20, 20'
22 C	96.2				20, 21ax, 21eq, 23	
23 C	122.1			23	21ax, 25a, 25b, 37	
H	5.27		25a, 25b, 37	23	22, 25, 37	21ax, 37
24 C	137.7				25a, 25b, 37	
25 C	35.2			25a, 25b	23, 27, 37	
Ha	1.79		23, 25b, 26'	25	23, 24, 26, 37	26'
Hb	1.97		23, 25a, 26'	25	23, 24, 26	
26 C	68.1			26'	25a, 25b, 27, 28'	
26' H	4.01		25a, 25b, 27	26	28	18', 25a, 27, 28'
27 C	40.7			27	29a	
H2	1.74		26', 28'	27	25, 26, 28, 29	26', 28'
28 C	79.5			28'	26', 27, 29a, 30b, 31'	
28' H	4.06		27, 29a, 29b	28	26	18', 26', 27, 29b
29 C	33.8			29a, 29b	27, 30b	
Ha	1.49		28', 29b, 30a, 30b	29	27, 28	
Hb	1.98		28', 29a, 30a, 30b	29	30, 31	28'
30 C	28.5			30a, 30b	29b	
Ha	1.35		29a, 29b, 30b, 31'	30	31, 32	32
Hb	1.81		29a, 29b, 30a, 31'	30	28, 29	31', 33
31 C	85.5			31'	29b, 30a, 32, 33, 35, 36	
31' H	3.93	9.20, 8.00, 6.20	30a, 30b, 32	31	28, 32	30b, 33
32 C	72.1			32	30a, 31'	
H	4.10	9.20, 8.20	31', 33	32	31, 33, 34	30a, 32', 35
32' O						
H	4.59				33	32
33 C	123.9			33	32, 32', 35, 36	
H	5.06	9.10, 1.40, 1.40, 1.40, 1.40, 1.40, 1.40	32, 35, 36	33	31, 35, 36	30b, 31', 36
34 C	135.4				32, 35, 36	
35 C	18.9			35	33, 36	
H3	1.70	1.40, 1.40, 1.40	33	35	31, 33, 34, 36	32
36 C	25.9			36	33, 35	
H3	1.69	1.20	33	36	31, 33, 34, 35	33
37 C	22.8			37	23, 25a	
H3	1.71		23	37	23, 24, 25	23
38 C	17.5			38	12, 13, 14a, 14b	
H3	0.96	6.50	13	38	12, 13, 14	11, 12, 14b, 15'
39 C	12.8			39	5, 7	
H3	1.82	1.20	5	39	5, 6, 7	4, 8

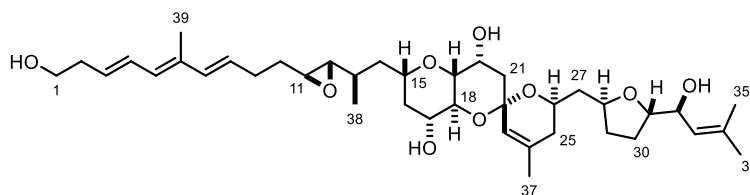
**Table S9. Comparison of  $^1\text{H}$  NMR data ( $\text{CDCl}_3$ ) of authentic prorocentrin ( $\delta$  (lit.)<sup>[90]</sup>) and synthetic 170; for the sake of comparison, the spectral data shown in this Table were referenced to  $\text{CHCl}_3$ :  $\delta_{\text{H}} = 7.24$  ppm in analogy to the isolation paper. Numbering scheme as shown in the insert.**

