Alkylierung und Alkenylierung von α,β-Diketoestern – Beiträge zur Totalsynthese von Chrolactomycin

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Lars Jörn Selter

aus Berlin

2017, Marburg an der Lahn

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2013 bis Februar 2017 im Arbeitskreis und unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt. (Hochschulkennziffer 1180)

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Eingereicht am 07.02.2017

Tag der mündlichen Prüfung: 27.03.2017

Erklärung

Hiermit bestätige ich, Lars Jörn Selter, dass ich meine Dissertation **Alkylierung und Alkenylierung von α,β-Diketoestern – Beiträge zur Totalsynthese von Chrolactomycin** selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe. Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 07.02.2017 Lars Jörn Selter

Lebenslauf

Lars Jörn Selter

Geburt: 21.01.1989 in Berlin

Wissenschaftlicher Werdegang:

10/13 – 03/17	Promotionsstudium an der Philipps-Universität Marburg Doktorarbeit Arbeitsgruppe Prof. Dr. Koert
08/12 - 10/12	Praktikum bei der BASF SE Ludwigshafen Darstellung potentiell insektizid wirksamer Pyrazolderivate
10/11 - 07/13	Masterstudium Chemie an der Freien Universität Berlin Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Reißig Thema: „Versuche zur Darstellung von chiralen Pyridinen ausgehend von Hydroxyprolin“
10/08 - 10/11	Bachelorstudium Chemie an der Freien Universität Berlin Bachelorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Reißig Thema: Darstellung eines monovalenten und eines trivalenten Oxepans durch HUISGEN-SHARPLESS-MELDAL-Reaktionen
09/01 - 06/08	Humboldt Gymnasium Berlin, Abitur

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

L. Selter, L. Zygalski, E. Kerste, U. Koert,*Synthesis*, **2017**, 49, 17-28.

L. Selter, K. Harms, U. Koert, Eur. J. Org. Chem. DOI: 10.1002/ejoc.201601598.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert danke ich für die Unterstützung und die gute Betreuung während meiner Doktorarbeit, sowie für die hervorragenden Arbeitsbedingungen. Außerdem möchte ich ihm für die Förderung in Seminaren und Problem-Session danken, die mein Wissen vertieft und bereichert haben.

Herrn Prof. Dr. Paultheo v. Zezschwitz danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein Dank gilt außerdem den Mitarbeitern der Serviceabteilungen für die Aufnahme von unzähligen NMR- und Massenspektren. Besonders danke ich Dr. Xiluan Xie (NMR-Abteilung), Dr. Uwe Linne und Jan Bamberger (Massenspektroskopie) für wertvolle Tipps und Unterstützung bei analytischen Fragen.

Martina Pfeifer danke ich für die schnelle Bearbeitung von Bestellungen und die Unterstützung bei allen organisatorischen Aufgaben.

Marcus Müller danke ich sehr für seine Beiträge zur Synthese: Die unermüdliche Darstellung von Reagenzien, Zwischenstufen und besonders etlicher Hydrate, sowie die freundschaftliche Zusammenarbeit im Labor. Außerdem danke ich ihm neben den fachlichen Gesprächen besonders für die nicht fachlichen Diskussionen, die die Zeit im Labor verkürzt haben.

Frederic Wagner danke ich für die schöne gemeinsame Zeit im alten Großraumlabor, den gemeinsamen Umzug in den Neubau und die angenehme Arbeit im neuen Labor, sowie vieler hilfreicher Diskussionen.

Meinen Vertiefungs- und Bachelorstudenten Lucas Millbrodt, Frank Kilgenstein, Lea Brechmann, Ahmed Merabet (genannt Achim), Sarina Becker, Jessica Hille, Otto Peters, Niklas Klangwart, Julia Glaum und Tabea Faber danke ich für ihre engagierte Mitarbeit im Labor, die Diskussionen und ihre zuverlässige Arbeit.

Eric Kerste und Lukas Zygalski danke ich für die angenehme Arbeit an unserer gemeinsamen Publikation.

Dr. Julia Baumeister danke ich für die Zusammenarbeit am Chrolactomycin-Projekt sowie hilfreicher Tipps bei der Arbeit mit α,β-Diketoestern.

Den Mitarbeitern der glastechnischen Werkstatt, der Elektronikwerkstatt, der Feinwerkmechanik und der IT-Abteilung danke ich für die zügige Bearbeitung von Aufträgen.

Yvonne Grell, Philipp Hofmann, Thedor Peez, Oliver Born, Matthias Tripp, Lukas Zygalski, Peter Sušnik, Michel Fischer, Eric Kerste, Timon Kurzawa, Paul Nikodemiak und Dennis McGrath danke ich für die gründliche und zügige Durchsicht des Manuskripts, sowie hilfreicher Tipps.

Mein Dank gilt außerdem dem gesamten Arbeitskreis 36 für die angenehme Arbeitsatmosphäre, besonders meinen direkten Labornachbarn. Die fachlichen und nicht fachlichen Gespräche haben mir die Zeit verkürzt und viele Dankanstöße gegeben. Marcus Müller, Lukas Zygalski, Matthias Tripp, Frederic Wagner und Frank Kilgenstein danke ich darüber hinaus für unsere Diskussionen in den Pausen.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Spielegruppe, den Sportgruppen und allen anderen bedanken, die mir eine schöne Zeit in Marburg außerhalb vom Labor beschert haben. Meinen Freunden und meiner Familie, besonders meinen Eltern und meinem Bruder, danke ich für ihr Unterstützung und Aufmunterung während des gesamten Studiums und der Doktorarbeit.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
ACP	acyl Carrier protein
act.	activated/ aktiviert
alox	Aluminiumoxid
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (*atmospheric-pressure chemical ionization*)
ATR	abgeschwächte Totalreflexion (*attenuated total reflection*)
Binap	2,2'–Bis(diphenylphosphino)–1,1'–binaphthyl
Bn	Benzyl
BOX	Bis-oxazolin
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CDI	Carbonyldiimidazol
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
d	Tag(e)/ day(s)
DAR	DIELS-ALDER-Reaktion
d.r.	Diastereomerenverhältnis (*diastereomeric ration*)
DC	Dünnschichtchromatographie (TLC thin layer cromatography)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid

DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIBAL-H	Di-*iso*butylaluminiumhydrid
DIPEA	Di-*iso*propylethylamin (HÜHIG's Base)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss (*enantiomeric ratio*)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (*electron ionization*)
eq.	Äquivalent(e)/ equivalent(s)
ESI	Elektronsprayionisation (*electrospray ionization*)
Et	Ethyl
FAB	*Fast Atom Bombardment*
h	Stunde(n)/ hour(s)
Hep	Heptyl
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie (*high-resolution mass spectrometry*)
HV	Hochvakuum
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion
i	*iso*
IBX	2-Iodoxybenzoesäure

IC_{50}	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot-Spektroskopie
kat.	Katalysator, katalytisch
L/ L*	Ligand, chiraler Ligand
LA	LEWISSäure (LEWIS acid)
LDA	Lithium-di-*iso*proylamin
m	*meta*
M	molar
*m*CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Mes	Mesityl
MIC	Minimale Hemm-Konzentration (*minimal inhibitory concentration*)
min	Minute(n), *minute(s)*
n	normal
Nap	Naphthyl
NBS	*N*-Bromsuccinimid
NIS	*N*-Iodsuccinimid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (*nuclear magnetic resonance spectroscopy*)
NOESY	Kern-OVERHAUSER-Effekt Spektroskopie (*nuclear OVERHAUSER effect spectroscopy*)
o	*ortho*
p	*para*
p-ABSA	4-Acetamidobenzolsulfonyl azid
PCC	Pyridiniumchlorochromat

PG	Schutzgruppe (*protecting group*)
Ph	Phenyl
Py	Pyridin
r.t.	Raumtemperatur (room temperature)
RAMP	(*R*)-(+)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
RCM	Ringschlussmetathese (*ring closing metathesis*)
SAMP	(*S*)-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
TBAF	Tetrabutylammonium Fluorid
TBAI	Tetrabutylammonium Iodid
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl
TBHP	Tetrabutylhydroperoxid
TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	*N*,*N*,*N‘*,*N‘*-Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol
Ts	Tosyl (*para*-Toluolsulfonyl)
UV	Ultraviolette Strahlung
VTC	vicinale Tricarbonyl Verbindungen (vicinal tricarbonyl compounds)

Inhaltsverzeichnis

Erklärung III

Lebenslauf IV

Danksagung V

Abkürzungsverzeichnis VII

1. Chrolactomycin 1

1.1. Isolierung und Chrakterisierung 1

1.2. Naturstoffklasse und Biosynthese 3

1.3. Totalsynthesen verwandter Naturstoffe 5

1.3.1. Totalsynthese von (-)-Okilactomycin (**3**) nach SMITH *et al.*[8] 5

1.3.2. Totalsynthese von Okilactomycin (**3**) nach SCHEIDT *et al.*[15,16] 9

1.3.3. Totalsynthese von Okilactomycin D (**8**) nach HOYE *et al.*[7] 13

1.4. Biologische Aktivität und Telomeraseinhibitoren 15

2. Zielsetzung und Syntheseplanung 19

3. Ergenisse und Diskussion 21

3.1. Alkylierung von Cyclohexenon-Derivaten 21

3.1.1. Darstellung der Cyclohexenon-Derivate 21

3.1.2. Versuche zur α-Alkylierung 24

3.2. Alternativer Zugang zum hoch funktionalisierten Cyclohexen-Derivat **77** 27

3.2.1. Alternative Retrosynthese 27

3.2.2. (*R*)-Citronellal (**78**) 28

3.2.3. Darstellung des Diens **102** 29

3.2.4. DIELS-ALDER-Reaktion und Folgechemie 34

4. Zusammenfassung Chrolactomycin 38

5. Vicinale Tricarbonyl Verbindungen 41

5.1. Einleitung 41

5.1.1. Allgemeines und Darstellung 41

5.1.2. Reaktionen mit *C* –Nukleophilen 44

5.1.3. Vicinale Tricarbonylverbindungen in der Naturstoffsynthese 51
5.1.4. Zinkorganyle in der Synthese....53
5.2. Zielsetzung und Syntheseplanung 56
5.2.1. Zielsetzung 56
5.2.2. Darstellung der α,β-Diketoester 56
5.2.3. Alkylierung von VTC 57
5.2.4. Alkenylierung von VTC....58
6. VTC Ergebnisse und Diskussion 63
6.1. Darstellung der α,β-Diketoester 63
6.1.1. Darstellung der β-Ketoester 63
6.1.2. Darstellung der α-Diazo-β-ketoestern 66
6.1.3. Darstellung der α-Dihydroxy-β-ketoester (Hydrate)....68
6.1.4. Dehydratisierung zu den α,β-Diketoestern 70
6.2. Alkylierung und Arylierung von α,β-Diketoestern....75
6.3. Alkenylierung von α,β-Diketoestern 81
6.3.1. Darstellung von Vinyliodiden....81
6.3.2. Umsetzung der VTC mit Lithium-Organylen, GRIGNARD-Verbindungen und Vinylsilanen....82
6.3.3. Umsetzung der VTC mit Alkenyl-Zink-Verbindungen 83
7. Zusammenfassung und Ausblick VTC....92
8. Summary....96
8.1. Chrolactomycin....96
8.2. Vicinal Tricarbonyl Compounds 99
9. Experimenteller Teil....103
9.1. Vorbemerkung 103
9.1.1. Material und Methoden 103
9.1.2. Lösungsmittel und Reagenzien 103
9.1.3. Chromatographie 104
9.1.4. Physikalische Daten....105

9.1.5. Ozonolyse 106
9.1.6. Sprache 106
9.2. Preparation of 4,5-Dimethylcyclohex-3-en-1-one 107
9.2.1. 4-Hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one (**90**) 107
9.2.2. 4-Hydroxy-4,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (**91**) 108
9.2.3. 4,5-Dimethylcyclohex-3-en-1-one (**84**) 109
9.2.4. 2,2-Diheptyl-4.5-dimethylcyclohex-3-en-1-one (**97**) 110
9.3. Preparation of Cyclohex-3-en-1-one-derivatives 112
9.3.1. (*E*)-*tert*-butyldimethyl(penta-1,3-dien-2-yloxy)silane (**92**) 112
9.3.2. Methyl 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylcyclohexa-1,4-diene-1-carboxylate (**95**) 113
9.3.3. Methyl 6-methyl-4-oxocyclohex-1-ene-1-carboxylate (**85**) 114
9.3.4. (4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylcyclohexa-1,4-dien-1-yl)methanol (**96**) 115
9.3.5. 4-(Hydroxymethyl)-5-methylcyclohex-3-en-1-one (**338**) 116
9.3.6. ((4-((benzyloxy)methyl)-3-methylcyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (**339**) 117
9.3.7. 4-((benzyloxy)methyl)-5-methylcyclohex-3-en-1one (**86**) 118
9.3.8. 4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-methylcyclohex-3-en-1-one (**87**) 119
9.3.9. Methyl 3,3-diheptyl-6-methyl-4-oxocylohex-1-ene-1-carboxylate (**99**) 120
9.3.10. Methyl 4-(2,2-dimehtylhydrazineylidene)-1-heptyl-6-methylcyclohex-2-ene-1-carboxylate (**100**) 121
9.4. Procedures starting from (R)-citronellal (**78**) 123
9.4.1. (4*R*)-4,8-dimethylnon-7-en-2-ol (**340**) 123
9.4.2. (4*R*)-4,8-dimethylnon-7-en-2-yl benzoate (**109**) 124
9.4.3. (4*R*)-7-hydroxy-4-methylheptan-2-yl benzoate (**341**) 125
9.4.4. (4*R*)-7-(mesitylsulfonyl)oxy)-4-methylheptan-2yl benzoate (**110**) 126
9.4.5. (4*R*)-6-Hydroxy-4-methylheptyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (**342**) 127
9.4.6. (*R*)-4-Methyl-6-oxoheptyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (**111**) 128
9.4.7. (*R*)-4,6-dimethylheptyl-6-en-1-yl-2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (**114**) 129

9.4.8. (*R*)-5,7-dimethyloct-7-enenitrile (**115**)....130
9.4.9. (*R*)-5,7-dimethyloct-7-enal (**116**)....131
9.4.10. (*R*,*E*)-1-6,8-dimethylnon-1,8-diene (**117**)....132
9.4.11. Methyl 2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)acetate (**122**)....133
9.4.12. 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (**118**)....134
9.4.13. Dimethyl (3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopropyl)phosphonate (**119**)....135
9.4.14. (*R*,*E*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-8-10-dimethylundeca-3,10-dien-2-one (**120**) 136
9.4.15. *tert*-Butyl(((*R*,2*Z*,3*E*)-2-ethylidene-8,10-dimethylundeca-3,10-dien-1-yl)oxy-diphenylsilane (**102**)....138
9.4.16. (*S*)-3-acryloyl-4-benzyloxazolidin-2-one (**55**)....139
9.4.17. (*S*)-4-benzyl-3-((1*R*,2*S*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-((*R*)-4,6-dimethylhept-6-en-1-yl)-5-methylcyclohex-3-ene-1-carbonyl)-oxazolidin-2-one (**101**)....140
9.4.18. ((1*R*,2*S*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-((*R*)-4,6-dimethylhept-6-en-1-yl)-5-methylcyclohex-3-en-1-yl)methanol (**343**)....142
9.4.19. (1*R*,2*S*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-((*R*)-4,6-dimethylhept-6-en-1-yl)-5-methylcyclohex-3-ene-1-carbaldehyde (**124**)....144
9.4.20. 1-(((1*R*,2*S*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-((*R*)-4,6-dimethylhept-6-en-1-yl)-5-methylcyclohex-3-en-1-yl)methylene)-2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazine (**126**)....145
9.5. Preparation of β-ketoesters....147
9.5.1. General procedure 1 (**GP1**)....147
9.5.2. Methyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (**230a**)....147
9.5.3. Methyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate (**230b**)....149
9.5.4. Methyl 3-(3,5-dinitrophenyl)-3-oxopropanoate (**230c**)....150
9.5.5. Methyl 3-oxo-4-phenylbutanoate (**230d**)....151
9.5.6. Methyl 3-oxo-4-phenylhexanoate (**230e**)....153
9.5.7. Methyl 3-oxo-6-phenylhexanoate (**230f**)....154
9.5.8. Methyl 4-methyl-3-oxopentanoate (**230g**)....155
9.5.9. Isopropyl 3-oxo-6-phenylhexanoate (**269**)....155

9.5.10. General procedure 2 (**GP2**): Transesterification 156
9.5.11. Cyclohexyl 3-oxo-3-phenylpropanoate(**264a**) 157
9.5.12. Cyclohexyl 3-oxo-4-phenylbutanoate (**264d**) 158
9.5.13. Cyclohexyl 3-oxo-4-phenylhexanoate (**264e**) 159
9.5.14. Cyclohexyl 3-oxo-6-phenylhexanoate (**264f**) 160
9.5.15. Cyclohexyl 4-methyl-3-oxopentanoate (**264g**) 161
9.5.16. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl) cyclohexyl 3-oxo-6-phenylhexanoate (**271**) 162
9.6. Preparation of α-diazo-β-ketoesters 164
9.6.1. General procedure 3 (**GP3**): Diazotransfer with tosylazide 164
9.6.2. General procedure 4 (**GP4**): Diazotransfer with *p*-ABSA 164
9.6.3. Methyl 2-diazo-3-oxo-3-phenylpropanoate (**272a**) 164
9.6.4. Methyl 2-diazo-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate (**272b**) 165
9.6.5. Methyl 2-diazo-3-(3,5-dinitrophenyl)-3-oxopropanoate (**272c**) 166
9.6.6. Methyl 2-diazo-3-oxo-4-phenylbutanoate (**272d**) 167
9.6.7. Methyl 2-diazo-3-oxo-4-phenylhexanoate (**272e**) 168
9.6.8. Methyl 2-diazo-3-oxo-6-phenylhexanoate (**272f**) 169
9.6.9. Methyl 2-diazo-4-methyl-3-oxopentanoate (**272g**) 170
9.6.10. Cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-3-phenylpropanoate (**273a**) 171
9.6.11. Cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-4-phenylbutanoate (**273d**) 172
9.6.12. Cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-4-phenylhexanoate (**273e**) 173
9.6.13. Cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-6-phenylhexanoate (**273f**) 174
9.6.14. Cyclohexyl 2-diazo-4-methyl-3-oxopentanoate (**273g**) 175
9.6.15. Isopropyl 2-diazo-3-oxo-6-phenylhexanoate (**274**) 176
9.6.16. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl) cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-6-phenylhexanoate (**275**) 177
9.7. Preparation of α-dihydroxy-β-ketoesters 179
9.7.1. General procedure 5 (**GP5**): 179
9.7.2. Methyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-3-phenylpropanoate (**278a**) 179

9.7.3. Methyl 2,2-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-propanoate (**278b**).....180
9.7.4. Methyl 2,2-dihydroxy-3-(3,5-dinitrophenyl)-3-oxo-propanoate (**278c**).....181
9.7.5. Methyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-4-phenylbutanoate (**278d**).....182
9.7.6. Methyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (**278e**).....183
9.7.7. Methyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (**278f**).....184
9.7.8. Methyl 2,2-dihydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (**278g**).....185
9.7.9. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-3-phenylpropanoate (**279a**).....186
9.7.10. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-4-phenylbutanoate (**279d**).....187
9.7.11. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (**279e**).....188
9.7.12. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (**279f**).....189
9.7.13. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (**279g**).....190
9.7.14. Isopropyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (**280**).....191
9.7.15. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl) cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (**281**).....192
9.8. Preparation of α,β-diketoesters.....193
9.8.1. General procedure 6 (**GP6**):.....193
9.8.2. Methyl 2,3-dioxo-3-phenylpropanoate (**282a**).....193
9.8.3. Methyl 2,3-dioxo-3-(4-methoxyphenyl) propanoate (**282b**).....193
9.8.4. Methyl 2,3-dioxo-3-(3,5-dinitroyphenyl) propanoate (**282c**).....194
9.8.5. Methyl 2,3-dioxo-4-phenylbutanoate (**282d**).....194
9.8.6. Methyl 2,3-dioxo-4-phenylhexanoate (**282e**).....195
9.8.7. Methyl 2,3-dioxo-6-phenylhexanoate (**282f**).....195
9.8.8. Methyl 2,2-dihydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (**282g**).....196
9.8.9. Cyclohexyl 2,3-dioxo-3-phenylpropanoate (**283a**).....196
9.8.10. Cyclohexyl 2,3-dioxo-4-phenylbutanoate (**283d**).....197
9.8.12. Cyclohexyl 2,3-dioxo-6-phenylhexanoate (**283f**).....198
9.8.13. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (**283g**).....198
9.8.14. Isopropyl 2,3-dioxo-6-phenylhexanoate (**284**).....199

9.8.15. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl) cyclohexyl 2,3-dioxo-6-phenylhexanoate (**285**) 199

9.9. Alkylation and arylation of α,β-diketoester....201

9.9.1. General procedure 7 (**GP7**): Reaction of α,β-diketoesters with ZnR_2 201

9.9.2. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (**293a**) 201

9.9.3. Methyl 2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate (**293b**) 202

9.9.4. Methyl 2-hydroxy-3-(3,5-dinitrophenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate (**293c**) 203

9.9.5. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-phenylbutanoate (**293d**) 204

9.9.6. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-phenylhexanoate (**293e**) 205

9.9.7. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (**293f**) 206

9.9.8. Methyl 2-hydroxy-2,4-dimethyl-3-oxopentanoate (**293g**) 207

9.9.9. Methyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (**294a**) 208

9.9.10. Methyl 2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-ethyl-3-oxopropanoate (**294b**) 209

9.9.11. Methyl 2-hydroxy-3-(3,5-dinitrophenyl)-2-ethyl-3-oxopropanoate (**294c**) 210

9.9.12. Methyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-4-phenylbutanoate (**294d**) 211

9.9.13. Methyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-4-phenylhexanoate (**294e**) 212

9.9.14. Methyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (**294f**) 213

9.9.15. Methyl 2-ethyl-2-hydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (**294g**) 214

9.9.16. Methyl 2-hydroxy-3-oxo-2,3-diphenylpropanoate (**295a**) 215

9.9.17. Methyl 2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-2-phenylpropanoate (**295b**) 216

9.9.18. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-2,4-diphenylbutanoate (**295d**) 217

9.9.19. Methyl 2-hydroxy-3-oxo-2,4-diphenylhexanoate (**295e**)....218

9.9.20. Methyl 2-hydroxy-3-oxo-2,6-diphenylhexanoate (**295f**) 219

9.9.21. Methyl 2-hydroxy-4-methyl-3-oxo-2-phenylpentanoate (**295g**) 220

9.9.22. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (**296a**) 221

9.9.23. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-phenylbutanoate (**296d**) 222

9.9.24. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-phenylhexanoate (**296e**)....223

9.9.25. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (**296f**)....224

9.9.26. Cyclohexyl 2-hydroxy-2,4-dimethyl-3-oxopentanoate (**296g**) 225

9.9.27. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (**297a**) 226
9.9.28. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-4-phenylbutanoate (**297d**) 227
9.9.29. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-4-phenylhexanoate (**297e**).....228
9.9.30. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (**297f**).....229
9.9.31. Cyclohexyl 2-ethyl-2-hydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (**297g**) 230
9.9.32. Cyclohexyl 2-hydroxy-3-oxo-2,3-diphenylpropanoate (**298a**) 231
9.9.33. Cyclohexyl 2-hydroxy-3-oxo-2,4-diphenylhexanoate (**298e**).....232
9.9.34. Cyclohexyl 2-hydroxy-3-oxo-2,6-diphenylhexanoate (**298f**).....233
9.9.35. Cyclohexyl 2-hydroxy-4-methyl-3-oxo-2-phenylpentanoate (**298g**) 234
9.9.36. Isopropyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (**299**).....235
9.9.37. Isopropyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (**300**) 236
9.10. Alkenylation of α,β-diketoester.....237
9.10.1. General procedure 8 (**GP8**): vinyl transfer with $Zn(CH_3)_2$ 237
9.10.2. General procedure 9 (**GP9**): vinyl transfer with $Zn[CH_2C(CH_3)_3]_2$ 237
9.10.3. Methyl 2-((4-*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-3-phenylpropanoate (**322a**).....238
9.10.4. Methyl 2-((4-(tert-butyl)cylohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate (**322b**) 239
9.10.5. Methyl 2-((4-(*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (**322e**) 240
9.10.6. Methyl 2-((4-*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (**322f**) 242
9.10.7. Methyl 2-((4-(*tert*-butyl)cylcohexylidene)methyl)-2-hydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (**322g**).....245
9.10.8. Methyl (*E*)-2-benzoyl-2-hydroxyoct-3-enoate (**323a**) 246
9.10.9. Methyl (*E*)-2-hydroxy-2-(4-methoxybenzoyl)oct-3-enoate (**323b**) 247
9.10.10. Methyl (*E*)-2-hydroxy-2-(2-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (**323e**) 248
9.10.11. Methyl (*E*)-2-hydroxy-2-(4-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (**323f**).....249
9.10.12. Methyl (*E*)-2-hydroxy-2-isobutyryloct-3-enoate (**323g**) 251
9.10.13. Methyl (*Z*)-2-benzoyl-2-hydroxyoct-3-enoate (**324a**) 252

9.10.14. Methyl (*Z*)-2-hydroxy-2-(4-methoxybenzoyl)oct-3-enoate (**324b**) 253

9.10.15. Methyl (*Z*)-2-hydroxy-2-(2-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (**324e**) 254

9.10.16. Methyl (*Z*)-2-hydroxy-2-(4-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (**324f**) 256

9.10.17. Cyclohexyl 2-((4-*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-3-phenylpropanoate (**325a**) 257

9.10.18. Cyclohexyl 2-((4-(*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (**325e**) 259

9.10.19. Cyclohexyl 2-((4-*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (**325f**) 260

9.10.20. Cyclohexyl (*E*)-2-benzoyl-2-hydroxyoct-3-enoate (**326a**).....262

9.10.21. Cyclohexyl (*E*)-2-hydroxy-2-(-4-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (**326f**) 263

9.10.22. Cyclohexyl (*Z*)-2-benzoyl-2-hydroxyoct-3-enoate (**327a**).....264

9.10.23. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl)cyclohexyl 2-((4-(*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (**335**) 266

9.10.24. 2-((4-(*tert*-butyl)cylohexylidene)methyl)-1-(cyclohexyloxy)-1,3-dioxo-6-phenylhexan-2-yl 3,5-dinitrobenzoate (**322**) 269

9.11. Preparation of reagents 271

9.11.1. TEBBE'S reagent (μ-Chlorobis(cyclopentadienyl)-(dimethylaluminium)-μ-methylentitan) (**113**) 271

9.11.2. *tert*-Butylhypochlorite (**277**) 271

9.11.3. Tosyl azide (**345**) 272

9.11.4. 1-(*tert*-butyl)-4-(iodomethylene)cyclohexane (**307**).....273

9.11.5. (*E*)-1-iodohex-1-ene (**309**).....274

9.11.6. (*Z*)-1-iodohex-1-ene (**311**).....275

9.11.7. Dineopentylzinc (**330**) 276

9.11.8. Diphenylzinc (**346**) 277

10. Literaturverzeichnis 278

11. Kristallographischer Anhang.....286

11.1. Cyclohexyl 2-hydroxy-3-oxo-2,3-diphenylpropanoate (**298a**) 286

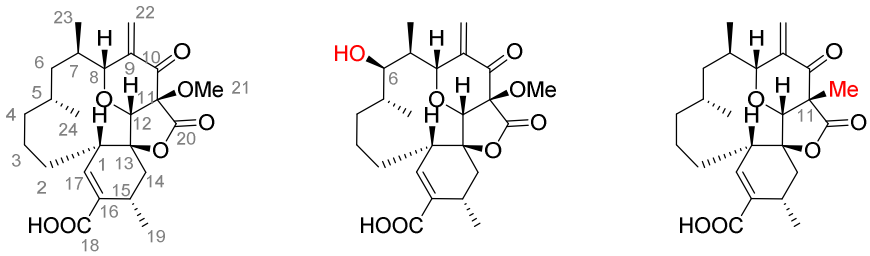
11.2. Methyl 3-(3,5-dinitrophenyl)-2,3-dioxopropanoate (**282c**).....288

11.3. Methyl 2-((4-(*tert*-butyl)cylohexylidene)methyl-2-hydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (**322e**).....290

1. Chrolactomycin

1.1. Isolierung und Chrakterisierung

Im Jahr 2001 wurde während eines *Screenings* nach antitumor Antibiotika erstmals der Naturstoff Chrolactomycin (**1** 325 mg) aus 13.8 L Boullion des Bakterienstamms *Streptomyces sp.* 569N-3 isoliert (Schema 1).[1] Dieser Naturstoff zeigt antimikrobielle Wirkung gegen Gram-positive Bakterienstämme, allerdings konnte gegen Gram-negative Bakterien und Hefen wie *Candida Albicans* keine antimikrobielle Wirkung nachgewiesen werden. Desweiteren zeigte Chrolactomycin (**1**) eine vergleichbare antiproliferative Aktivität wie das Zytostatikum *Etopsid* gegen menschliche Krebszelllinien wie zum Beispiel T24 (IC_{50}-Wert: 0.45 µM).[1] 6-Hydroxy-Chrolactomycin (**2**), ein strukturell eng verwandt Naturstoff, wurde zusammen mit Chrolactomycin im Jahre 2012 aus dem *Actinospica*-Stamm Gamma22 isoliert und zeigt ähnliche Bioaktivitäten.[2] Die Struktur der beiden Naturstoffe unterscheidet sich in der zusätzlichen Hydroxylgruppe an Position 6 (Schema 1). Ein weiterer eng verwandter Naturstoff, das (-)-Okilactomycin (**3**) wurde bereits im Jahre 1987 isoliert und trägt eine Methylgruppe an C11, während die anderen beiden an dieser Stelle eine Methoxygruppe besitzen (Schema 1). Die Struktur des (-)-Okilactomycins (**3**) konnte durch NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und durch Röntgenstrukturaufklärung nachgewiesen werden.[3] Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Naturstoffen sind für (-)-Okilactomycin (**3**) zwei Totalsynthesen bekannt, die in Kapitel 1.3 genauer beschrieben sind.