Atom number	$\delta$ (lit.) [ppm]	$\delta$ (2) [ppm]	$\Delta\delta$ ( $\delta$ (lit.) – $\delta$ (2))
1	3.66	3.66	$\pm 0.00$
2	2.38	2.38	$\pm 0.00$
3	5.65	5.66	$-0.01$
4	6.44	6.44	$\pm 0.00$
5	5.96	5.96	$\pm 0.00$
6	-	-	-
7	6.10	6.10	$\pm 0.00$
8	5.56	5.66	$-0.10$
9	2.25	2.25	$\pm 0.00$
10	1.62	1.62	$\pm 0.00$
11	2.72	2.72	$\pm 0.00$
12	2.46	2.46	$\pm 0.00$
13	1.62	1.64	$-0.02$
14	1.42/1.65	1.42/1.66	$\pm 0.00/-0.01$
15	3.55	3.55	$\pm 0.00$
16	3.80	1.40*/1.99*	$+2.40/+1.81$
17	1.41/2.00	3.78*	$-2.37/-1.78$
18	3.81	3.82	$-0.01$
19	3.00	3.00	$\pm 0.00$
20	4.02	4.01	$+0.01$
21	1.76/2.05	1.75/2.05	$+0.01/\pm 0.00$
22	-	-	-
23	5.27	5.27	$\pm 0.00$
24	-	-	-
25	1.79/1.97	1.79/1.97	$\pm 0.00/\pm 0.00$
26	4.01	4.01	$\pm 0.00$
27	1.75	1.74	$+0.01$
28	4.06	4.06	$\pm 0.00$
29	1.49/1.98	1.49/1.98	$\pm 0.00/\pm 0.00$
30	1.34/1.81	1.35/1.81	$-0.01/\pm 0.00$
31	3.93	3.93	$\pm 0.00$
32	4.10	4.10	$\pm 0.00$
33	5.02	5.06	$-0.04$
34	-	-	-
35	1.70	1.70	$\pm 0.00$
36	1.69	1.69	$\pm 0.00$
37	1.71	1.71	$\pm 0.00$
38	0.92	0.96	$-0.04$
39	1.81	1.82	$-0.01$

\*Those protons were misassigned from the isolation team.

## Experimental Section

**Table S 10. Comparison of  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\text{CDCl}_3$ ) of authentic prorocentin ( $\delta$  (lit.)<sup>[90]</sup>) and synthetic 170; for the sake of comparison, the spectral data shown in this Table were referenced to  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta_{\text{C}} = 77.00$  ppm in analogy to the isolation paper. Numbering scheme as shown in the insert.**



Atom number	$\delta$ (lit.) [ppm]	$\delta$ (2) [ppm]	$\Delta\delta$ ( $\delta$ (lit.) - $\delta$ (2))
1	62.0	62.0	$\pm 0.0$
2	36.6	36.6	$\pm 0.0$
3	130.2	130.2	$\pm 0.0$
4	129.7	129.7	$\pm 0.0$
5	129.2	129.2	$\pm 0.0$
6	133.8	133.8	$\pm 0.0$
7	135.4	135.4	$\pm 0.0$
8	128.3	128.3	$\pm 0.0$
9	29.3	29.3	$\pm 0.0$
10	32.2	32.2	$\pm 0.0$
11	57.8	57.8	$\pm 0.0$
12	63.2	63.2	$\pm 0.0$
13	32.2	32.1	+0.1
14	39.2	39.2	$\pm 0.0$
15	73.6	73.5	+0.1
16	70.5*	39.4	+31.1
17	39.4*	70.5	-31.1
18	70.9	70.9	$\pm 0.0$
19	76.1	76.1	$\pm 0.0$
20	66.4	66.4	$\pm 0.0$
21	40.0	40.0	$\pm 0.0$
22	96.2	96.2	$\pm 0.0$
23	122.2	122.1	+0.1
24	137.7	137.7	$\pm 0.0$
25	35.2	35.2	$\pm 0.0$
26	68.1	68.1	$\pm 0.0$
27	40.8	40.7	+0.1
28	79.5	79.5	$\pm 0.0$
29	33.8	33.8	$\pm 0.0$
30	28.5	28.5	$\pm 0.0$
31	85.5	85.5	$\pm 0.0$
32	72.1	72.1	$\pm 0.0$
33	123.9	123.9	$\pm 0.0$
34	135.4	135.4	$\pm 0.0$

## Experimental Section

35	18.9	18.9	±0.0
36	25.9	25.9	±0.0
37	22.8	22.8	±0.0
38	17.5	17.5	±0.0
39	12.8	12.8	±0.0

---

\*\*Those two carbons were misassigned from the isolation team.