Chrolactomycin A (**1**) 6-Hydroxy-Chrolactomycin (**2**) (-)-Okilactomycin (**3**)

Schema 1: Strukturen von Chrolactomycin (**1**) und den eng verwandten Naturstoffen 6-Hydroxy-Chrolactomycin (**2**) und (-)-Okilactomycin (**3**).

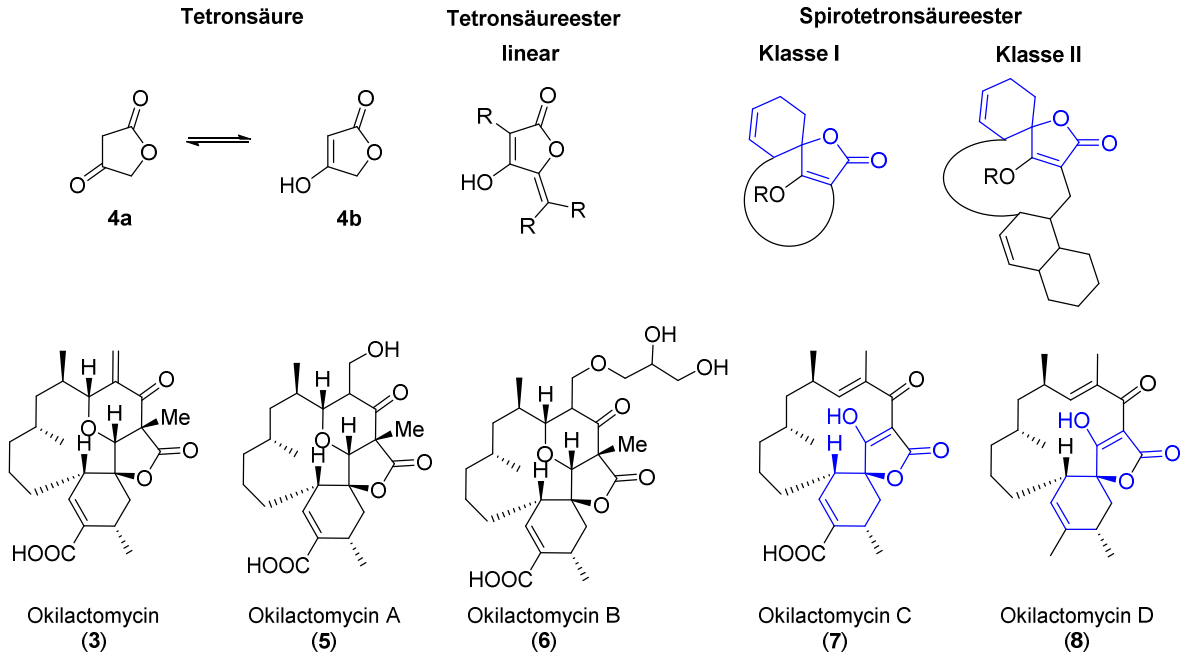
Chrolactomycin (**1**) und seine Derivate besitzen eine ungewöhnliche Struktur mit einer hohen Dichte an funktionellen Gruppen und Chrolactomycin (**1**) ist daher ein interessantes Syntheseziel. Es besitzt insgesamt acht Stereozentren und vier verknüpfte Ringe, darunter ein 13-gliedriger Makrozyklus. Neben dem Spirozentrum an Position 13, das Teil eines

hochfunktionalisierten Cyclohexenrings ist, besitzt es ein Tetrahydro-γ-pyron, mit anelliertem γ-Butyrolacton.

Die Struktur von Chrolactomycin (**1**) wurde mittels Schmelzpunkt, Drehwert, Dünnschichtchromatographie, HPLC[2], Löslichkeit, Massenspektrometrie sowie IR-, UV- und NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Außerdem konnte mit Hilfe von NOESY-Untersuchungen nachgewiesen werden, dass die Konfiguration der Stereozentren mit der des (-)-Okilactomycins (**3**) übereinstimmt.[1]

1.2. Naturstoffklasse und Biosynthese

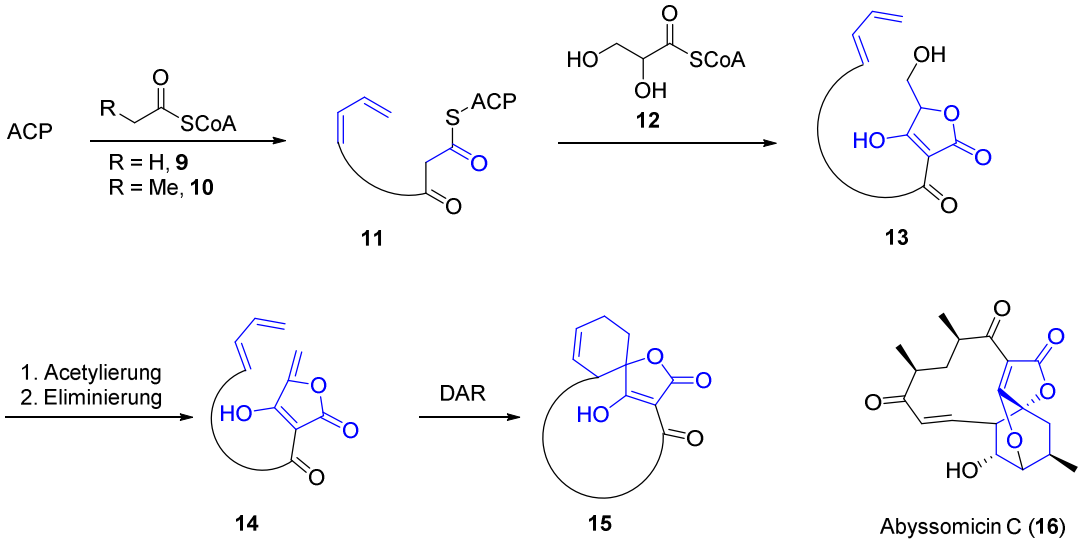
Chrolactomycin (**1**) sowie deren Derivate 6-Hydroxy-Chrolactomycin (**2**) und (-)-Okilactomycin (**3**) gehören im weiteren Sinne zur Naturstoffklasse der Spirotetronsäureester Klasse I, obwohl eine Tetronsäureester-Einheit fehlt (Schema 2).[4] Diese Naturstoffklasse zeichnet sich durch ein Spirozentrum zwischen der Tetronsäureeinheit und einem Cyclohexanring sowie durch einen Makrozyklus variabler Größe aus. Im Falle der Klasse II befindet sich innerhalb es Makrozykluses zusätzlich eine Dehydrodecalineinheit.[5] Im engeren Sinne besitzen nur Okilactomycin C (**7**) und D (**8**) eine Spirotetronsäureester-Einheit (in blau hervorgehoben).[4] Bei der namensgebenden Tetronsäure (**4**) handelt es sich chemisch gesehen nicht um eine Säure, sondern um ein y-Lacton, welches in mehreren tautomeren Formen vorliegen kann.



Schema 2: Tetronsäure **4a** und **4b** mit daraus abgeleiteten Naturstoffklassen und Strukturen der Okilactomycinderivate.[6,7]

Anhand von Abyssomicine (**16**) und Okilactomycin (**3**) wurde die Biosynthese der Spirotetronsäureester Klasse I untersucht (Schema 3). Mittels Polyketidkettenverlängerung werden zunächst durch das Einbringen von Propansäure- (**9**) bzw. Essigsäureeinheiten (**10**) an Acycl-Carrier-Protein (ACP) die Kohlenstoffketten aufgebaut.[5] Durch Addition einer Glycerinsäureeinheit **12** (über das CoA-Intermediat) gefolgt von einer CLAISEN-Addition wird der Tetronsäureester **13** erhalten. Durch Acetylierung mit anschließender Eliminierung wird die terminale Doppelbindung gebildet **14**, die im Folgenden in einer intramolekularen

DIELS-ALDER-Reaktion zur Spiroverbindung **15** reagiert und damit den Aufbau der Tetronsäureester-Einheit vervollständigt.

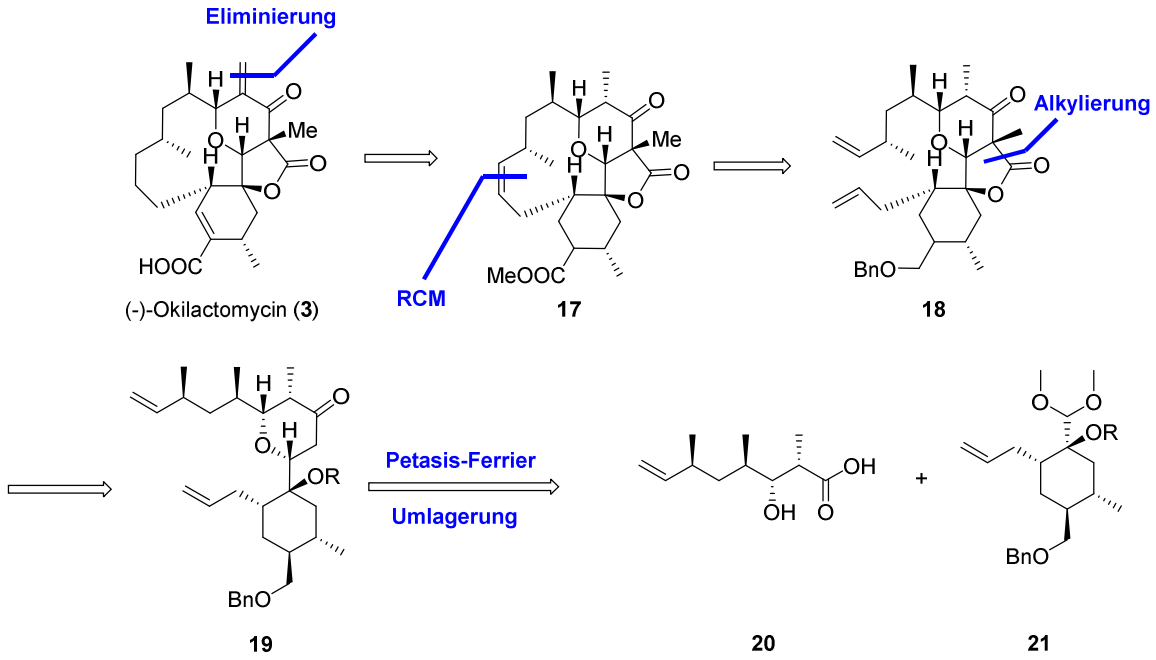


Schema 3: Struktur von Abyssomicin C (**16**) und Biosynthese von Spirotetronsäureestern Klasse I.[5]

1.3. Totalsynthesen verwandter Naturstoffe

1.3.1. Totalsynthese von (-)-Okilactomycin (3) nach SMITH *et al.*[8]

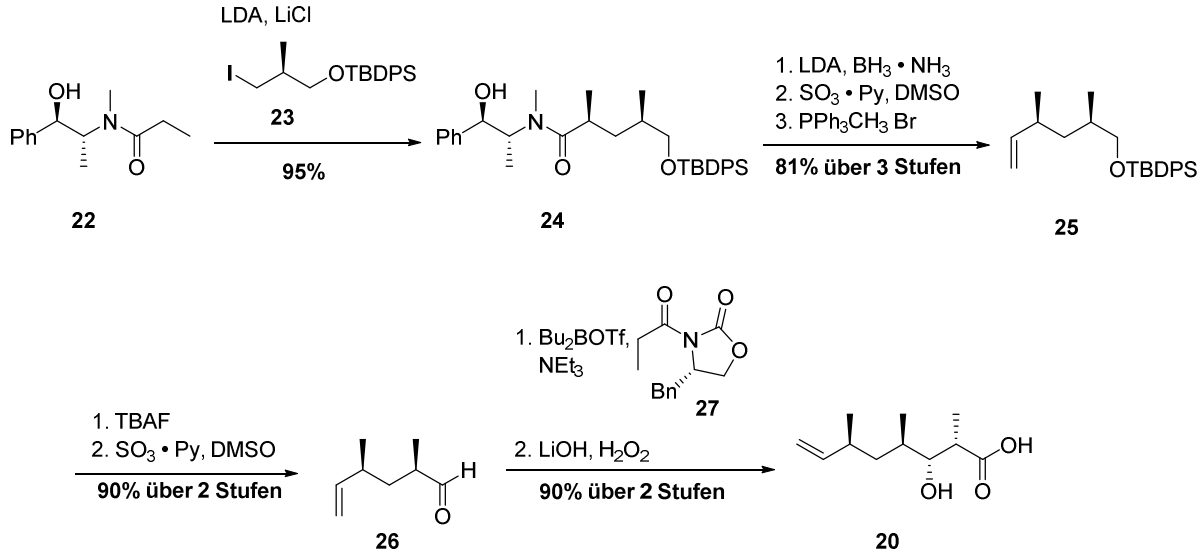
Die erste Totalsynthese von (-)-Okilactomycin (**3**), dem Enantiomer des Naturstoffs (+)-Okilactomycin wurde von SMITH *et al.* im Jahr 2007 vorgestellt.[8] Retrosynthetisch sollte die Exomethylengruppe durch Eliminierung auf später Stufe eingeführt werden, während der Makrozyklus **17** durch RCM aufgebaut werden sollte (Schema 4). Das Lacton **18** sowie die Methylgruppe an C11 sollten durch Alkylierung erhalten werden. Durch PETASIS-FERRIER-Umlagerung erfolgte die Darstellung des Tetrahydropyranons **19** ausgehend von der β-Hydroxycarbonsäure **20** und dem Dimethylacetal **21**.



Schema 4: Retrosynthese von Okilactomycin (**3**) nach SMITH *et al.*[8]

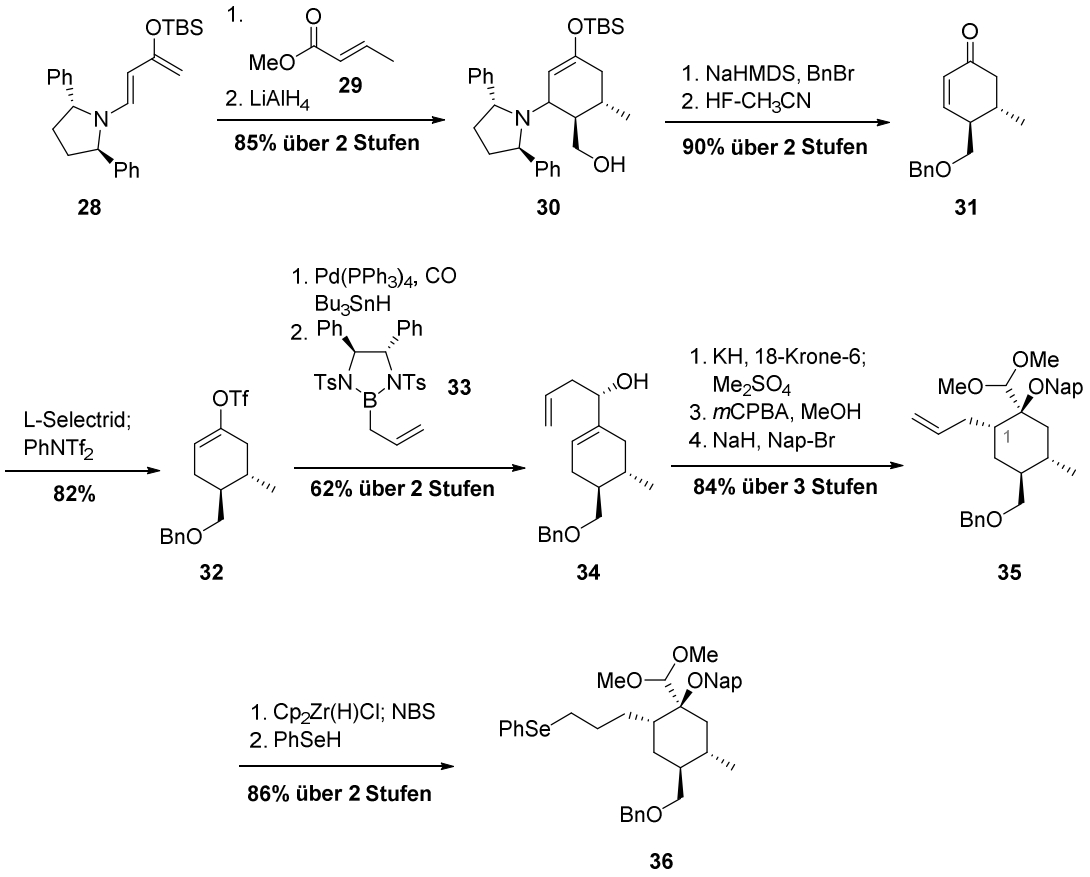
Zur Darstellung von **28** wurde zunächst das literaturbekannte Iodid **23** mit dem MYERS-Auxiliar **22** (abgeleitet von Pseudoephedrine) in einer diastereoselektiven α-Alkylierung (95% Ausbeute) eingesetzt (Schema 5). Das Auxiliar wurde reduktiv gespalten, unter PARIKH-DOERING-Bedingungen wurde der Alkohol zum Aldehyd oxidiert und dieser ohne Aufarbeitung in einer WITTIG-Reaktion eingesetzt. Das Olefin **25** wurde über drei Stufen mit einer Ausbeute von 81% erhalten. Abspalten der TBDPS-Schutzgruppe mit TBAF und PARIKH-DOERING-Oxidation machte den Aldehyd **26** in 90% Ausbeute über zwei Stufen zugänglich. In einer diastereoselektiven EVANS-Aldolreaktion (mit Auxiliar **27**) mit anschließender oxidativer Spaltung wurde die β-Hydroxycarbonsäure **20** mit einer Ausbeute von 90% über zwei Stufen dargestellt.

Insgesamt erfolgte die enantiomerenreine Herstellung des ersten Bausteins **20** in einer achtstufigen Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 63%, wobei durch die Nutzung von zwei Auxiliaren drei Stereozentren kontrolliert wurden.[8]



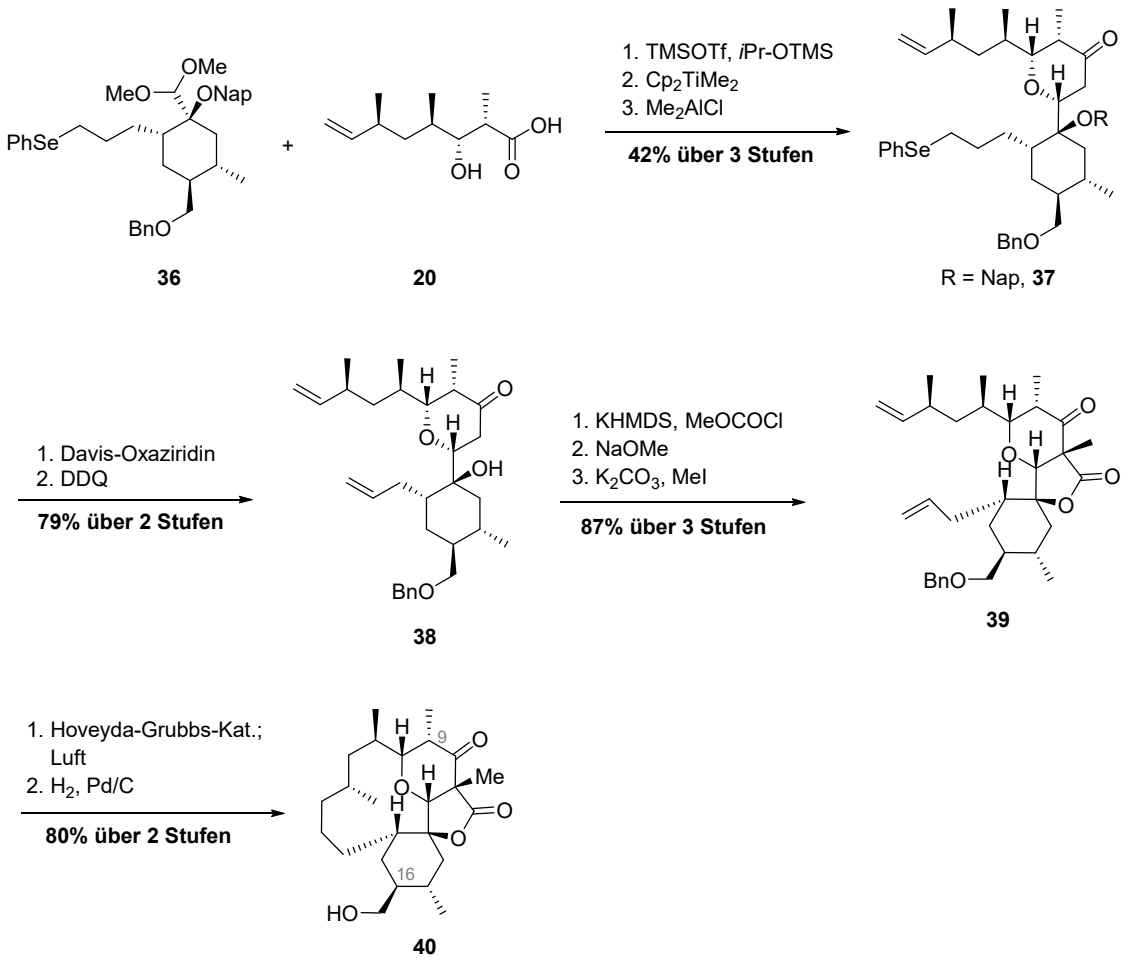
Schema 5: Darstellung von β-Hydroxycarbonsäure **20** in 62% Ausbeute über acht Stufen.[8]

Zur Darstellung des hochfunktionalisierten Cyclohexanrings wurde zunächst eine diastereoselektive DIELS-ALDER-Reaktion mit dem RAWAL-Dien **28** und Crotonsäuremethylester (**29**) durchgeführt (Schema 6). Nach Reduktion des Esters mit $LiAlH_4$ wurde der primäre Alkohol **30** mit einer Ausbeute von 85% über zwei Stufen erhalten. Benzyl-Schützung und HF-vermittelte Hydrolyse des Auxiliars machte Enon **31** in 90% Ausbeute über zwei Stufen zugänglich. 1,4-Reduktion mit L-Selektrid® und Abfangen mit Phenyltriflimid führte in 82% Ausbeute zum Triflat **32**. Dieses wurde in einer STILLE-artigen carbonylierenden Kreuzkupplung eingesetzt und der erhaltene Aldehyd direkt in einer diastereoselektiven Allylierung mit dem von COREY *et al.* entwickelten Boran **33**[9] zum sekundären Alkohol **34** mit einer Ausbeute von 62% über zwei Stufen umgesetzt. Der Alkohol **34** wurde als Haupt-Diastereoisomer (d.r. 15:1) erhalten und anschließend in einer Oxy-COPE-Umlagerung, zur Einführung des Allylrests an Position 1, eingesetzt. Diese Reaktion verlief mit exzellenter Stereokontrolle (vermutlich über einen Sessel-artigen Übergangszustand) und das gebildete Enolat wurde mit Me_2SO_4 abgefangen. Mit *m*CPBA in Methanol wurde in einer RUBOTTOM-artigen Oxidation ein tertiärer Alkohol erhalten und dieser anschließend in den Naphtylether **35** überführt (orthogonale Schutzgruppe). Über diese drei Stufen wurde eine Ausbeute von 84% erreicht. Eine Hydrozirkonierung mit SCHWARTZ-Reagenz[10] und Abfangen mit NBS sowie eine Selenierung machten daraufhin das komplexe Cyclohexanderivat **36** in 86% Ausbeute über zwei Stufen zugänglich. Über diese 12 Stufen wurde eine Gesamtausbeute von 28% erreicht.[8]



Schema 6: Darstellung des hochfunktionalisierten Cyclohexanrings **37** über 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 28%.

Im Gegensatz zum Olefin **35** oder dem daraus zugänglichen terminalen Bromid erwies sich das Selenid **36** zusammen mit der Carbonsäure **20** als geeigneter Reaktionspartner für die PETASIS-FERRIER-Umlagerung, die zusammen mit der Folgechemie zum Aufbau von **40** in Schema 7 gezeigt ist. Bei der PETASIS-FERRIER-Reaktionssequenz wird zunächst TMSOTf-vermittelt das Acetal **36** mit der β-Hydroxycarbonsäure **20** kondensiert, das entstandene Lacton mit PETASIS-Reagenz methyleniert und anschließend erfolgt mit Me_2AlCl eine LEWIS-Säure-vermittelte Umlagerung zum Tetrahydropyranon **37**. Über diese drei Stufen konnte eine Ausbeute von 42% erhalten werden. Das Selenid wurde mittels DAVIS-Oxaziridin oxidativ eliminiert, anschließend wurde mit Hilfe von DDQ der Naphtholether zum tertiäre Alkohol **38** in 79% Ausbeute über zwei Stufen gespalten. **38** wurde daraufhin ins Carbonat überführt, unter basischen Bedingungen (NaOMe) wurde das Lacton geschlossen und anschließend wurde in α-Position mit Methyliodid methyliert. Über diese drei Stufen wurde **39** mit einer Ausbeute von 87% hergestellt. Der Makrozyklus wurde anschließend mittels HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator[11] geschlossen und nach Hydrogenolyse der gebildeten Doppelbindung wurde **40** in 80% Ausbeute über zwei Stufen erhalten.

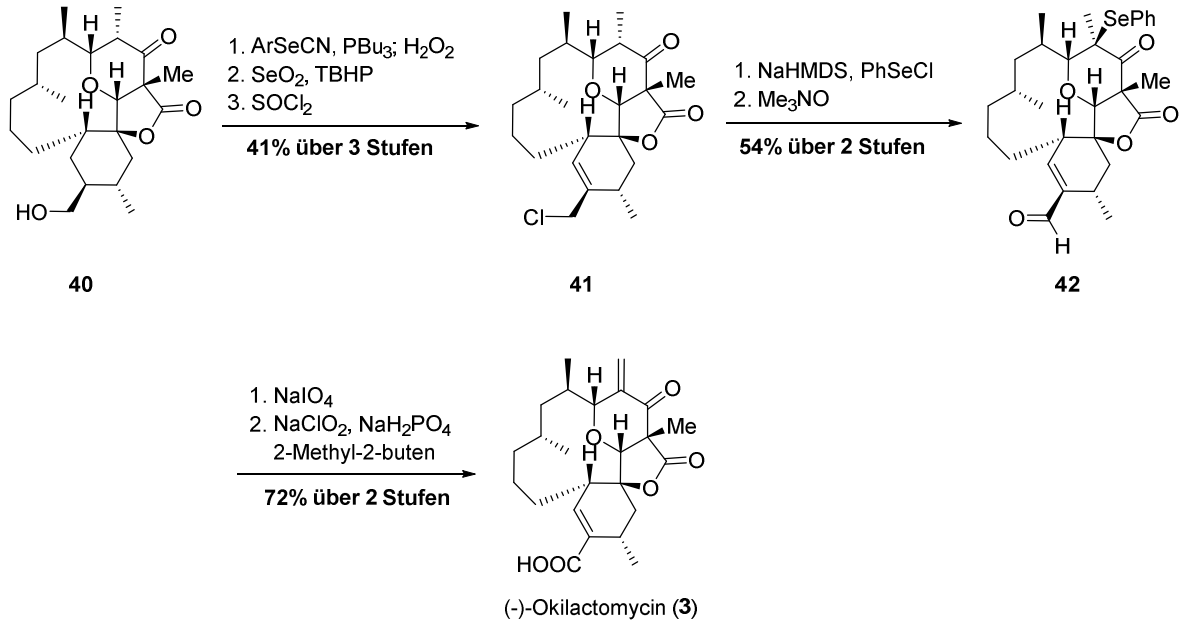


Schema 7: Darstellung von **40** durch PETASIS-FERRIER-Umlagerung und RCM.

Die Synthese konnte nicht wie geplant abgeschlossen werden, da doppelte Selenierung an C9 und C16 nicht möglich war. Die Darstellung der terminale Doppelbindung an C9 durch oxidative Eliminierung des Selenids war möglich, der Angriff an Position 16 scheiterte jedoch sowohl im Falle des primären Alkohols als auch nach Oxidation zur Carbonsäure.

Die alternative Route, die schließlich (-)-Okilactomycin (**3**) zugänglich machte, ist in Schema 8 gezeigt. Der primäre Alkohol **40** ließ sich einstufig unter GRIECO-NISHIZAWA-Bedingungen[12] zur exozyklischen Doppelbindung eliminieren. Anschließend wurde mit SeO_2 allylisch oxidiert und der gebildete sekundäre Alkohol in einer Thionylchlorid-induzierten Umlagerung in das Allylchlorid **41** überführt, welches über diese drei Stufen in einer Ausbeute von 41% erhalten wurde. Nach Selenierung wurde in einer GANEM-Oxidation[13] mit Trimethyl-*N*-oxid das Allylchlorid in den Aldehyd **42**, mit einer Ausbeute von 54% über zwei Stufen, überführt. Mit Hilfe von Natriumperiodat wurde die exozyklische Methylengruppe durch Eliminierung gebildet und anschließend durch PINNICK-Oxidation[14] (-)-Okilactomycin (**3**) in 72% Ausbeute über zwei Stufen erhalten.

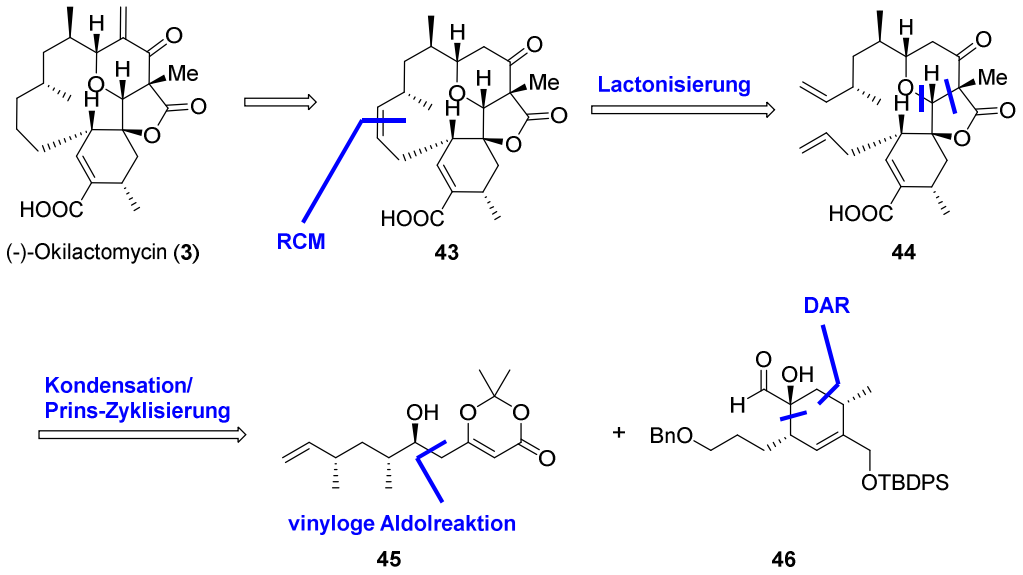
Insgesamt konnte der Naturstoff mit einer Gesamtausbeute von unter 1% über 29 Stufen dargestellt werden.



Schema 8: Abschluss der Synthese von (-)-Okilactomycin (**3**).

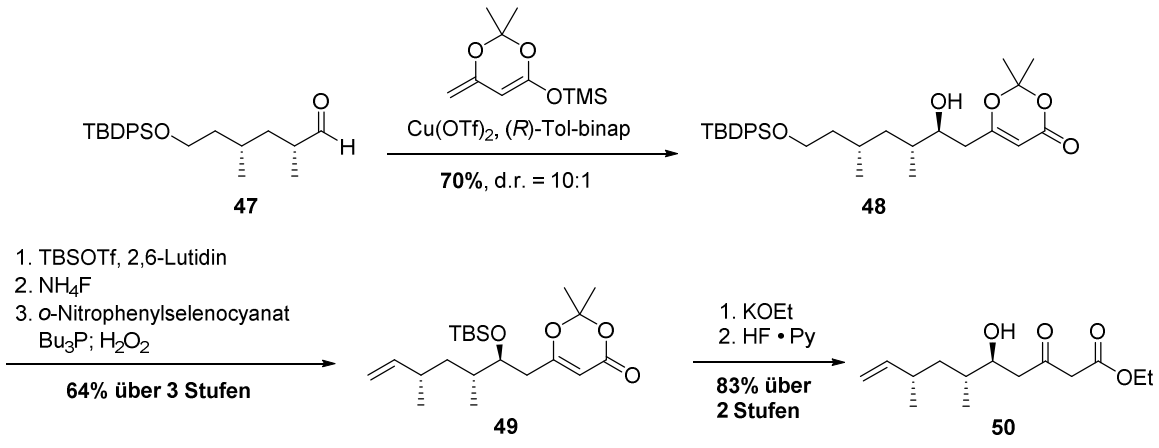
1.3.2. Totalsynthese von Okilactomycin (3) nach SCHEIDT *et al.*[15,16]

Im Jahr 2011 beschrieben SCHEIDT *et al.* die zweite Totalsynthese von (-)-Okilactomycin (**3**).[15,16] Retrosynthetisch wurde der Naturstoff zunächst auf den Tetrazyklus **43** zurückgeführt, wodurch die Exomethylengruppe am Ende der Synthese aufgebaut werden soll (Schema 9). Der Makrozyklus **43** soll durch Lactonisierung gefolgt von Ringschlussmetathese ausgehend von **44** dargestellt werden. Der Trizyklus **44** sollte durch Kondensation und PRINS-artige Zyklisierung[17] auf zwei Bausteine Dioxinon **45** und Hydroxy-Carbaldehyd **46** zurückgeführt werden. Das Dioxinon soll durch eine vinyloge Aldolreaktion und das hochfunktionalisierte Cyclohexenderivat **46** durch DIELS-ALDER-Reaktion aufgebaut werden.



Schema 9: Retrosynthese von (-)-Okilactomycin (**3**) nach SCHEIDT *et al.*[15,16].

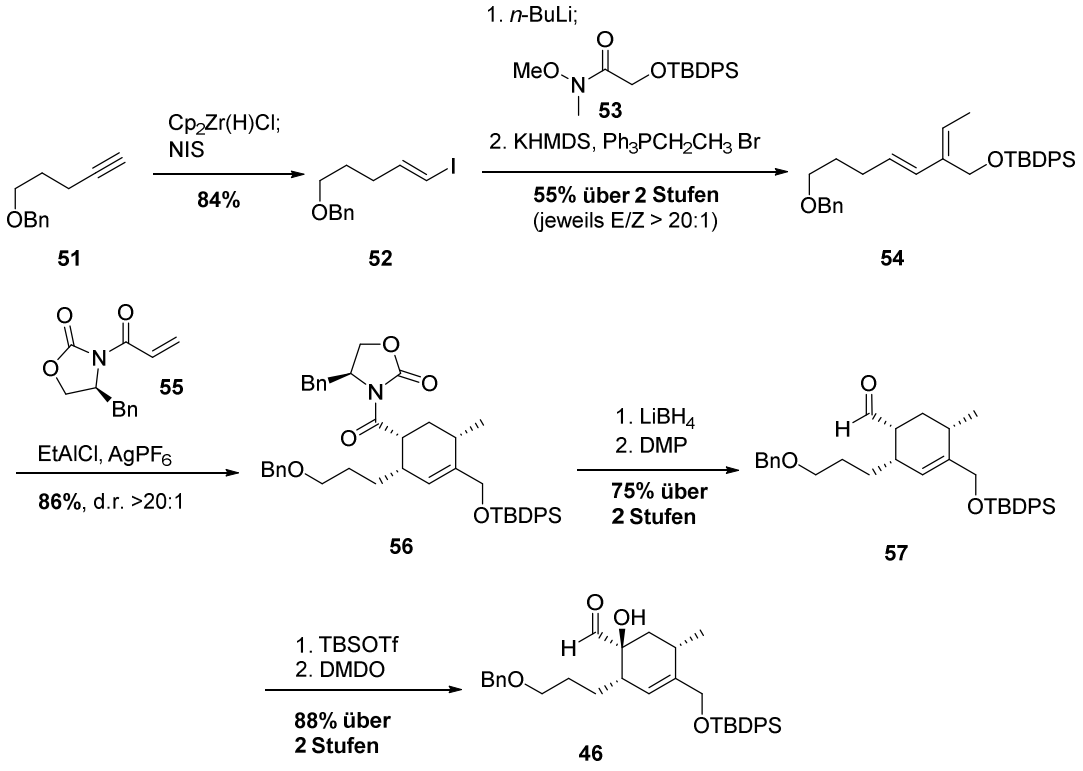
Der Dioxin-Baustein wurde ausgehend von dem literaturbekannten Aldehyd **47** (zugänglich aus Pseudoephedrine-Propionamid) über sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 37% dargestellt (Schema 10). In einer *anti*-selektiven (d.r. = 10:1) vinylogen Aldolreaktion nach CARREIRA *et al.*[18] wurde zunächst der sekundäre Alkohol **48** in 70% Ausbeute erhalten. Nach TBS-Schützung des sekundären Alkohols, selektiver Entschützung des primären Alkohols und GRIECO-Eliminierung[19] wurde das terminale Olefin **49** in einer Ausbeute von 64% über drei Stufen erhalten. Darstellung des β-Ketoesters **50** erfolgte durch Reaktion mit Kaliumethanolat unter Abspaltung von Aceton und anschließende TBS-Entschützung in 83% Ausbeute über zwei Stufen.



Schema 10: Darstellung von δ-Hydroxy-β-ketoester **50**.

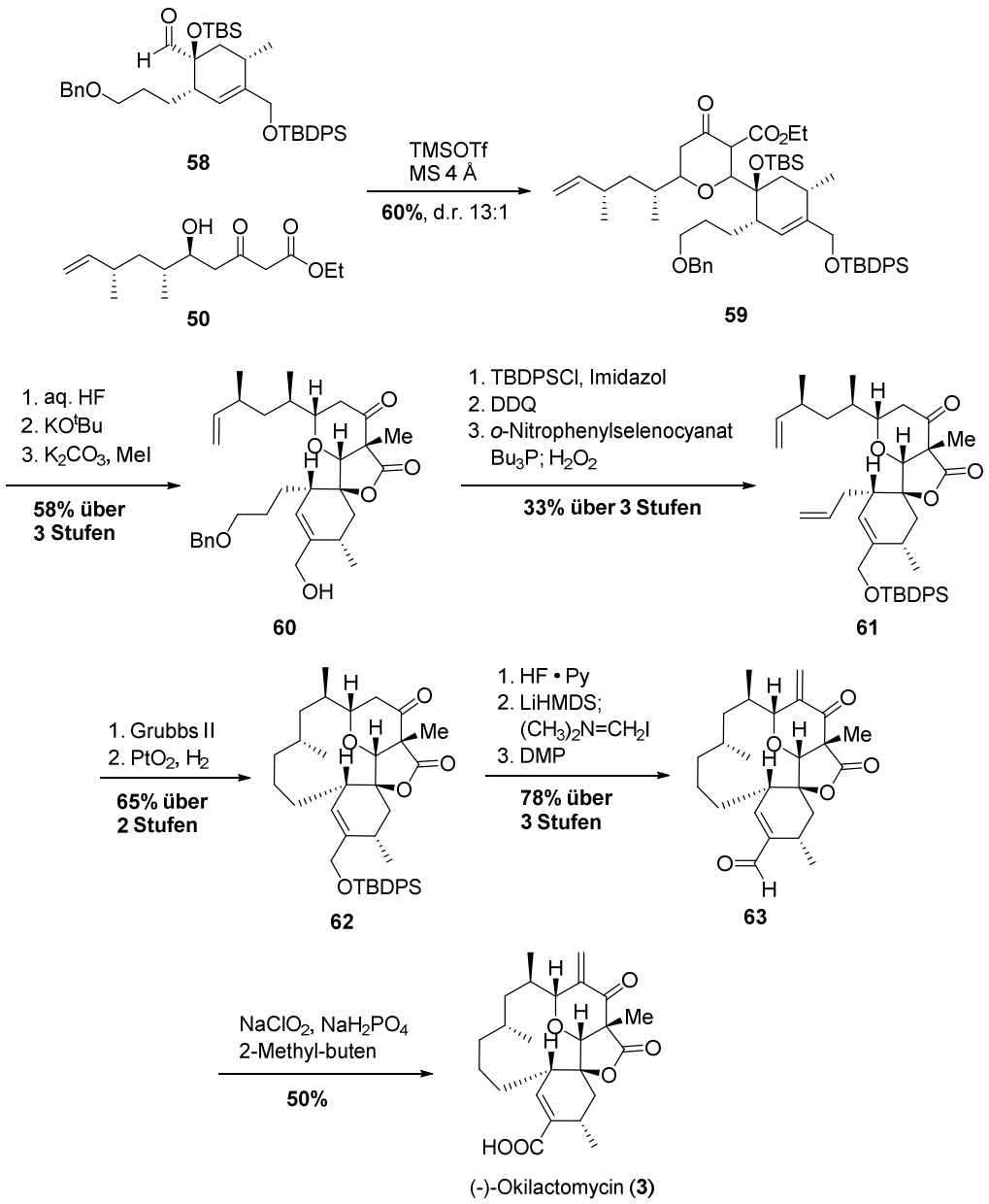
Zur Darstellung des hochfunktionalisierten Cyclohexenon-Derivats **46** wurde ausgehend von Alkin **51** eine Hydrozirkonierung (SCHWARTZ-Reagenz[10]) mit anschließendem Abfangen mit NIS in 84% Ausbeute durchgeführt (Schema 11).

Iod-Lithium-Austausch von **52** mit *n*-BuLi und Reaktion der lithiierten Spezies mit dem WEINREB-amid **53**, gefolgt von einer WITTIG-Reaktion machte das Dien **54** in 55% Ausbeute und hoher *E*/*Z*-Selektivität zugänglich. Der Schlüsselschritt zum Aufbau des Cyclohexen-Derivats ist eine *endo*-selektive DIELS-ALDER-Reaktion von **54** mit Acrylamid **55**. Die Stereochemie wird durch das EVANS-Auxiliar des Dienophils kontrolliert (d.r. >20:1) und **56** wurde in 86% Ausbeute erhalten. Das Auxiliar wurde durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz abgespalten (75%) und der erhaltene Aldehyd **57** anschließend substratkontrolliert mit einer RUBBOTOM-Oxidation (88%) in α-Position hydroxyliert. Über acht Stufen gelang damit die Darstellung von **46** mit einer Gesamtausbeute von 26%.



Schema 11: Darstellung von α-Hydroxy-Carbaldehyd **46**.[15,16]

Bei der PRINS-artige Reaktion der beiden Schlüsselintermediate **45** und **46** konnte keine Umsetzung beobachtet werden, während es bei der Umsetzung von **46** mit **50** zu Nebenreaktionen zu einem Trizyklus kam. Untersuchungen ergaben, dass anstelle von **46** das TBS-geschützte Derivat **58** besser für die TMSOTf-vermittelten PRINS-artige MAITLAND-JAPP-Zyklisierung[20] mit **50** geeignet ist. Nach Optimierung konnte **59** in einer Ausbeute von 60% und eine hohe *cis*-Selektivität von 13:1 erhalten werden (Schema 12).



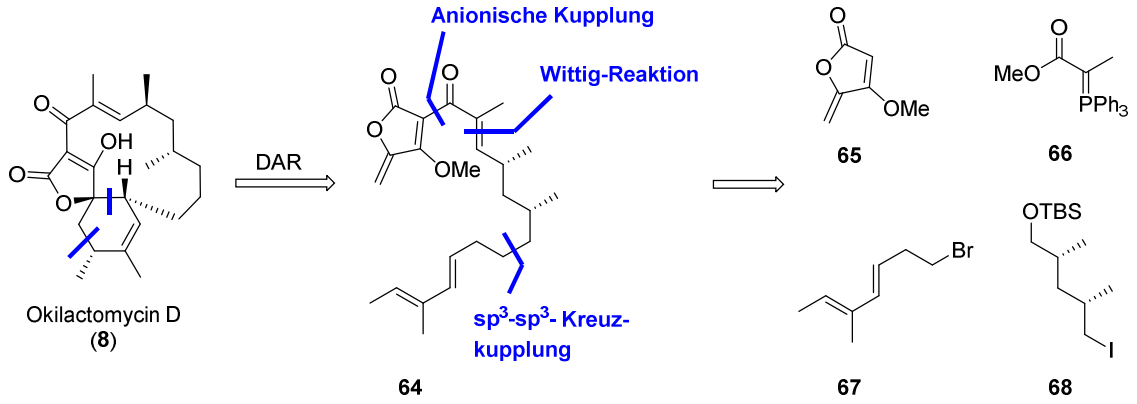
Schema 12: MAITLAND-JAPP-Zyklisierung und RCM zur Darstellung von (-)-Okilactomycin (**3**).[15,16]

Beide Silylschutzgruppen wurden anschließend mit HF in Acetonitril entschützt, mit KO*t*Bu wurde lactonisiert und anschließend konnte die α-Position des β-Ketolactons mit Methyliodid methyliert werden. Über diese drei Stufen wurde für die Herstellung von **60** eine Ausbeute von 58% erhalten. Der primäre Alkohol wurde erneut TBDPS-geschützt und anschließend, in Vorbereitung auf die folgende RCM, wurde durch GRIECO-Eliminierung die zweite terminale Doppelbindung gebildet. Die Darstellung von **61** gelang über drei Stufen mit einer Ausbeute von 33%. Der Makrozyklus wurde daraufhin durch RCM mit GRUBBS II geschlossen und die entstandene Doppelbindung mit PtO_2 und Wasserstoff zu **62** mit einer Ausbeute von 65% über zwei Stufen entfernt. Silylentschützung, einführen der Exomethylengruppe mit ESCHENMOSER-Salz und anschließende Oxidation des primären Alkohols mit DMP machte

den Aldehyd **63** mit einer Ausbeute von 78% über drei Stufen zugänglich. Durch PINNICK-Oxidation wurde die Carbonsäure in 50% Ausbeute dargestellt. Über 26 Stufen als längste lineare Sequenz konnte somit (-)-Okilactomycin (**3**) von SCHEIDT *et al.* mit einer Gesamtausbeute von 1% hergestellt werden.[15,16]

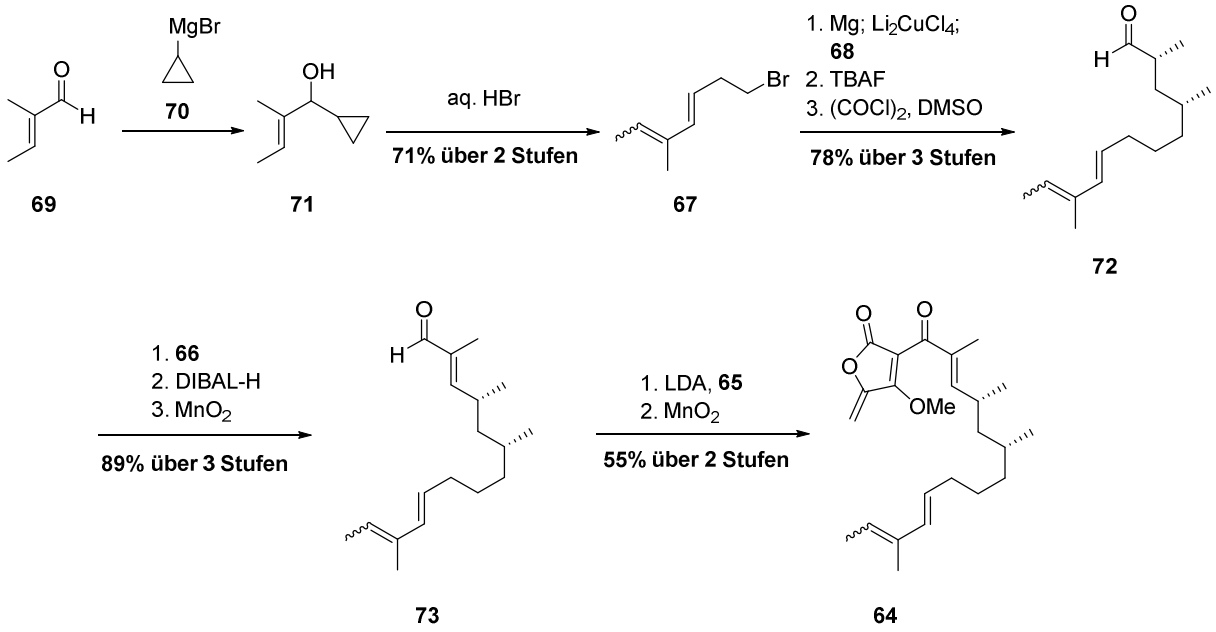
1.3.3. Totalsynthese von Okilactomycin D (8) nach HOYE *et al.*[7]

Durch die Biosynthese von Spirotetronsäureestern Klasse I inspiriert (Schema 3), führten HOYE *et al.* Okilactomycin D (**8**) durch eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion auf das offenkettige System **64** zurück (Schema 13).[7] Durch anionische Kupplung, WITTIG-Reaktion und eine sp^3-sp^3-Kreuzkupplung wurde **64** auf den Tetronsäureester **65**, Ylid **66**, Dienylbromid **67** und das Iodid **68** zurückgeführt.



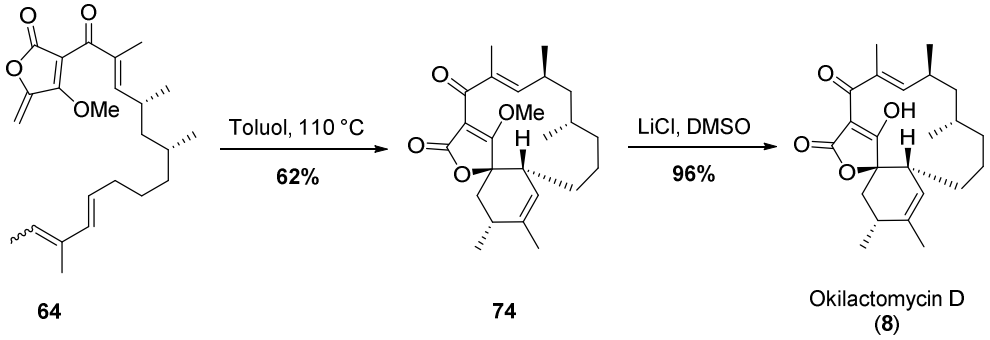
Schema 13: Retrosynthetische Analyse von Okilactomycin D (**8**) nach HOYE *et al.*[7]

Addition von Cyclopropan-GRIGNARD (**70**) an den Aldehyd **69** führte nach Reaktion mit wässriger HBr zum gewünschten Dien **67** (*E*/*Z* 16:1) mit einer Ausbeute von 71% über zwei Stufen (Schema 14). Eine GRIGNARD-Verbindung, hergestellt aus Dienylbromid **67** mit Magnesium, wurde Li_2CuCl_4-vermittelt mit Iodid **68** umgesetzt und nach Entschützung mit TBAF wurde der primäre Alkohol unter SWERN-Bedingungen zum Aldehyd **72** oxidiert. Diese drei Stufen gelangen mit 78% Ausbeute. WITTIG-Reaktion mit Phosphonat **66**, Reduktion des Esters zum Alkohol mit DIBAL-H gefolgt von Oxidation mit Braunstein machte Aldehyd **73** mit einer Ausbeute von 89% über drei Stufen zugänglich. Tetronsäureester **65** wurde mit LDA deprotoniert und an den Aldehyd **73** addiert. Nach Braunstein-Oxidation wurde das Schlüsselintermediat **64** über zwei Stufen mit 55% Ausbeute erhalten.



Schema 14: Darstellung von Schlüsselintermediat **64**.

64 wurde in Toluol bei 110 °C gerührt und **74** konnte mittels dieser intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion mit einer Ausbeute 62% erhalten werden (Schema 15). Mit LiCl in DMSO wurde der Methylether in 96% Ausbeute gespalten und somit wurde Okilactomycin D (**8**) mit einer Gesamtausbeute von 17% über 12 Stufen dargestellt.