## 4 Literaturverzeichnis

- [1] L. A. Oro, D. Carmona, in *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, **2006**, pp. 2-30.
- [2] a) W. Bonrath, A. Wyss, G. Litta, K.-U. Baldenius, L. von dem Bussche-Hünnefeld, E. Hilgemann, P. Hoppe, R. Stürmer, T. Netscher, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2021**, pp. 1-24; b) P. McNeice, M.-A. Müller, J. Medlock, W. Bonrath, N. Rockstroh, S. Bartling, H. Lund, K. Junge, M. Beller, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 9787-9797.
- [3] S. W. M. Crossley, C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912-9000.
- [4] a) G. Strathdee, R. Given, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 106-113; b) H. Arnold, F. Döbert, J. Gaube, in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, **2008**, pp. 3266-3284.
- [5] A. M. Kluwer, C. J. Elsevier, in *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, **2006**, pp. 374-411.
- [6] E. M. Kaiser, *Synthesis* **1972**, *1972*, 391-415.
- [7] a) S. E. Denmark, T. K. Jones, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595-4597; b) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4358-4363.
- [8] K. M. Gramigna, D. A. Dickie, B. M. Foxman, C. M. Thomas, *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 3153-3164.
- [9] R. R. Burch, A. J. Shusterman, E. L. Muetterties, R. G. Teller, J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3546-3556.
- [10] D. Schleyer, H. G. Niessen, J. Bargon, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 423-426.
- [11] B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922-7923.
- [12] A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Comm.* **2002**, 2182-2183.
- [13] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726-12727.
- [14] K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Furstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 355-360.
- [15] a) B. Sundararaju, A. Furstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14050-14054; b) S. M. Rummelt, A. Furstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3626-3630; c) S. M. Rummelt, K. Radkowski, D. A. Rosca, A. Furstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5506-5519; d) N. Barsu, M. Leutzsch, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18746-18752.
- [16] a) M. Fuchs, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3978-3982; b) K. Radkowski, A. Fürstner, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3342-3347.
- [17] M. Leutzsch, L. M. Wolf, P. Gupta, M. Fuchs, W. Thiel, C. Fares, A. Furstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12431-12436.
- [18] A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11-24.
- [19] A. Guthertz, M. Leutzsch, L. M. Wolf, P. Gupta, S. M. Rummelt, R. Goddard, C. Fares, W. Thiel, A. Furstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3156-3169.
- [20] S. Peil, A. Guthertz, T. Biberger, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8851-8856.
- [21] S. Peil, G. Bistoni, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18541-18553.
- [22] S. Peil, A. Gutiérrez González, M. Leutzsch, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 4158-4167.
- [23] S. Peil, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18476-18481.
- [24] T. Biberger, C. P. Gordon, M. Leutzsch, S. Peil, A. Guthertz, C. Copéret, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8845-8850.
- [25] T. Biberger, S. N. Hess, M. Leutzsch, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113827.
- [26] 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.
- [27] a) J. Won, H. Jung, M. V. Mane, J. Heo, S. Kwon, M.-H. Baik, in *Advances in Inorganic Chemistry*, Vol. 73 (Eds.: R. van Eldik, R. Puchta), Academic Press, **2019**, pp. 385-443; b) J. F. Hartwig, *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis*, University Science Books, **2010**; c) L. N. Grant, S. Ahn, B. C. Manor, M.-H. Baik, D. J. Mindiola, *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 3415-3417.