Schema 15: Abschluss der Synthese von Okilactomycin D (**8**).

1.4. Biologische Aktivität und Telomeraseinhibitoren

Chrolactomycin (**1**), 6-Hydroxy-Chrolactomycin (**2**) und Okilactomycin (**3**) weisen sehr ähnliche Strukturen auf, unterscheiden sich jedoch in ihrer antimikrobielle Aktivität gegen verschiedene Bakterienstämme (Tabelle 1). Grundsätzlich zeigen die drei Verbindungen keine antimikrobielle Aktivität gegen Gram-negative Bakterienstämme (z.B. *Escherichia coli* Tabelle 1), gegen Gram-positive Stämme konnte hingegen eine Aktivität nachgewiesen werden. Die antimikrobielle Wirkung von Okilactomycin (**3**) wurde darauf zurückgeführt, dass es die RNA-Synthese inhibiert.[6] Es ist anzunehmen, dass die beiden Chrolactomycine (**1**&**2**) den gleichen *mode of action* besitzen.

Tabelle 1: Antimikrobielle Aktivität von **1**, **2** und **3** (MIC-Werte).

Bakterienstamm	**MIC-Werte** in µg/ mL **1**	**MIC-Werte** in µg/ mL **2**[2]	**MIC-Werte** in µg/ mL **3**
Staphylococus aureus	2[2]	32	25[3]
Bacillus subtilis	8[2]	128	16[6]
Escherichia coli	>83[1]	n.u.	>100[3]
Streptococus pyogenes	16[2]	8	12.5[3]
Enterococus hirae	10.4[1]	n.u.	n.u.
Micrococus heteus	8[2]	8	n.u.

n.u.: nicht untersucht

Gegen *Staphylococus aureus* zeigt Chrolactomycin (**1**) eine stärke Aktivität als die beiden anderen und gegen *Bacillus subtilis* deutlich stärkere Aktivität als **2** (Tabelle 1). Alle drei Naturstoffe zeigen gegen *Streptococus pyogenes* ähnliche Aktivitäten und gegen *Micrococus heteus* zeigen **1** und **2** ähnliche Aktivitäten.

Für Okilactomycin (**3**) wurde bereits im Jahre der Isolierung eine Antitumor-Ativität gegen lymphatische Leukemie (L1210) mit einem IC_{50}-Wert von 0.09 µg/mL und gegen EHRLICH-Aszites-Karzinom nachgewiesen.[21] Außerdem wurde für diesen Naturstoff eine Aktivität gegen Trypanosomen, von denen einige Arten zum Beispiel die afrikanische Schlafkrankheit auslösen, nachgewiesen.[22]

Antiproliferative Aktivitäten wurden auch für Chrolactomycin (**1**) gegen verschiedene Zelllinien gezeigt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Antiproliferative Aktivität von Chrolactomycin (**1**) und des Zytostatikums Etoposid.[1]

Zelllinien	IC_{50} Chrolactomycin	IC_{50} Etoposid
ACHN	1.2 µM	0.33 µM
A431	1.6 µM	0.48 µM
MCF-2	0.69 µM	0.57 µM
T24	0.45 µM	1.2 µM

Ein Hefestamm (der Spezies *Saccharomyces cerevisiae*) mit verkürzten Telomeren wurde zur Identifikation von Telomeraseinhibitoren eingesetzt und ein *Screening* mit einer Naturstoff-Bibliothek ergab Chrolactomycin (**1**) als *hit*.[23]

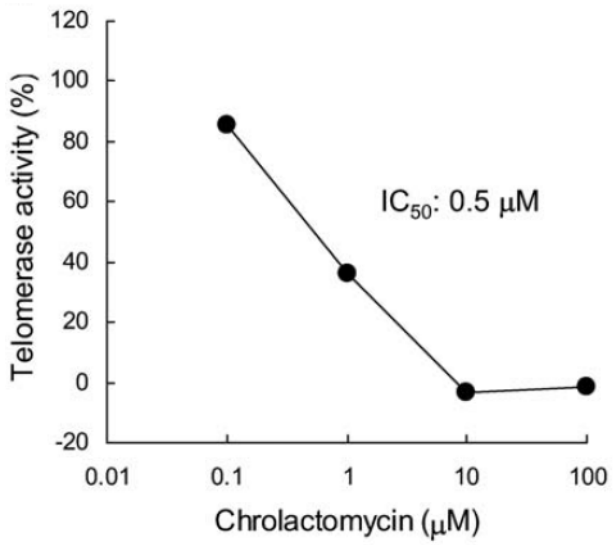


Abbildung 1: Telomerase-inhibierende Eigenschaft von Chrolactomycin (**1**) gegen menschliche Hautkrebszellen (A431).[23]

Die zytotoxischen Eigenschaften von **1** wurden auf die Telomerase-inhibierende Fähigkeit zurückgeführt.[24] Biologische Nukleophile, wie die Sulfhydryl-Gruppe von Cystein in der Nähe des aktiven Zentrums der Telomerase, können die Exomethylengruppe des Chrolactomycins in einer MICHAEL-artigen Reaktion angreifen und somit der Grund der Telomerase-inhibierende Fähigkeit sein.[23] Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Chrolactomycin eine größere Aktivität hat, wenn es langfristig verabreicht wird. Wenn ACHN-Zellen sieben Tagen mit 1 µM Chrolactomycin kultiviert wurden, wurde eine Abnahme der Telomeraseaktivität von 76% ermittelt, im Falle 2 µM eine Abnahme um 85% (Abbildung 2).[23]

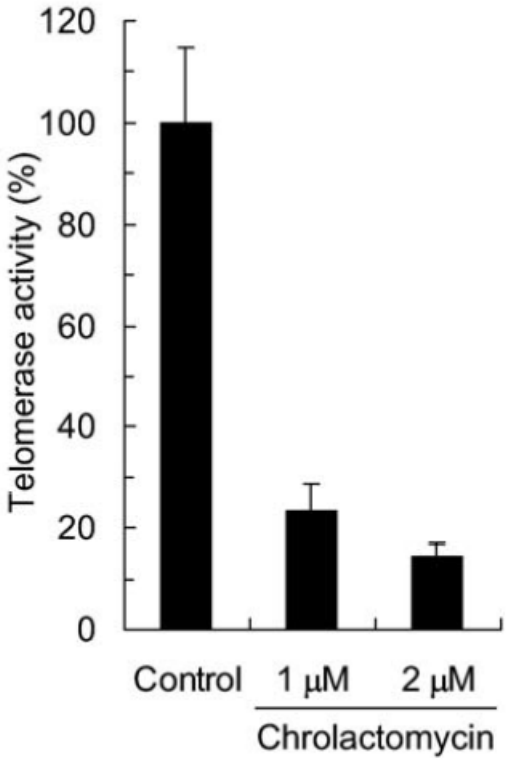


Abbildung 2: Verringerung der Telomerase-Aktivität in Gegenwart von Chrolactomycin (**1)** in einer Langzeitstudie.[23]

Die Art der Tumorbehandlung hängt von Faktoren wie dem Stadium des Tumors, dessen Wachstumsgeschwindigkeit, den auftretenden Beschwerden und der Lebenserwartung des Patienten ab. Außerdem unterscheidet man zwei Arten der Tumortherapie: während die palliative Therapie Symptome lindern und lebensverlängert wirken soll, wird bei der kurativen Therapie eine Heilung des Patienten angestrebt. Dies kann durch eine Kombination aus operativer Entfernung des Tumorgewebes und Chemotherapie sowie Strahlentherapie erreicht werden. Viele Zytostatika, die für die Chemotherapie verabreicht werden, hemmen physiologische Zellfunktionen und schädigen so unselektiv schnell wachsende Zellen. Zwar sind viele Tumorgewebe schnellwachsend, jedoch werden auch viele Nebenwirkungen durch diese Substanzen verursacht.[25]

Zytostatika lassen sich in folgende Gruppen einteilen: Alkylantien (Chlorambucil)[25], Platinanaloga (Oxaliplatin)[26], Interkalantien (Doxorubicin)[27], Antitumor-Antibiotika (Actinomycin D)[28], Nitrosehemmer (Vincristine)[29], Taxane (Paclitaxel)[30], Topoisomerasehemmer (Anthracycline)[31] und Antimetabolite (5-Fluoruracil)[25]. Eine Möglichkeit die Vermehrung von Tumorzellen zu verhindern, ist die Behinderung der Replikation durch Vernetzung der DNA-Stränge. Alkylantien sind in der Lage die DNA zu alkylieren, was zu einer Vernetzung führt. Ähnlich wirken Platinanaloga, sie binden an zwei

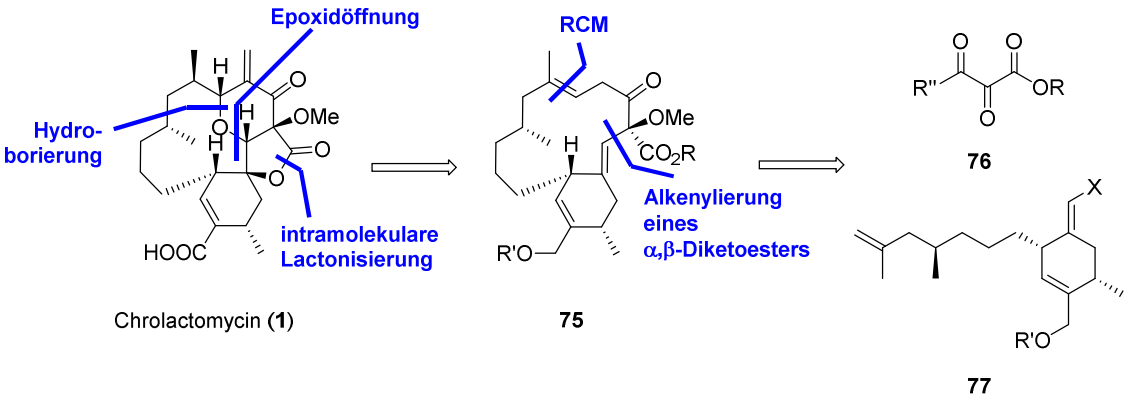
Nukleinbasen und unterbinden so die Replikation. Interkalantien können sich in die DNA-Doppelhelix einlagern und unterbinden auf diesem Wege die Replikation.

Antimetabolite werden anstelle der natürlichen Stoffwechselbausteine metaboliert und blockieren damit Enzyme oder aber es werden damit nicht funktionsfähige Makromoleküle aufgebaut. Topoisomerasen sind in schnell teilenden Tumoren besonders aktiv, durch die Hemmung dieser Enzyme werden Brüche der DNA-Stränge verursacht und damit die Apoptose eingeleitet.[25]

Um Nebenwirkungen zu verhindern wird in der Tumortherapie versucht möglichst selektiv Tumorzellen zu schädigen. Ein möglicher Ansatz eine selektive Tumortherapie zu erreichen, ist die Inhibierung des Enzyms Telomerase, welches im Jahr 1985 entdeckt wurde.[32] Telomere sind lineare, sich wiederholende G+C-reiche Sequenzen an den Enden von Chromosomen. Diese stabilisieren die Chromosomen und erlauben die vollständige Replikation von linearen DNA-Molekülen.[32] Bei jeder Zellteilung werden die Telomere verkürzt und sobald ein Minimum unterschritten wird, kann sich die Zelle nicht mehr teilen. Es kommt dann entweder zur Apoptose, oder zu einem permanenten Wachstumsstop. Indem das Enzym Telomerase die sich wiederholenden Sequenzen der Telomere an den DNA-Strang anfügt, verhindert es die Verkürzung der Telomere und erhält somit die Fähigkeit der Zelle zur Replikation. In menschlichen Zellen ist keine oder höchstens eine schwache Exprimierung von Telomerase nachweisbar, in ca. 85% aller Tumorzellen sind Telomerasen jedoch aktiv und sorgen für die lange Lebensdauer dieser Zellen.[33] Die unterschiedliche Aktivität der Telomerasen in gesunden und malignen Zellen bietet damit die Möglichkeit Tumorzellen zu identifizieren und zu schädigen, während andere Zellen wenig beeinflusst werden.[33] Telomerase-Inhibitoren wie Chrolactomycin sollten deshalb eine Möglichkeit zur selektiven Tumortherapie bieten. Die Wirkung von Telomeraseinhibitoren setzt zeitverzögert ein, weshalb der Einsatz in einer kombinierten Therapie zum Beispiel nach operativer Entfernung des Tumorgewebes erfolgen könnte. Eine leichte Applikation (am besten oral) und eine geringe Toxizität sind wichtige Faktoren bei der Wahl des Wirkstoffes, besonders bei langer Therapiedauer.[23]

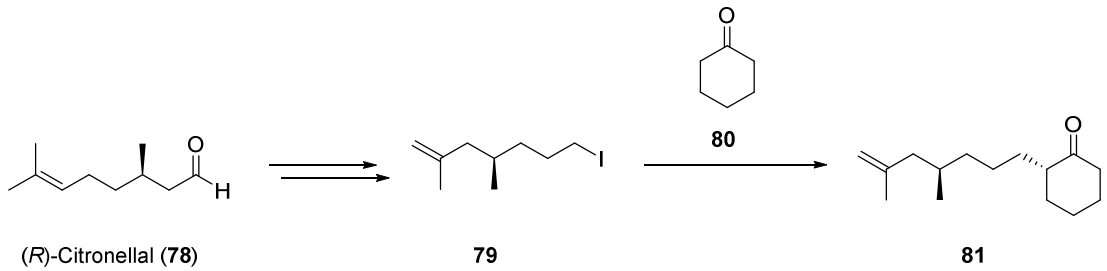
2. Zielsetzung und Syntheseplanung

Im Rahmen der Totalsynthese von Chrolactomycin sollte in dieser Arbeit ein Zugang zum wichtigen Intermediat **77**, einem hochfunktionalisierten Cylohexenon-Derivat erarbeitet werden (Schema 16). Retrosythetisch wurde Chrolactomycin (**1**) auf **75** zurückgeführt, welches nahezu das gesamte Kohlenstoffgerüst des Naturstoffs besitzt. Die noch fehlende Exomethylengruppe könnte, wie in der Okilactomycin-Synthese von SCHEIDT[15,16] auf später Stufe eingeführt werden. Die wichtigen Schritte zum Aufbau des tetrazyklische Systems sind eine Epoxidöffnung und anschließende Lactonisierung. Der Bizyklus **75** soll durch Ringschlussmetathese und Alkenylierung auf das hochfunktionalisierte Cylohexenon-Derivat **77** und den α,β-Diketoester **76** zurückgeführt werden.



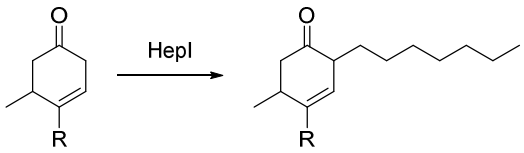
Schema 16: Retrosynthese von Chrolactomycin (**1**).

Durch Vorarbeiten von J. BAUMEISTER[34] war ein synthetischer Zugang zu Iodid **79** ausgehend von *R*-Citronellal (**78**), sowie eine α-Alkylierung an Cyclohexanon (**80**) zu **81** etabliert (Schema 17).



Schema 17: Durch Vorarbeiten[34] bekannte Synthese von **81** durch Alkylierung von Cyclohexanon (**80**).

Aus diesem Grund sollte zu Beginn dieser Arbeit diese Alkylierung auf funktionalisierte Cyclohexenon-Derivat **82** übertragen werden. Da das Iodid **79** über acht Stufen dargestellt werden muss, wurden für die Versuche zur α-Alkylierung Heptyliodid (gleiche Kettenlänge) als Elektrophil verwendet (Schema 18).



82 **83**

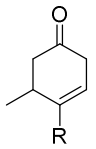
Schema 18: Geplante Alkylierung eines funktionalisierten Cyclohexenon-Derivats **82** mit Heptyliodid zur Darstellung von **83**.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Alkylierung von Cyclohexenon-Derivaten

3.1.1. Darstellung der Cyclohexenon-Derivate

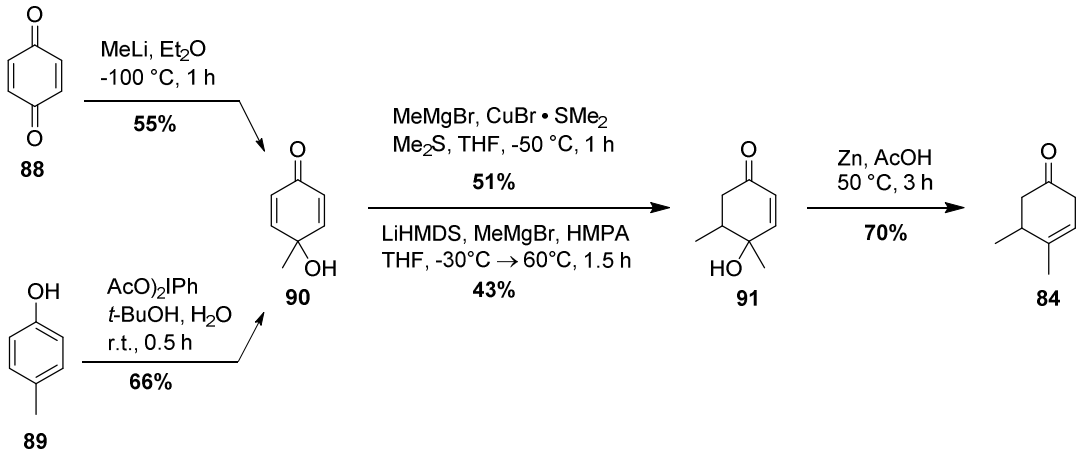
Zu Beginn der Arbeit wurde ein Augenmerk auf die Alkylierung von Cyclohexenon-Derivaten gelegt. Da der Naturstoff ein substituiertes Cyclohexenon-System aufweist (Kapitel 1.1), wurde eine Übertragung der Alkylierung auf komplexere Substrate **84-87** (Schema 19) untersucht.



84, R = CH_3
85, R = $COOCH_3$
86, R = CH_2OBn
87, R = $CH_2OTBDPS$

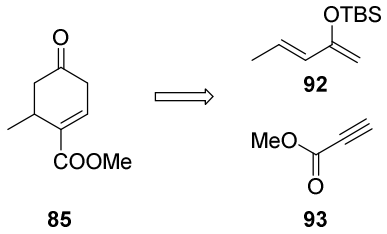
Schema 19: Struktur der Cylohexenon-Derivate **84-87**.

Die Darstellung von **84** ist ausgehend von Benzochinon (**88**) literaturbekannt[35] und durch Reaktion mit MeLi bei tiefen Temperaturen konnte **90** in 55% Ausbeute dargestellt werden (Schema 20). Alternative lässt sich **90** aus *p*-Cresol (**89**) durch Oxidation mit Diacetoxyiodbenzol in Gegenwart von Wasser mit einer Ausbeute von 66% herstellen. In der Literatur wird eine 1,4-Addition von Methylmagnesiumbromid in Gegenwart von LiHMDS und HMPA für die Herstellung von **91** genutzt.[35] Diese Reaktion konnte mit 43% durchgeführt werden. Bessere Ausbeuten (51%) konnten jedoch mit einer kupferkatalysierten MICHAEL-Addition[36] unter Nutzung einer Methyl-GRIGNARD-Verbindung erhalten werden. Reduktion mit Zink in Essigsäure führte daraufhin mit einer Ausbeute von 70% zu **84**.



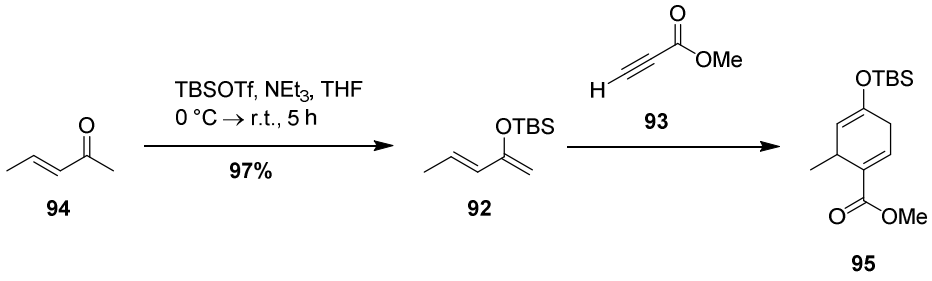
Schema 20: Darstellung von Cyclohexenon-Derivat 84 ausgehend von **88** oder **89**.

Die Darstellung von **85** ist nicht literaturbekannt, jedoch sollte diese Verbindung durch DIELS-ALDER-Reaktion ausgehend von Dien **92** und Alkin **93** einfach herzustellen sein (Schema 21).



Schema 21: Retrosynthese von **85**.

Das DANISHEFSKY-artige Dien **92**, welches nach einer literaturbekannten Vorschrift[37] in sehr guter Ausbeute (97%) ausgehend von **94** erhalten werden konnte, wurde daraufhin mit dem käuflichen Alkin **93** umgesetzt (Schema 22).



Schema 22: Darstellung von **95** durch DIELS-ALDER-Reaktion.

Eine Übersicht über einige untersuchte Reaktionsbedingungen, zur Darstellung von **95**, ist in Tabelle 3 gezeigt. Es konnte keine Reaktion nach 16 h bei Raumtemperatur beobachtet werden (Tabelle 3, Eintrag 1), während bei einer Temperatur von 120 °C zumindest Spuren des Produkts nachgewiesen wurden (Eintrag 3). Eine Durchführung mit $AlCl_3$ als Katalysator

konnte hingegen das gewünschte Produkt nicht zugänglich machen (Eintrag 2). Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen und der Aufarbeitung (Säulenchromatographie über Alox) konnte der Silylenolether **95** in exzellenter Ausbeute (90-99%) erhalten werden (Eintrag 4). Dabei ist es entscheidend, dass die Reaktion ohne Lösungsmittel durchgeführt wird und als optimale Reaktionstemperatur erwies sich der Siedepunkt von **93** (103 °C). Der Silylenolether **95** ist stabil, solange keine Spuren von Säure zugegen sind und konnte gelagert werden.

Tabelle 3: Einige untersuchte Reaktionsbedingungen zur DIELS-ALDER-Reaktion nach Schema 22.

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur und Zeit	Additive	Ausbeute
1	Toluol	r.t., 20 h	-	-
2	Dichlormethan	-78 °C → -40 °C, 3 h	$AlCl_3$	-
3	Toluol	120 °C, 20 h	im Druckrohr	Spuren
4	-	103 °C, 72 h	im Druckrohr	90-99% [a]

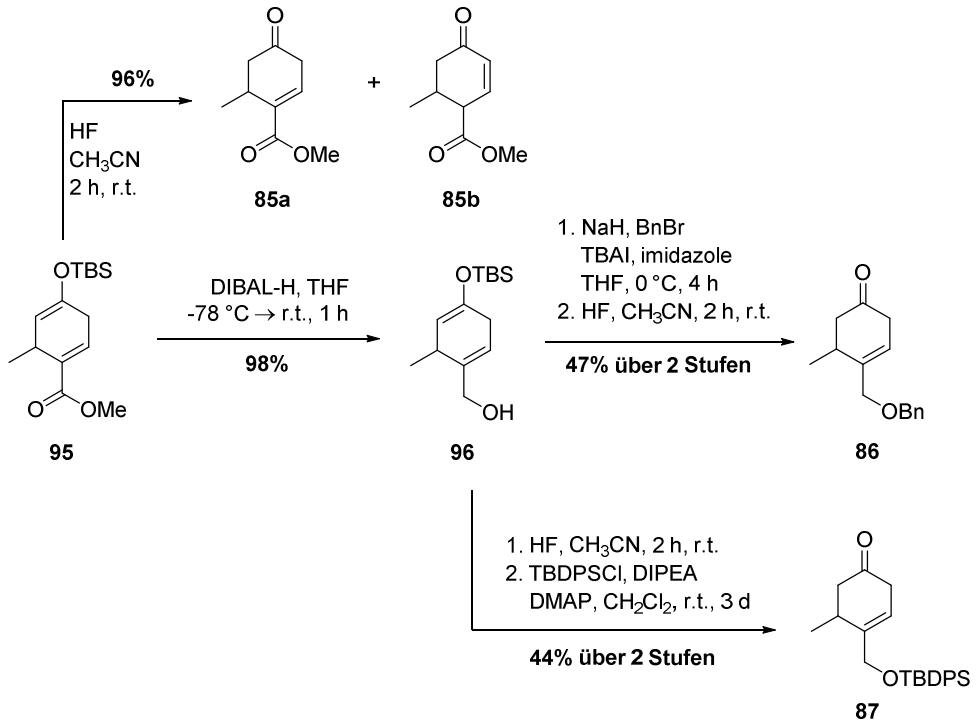
[a] nach Optimierung

Ausgehend vom Silylenolether **95** wurden die Cyclohexenon-Derivat **85-87** dargestellt (Schema 23). Für die TBS-Entschützung zur Darstellung von **85** wurden einige Bedingungen probiert: TBAF (Zersetzung), $FeCl_3$ auf Silica (68%), CsF (Zersetzung), *p*-TsOH in MeOH (Zersetzung), TFA (40%) und schlussendlich konnte mit HF (5% in CH_3CN) eine sehr gute Ausbeute von 96% erhalten werden. Leider wurde stets **85a** zusammen mit seinem Regioisomer **85b** als nicht trennbare Mischung (2.5:1) erhalten. Die Bildung von **85b** ist dadurch begünstigt, dass in diesem Fall die Doppelbindung in Konjugation mit der C-O-Doppelbindung steht.

Ausgehend von **95** wurde durch Reduktion mit DIBAL-H in THF der primäre Alkohol **96** in 98% Ausbeute erhalten (Schema 23). Der Silylenolether wurde unter den Bedingungen nicht gespalten, die Reaktion musste allerdings in hoher Verdünnung (10 mmol/L **95** in THF) durchgeführt werden, um Ausbeuten bis zu 98% zu erhalten.

86 wurde durch Bn-Schützung mit NaH, BnBr und anschließender TBS-Entschützung mit HF (5% in Acetonitril) in 47% Ausbeute über zwei Stufen dargestellt. Alternativ kann zuerst die TBS-Entschützung erfolgen und im zweiten Schritt die Bn-Schutzgruppe eingebracht werden. Bei diesem Vorgehen wurde jedoch eine schwächere Ausbeute (41%) erhalten, weshalb die erste Methode verwendet wurde.

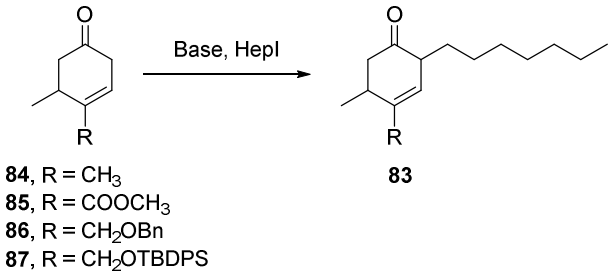
Ausgehend von **96** war außerdem die Darstellung von **87** durch TBS-Entschützung mit HF und anschließender TBDPS-Schützung des primären Alkohols in 44% Ausbeute über zwei Stufen möglich. Sowohl für **86**, als auch für **87** wurde keine Verschiebung der Doppelbindung in Konjugation mit dem Keton beobachtet.



Schema 23: Darstellung von **85-87** ausgehend vom Silylenolether **95**.