- [28] a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613; b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- [29] a) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633; b) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, D. W. Ovenall, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5074-5075.
- [30] M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411-432.
- [31] K. H. Dötz, J. Stendel, Jr., *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274.
- [32] G. Occhipinti, V. R. Jensen, *Organometallics* **2011**, *30*, 3522-3529.
- [33] a) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140; b) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
- [34] P. Jean-Louis Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176.
- [35] P. R. Hanson, S. Maitra, R. Chegondi, J. L. Markley, in *Handbook of Metathesis, Vol. 2*, **2015**, pp. 1-170.
- [36] E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580-581.
- [37] a) J. H. Wengrovius, R. R. Schrock, M. R. Churchill, J. R. Missert, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4515-4516; b) J. R. M. Kress, M. J. M. Russell, M. G. Wesolek, J. A. Osborn, *Chem. Comm.* **1980**, 431-432.
- [38] R. Schrock, S. Rocklage, J. Wengrovius, G. Rupprecht, J. Fellmann, *J. Mol. Catal.* **1980**, *8*, 73-83.
- [39] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- [40] a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041; b) M. R. Gagne, R. H. Grubbs, J. Feldman, J. W. Ziller, *Organometallics* **1992**, *11*, 3933-3935.
- [41] a) S. F. Vyboishchikov, M. Bühl, W. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3962-3975; b) C. H. Suresh, N. Koga, *Organometallics* **2004**, *23*, 76-80.
- [42] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527; b) Z. Meng, S. M. Spohr, S. Tobegen, C. Farès, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14402-14414.
- [43] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- [44] T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490-2493.
- [45] a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678; b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250; c) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790.
- [46] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- [47] a) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253; b) M. Süßner, H. Plenio, *Chem. Comm.* **2005**, 5417-5419.
- [48] a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179; b) S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.
- [49] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040.
- [50] A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.
- [51] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- [52] A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811-4820.

- [53] J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5965-5969.
- [54] C. S. Day, D. E. Fogg, *Organometallics* **2018**, *37*, 4551-4555.
- [55] a) D. S. Müller, Y. Raoul, J. Le Nôtre, O. Baslé, M. Mauduit, *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 3511-3518; b) C. Lo, R. Cariou, C. Fischmeister, P. H. Dixneuf, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 546-550; c) M. R. Buchmeiser, D. Wang, Y. Zhang, S. Naumov, K. Wurst, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3988-4000; d) L. Jafarpour, J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 3760-3763.
- [56] Z. Liu, C. Xu, J. del Pozo, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7137-7146.
- [57] a) J. M. Berlin, K. Campbell, T. Ritter, T. W. Funk, A. Chlenov, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339-1342; b) L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Chem. Comm.* **2001**, 986-987; c) L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 203-215; d) A. Flahaut, S. Roland, P. Mangeney, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5754-5762; e) R. Kyan, K. Sato, N. Mase, N. Watanabe, T. Narumi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2750-2753.
- [58] a) P. J. Rayner, P. Norcott, K. M. Appleby, W. Iali, R. O. John, S. J. Hart, A. C. Whitwood, S. B. Duckett, *Nature Comm.* **2018**, *9*, 4251; b) H. V. Huynh, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9457-9492; c) S. Leuthäuser, V. Schmidts, C. M. Thiele, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5465-5481; d) V. R. Yatham, W. Harnying, D. Kootz, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlörer, A. Berkessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2670-2677; e) G. Grieco, O. Blacque, H. Berke, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1656-1666.
- [59] a) M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, R. E. Eichinger, M. A. Jakupec, K. Severin, B. K. Keppler, *Organometallics* **2009**, *28*, 6260-6265; b) R. K. M. Khan, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10258-10261.
- [60] T. Biberger, N. Nöthling, M. Leutzsch, C. P. Gordon, C. Copéret, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201311.
- [61] D. L. Nascimento, M. Foscatto, G. Occhipinti, V. R. Jensen, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11072-11079.
- [62] C. E. Diesendruck, E. Tzur, A. Ben-Asuly, I. Goldberg, B. F. Straub, N. G. Lemcoff, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10819-10825.
- [63] T. M. Trnka, M. W. Day, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2001**, *20*, 3845-3847.
- [64] T. Ung, A. Hejl, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Organometallics* **2004**, *23*, 5399-5401.
- [65] A. Ben-Asuly, E. Tzur, C. E. Diesendruck, M. Sigalov, I. Goldberg, N. G. Lemcoff, *Organometallics* **2008**, *27*, 811-813.
- [66] M. Barbasiewicz, M. Michalak, K. Grela, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14237-14241.
- [67] J. Otera, A. Orita, D.-L. An, Z. Zhang, H. Mineyama, *Synlett* **2007**, *12*, 1909-1912.
- [68] R. Castarlenas, M. A. Esteruelas, E. Oñate, *Organometallics* **2005**, *24*, 4343-4346.
- [69] a) M. Barbasiewicz, K. Błocki, M. Malińska, R. Pawłowski, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 355-358; b) O. Eivgi, R. S. Phatake, N. B. Nechmad, N. G. Lemcoff, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2456-2471.
- [70] C. Slugovc, B. Perner, F. Stelzer, K. Mereiter, *Organometallics* **2004**, *23*, 3622-3626.
- [71] E. Tzur, E. Ivry, C. E. Diesendruck, Y. Vidavsky, I. Goldberg, N. G. Lemcoff, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *769*, 24-28.
- [72] B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- [73] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253-256.
- [74] L. Paoli, H.-J. Ruscheweyh, C. C. Forneris, F. Hubrich, S. Kautsar, A. Bhushan, A. Lotti, Q. Clayssen, G. Salazar, A. Milanese, C. I. Carlström, C. Papadopoulou, D. Gehrig, M. Karasikov, H. Mustafa, M. Larralde, L. M. Carroll, P. Sánchez, A. A. Zayed, D. R. Cronin, S. G. Acinas, P. Bork, C. Bowler, T. O. Delmont, J. M. Gasol, A. D. Gossert, A. Kahles, M. B. Sullivan, P. Wincker, G. Zeller, S. L. Robinson, J. Piel, S. Sunagawa, *Nature* **2022**, *607*, 111-118.