3.1.2. Versuche zur α-Alkylierung

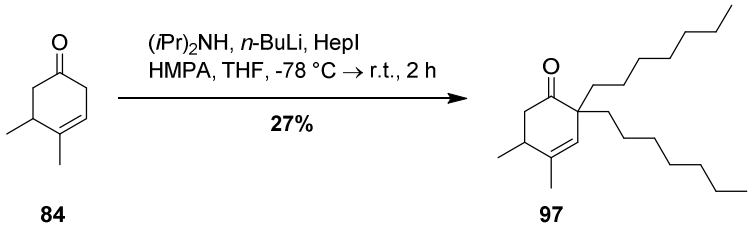
Ausgehend von **84**, **85**, **86** und **87** wurden Studien zur regioselektiven α-Alkylierung zur Darstellung von **83** durchgeführt (Schema 24). Dazu wurde als Elektrophil Heptyliodid (HepI) verwendet (gleiche Kettenlänge wie in der geplanten Naturstoffsynthese).



Schema 24: α-Alkylierung der Cyclohexenon-Derivaten **84-87** mit Heptyliodid.

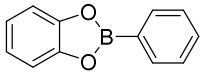
Zunächst wurden mit **84** gängige Standardbedingungen zur α-Alkylierung von Ketonen, d.h. LDA als Base mit und ohne HMPA in THF, genutzt. Das gewünschte Produkt konnte nicht

erhalten werden, stattdessen wurde entweder keine Umsetzung/ Zersetzung beobachtet oder im Falle von HMPA als Additiv wurde das doppelt α-alkylierte Produkt **97** in moderaten Ausbeuten isoliert (Schema 25).



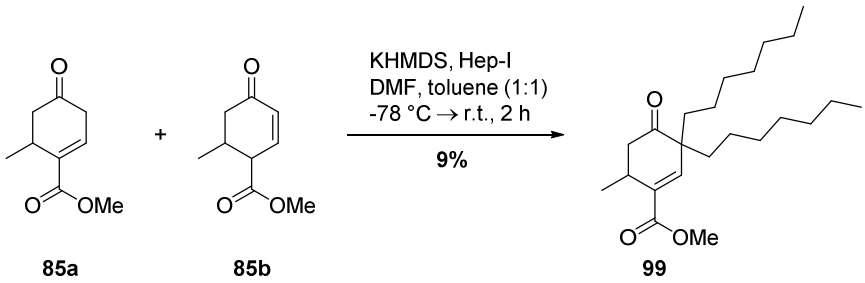
Schema 25: Unerwünschte doppelte α-Alkylierung mit LDA, HepI und HMPA.

Die doppelte Alkylierung wurde in der Literatur vielfach als großes Problem bei diesen Reaktionen benannt und eine Möglichkeit diese zu verhindern ist die Verwendung von Borenolaten und Basen mit Kalium als Gegenion.[38] Die Nutzung von BEt_3[39], Triethanolaminborat[38] oder auch **98**[40] (Schema 26) konnten das einfach α-alkylierte Produkt nicht zugänglich machen, da in diesen Fällen keine Reaktion stattfand.



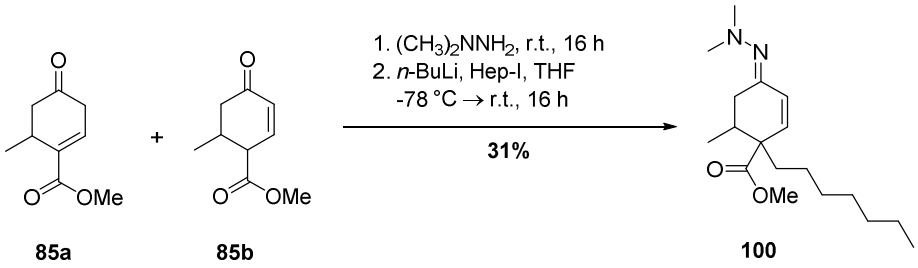
Schema 26: Struktur des Borenolates **98**.

Unter Verwendung der sogenannten PALOMO-Bedingungen (KHMDS als Base in 1:1 DMF/ Toluol) sollte eine einfache α-Alkylierung möglich sein.[41] Im Falle des Gemischs aus **85a** und **85b** wurde jedoch das doppelt alkylierte Produkt **99** in schwacher Ausbeute von 9% isoliert (Schema 27). Mit anderen Cyclohexenon-Derivaten wurden nach der Aufarbeitung Edukt, aber auch Zersetzung detektiert. Die Reaktion wurde mehrfach mit verändertem Temperaturprofil durchgeführt, wodurch sich jedoch keine Umsetzung zum gewünschten Produkt erreichen ließ.



Schema 27: Umsetzung von **85a** und **85b** unter PALOMO-Bedingungen zum doppelt α-alkylierten Produkt **99**.

Da die Alkylierung im Falle des Ketons nicht möglich war, wurde versucht diese Reaktion unter Nutzung von Stickstoff-Analoga wie Iminen[42] (STORK) oder Dimethylhydrazone[43] (COREY, ENDERS) möglich zu machen. Eine enantiomerenreine Variante der α-Alkylierung könnte dann mit Hilfe der sogenannten ENDERS-Hydrazone (SAMP, RAMP)[44] erreicht werden. Für die Alkylierung der Cyclohexenon-Derivate wurde mit 1,1-Dimethylhydrazine *insitu* das entsprechende Hydrazon gebildet, dieses mit *n*-BuLi deprotoniert und mit Heptyliodid alkyliert. Im Falle des Gemischs **85a** und **85b** wurde das γ-alkylierte Produkt in 31% Ausbeute isoliert (Schema 28). Dies bedeutet, dass nur das aus **85b** gebildete Hydrazon alkyliert wurde, während das aus **85a** hergestellte Hydrazon unter den Reaktionsbedingungen unreaktiv war.



Schema 28: γ-Alkylierung bei der Alkylierung eines Hydrazons.

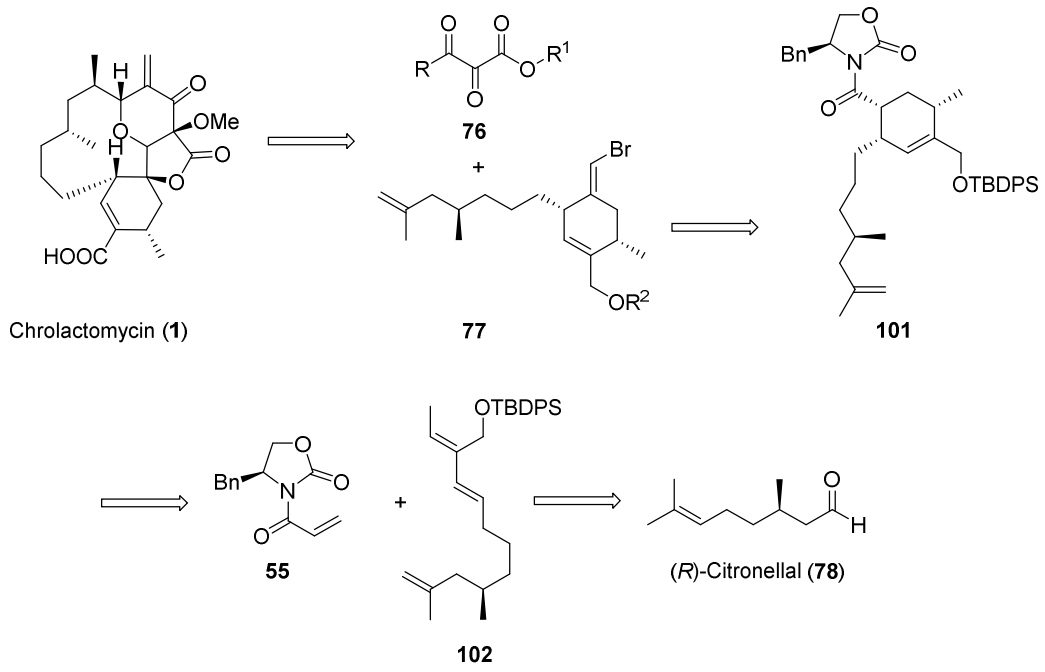
Beim Einsatz der anderen Cyclohexenon-Derivate, konnte nur Zersetzung bzw. kein vollständiger Umsatz beobachtet werden.

Zusammenfassend blieben die Versuche zur α-Alkylierung von den gezeigten Cyclohexenon-Derivaten **84-87** trotz der Verwendung von unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen erfolglos.

3.2. Alternativer Zugang zum hoch funktionalisierten Cyclohexen-Derivat 77

3.2.1. Alternative Retrosynthese

Da keine Methoden gefunden werden konnte, um eine einfache α-Alkylierung von Cylohexenon-Derivaten zu erreichen, wurde eine neue retrosynthetische Betrachtung des Zielmoleküls erarbeitet (Schema 29). Die Verknüpfung der beiden Bausteine **76** und **77** sollte weiterhin durch die Addition eines Vinyl-Nukleophils mit dem α,β-Diketoester **76** erreicht werden. Der Baustein **77** lässt sich auf das Cyclohexen-Derivat **101** zurückführen, welches durch DIELS-ALDER-Reaktion in Anlehnung an die Totalsynthese von Okilactomycin nach SCHEIDT *et al.*[15,16] zugänglich sein sollte (siehe Kapitel 1.3.2). Die Darstellung des EVANS-Auxiliars **55** ist literaturbekannt, während **102** retrosynthetisch auf *R*-Citronellal (**78**) zurückgeführt werden kann. Dadurch werden bereits etablierte Stufen verwendet[34] und das isolierte Stereozentrum muss nicht aufgebaut werden, sondern entstammt dem *chiral pool*.

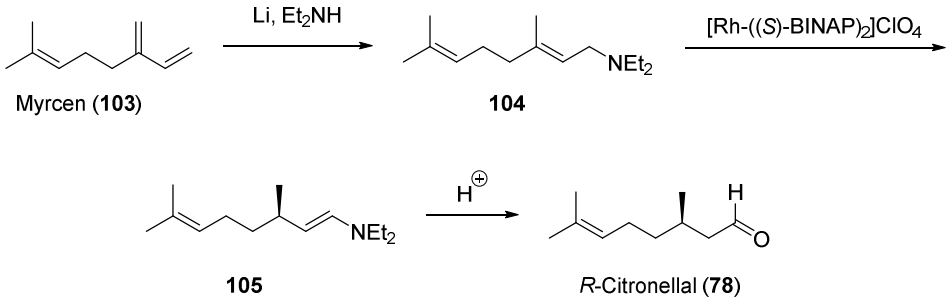


Schema 29: Alternative retrosynthetische Zerlegung des Zielmoleküls.

3.2.2. (*R*)-Citronellal (78)

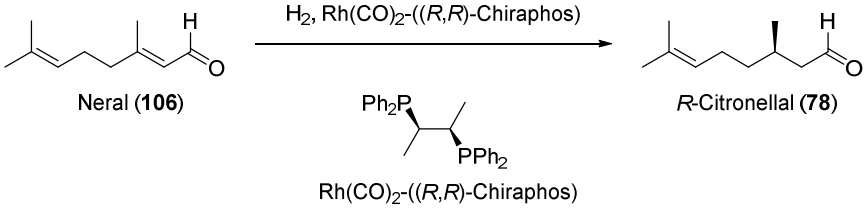
Citronellal ist ein Monoterpen-Aldehyd mit einem Stereozentrum, das Bestandteil von vielen essenziellen Ölen ist. Es kommt in der Natur in beiden enantiomeren Formen vor und kann beispielsweise aus Zitronengras (*Cymbopogon nardus*) und Zitroneneukalyptus (*Corymbia citriodora*) durch Extraktion erhalten werden. Citronellal ist zusammen mit Citral, Geranil, Linalool und Citronellol eines der wichtigsten Terpene.[45]

Die industrielle Herstellung von (*R*)-Citronellal (**78**) erfolgt hauptsächlich nach dem TAKASAGO-Prozess[46] und einem Verfahren der BASF SE[47]. Seit 1984 wird (*R*)-Citronellal (**78**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 96-99% ee von TAKASAGO INTERNATIONAL CO. hergestellt (Schema 30). Ausgehend von Myrcen (**103**) wird beim TAKASAGO-Prozess zunächst in einer Hydroamminierung **104** dargestellt[48], welches anschließend in einer NOYORI-Allylamin/ Enamin-Umlagerung[49] zum chiralen Enamin **105** umgesetzt wird. Durch Hydrolyse wird schließlich (*R*)-Citronellal (**78**) erhalten.



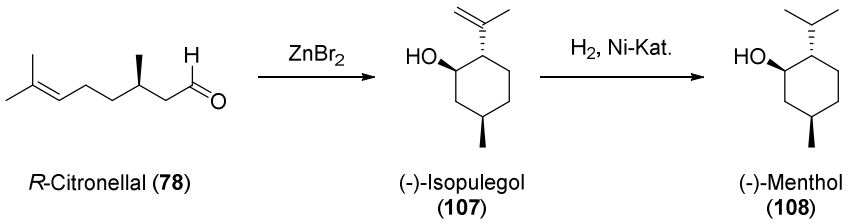
Schema 30: Industrielle Herstellung von **78** ausgehend von Myrcen (**103**) nach dem TAKASAGO-Prozess.[46]

Beim BASF-Prozess[47] wird Neral (**106**) in Gegenwart eines Rhodiumkatalysators regio- und enantioselektiv hydriert. *R*-Citronellal (**78**) wird dabei mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% ee erhalten.[47]



Schema 31: Industrielle Synthese von *R*-Citronellal (**78**) ausgehend von Neral (**106**) nach BASF-SE.

Citronellal wird zum Beispiel als Ausgangsstoff für die großtechnische Synthese von (-)-Menthol (**108**) verwendet.[47,49] In einer Carbonyl-En-Reaktion mit $ZnBr_2$ als LEWIS-Säure wird zunächst **107** gebildet, dessen Doppelbindung anschließend in Gegenwart eines Nickel-Katalysators zu **108** hydriert wird.

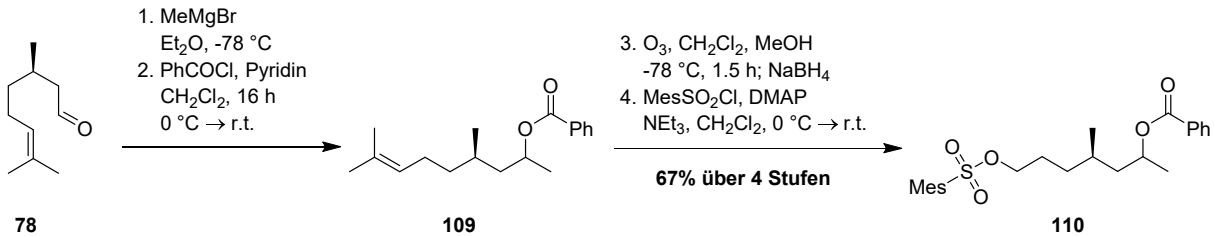


Schema 32: Großtechnische Synthese von (-)-Menthol (**108**) ausgehend von **78**.[47,49]

Außerdem wurde (*R*)-Citronellal (**78**) als Ausgangsstoff in einer Vielzahl von Totalsynthesen verwendet.[45] Als Vorteile können das isolierte Stereozentrum und die unabhängige Manipulation an beiden Enden der Kohlenstoffkette angesehen werden.

3.2.3. Darstellung des Diens 102

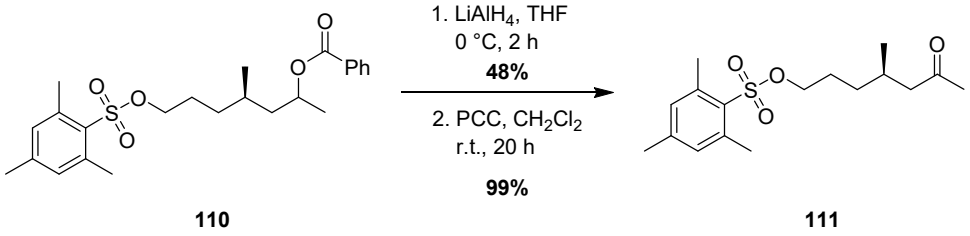
Bei der Darstellung von **102** wurden bereits bekannte Stufen von J. BAUMEISTER[34] verwendet. Ausgehend von (*R)*-Citronellal (**78**) wurde zunächst eine Methyl-GRIGNARD-Verbindung an die Carbonylgruppe addiert, anschließend der erhaltene Alkohol mit Benzoylchlorid geschützt und so der Ester **109** erhalten. Im ersten Schritt wird dabei ein weiteres Stereozentrum gebildet, welches nicht kontrolliert wird, jedoch später wieder entfernt wird. Nach Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung ($NaBH_4$) wurde der entstandene primäre Alkohol in das Mesitylat **110** überführt. Erst auf dieser Stufe erfolgte die erste säulenchromatographische Reinigung des erhaltenen Rohprodukts und eine Ausbeute von 67% (ausgehend von 25 g Citronellal) über vier Stufen konnte erhalten werden. *Up-Scaling* auf 50 g Citronellal war möglich, jedoch wurde die präparative Umsetzung schwieriger und in diesem Fall konnte nur eine Ausbeute von 48% erhalten werden. Als größte Schwierigkeit erwies sich in diesem Maßstab die säulenchromatographische Reinigung von **110**.



Schema 33: Vierstufige Synthese von **110** im Multi-Gramm Maßstab.

Nach Abspaltung des Benzylesters unter reduktiven Bedingungen mit Lithium-Aluminium-Hydrid erfolgt eine Oxidation zum Keton **111**, wodurch das zweite (nicht kontrollierte) Stereozentrum entfernt wird (Schema 34). Zunächst wurde für die Oxidation in Anlehnung an

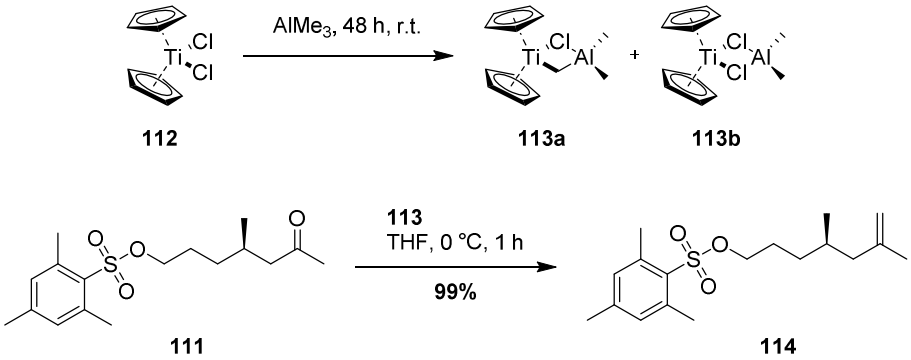
vorherige Arbeiten[34] DMP verwendet und eine Ausbeute von 90% erhalten. Um die Darstellung von DMP im Multigramm-Maßstab zu umgehen, wurde die Oxidation mit käuflichem allerdings auch toxischem PCC durchgeführt und es konnte eine Ausbeute von 99% (auch im 19 g-Maßstab) erhalten werden.



Schema 34: Darstellung von **111** durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz.

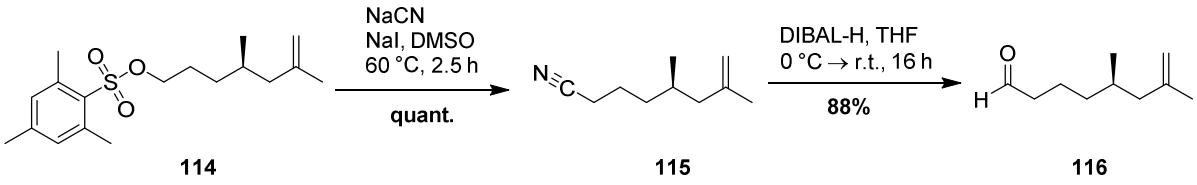
In Vorarbeiten wurde gezeigt, dass die Darstellung der terminalen Doppelbindung mit einer WITTIG-Reaktion nur in moderaten und nicht reproduzierbaren Ausbeuten verlief, während mit einer TEBBE-Reaktion gute Ausbeuten (86-97%) erhalten wurden.[34] Die guten Ausbeuten der TEBBE-Reaktion (mit käuflichem TEBBE-Reagenz) konnten im Rahmen dieser Arbeit reproduziert werden. Eine Ausbeutesteigerung auf verlässliche 95-99% gelang durch die Nutzung von selbst dargestelltem TEBBE-Reagenz **113** (Schema 35). Bis zu dieser Stufe wurde die Synthese im Multigramm-Maßstab (> 5 g) durchgeführt.

Zur Herstellung des Reagenzes wurde Titanocendichlorid mit Trimethylaluminium nach einer literaturbekannten Vorschrift[50] umgesetzt, wobei jedoch auf die anschließende Umkristallisation verzichtet wurde (Schema 35). Mit Hilfe von EPR- und NMR-Spektroskopie, sowie Kristallstruktur-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das TEBBE-Reagenzaus einer ungefähren 1:1-Mischung von **113a** und **113b** besteht, wobei aber nur **113a** im Sinne einer TEBBE-Reaktion reagiert.[51]



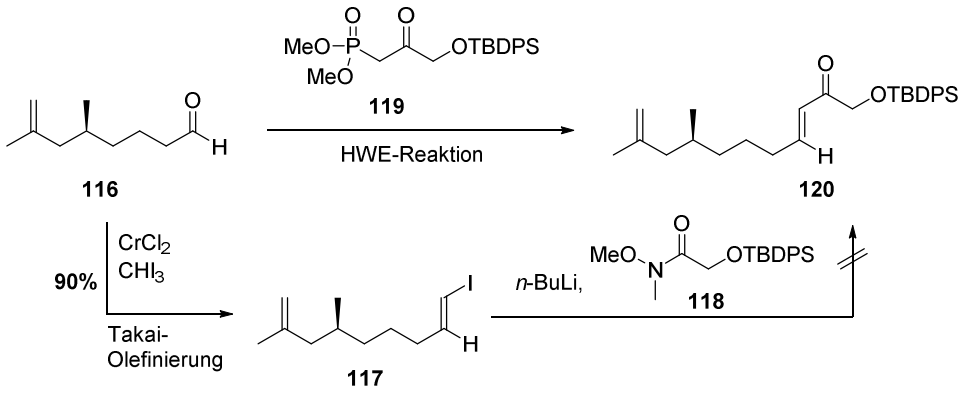
Schema 35: Darstellung von TEBBE-Reagenz **113** ausgehend von Titanocendichlorid (**112**) und Trimethylaluminium, sowie TEBBE-Reaktion zur Darstellung von Olefin **114**.

Durch eine einfache S_N2-Reaktion mit NaCN in DMSO wurde das terminale Nitril **115** in exzellenter Ausbeute gebildet und dieses anschließend mit DIBAL-H zum Aldehyd **116** reduziert (Schema 36). Das Nitril **115** ist flüchtig, sodass bei der Aufarbeitung darauf geachtet werden muss, dass kein zu starkes Vakuum, zum Beispiel zur Entfernung des Lösungsmittels verwendet wird. Bei der Darstellung des Aldehyds **116** erwies sich die Aufarbeitung als schwierig. Die Ausbeuten schwankten und Verunreinigungen, die im NMR kaum auszumachen waren, ließen sich nur durch Destillation nach säulenchromatographischer Reinigung entfernen. Der Aldehyd erwies sich als nicht stabil, sodass von einer Lagerung auf dieser Stufe abgesehen werden muss. Die Darstellung erfolgte auf Grund der genannten Probleme im kleineren Maßstab und es wurde keine Untersuchung zum *up-Scaling* unternommen.



Schema 36: S_N2-Reaktion zur Darstellung des Nitrils **115** und anschließende Reduktion mit DIBAL-H zum Aldehyd **116**.

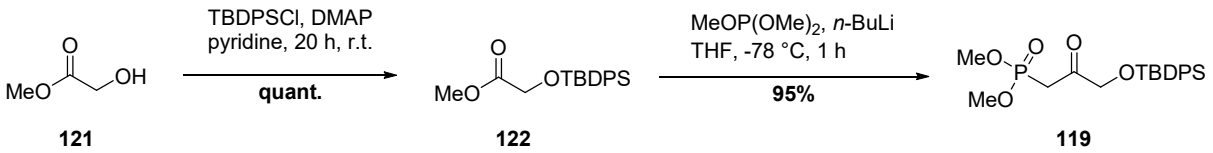
Ausgehend von Aldehyd **116** sind zwei Varianten zur Darstellung von Enon **120** denkbar, die im Folgenden erläutert werden sollen (Schema 37).



Schema 37: Zwei Varianten zur Darstellung von Enon **120** ausgehend von Aldehyd **116**.

Die erste Variante in Anlehnung an die Okilactomycin-Synthese[15,16] nutzt zunächst eine TAKAI-Olefinierung zur Darstellung von *E*-Vinyliodid **117**, die in einer sehr guter Ausbeute von 90% gelang. Anschließend wird ein Iod-Lithium-Austausch mit *n*-BuLi durchgeführt und die lithiierte Spezies mit dem WEINREB-Amid **118** abgefangen. Bei dieser Reaktion konnte keine Umsetzung beobachtet werden, sodass dieser Ansatz zur Darstellung von **120** verworfen wurde.

Die zweite Variante ist die einstufige Darstellung von **120** mittels HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion (HWE-Reaktion). Dazu wurde das benötigte Phosphonat **119** in zwei Stufen (via **122**) ausgehend von Methylester **121** zunächst durch TBDPS-Schützung und danach nach einer literaturbekannten Vorschrift[52,53] in einer Gesamtausbeute von 95% synthetisiert (Schema 38).



Schema 38: Darstellung von Phosphonat **119**.

Die HWE-Reaktion erwies sich zunächst als problematisch und es mussten eine Vielzahl von Varianten untersucht werden, ehe zwei geeignete Methoden zur Darstellung von **120** gefunden wurden (Tabelle 4). Zunächst wurde die Reaktion mit THF als Lösungsmittel und NaH[54] bzw. *n*-BuLi[55] als Base durgeführt; das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht erhalten werden (Tabelle 4, Einträge 1 und 2). Eine mögliche Ursache für den Misserfolg könnte Empfindlichkeit des Substrats gegenüber den relativ starken Basen sein, daher wurden als nächstes Reaktionsbedingungen mit schwächeren Basen verwendet. Die sogenannten MASAMUNE-ROUSH-Bedingungen[56] (CH_3CN als Lösungsmittel und DBU oder DIPEA als Base) sollten im Falle von Basen-labilen Substraten eine Reaktion ermöglichen. Das Produkt konnte dadurch in schwacher Ausbeute von 15% erhalten werden, eine Ausbeutesteigerung zum Beispiel durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 90 °C konnte jedoch nicht erreicht werden (Einträge 3 und 4). Eine Steigerung der Ausbeute auf 64% war aber durch die Nutzung eines Lösungsmittelgemisches aus CH_3CN/ THF (2:1) möglich (Eintrag 5). Die Nutzung von BaO[57] als Base in einem Et_2O/ H_2O Gemisch führte zu einer Steigerung auf 69% (Eintrag 11), während Cs_2CO_3 in *iso*-Propanol[58] nur zu einer Ausbeute von 44% führte.

Schließlich wurden unabhängig zwei Methoden gefunden (Einträge 12 und 13), die die Umsetzungen in guten Ausbeuten 73% bzw. 74% ermöglichten. Dazu wurden einerseits 1,1,3,3-Tetramethylguanidin[59] als Base in THF verwendet, bzw. die PATERSON-Bedingungen: $Ba(OH)_2$[60] in einem Gemisch aus THF/ Wasser (2:1).