- [75] a) A. R. Carroll, B. R. Copp, R. A. Davis, R. A. Keyzers, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2022**, *39*, 1122-1171; b) J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 382-431.
- [76] F. Gómez, *Syst. Biodivers.* **2012**, *10*, 267-275.
- [77] G. Gaines, F. J. R. Taylor, *J. Protozool.* **1985**, *32*, 290-296.
- [78] R. M. Van Wagoner, M. Satake, J. L. C. Wright, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1101-1137.
- [79] K. C. Nicolaou, R. J. Aversa, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 359-377.
- [80] C.-K. Lu, Y.-M. Chen, S.-H. Wang, Y.-Y. Wu, Y.-M. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1825-1827.
- [81] a) K. Tachibana, P. J. Scheuer, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, D. Van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469-2471; b) A. R. Yang, S. Lee, Y. D. Yoo, H. S. Kim, E. J. Jeong, J.-R. Rho, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1688-1692.
- [82] a) S. Schulthoff, J. Y. Hamilton, M. Heinrich, Y. Kwon, C. Wirtz, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 446-454; b) M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 963-966; c) C. Fang, Y. Pang, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4528-4531; d) S. V. Ley, A. C. Humphries, H. Eick, R. Downham, A. R. Ross, R. J. Boyce, J. B. J. Pavey, J. Pietruszka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3907-3912; e) C. J. Forsyth, S. F. Sabes, R. A. Urbanek, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8381-8382; f) M. Isobe, Y. Ichikawa, D.-L. Bai, H. Masaki, T. Goto, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4767-4776; g) S. N. Hess, X. Mo, C. Wirtz, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2464-2469.
- [83] P. K. Kamat, S. Rai, S. Swarnkar, R. Shukla, C. Nath, *Mol. Neurobiol.* **2014**, *50*, 852-865.
- [84] V. Valdiglesias, M. V. Prego-Faraldo, E. Pásaro, J. Méndez, B. Laffon, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 4328-4349.
- [85] D. S. Barnett, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4020-4023.
- [86] C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178-6179.
- [87] S. Benson, M.-P. Collin, A. Arlt, B. Gabor, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8739-8744.
- [88] E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, P. E. Muñoz, F. Jimenez, H. Bouanou, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8910-8917.
- [89] A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Comm.* **2008**, 2873-2875.
- [90] C.-K. Lu, H.-N. Chou, C.-K. Lee, T.-H. Lee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3893-3896.
- [91] A. Takemura, Y. Katagiri, K. Fujiwara, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1222-1224.
- [92] Y. Katagiri, K. Fujiwara, A. Takemura, H. Kawai, T. Suzuki, in *Symposium on the chemistry of natural products, Vol. 52*, **2010**, pp. 187-192.
- [93] a) J. D. Rainier, A. B. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9419-9423; b) M. Ohtawa, M. Matsunaga, K. Fukunaga, R. Shimizu, E. Shimizu, S. Arima, J. Ohmori, K. Kita, K. Shiomi, S. Omura, T. Nagamitsu, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 932-943; c) M. Ji, H. Choi, Y. C. Jeong, J. Jin, W. Baik, S. Lee, J. S. Kim, M. Park, S. Koo, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2620-2628; d) A. Baj, P. Walejko, A. Kutner, Ł. Kaczmarek, J. W. Morzycki, S. Witkowski, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1026-1033.
- [94] a) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925-938; b) P. Y. Toullec, V. Michelet, *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 578-585; c) R. Quach, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3098-3104; d) D. Pflästerer, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 622-638; e) S. Ganguly, S. Bhakta, T. Ghosh, *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202201407; f) H. Yokoyama, M. Matsuo, M. Miyazawa, Y. Hirai, *Synlett* **2016**, *27*, 2731-2733.
- [95] S. N. Hess, Doktorarbeit, TU Dortmund **2022**.