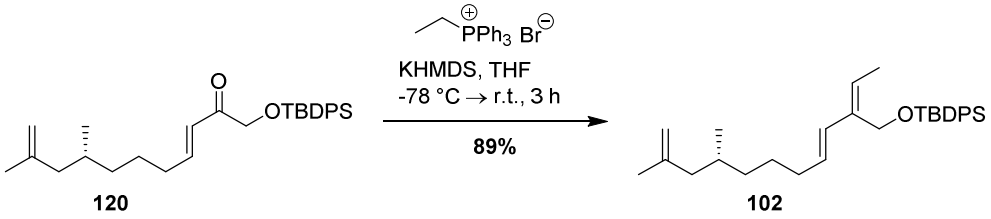
Die Ausbeuten konnten für beide Methoden auf 84% bzw. 88% gesteigert werden indem der Aldehyd **116** direkt vor der Reaktion frisch destilliert wurde (Einträge 14 und 15).

Tabelle 4: Optimierung der HWE-Reaktion zur Darstellung von **120** gemäß Schema 37.

Eintrag	Lösungsmittel	Base	Temperatur	Additiv	Ausbeute
1	THF	NaH (2.5 eq.)	0 °C	-	-
2	THF	*n*-BuLi (1.9 eq.)	0 °C	-	-
3	CH_3CN	DIPEA (1.8 eq.)	r.t.	LiCl (2.0 eq.)	15%
4	CH_3CN	DIPEA (1.8 eq.)	90 °C	LiCl (2.0 eq.)	13%
5	CH_3CN/THF (2:1)	DIPEA (1.8 eq.)	r.t.	LiCl (2.0 eq.)	64%
6	THF	DIPEA (1.8 eq.)	r.t.	LiCl (2.0 eq.)	17%
7	CH_3CN/DMSO (5:1:)	DIPEA (1.8 eq.)	r.t.	LiCl (2.0 eq.)	60%
8	CH_3CN/DMF (3.5:1)	DIPEA (1.4 eq.)	r.t.	LiCl (2.0 eq.)	67%
9	*i*PrOH	Cs_2CO_3 (2.0 eq.)	r.t.	-	44%
10	THF	act. $Ba(OH)_2$ (0.8 eq.)	r.t.	H_2O	54%
11	Et_2O/H_2O (104:1)	act. BaO (0.6 eq.)	0 °C → r.t.	-	69%
12	THF	1,1,3,3 Tetramethyl-guanidin	r.t.	LiCl (1.5 eq.)	73%
13	THF/H_2O (40:1)	act $Ba(OH)_2$ (0.8 eq.)	r.t.	-	74%
14	THF	1,1,3,3 Tetramethyl-guanidin	r.t.	LiCl (1.5 eq.)	84%[a]
15	THF/H_2O (40:1)	act. $Ba(OH)_2$ (0.8 eq.)	r.t.	-	88%[a]

[a] Frisch destillierter Aldehyd **116** wurde verwendet.

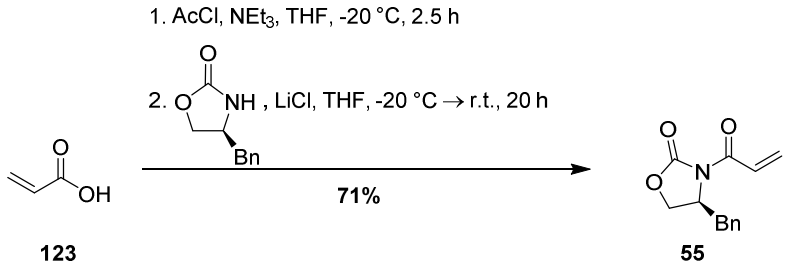
Ausgehend von Enon **120** wurde schließlich das Dien **102** in Anlehnung an SCHEIDT *et al.*[15,16] durch WITTIG-Reaktion in guter Ausbeute von 89% und hoher *E/Z*-Selektivität (>20:1) dargestellt (Schema 39).



Schema 39: Darstellung von Dien **102** durch WITTIG-Reaktion.

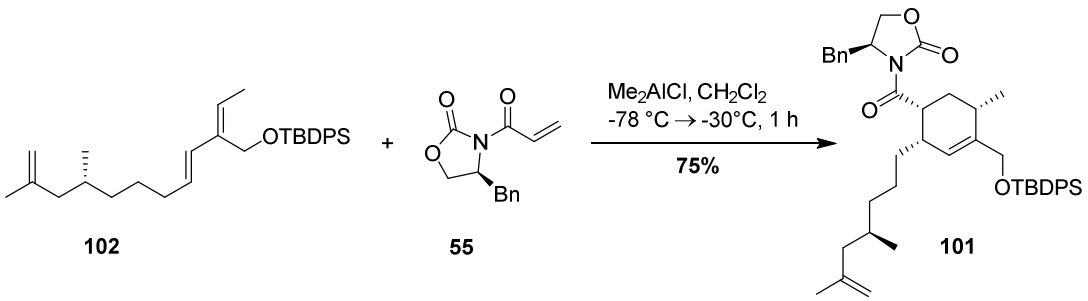
3.2.4. DIELS-ALDER-Reaktion und Folgechemie

Das für die geplante DIELS-ALDER-Reaktion benötigte Oxazolidinon **55** wurde zunächst nach einer literaturbekannten[61] Vorschrift in 71% Ausbeute hergestellt (Schema 40).



Schema 40: Darstellung von Oxazolidinon **55**.

Die DIELS-ALDER-Reaktion konnte erneut erst nach längerer Optimierung (Tabelle 5) in guten Ausbeuten von 75% durchgeführt werden (Schema 41).



Schema 41: DIELS-ALDER-Reaktion zur Darstellung von **101** unter den optimierten Bedingungen (Tabelle 5 Eintrag 12).

Tabelle 5: Optimierung der Diels-Alder-Reaktion.

Eintrag	LEWIS**-Säure**	**Temperatur**	**Additiv**	**Ausbeute**
1	$AlEt_2Cl$ (1.2 eq.)	-78 °C → -20 °C	$AgPF_6$(1.1 eq.)	19%
2	$AlMe_2Cl$ (1.0 eq.)	-78 °C → -10 °C	$AgPF_6$ (1.0 eq.)	27%
3	$AlMe_2Cl$ (1.5 eq.)	-78 °C → -20 °C	$AgPF_6$ (1.5 eq.)	38%
4	$AlMe_2Cl$ (1.5 eq.)	-78 °C → -30 °C	$AgSbF_5$ (1.5 eq.)	41%
5	$AlMe_2Cl$ (1.2 eq.)	-78 °C → -25 °C (48 h)	$AgSbF_5$ (1.2 eq.)	53%
6	$Sc(OTf)_3$ (1.2 eq.)	-78 °C → +40 °C (18 h)	-	-
7	$Yb(OTf)_3$ (1.2 eq.)	r.t. → +40 °C (18 h)	-	-
8	$BF_3 \cdot Et_2O$ (1.5 eq.)	-78 °C → -30 °C (16 h)	-	Spuren
9	$SnCl_4$ (1.2 eq.)	-78 °C → -20 °C (24 h)	$AgSbF_5$ (1.4 eq.)	-
10	$AlCl_3$ (1.5 eq.)	-78 °C → -30 °C (63 h)	$AgSbF_6$ (1.4 eq.)	-
11	-	120 °C (18 h)	-[a]	26%
12	$AlMe_2Cl$ (1.5 eq.)	-78 °C → -30 °C	-	75%

Die Reaktionen wurden in CH_2Cl_2 (0.1 mol/L) mit einem Überschuss an Dienophil durchgeführt.

[a] Ohne Lösungsmittel oder mit Toluol als Lösungsmittel.

Zunächst wurden die optimierten Bedingungen der Okilactomycin-Synthese[15,16] verwendet (Tabelle 5, Eintrag 1), das gewünschte Produkt konnte jedoch nur in 19% Ausbeute isoliert werden. Die Autoren beschreiben den Zusatz des Silbersalzes zur LEWIS-Säure als äußerst wichtig, da sonst hauptsächlich Zersetzung beobachtet wurde. Aus diesem Grund wurden im Folgenden verschiedene LEWIS-Säuren und Additive untersucht, um eine Ausbeutesteigerung zu erzielen.

Mit Dimethylaluminiumchlorid als LEWIS-Säure, $AgSbF_5$ und leicht geändertem Temperaturprofil konnte die Ausbeute auf 53% gesteigert werden (Eintrag 5). Im Falle von LEWIS-Säuren wie $Sc(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $BF_3 \cdot OEt_2$, $SnCl_4$ oder $AlCl_3$ (Einträge 6-10) konnte hingegen das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Eine Ausbeute von 26% wurde durch Erhitzen der Reaktionspartner ohne Lösungsmittel oder mit Toluol als Lösungsmittel erreicht (Eintrag 11). Schließlich wurden die besten Ausbeuten von **101** (75%) mit $AlMe_2Cl$ als LEWIS-Säure jedoch ohne Zusatz des Silbersalzes erreicht. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen der Okilactomycin-Synthese.

Die Selektivität der Reaktion blieb jedoch unverändert hoch und so konnten in einem Schritt drei Stereozenten auxiliarkontrolliert aufgebaut werden. Der Stuktur-Nachweis wurde mittels 2D-NMR-Spektren geführt und ein Ausschnitt des NOESY-Spektrums von **101** ist in Abbildung 3 gezeigt. Die wichtigen Kreuzsignale zwischen 5-H und 1-H, sowie zwischen 1-H und 2-H belegen die gezeigte Stellung der Stereozentren. Obwohl sich die beiden letztgenannten Protonen an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, ist nur ein sehr schwaches Kruezsignal im COSY-NMR-Spektrum zu sehen. Ein NOESY-Kruezsignal zwischen 2-H und 5-H konnte nicht detektiert werden.

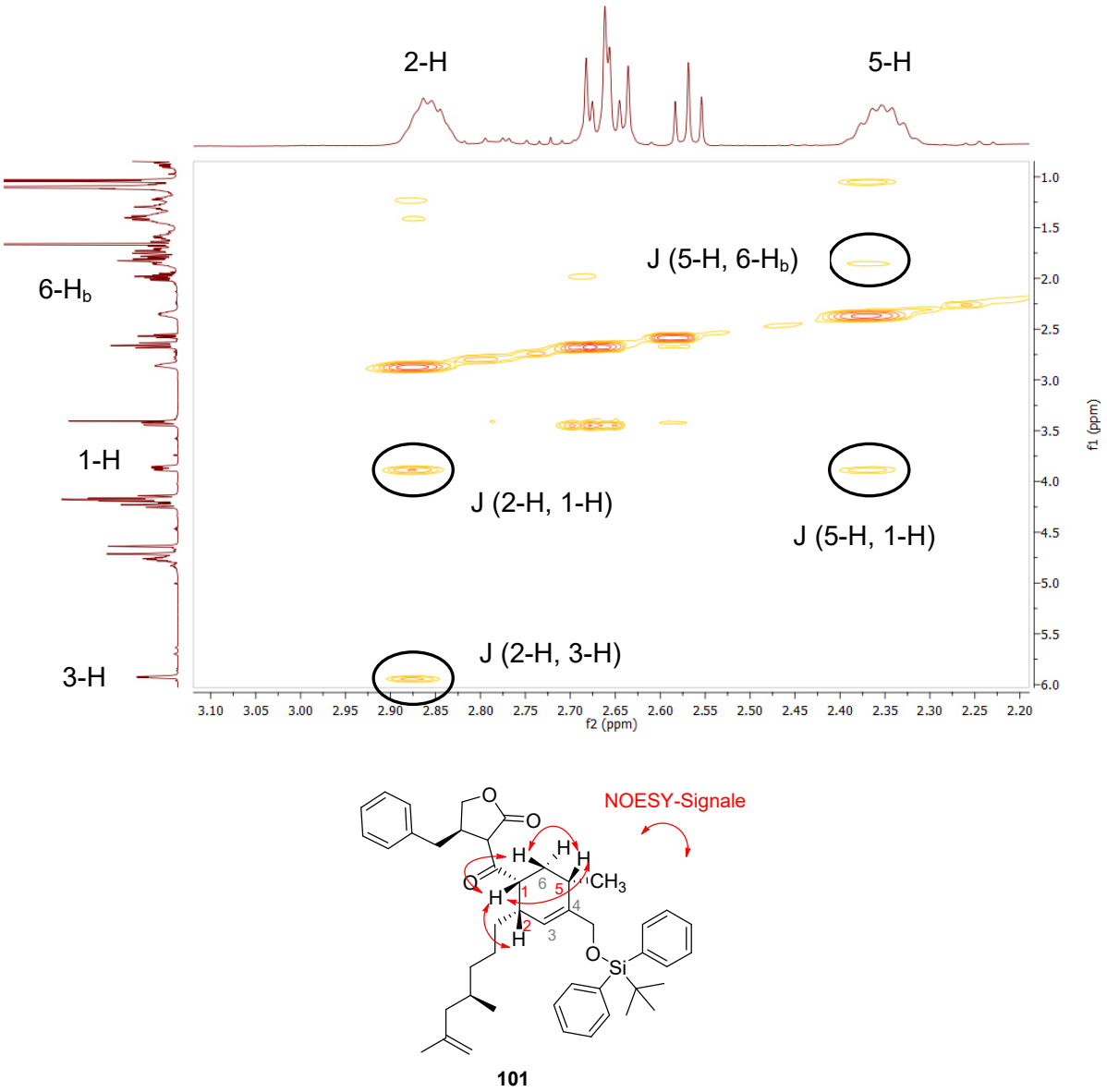
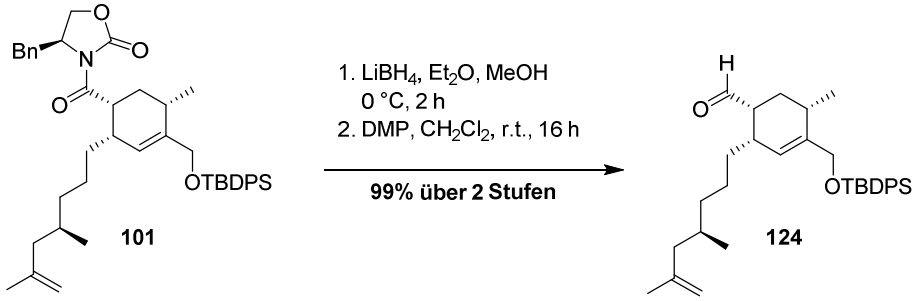


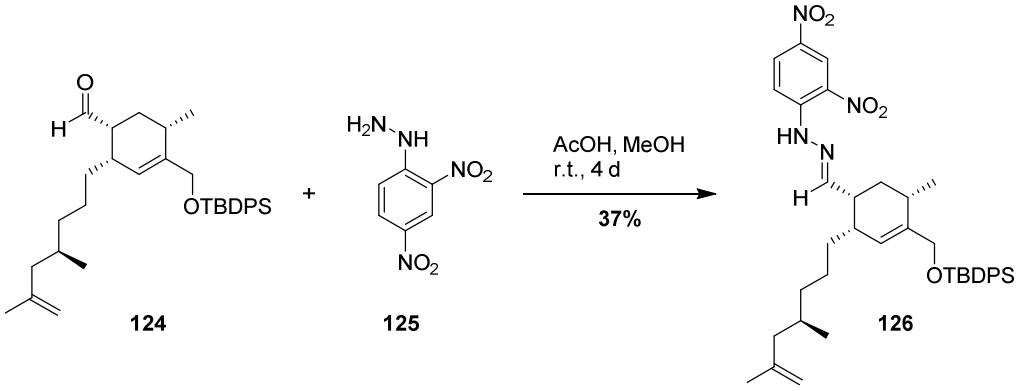
Abbildung 3: Ausschnitt des NOESY-NMR-Spektrums von **101**.

Das Kohlenstoffgerüst des hochfunktionalisierten Cyclohexenons **77** wurde somit erfolgreich aufgebaut. Die Darstellung von Aldehyd **124** gelang durch Abspaltung des EVANS-Auxiliars mittels Reduktion mit $LiBH_4$ und anschließende Oxidation des primären Alkohols mit DMP in exzellenter Gesamtausbeute von 99% über zwei Stufen (Schema 42).



Schema 42: Abspaltung des Auxiliars und anschließende Oxidation zum Aldehyd 124.

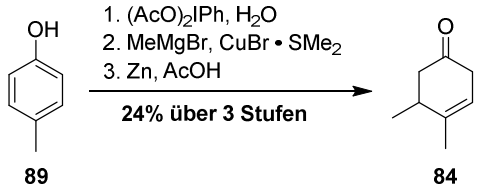
Anschließend sollten durch Derivatisierung Einkristalle erhalten werden, um die Struktur mittels Kristallstrukturanalyse nachzuweisen. Dafür wurde der Aldehyd **124** in das Hydrazon **126** überführt (Schema 43). Die Darstellung von Hydrazon **126** gelang in schwacher Ausbeute von 37% als oranges Öl. Die Versuche zum Erhalt von Einkristallen blieben leider erfolglos, sodass der Nachweis der Stereochemie auf diesem Wege nicht möglich war. Eine TBDPS-Entschützung konnte vielleicht eine Kristallisation des entsprechenden Produkts möglich machen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine weiteren Reaktionen ausgehend **124** bzw. **126** durchgeführt.



Schema 43: Darstellung von Hydrazon **126**.

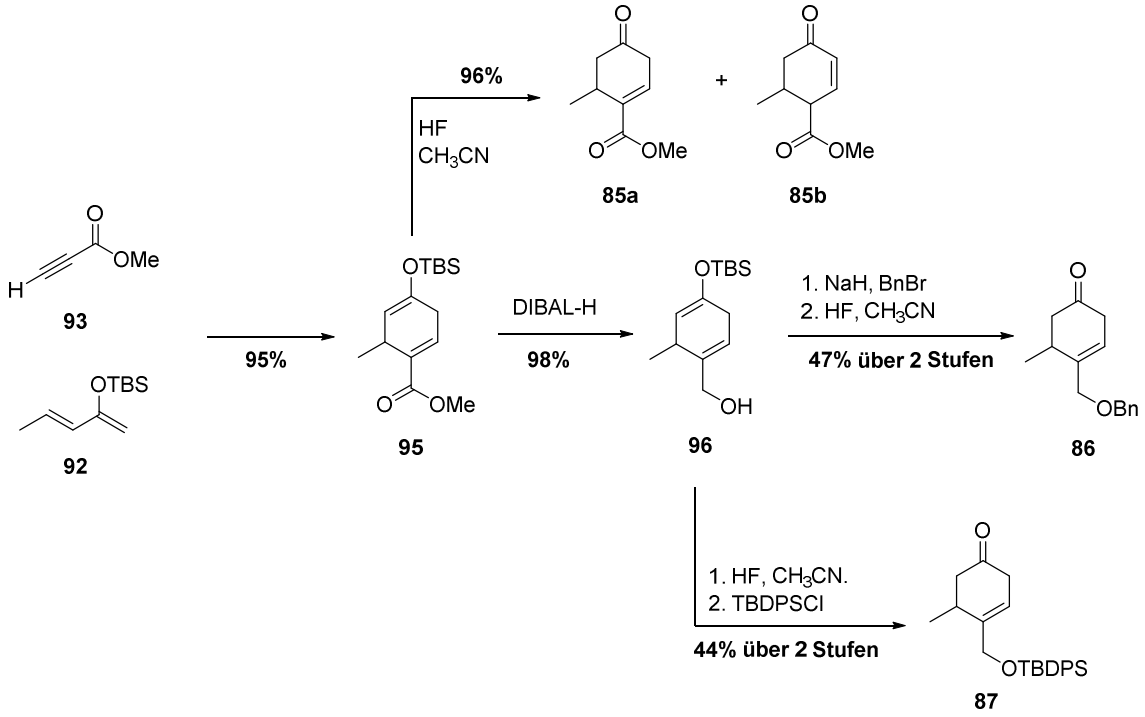
4. Zusammenfassung Chrolactomycin

Zu Beginn der Arbeit wurde versucht ein mehrfach funktionalisiertes Cyclohexenon-Derivat in Anlehnung an J. BAUMEISTER[34] durch Alkylierung darzustellen. Als erstes Testsystem für diese Alkylierung wurde dazu das literaturbekannte Cyclohexenon-Derivat **84** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 24% dargestellt (Schema 44).



Schema 44: Darstellung des Cyclohexenon-Derivats **84**.

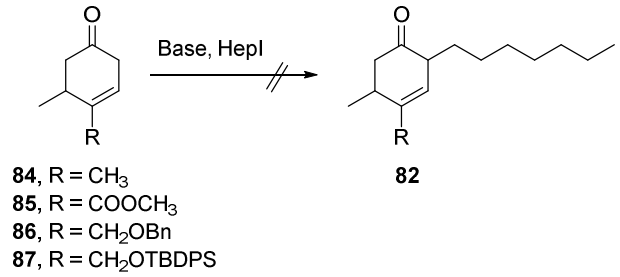
Außerdem wurden durch eine lösungsmittelfreie DIELS-ALDER-Reaktion der Silylenolether **95** in sehr guter Ausbeute synthetisiert (Schema 45). Ausgehend davon wurden die Cyclohexenon-Derivate **85** mit einer Ausbeute von 96%, **86** mit einer Ausbeute von 46% über drei Stufen und **87** mit einer Ausbeute von 43% über drei Stufen dargestellt.



Schema 45: Darstellung der Cyclohexenon-Derivate **85**, **86** und **87**.

Mit diesen vier Cyclohexenon-Derivaten **84-87** wurden Untersuchungen zur regioselektiven α-Alkylierung durchgeführt (Schema 46). Es wurden verschiedenste Reaktionsbedingungen (Basen, Temperatur, Lösungsmittel, Additive) untersucht, das gewünschte Produkt konnte

jedoch nicht isoliert werden. Als Nebenprodukt wurde teilweise die entsprechenden doppelt α-alkylierten Produkte in mäßigen Ausbeuten erhalten.

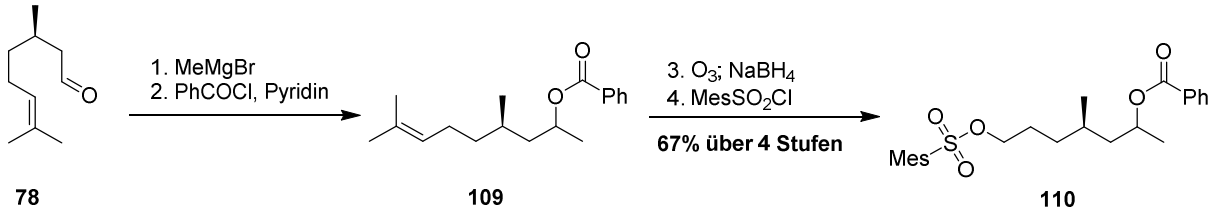


84, R = CH_3
85, R = $COOCH_3$
86, R = CH_2OBn
87, R = $CH_2OTBDPS$

82

Schema 46: Gewünschte Umsetzung der Cyclohexenon-Derivate zu den α-alkylierten Produkten **82**.

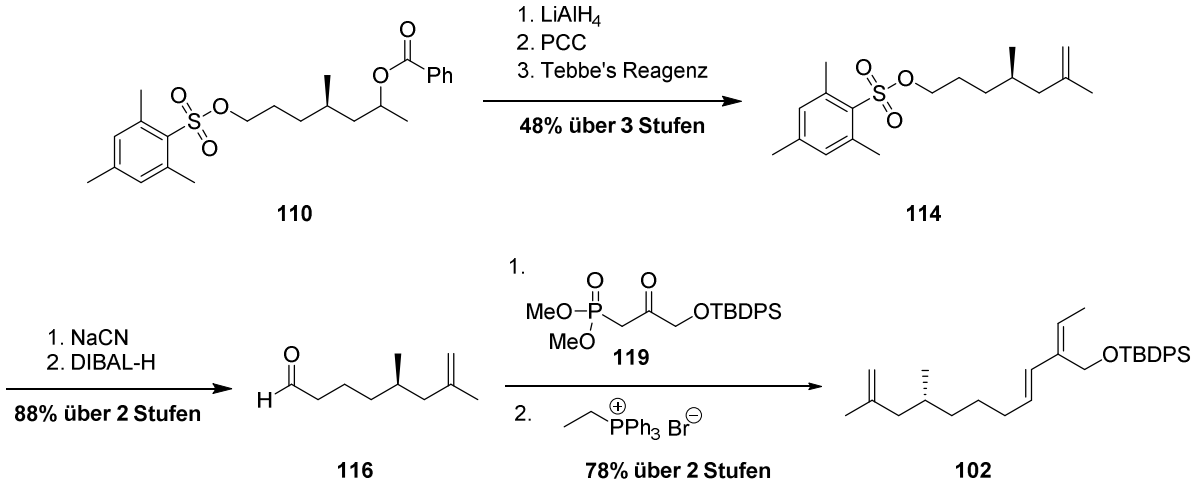
Da keine geeignete Methode zur Alkylierung gefunden werden konnte, wurde als Schlüsselschritt zur Darstellung eines hochfunktionalisierten Cyclohexenons eine diastereoselektive DIELS-ALDER-Reaktion in Anlehnung an die Okilactomycin-Synthese von SCHEIDT *et al.*[15,16] erarbeitet. Als Edukt für die Synthese des Diens wurde (*R*)-Citronellal (**78**) gewählt und das isolierte Stereozentrum somit aus dem *chiral-pool* entnommen (Schema 47). In einer vierstufigen Synthesesequenz (ausgehend von 25 g **78**) wurde durch Addition von MeMgBr, Benzoylschützung, Ozonolyse (mit reduktiver Aufarbeitung) und anschließender Reaktion des primären Alkohols mit $MesSO_2Cl$ das Mesitylat **110** mit einer Ausbeute von 67% erhalten (Schema 47).



78 **109** **110**

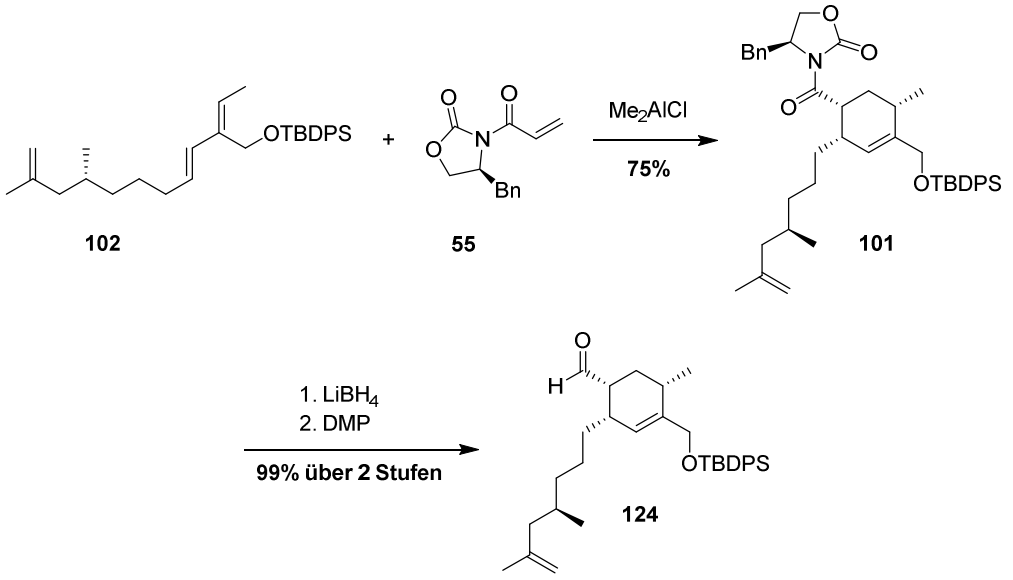
Schema 47: Darstellung von Mesitylat **110** in einer vier-stufigen Synthesesequenz.