- [96] a) P. G. M. Wuts, T. W. Greene in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, **2006**, pp. 16-366; b) E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- [97] M. Inoue, J. Wang, G.-X. Wang, Y. Ogasawara, M. Hirama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5645-5659.
- [98] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807.
- [99] E. Herrero-Gómez, C. Nieto-Oberhuber, S. López, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455-5459.
- [100] N. Tahiri, P. Fodran, D. Jayaraman, J. Buter, M. D. Witte, T. A. Ocampo, D. B. Moody, I. Van Rhijn, A. J. Minnaard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7555-7560.
- [101] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451-2458.
- [102] a) A. Fürstner, K. Radkowski, J. Grabowski, C. Wirtz, R. Mynott, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758-8762; b) M. I. Inoue, Masafumi; Yamashita, Shuji; Hirma, Masahiro, *Heterocycles* **2007**, *72*, 327-338.
- [103] Z. Fang, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8594-8605.
- [104] X. Gu, J. Zhao, L. Chen, Y. Li, B. Yu, X. Tian, Z. Min, S. Xu, H. Gu, J. Sun, X. Lu, M. Chang, X. Wang, L. Zhao, S. Ye, H. Yang, Y. Tian, F. Gao, Y. Gai, G. Jia, J. Wu, Y. Wang, J. Zhang, X. Zhang, W. Liu, X. Gu, X. Luo, H. Dong, H. Wang, B. Schenkel, F. Venturoni, P. Filippini, B. Guelat, T. Allmendinger, B. Wietfeld, P. Hoehn, N. Kovacic, L. Hermann, T. Schlama, T. Ruch, N. Derrien, P. Piechon, F. Kleinbeck, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6844-6853.
- [105] K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.
- [106] H. W. B. Johnson, U. Majumder, J. D. Rainier, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1747-1753.
- [107] J. D. Rainier, J. M. Cox, S. P. Allwein, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 179-181.
- [108] a) K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565-1566; b) N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.
- [109] U. Lehmann, S. Awasthi, T. Minehan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2405-2408.
- [110] A. O. King, I. Shinkai, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.
- [111] a) B. Menéndez Pérez, D. Schuch, J. Hartung, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3532-3541; b) M. Heinrich, J. J. Murphy, M. K. Ilg, A. Letort, J. T. Flasz, P. Philipps, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6409-6422.
- [112] a) S. Inoki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 67-70; b) S. Inoki, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 17-35.
- [113] I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891-14899.
- [114] J. R. Coombs, F. Haeffner, L. T. Kliman, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11222-11231.
- [115] E. A. Ilardi, C. E. Stivala, A. Zakarian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1727-1730.
- [116] L. G. Meimetis, M. Nodwell, L. Yang, X. Wang, J. Wu, C. Harwig, G. R. Stenton, L. F. Mackenzie, T. MacRury, B. O. Patrick, A. Ming-Lum, C. J. Ong, G. Krystal, A. L.-F. Mui, R. J. Andersen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 5195-5207.
- [117] S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Wincott, H. G. Selnick, R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2967-2980.
- [118] a) G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8466-8470; b) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4215-4233; c) L. Brewitz, J. Llaveria, A. Yada, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4532-4537.
- [119] S. Joung, R. Kim, H.-Y. Lee, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3903-3906.
- [120] R. Brückner, in *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden* (Ed.: R. Brückner), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2004**, pp. 1-54.
- [121] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- [122] G. Kumar, R. Guda, A. Husain, R. Bodapati, S. K. Das, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 5017-5025.