Durch reduktive Benzoylentschützung, PCC-Oxidation und TEBBE-Reaktion wurde das Mesitylat **114** in 48% über drei Stufen erhalten (Schema 48). Bis zu dieser Stufe konnten alle Reaktionen im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden. S_N2-Reaktion mit Natriumcyanid und anschließende Reduktion des Nitrils (mit DIBAL-H) führten mit einer Ausbeute von 88% zum Aldehyd **116**. In einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion unter PATERSON-Bedingungen gefolgt von WITTIG-Reaktion wurde schließlich das Dien **102** mit 78% Ausbeute über zwei Stufen und ausgehend von Citronellal (**78**) in 22% Ausbeute über elf Stufen erhalten.



Schema 48: Darstellung von **120** ausgehend von **110** in sieben Stufen.

In einer Me_2AlCl-vermittelten DIELS-ALDER-Reaktion wurde das Dien **120** mit dem Dienophil mit EVANS-Auxiliar **55** umgesetzt und **101** mit 75% Ausbeute und hoher Diastereoselektivität erhalten (Schema 49).



Schema 49: Diastereoselektive DIELS-ALDER-Reaktion zur Darstellung von **101** und Folgechemie.

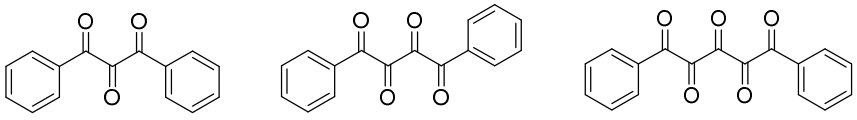
Das Auxiliar wurde durch Reduktion mit $LiBH_4$ abgespalten und nach DMP-Oxidation wurde der Aldehyd **124** mit nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

5. Vicinale Tricarbonyl Verbindungen

5.1. Einleitung

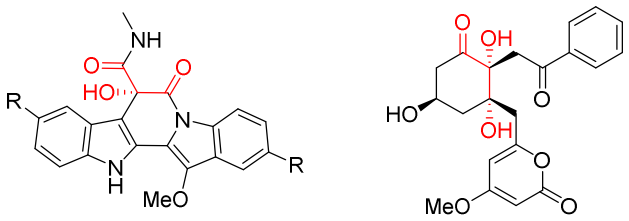
5.1.1. Allgemeines und Darstellung

Vicinale Tricarbonyl-Verbindungen (VTC) sind wertvolle Bausteine in der organischen Synthese und zeichnen sich durch die direkte Nachbarschaft zweier Carbonylgruppen an ein zentrales Keton aus. Der erste Vertreter dieser Verbindugsklasse, das Diphenyltriketon (**127**) wurde im Jahre 1890 synthetisiert (Schema 50).[62] Bereits ein Jahr später gelang dann die Darstellung eines Tetraketons[63] **128** und im Jahr 1986 wurde das erste und einzige nicht zyklische Pentaketon[64] (Diphenylpentaketon) **129** synthetisiert.



Schema 50: Strukturen der Polycarbonyle **127**, **128** und **129**.

VTC haben sich als vielseitige Ausgangsverbindung zur Herstellung von komplexen Naturstoffen, wie Cladoniamid **130**[65,66] oder 9-epi-Wailupemycin (**131**)[67] herausgestellt (Schema 51) und finden auch sonst vielfältige Anwendung in der Synthese.[68]

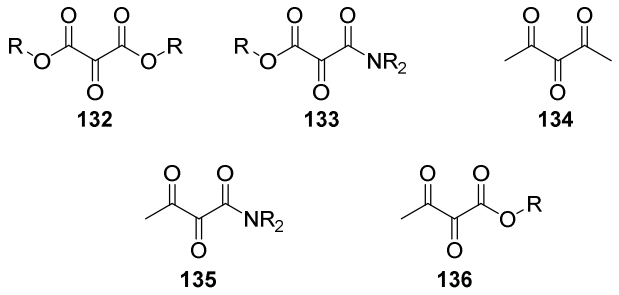


130
Cladoniamid

131
9-epi-Wailupemycin

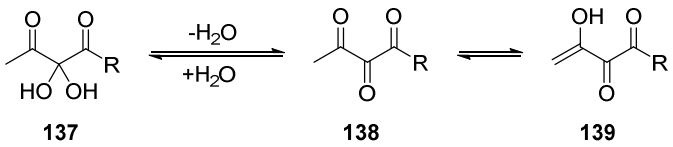
Schema 51: Cladoniamid **130** und 9-epi-Wailupemycin **131**.

Je nach Art der benachbarten Carbonylgruppen sind folgende Kombinationen möglich: Mesoxalester **132**, Mesoxalesteramide **133**, vic-Triketone **134**, vic-Diketoamide **135** und vic-Diketoester **136** (Schema 52).



Schema 52: Struktur der verschiedenen VTC.

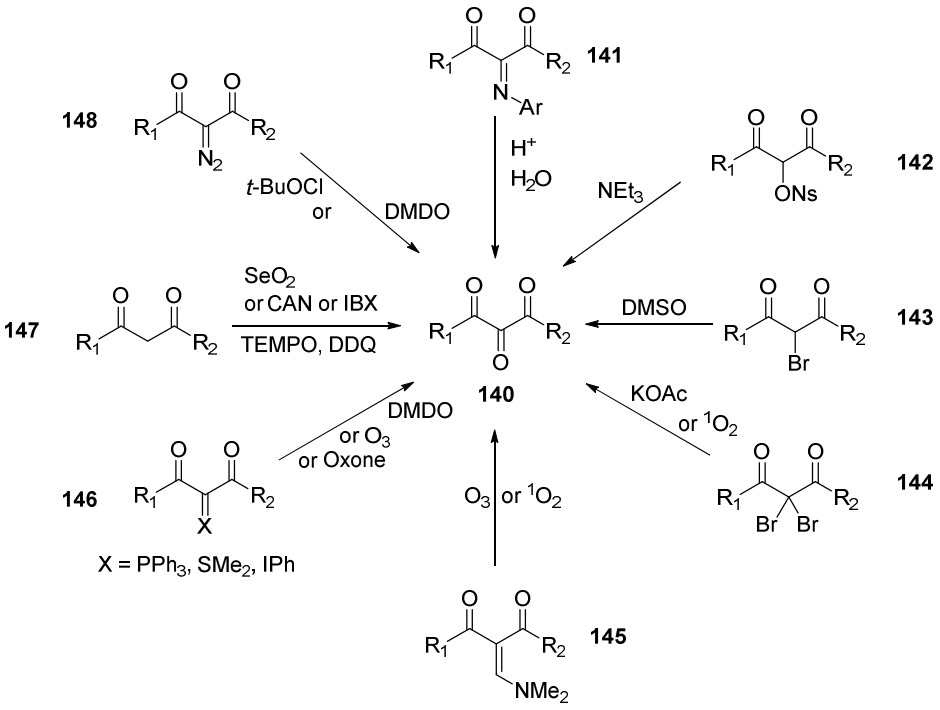
Aufgrund der elektronenziehenden Wirkung der benachbarten Carbonylgruppen zeichnet sich das zentrale Keton durch erhöhte Elektrophilie aus. Meistens liegen VTC in Gegenwart von Wasser teilweise oder vollständig als Hydrate vor. Besonders vic-Triketone **134** und α,β-Diketoester **136** tendieren zur Hydratbildung (Schema 53), sodass diese Verbindungen als Hydrate **137** gelagert werden sollten. Im Falle von vic-Triketonen **134**, α,β-Diketoamiden **135** oder α,β-Diketoester **136** kann es zur Enolatbildung (**138** → **139**) mit der äußeren Carbonylgruppe kommen, wenn acide Protonen in γ-Position vorhanden sind, sodass anschließende Kondensationsreaktionen auftreten können.



Schema 53: Hydrat- und Enolatbildung von VTC.

Für die Darstellung von VTC ist eine Vielzahl von Möglichkeiten bekannt. Einige Methoden werden im Folgenden kurz vorgestellt. Nach den Reaktionen werden teilweise die Hydrate erhalten, die anschließend durch Dehydratisierung (z.B. mit P_2O_5, Molsieb oder Destillation) zu den entsprechenden VTC umgesetzt werden. Bei hydrolyse-labilen VTC muss die Dehydratisierung direkt vor ihrem Einsatz in Reaktionen erfolgen.

Häufig werden β-Dicarbonylverbindungen als Ausgangsverbindungen für die Synthese genutzt (Schema 54). Aufgrund der beiden Carbonylgruppen zeigt die α-Position erhöhte Reaktivität, sodass Manipulationen an dieser Position relativ einfach möglich sind.



Schema 54: Darstellung von VTC **140** ausgehend von β-Dicarbonylverbindungen.

Bei der SACHS-Methode wird zunächst ein Enamin **141** durch Kondensation von *p*-Dimethylaminonitrosobenzol auf eine β-Dicarbonylverbindung dargestellt. Anschließend kann das VTC durch saure Hydrolyse erhalten werden. Diese sehr alte Darstellungs-Variante (1899), zeichnet sich dadurch aus, dass keine oxidativen Bedingungen wie bei den meisten anderen Methoden verwendet werden.[69]

Durch Reaktion der Dicarbonylverbindung mit Bis(*p*-nitrophenylsulfonyl)peroxid sind Verbindungen des Typs **142** zugänglich, die mit Hilfe von NEt_3 zu den entsprechenden VTC umgesetzt werden. Diese wurden in diesem Fall jedoch nicht isoliert, sondern direkt zu Chinoxalin- oder Pyrrolderivaten kondensiert.[70]

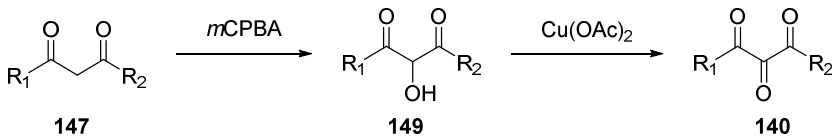
Ausgehend von α-Brom-dicarbonylverbindungen **143** ist eine Umsetzung zu **140** mit DMSO[71] möglich, während im Falle der entsprechenden α-Dibromide **144** Kaliumacetat[72] oder Singulett Sauerstoff[73] (hergestellt duch Photolyse mit Methlenblau als *photosensitizer*) genutzt werden können.

(Dimethylamino)methylenverbindungen **145** sind durch Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit BREDERECK's Reagenz einfach zugänglich und können mit Ozonolyse (mild-reduktive Aufarbeitung mit SMe_2)[74] oder Singulett Sauerstoff[75] zum VTC oxidiert werden.

Auch Schwefel-[76], Iodonium-[77] und besonders häufig Phosphor-Ylide des Typs **146** können mit Hilfe von DMDO[78], O_3[79] oder Oxone®[80] zu VTC umgesetzt werden. Die Ylide können grundsätzlich aus den 1,3-Dicarbonylverbindungen erhalten werden, jedoch werden sie häufig auf anderem Wege, zum Beispiel durch Umsetzung eines Phosphonium-Ylides mit Säurechloriden[80] oder der Säure und EDC[78], dargestellt.

Bei der vermutlich am häufigsten angewendeten Methode zur Darstellung von VTCs wird zunächst ein REGITZ-Diazotransfer mit TsN_3 oder *p*-ABSA durchgeführt und die erhaltene α-Diazoverbindung **148** mit *t*-BuOCl oder DMDO zum VTC oxidiert.[81] Diese Methode wird auch in der vorliegenden Arbeit zur Darstellung der α,β-Diketoester verwendet.

Eine weitere Methode ist die direkte einstufige Oxidation eines 1,3-Dicarbonyls **147** zum VTC (Schema 54). Während die RILEY Oxidation (SeO_2)[71] schon lange bekannt ist, wurden andere Oxidationsmittel (IBX[82], CAN[83] oder TEMPO, DDQ[84]) erst später für diese Umsetzung genutzt. Im Vergleich zu dieser direkten Oxidation sind zweistufige Oxidationen (Schema 55) zum Beispiel zunächst mit *m*CPBA zur α-Hydroxy-Verbindung **149** und anschließend mit $Cu(OAC)_2$ zum VTC mit weniger Nebenreaktionen verbunden.[85]



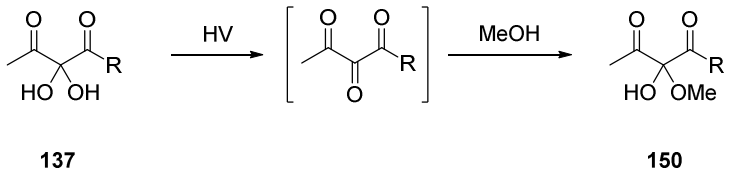
147 **149** **140**

Schema 55: Zweistufige Oxidation zum VTC.

5.1.2. Reaktionen mit *C* –Nukleophilen

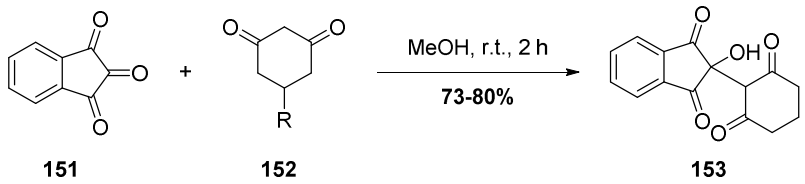
Es sind zahlreiche Additionen verschiedenster *C*-, *N*-, *O*- und *S*-Nukleophile an VTC bekannt.[86] Da die zentrale Carbonylgruppe die größte Elektrophilie zeigt, finden Additionen fast ausschließlich an dieser Position statt (für eine Ausnahme siehe Schema 63). Wie bereits beschrieben addieren *O*-Nukleophile, zum Beispiel Wasser (siehe Schema 53), bereitwillig an das zentrale Keton. Alkohole können unter Halbacetalbildung mit VTC reagieren. Diese Reaktion verläuft im Falle der α,β-Diketoester so schnell, dass hauptsächlich die Halbacetalspezies **150** detektiert wird, wenn Massenspektren der Hydrate **137** zum Beispiel in Methanol aufgenommen werden (Schema 56).

Auf weitere Additionen von *0*-, *S*- und *N*-Nukleophilen soll im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.



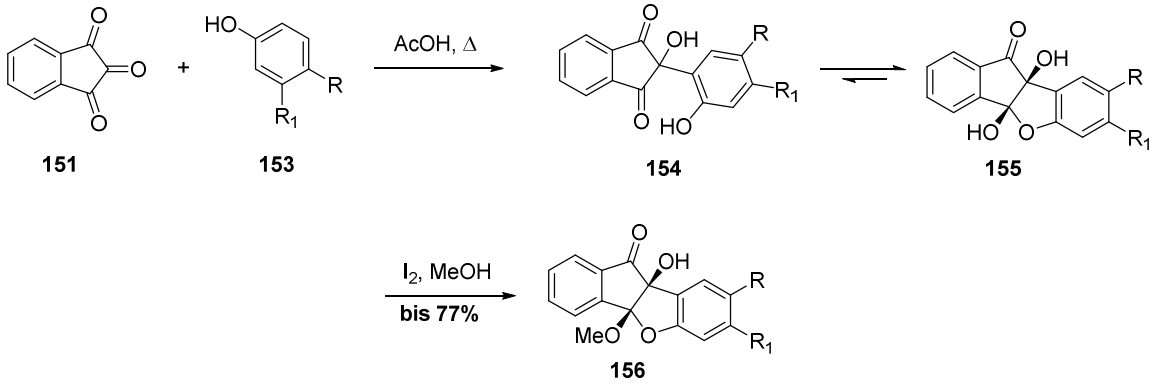
Schema 56: Halbacetalbildung **150** während massenspektroskopischen Untersuchungen von Hydraten **137**.

Eines der bekanntesten VTC ist Ninhydrin (**151**). Es kann zum Beispiel zur Detektion von Fingerabdrücken eingesetzt werden.[87] KIM *et al.* konnten zeigen, dass Cyclohexan-1,3-dionderivate **152** mit guten Ausbeuten an Ninhydrin addieren (Schema 57). Dabei ist bemerkenswert, dass die Reaktion in Methanol durchgeführt werden kann, ohne dass das VTC zum Halbacetal reagiert.



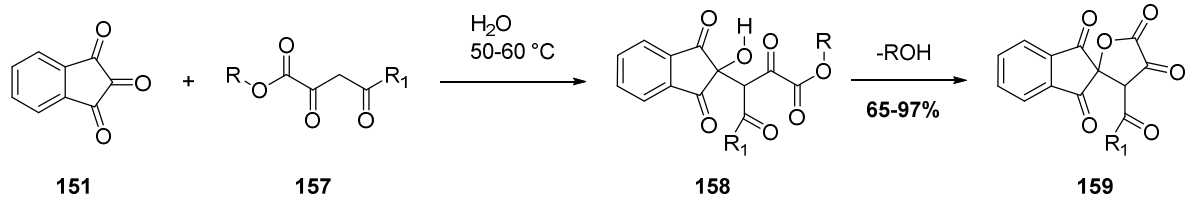
Schema 57: Umsetzung von Ninhydrin (**151**) mit Cyclohexan-1,3-dionen **152**.

Die gleiche Arbeitsgruppe konnte auch zeigen, dass diese Reaktion nicht auf 1,3-Dionderivate beschränkt ist, sondern auch Phenolderivate eingesetzt werden können. Dabei greift zunächst der *ortho*-Kohlenstoff des Phenols **153** nukleophil am Ninhydrin (**151**) an. Das Additionsprodukt **154** liegt im Gleichgewicht mit der zyklisierten Spezies **155** vor, die bei erhöhter Temperatur und in Gegenwart von Iod in Methanol zum 2-Methoxy-3-Hydroxy-Dihydrofuran-Derivat **156** reagiert (Schema 58).[88]



Schema 58: Addition von Phenolderivaten **153** an Ninhydrin (**151**) und Folgereaktionen zu **156**.

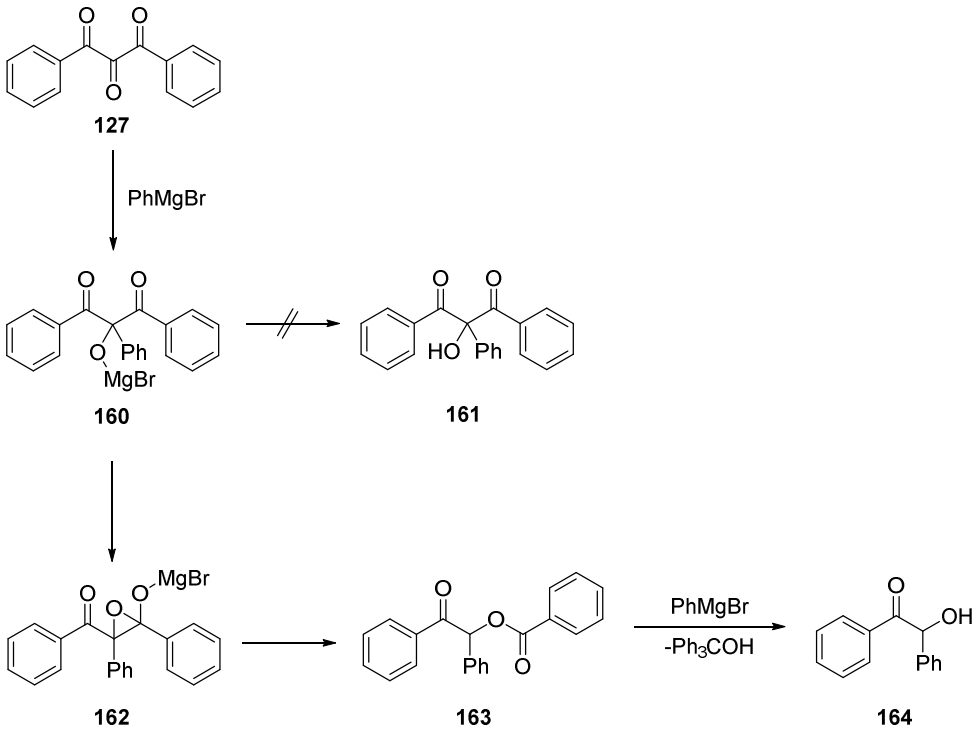
Enolisierbare 1,3-Dicarbonylverbindungen wie **157** wurden in heißem Wasser mit Ninhydrin umgesetzt, dabei wurde zunächst das Additionsprodukt **158** erhalten, dieses reagierte jedoch zum Lacton **159** weiter, das in guten Ausbeuten erhalten wurde (Schema 59). Diese Reaktion wurde auch mit Alloxan als VTC durchgeführt.[89]



151 **157** **158** **159**

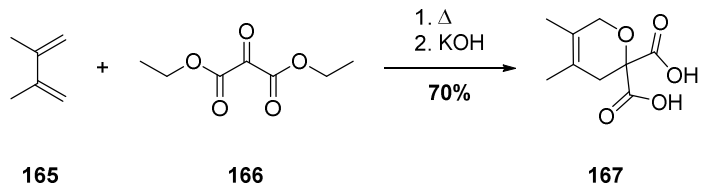
Schema 59: Reaktion von Ninhydrin (**151**) mit 1,3-Dicarbonylverbindungen des Typs **157**.

Bei der Reaktion von GRIGNARD-Verbindungen mit VTCs konnte eine Umlagerung beobachtet werden (Schema 60). Diese Reaktion zeigt große Gemeinsamkeiten mit einer Reaktion, die Gegenstand dieser Arbeit ist und in Kapitel 6.2 genauer beschrieben ist. Die beobachtete Umlagerung gibt damit erste Hinweise, warum mit einfachen GRIGNARD-Verbindungen höchstens schwache Ausbeuten an Additionsprodukten isoliert werden konnten (vergl. Schema 99). RUBIN *et al.* zeigten, dass bei der Addition eines Phenyl-GRIGNARDS zunächst die erwartete Addition an das zentrale Carbonyl des Diphenyltriketons **127** stattfindet. Die Reaktion bleibt jedoch nicht auf dieser Stufe (**160**) stehen, sodass nach wässriger Aufarbeitung nicht der tertiäre Alkohol **161** erhalten wurde. Es kommt stattdessen über eine Epoxid-Zwischenstufe **162** zu einer Umlagerung unter Bildung des Benzoylesters **163**. Der Ester reagiert mit PhMgBr, unter Abspaltung von Triphenylmethanol, weiter zum Benzil-Derivat **164**.[90]



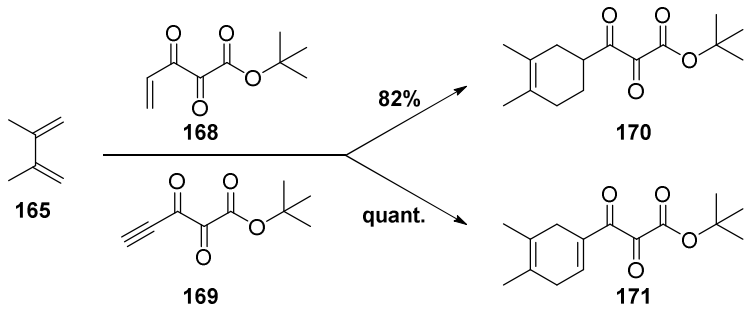
Schema 60: Addition einer GRIGNARD-Verbindung an **127** mit anschließender Umlagerung.

Mesoxalester wurden als Heterodienophile (zentrale Carbonylgruppe) in DIELS-ALDER-Reaktionen eingesetzt (Schema 61).[91]



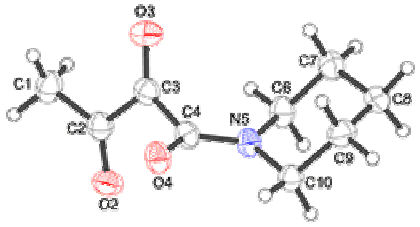
Schema 61: VTC als Heterodienophil in einer DIELS-ALDER-Reaktion zur Darstellung von **167**.

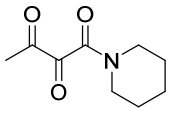
DIELS-ALDER-Reaktionen mit alken- **168** bzw. alkin-substituierten **169** VTCs sind ebenfalls bekannt. Dabei wurden **170** bzw. **171** in sehr guten Ausbeuten isoliert, während die entsprechenden Hetero-DIELS-ALDER-Produkte nicht detektiert wurden (Schema 62).[92]



Schema 62: DIELS-ALDER-Reaktionen mit alken- **168** bzw. alkinsubstituierten VTCs **169**.

KOERT *et al.* gelang eine stereo- und regioselektive Addition von Allyl- bzw. Crotylboranen an α,β-Diketoamiden **135** (Schema 63) bzw. -estern **136** (Schema 64).[93] Obwohl im Normalfall nukleophile Additionen an der zentralen Carbonyleinheit ablaufen, wurde für die α,β-Diketoamide **135** ausschließlich β-Angriff beobachtet. Als Erklärung wurde die dreidimensionale Anordnung der Carbonylgruppen herangezogen, die mit Hilfe von Röntgenstrukturaufklärung bestimmt worden war (Abbildung 4). Die Amid-Carbonylgruppe steht dabei orthogonal zur Diketoebene. Dadurch wird die α-Position sterisch abgeschirmt jedoch nicht elektronisch aktiviert.

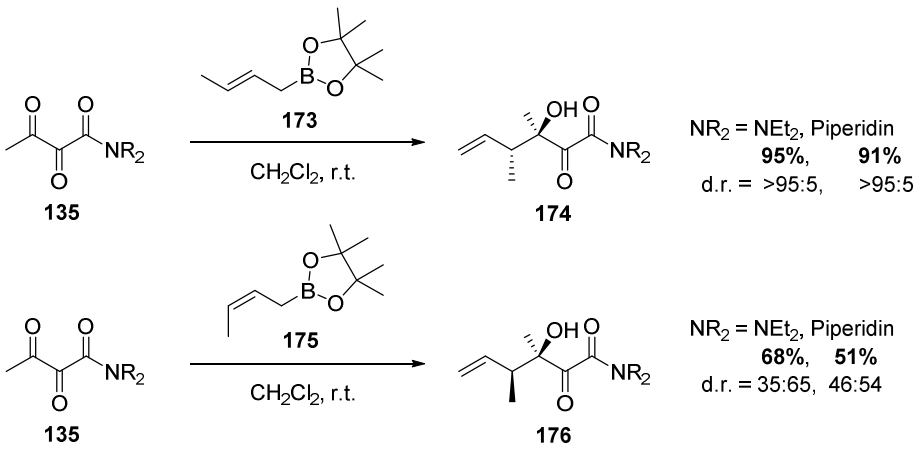




172

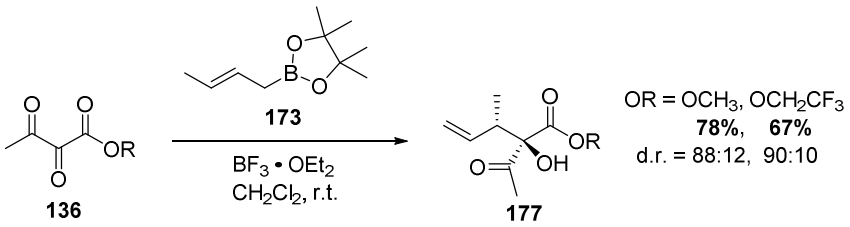
Abbildung 4: Kristallstruktur des α,β-Diketoamides **172**.