- [123] S. Nolan, S. Meiries, *Synlett* **2013**, *25*, 393-398.
- [124] S. Barlow, J.-L. Brédas, Y. A. Getmanenko, R. L. Giesecking, J. M. Hales, H. Kim, S. R. Marder, J. W. Perry, C. Risko, Y. Zhang, *Mater. Horiz.* **2014**, *1*, 577-581.
- [125] N. Z. Burns, M. R. Witten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14578-14581.
- [126] C. Battilocchio, I. R. Baxendale, M. Biava, M. O. Kitching, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 798-810.
- [127] L. M. Bannwart, L. Jundt, T. Müntener, M. Neuburger, D. Häussinger, M. Mayor, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3391-3402.
- [128] S. Nicolai, P. Swallow, J. Waser, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5959-5964.
- [129] G. C. Tsui, K. Villeneuve, E. Carlson, W. Tam, *Organometallics* **2014**, *33*, 3847-3856.
- [130] J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3091-3094.
- [131] P. A. Allegretti, E. M. Ferreira, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5924-5927.
- [132] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036.
- [133] X. Wu, Y. Lu, H. Hirao, J. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6014-6020.
- [134] a) D.-H. Lee, K.-H. Kwon, C. S. Yi, *Science* **2011**, *333*, 1613-1616; b) L. J. Rono, H. G. Yayla, D. Y. Wang, M. F. Armstrong, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735-17738.
- [135] a) H. Luo, G. Hu, P. Li, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10569-10578; b) J. Tallineau, G. Bashiardes, J.-M. Coustard, F. Lecornué, *Synlett* **2009**, *2009*, 2761-2764.
- [136] V. J. Olsson, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6891-6893.
- [137] A. Fürstner, P. W. Davies, C. W. Lehmann, *Organometallics* **2005**, *24*, 4065-4071.
- [138] T. Ritter, A. Hejl, A. G. Wenzel, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2006**, *25*, 5740-5745.
- [139] R. Patchett, I. Magpantay, L. Saudan, C. Schotes, A. Mezzetti, F. Santoro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10352-10355.
- [140] K.-S. Masters, M. Wallesch, S. Bräse, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9060-9067.
- [141] T. S. Ahmed, J. M. Grandner, B. L. H. Taylor, M. B. Herbert, K. N. Houk, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2018**, *37*, 2212-2216.
- [142] J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502-12508.
- [143] T. J. Saiegh, T. Biberger, R. J. Zachmann, A. Fürstner, *Helv. Chim. Acta* **2022**, *105*, e202200133.
- [144] J. T. Jensen, Doktorarbeit, TU Dortmund **2005**.
- [145] D. Brasseur, I. Marek, J.-F. Normant, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7235-7250.
- [146] P. Steib, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3532-3535.
- [147] S.-Y. Wang, P. Song, L.-Y. Chan, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5166-5169.
- [148] L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2386-2387.