Die Stereoselektivität der Crotylierung wird hingegen von der Konfiguration der Doppelbindung bestimmt: *E*-Crotylboran **173** reagiert in sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten zu den *anti*-Produkten **174** während mit *Z*-Crotylboran **175** die *syn*-Produkte **176** in guten Ausbeuten, aber nur moderaten Diastereoselektivitäten erhalten werden (Schema 63).



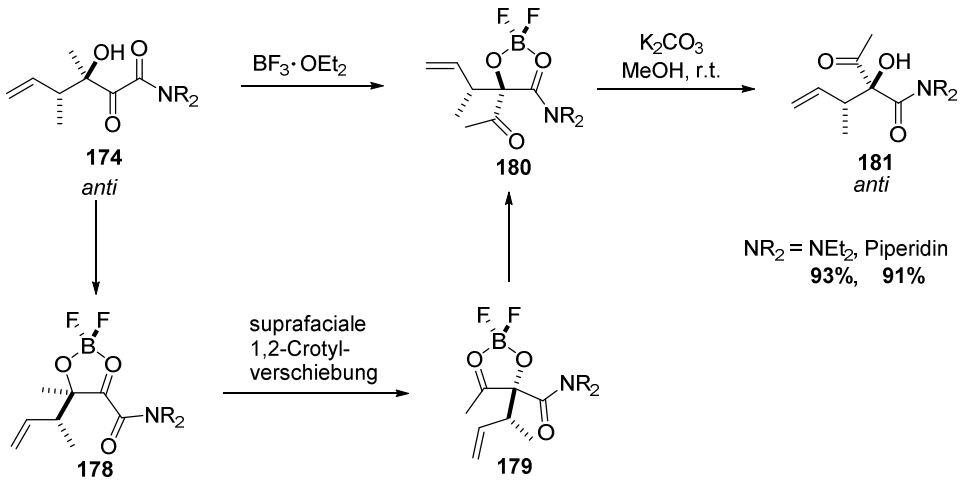
Schema 63: Regio- und diastereoselektive Crotylierung von α,β-Diketoamiden **135**.

Im Falle der α,β-Diketoester **136** wurde in Gegenwart von $BF_3 \cdot OEt_2$ ausschließlich α-Angriff beobachtet. Mit *E*-Crotylboran **173** gelang die Umsetzung zu den *anti*-Produkten **177**, jedoch mit schwächeren Ausbeuten und Diastereoselektivitäten als bei den Amiden (Schema 64). Die Umsetzungen mit *Z*-Crotylboranen **175** verliefen zwar komplett α-selektiv, jedoch wurde keine Stereoselektivität beobachtet.



Schema 64: Crotylierung von α,β-Diketoestern **136**.

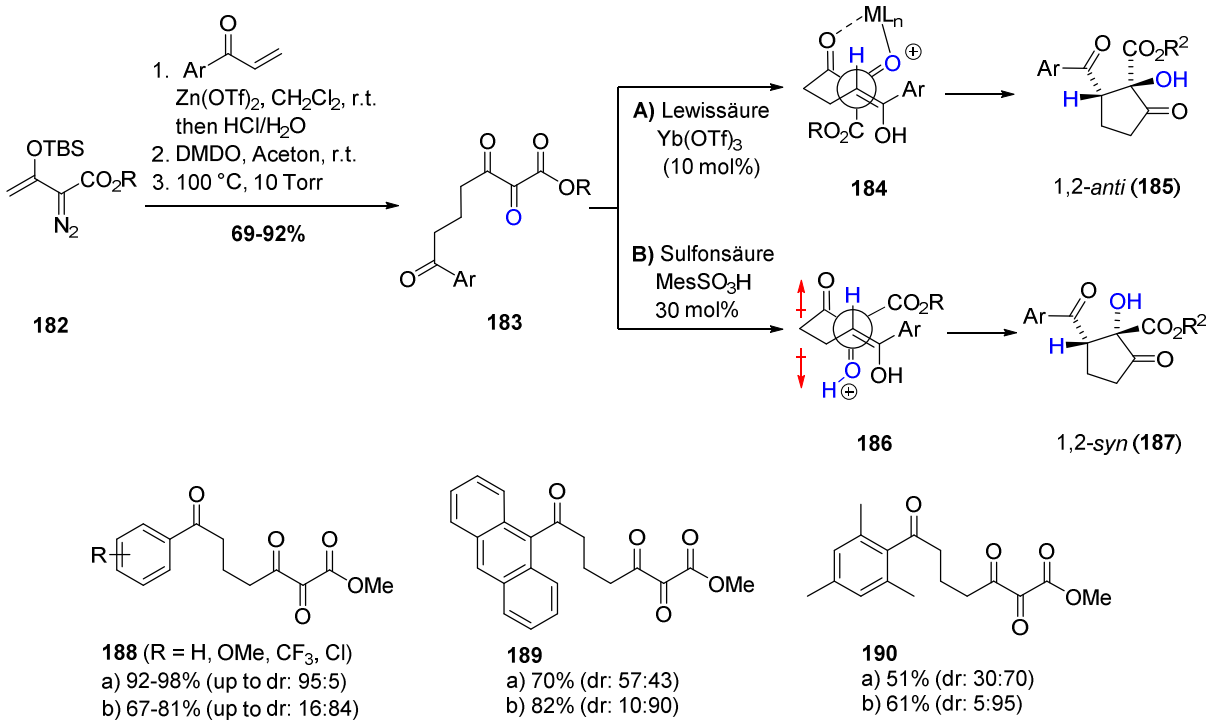
Im Jahr 2015 nutzten KOERT *et al.* eine $BF_3 \cdot OEt_2$ induzierte α-Ketolumlagerung, um die α-Ketol-β-hydroxyamide **174** und **176** in die entsprechenden α-Produkte umzulagern. Dies ist beispielhaft für die *anti*-Produkte in Schema 65 gezeigt.[94] Die Umlagerung gelang durch eine stereospezifische suprafaciale 1,2-Crotylverschiebung, die zu isolierbaren Difluoroalkoxykomplexen **180** führte. Diese konnten mit Rötgenstrukturbestimmung und NMR-Spektroskopie untersucht werden. Nach Methanolyse mit K_2CO_3 wurden die β-Hydroxy-α-ketoamide **181** in guten Ausbeuten erhalten.



Schema 65: α-Ketolumlagerung von **174** zu **180** und anschließende Methanolyse zur Darstellung von **181**.

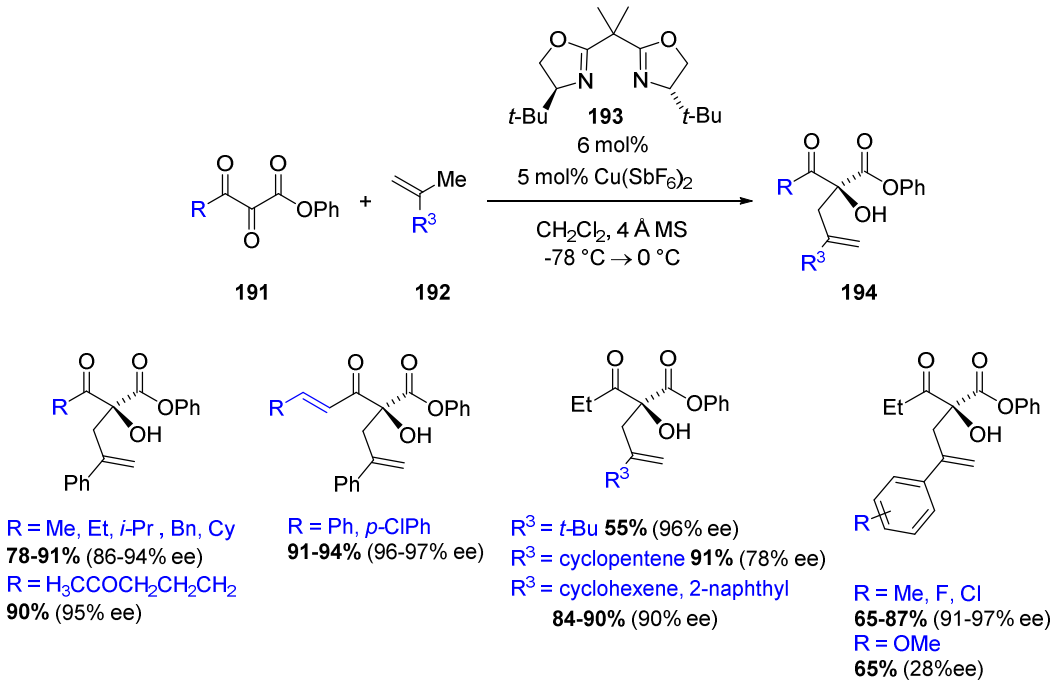
DOYLE *et al.* stellten aus Diazoverbindungen des Typs **182** 2,3,7-Triketoester **183** durch MUKAIYAMA-MICHAEL-Reaktion (mit $Zn(OTf)_2$ als LEWIS-Säure), gefolgt von DMDO-Oxidation und Dehydratisierung her (Schema 66). Diese wurden in stereoselektiven Zyklisierungen, zur Darstellung von Cyclopentanonen **185** bzw. **187**, genutzt.[95] Für die Triketoestergruppen **188**, **189** und **190** sind die erhaltene Ausbeuten in Schema 66 gezeigt. Im Zyklisierungsschritt wurden die 1,2-*anti*-Produkte **185** selektiv erhalten, wenn geeignete LEWIS-Säuren wie $Yb(OTf)_3$ eingesetzt wurden (**A**). Sulfonsäuren wie $MesSO_3H$ lieferten hingegen die 1,2-*syn*-Produkte **187** (**B**). Als Ursache werden verschiedene Aktivierungen der Carbonylgruppen vermutet. Die LEWIS-Säure koordiniert an die α- und die β-Carbonylgruppe **184**, was die Bildung des *anti*-Produkts **185** zur Folge hat. Die Sulfonsäure aktiviert hingegen

nur die α-Carbonylgruppe und es wird der Übergangszustand mit dem minimalen Dipolmoment **186** durchlaufen, der zur Bildung des *syn*-Produkts **187** führt.



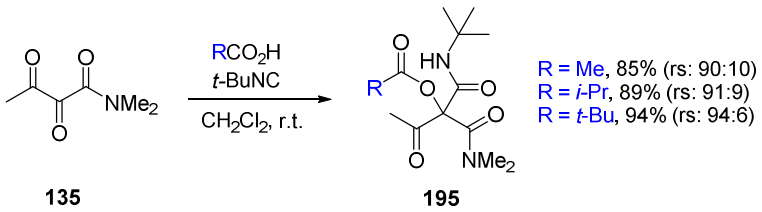
Schema 66: LEWIS- und Sulfonsäure katalysierte Zyklisierungen von 2,3,7-Triketoestern **183**.[95]

Enantioselektive Carbonyl-en-Reaktionen an α,β-Diketoester **191** wurden im Jahre 2014 vorgestellt.[96] In Gegenwart von $Cu(SbF_6)_2$ und einem Py-Box Liganden **193** wurden verschiedenste α,β-Diketoester **191** und Alkene **192** mit guten bis sehr guten Ausbeuten und meist guten, teils sogar sehr guten, Enantioselektivitäten umgesetzt (Schema 67). Es konnte auch gezeigt werden, dass selektiv die Tricarbonyl-Einheit angegriffen wird und andere im Molekül vorhandene Ketone die Reaktion nicht stören.



Schema 67: Enantioselektive Carbonyl-en-Reaktionen an α,β-Diketoestern **191**.

VTC wurden zudem in Mehrkomponentenreaktionen verwendet. α,β-Diketoamide **135** wurden beispielsweise erfolgreich in PASSERINI-Reaktionen (Schema 68) eingesetzt.[97]

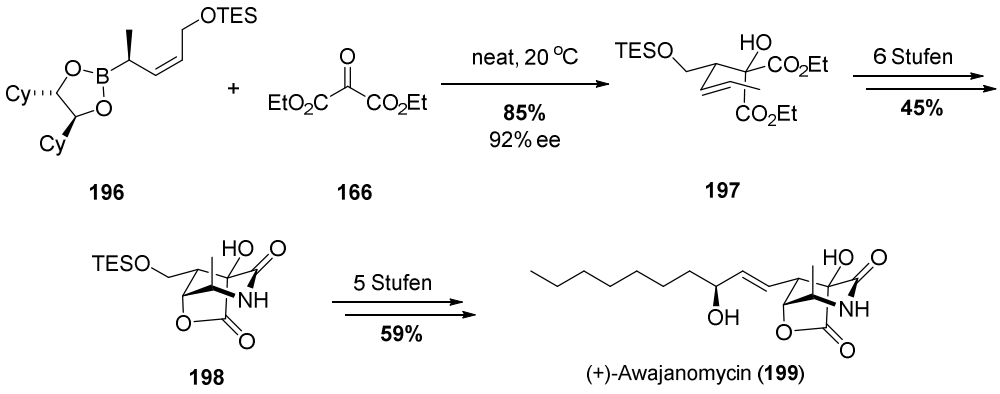


Schema 68: α,β-Diketoamide **135** in PASSERINI-Reaktionen.

Außerdem konnten durch die Reaktion von α,β-Diketoestern **136** mit einem Amin und verschiedenen Carbonylen (Aldehyde, Ketone oder 1,3-Diketone) Heteroaromaten (3-Aminopyrrole[98], Dihydroindole bzw. 4-Hydroxyindole[99]) dargestellt werden.

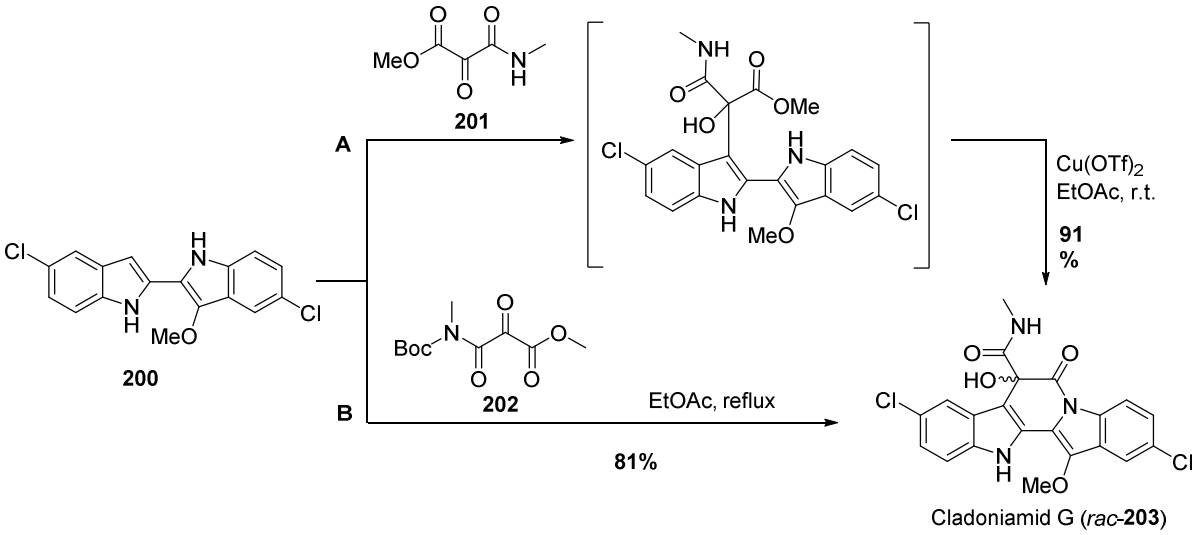
5.1.3. Vicinale Tricarbonylverbindungen in der Naturstoffsynthese

In den letzten 10 Jahren wurden einige Naturstoffsynthesen mit VTC vorgestellt.[68] Eine stereoselektive Crotylborierung des Mesoxalesters **166** wurde in der Totalsynthese von Awajanomycin (**199**) genutzt. Dabei wurde der Homoallylalkohol **197** in 85% Ausbeute erhalten. Der Bicyclus **198** wurde daraufhin in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 45% aufgebaut und die Totalsynthese anschließend in weiteren fünf Stufen abgeschlossen (Schema 69).[100]



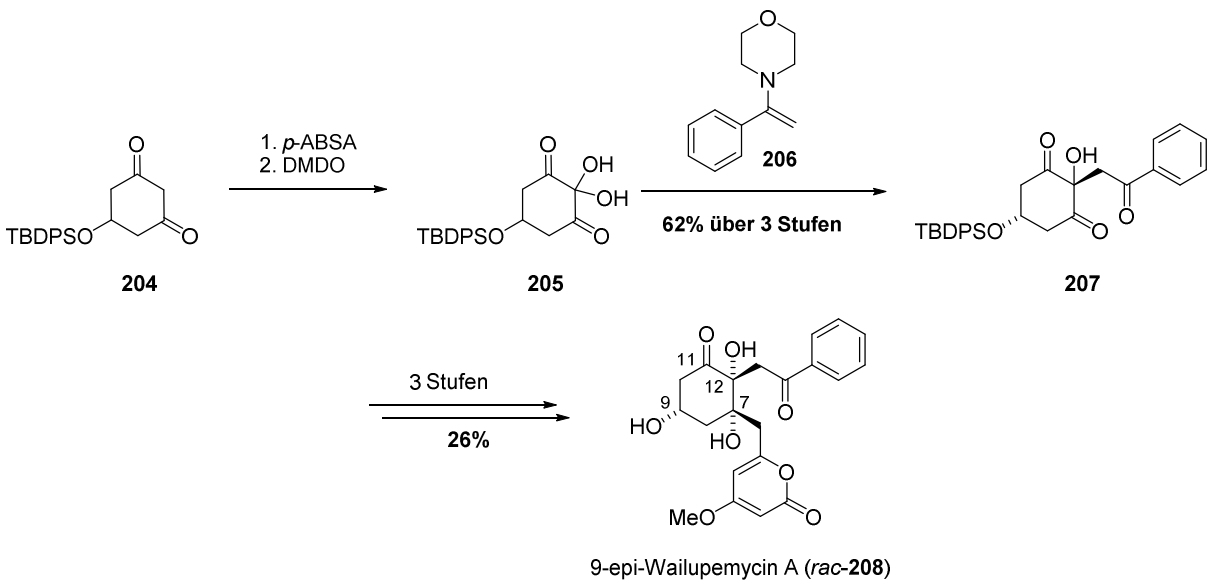
Schema 69: Stereoselektive Crotylborierung von Mesoxalester **166** in der Totalsynthese von Awajanomycin (**199**).

Zur Totalsynthese von Cladoniamid G (*rac*-**203**) nutzten sowohl DAKE *et al.*[65] (Schema 70, **B**) als auch KOERT *et al.*[66] (Schema 70, **A**) eine Addition vom Bisindole **200** an die verschiedene Mesoxalesteramide **202** und **201**. Bemühungen die Stereochemie der Reaktion durch Zugabe chiraler Liganden (z.B. Box-Liganden) zu kontrollieren waren dabei nicht erfolgreich, sodass der Naturstoff nur racemisch dargestellt werden konnte.[66]



Schema 70: Totalsynthese von CladoniamideG (*rac*-**203**) nach DAKE *et al.*[65] (**B**) und KOERT *et al.*[66] (**A**).

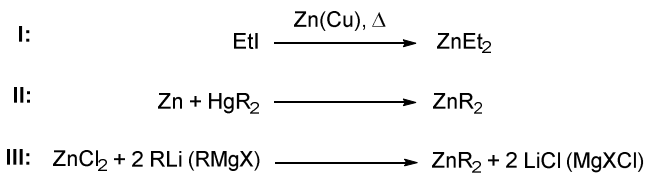
Zu Beginn der Totalsynthese von *epi*-Wailupemycin (**208**) wurde die α-Position eines vic-Triketons durch das Enamin **206**, unter Bildung des tertiären Alkohols **207**, angegriffen (Schema 71).[67] Es ist bemerkenswert, dass dabei die Hydrat-Spezies **205** des VTC eingesetzt wurde.



Schema 71: Einsatz eines vic-Triketons bzw. dessen Hydrate **205** in der Totalsynthese von 9-epi-Wailupemycin A (*rac*-**208**).

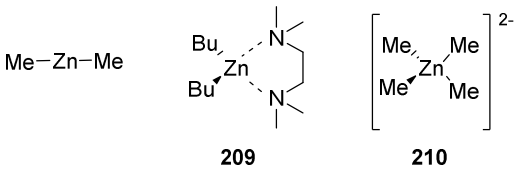
5.1.4. Zinkorganyle in der Synthese

Zink-Organyle besitzen vollständig gefüllte d-Schalen und zeigen daher vergleichbares chemisches Verhalten wie die entsprechenden Lithium- und GRIGNARD-Verbindungen. Der hohe Kovalenzgrad der Zn-C-Bindung und die geringe LEWIS-Acidität sind allerdings Gründe für die geringere Reaktivität und Basizität, sowie die größere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Im Gegensatz zu Lithium- und GRIGNARD-Verbindungen, neigen Dialkyl- und Diarylzink-Verbindungen deutlich weniger zur Aggregation; wobei das Verhalten der Zinkverbindungen weniger gut untersucht ist. Im Festkörper liegt beispielsweise Methyllithium als Tetramer vor, während $ZnMe_2$ aus linearen Molekülen mit untereinander nur schwacher Wechselwirkung vorliegt.[101] Die drei gängigsten Methode zur Darstellung von Zink-Organylen sind Direktsynthese **I**, Transmetallierung **II** und Metathese **III** (Schema 72).[102] In dieser Arbeit wurden alle selbst hergestellten Zink-Organyle ausgehend von lithiierten Verbindungen oder GRIGNARD-Verbindungen durch Metathese (**III**) dargestellt.



Schema 72: Gängige Methoden zur Darstellung von Dialkyl- oder Diarylzink-Verbindungen.

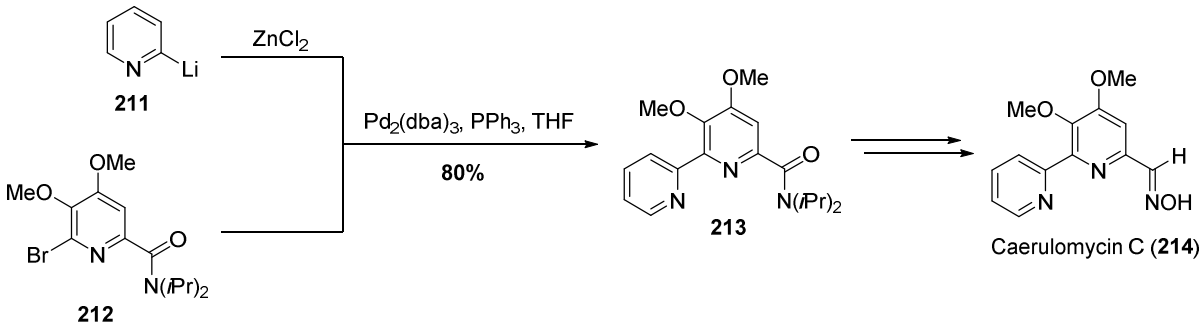
Mit σ-Donorliganden bilden Zink-Organyle Komplexe (Schema 73).[102] Neben Dimethylzink wurden in dieser Arbeit Zink-TMEDA-Komplexe des Typs **209** sowie Zinkate **210** eingesetzt.



209 **210**

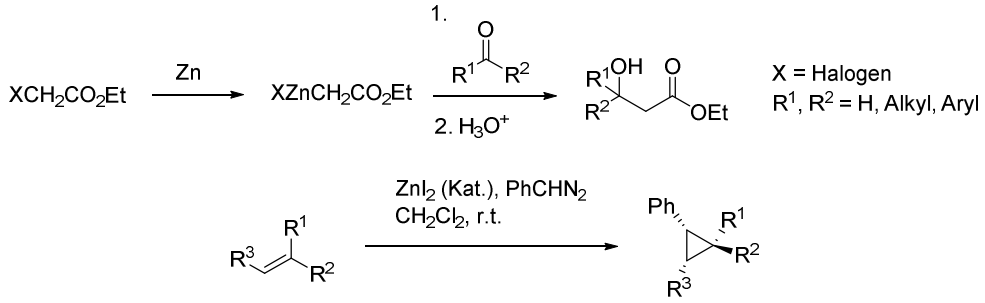
Schema 73: Typische Komplexe von Zink-Organylen.

Da Zink-Organyle eine vergleichsweise hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen haben und gegenüber Carbonylgruppen eine relativ hohe Reaktivität besitzen, sind sie wertvolle Werkzeuge in der organischen Synthese. Sie finden breite Anwendung in NEGISHI-Kreuzkupplungen[103], zum Beispiel in einer Totalsynthese von Caerulomycin C (**214**)[104] (Schema 74).



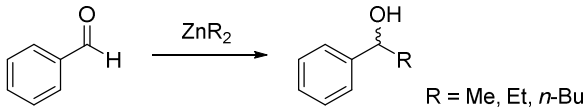
Schema 74: NEGISHI-Kupplung in der Totalsynthese von Caerulomycin C.

Zink-Reagenzien werden auch für die lange bekannten REFORMATSKY-Reaktionen[105] und SIMMONS-SMITH-Cyclopropanierung[106] verwendet (Schema 75). Diese Cyclopropanierungs-Reaktion verläuft über einen *Schmetterling*-artigen Übergangszustand und neuere Forschungen erlauben einen katalytischen Einsatz der Zinkreagenzien.[107]



Schema 75: REFORMATSKY-Reaktion (oben) und SIMMONS-SMITH-Cyclopropanierung mit katalytischem Einsatz des Zink-Iodids (unten).

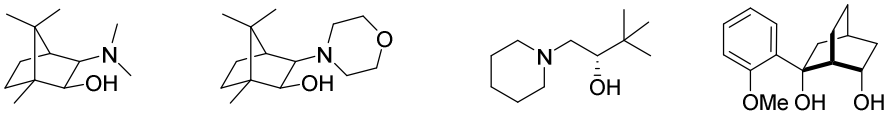
Additionen von Zink-Organylen an Aldehyde, beispielsweise Benzaldehyd (**215**), führen zum racemischen Alkohol **216** (Schema 76).



215 **216**

Schema 76: Umsetzung von Benzaldehyd (**215**) mit Dialkylzink-Verbindungen.

Wenn diese Reaktion mit chiralen Liganden **217-220** (Schema 77) durchgeführt wird, ist es möglich ein Enantiomer bevorzugt zu bilden.[108]



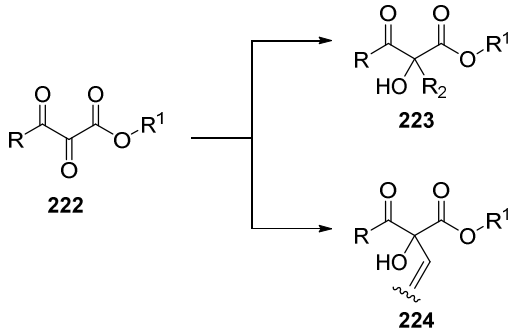
217 **218** **219** **220**

Schema 77: Beispiele für Liganden **217-220** zur assymetrischen Addition von Zink-Oraganyle an Aldehyde.

5.2. Zielsetzung und Syntheseplanung

5.2.1. Zielsetzung

Die Alkenylierung von einem α,β-Diketoester war als Schlüsselschritt zur Synthese von Chrolactomycin **1** geplant (vergl. Kapitel 2). Das Ziel der Arbeit mit VTC war somit die Entwicklung einer Methode zur Addition von Alkenylnukleophilen (und Alkylnukleophilen) an verschiedene α,β-Diketoester **222**. Eine solche Reaktion ist in der Literatur bislang nicht beschrieben. Die Addition sollte dabei regioselektiv an der zentralen Carbonylgruppe unter Bildung der Produkte **223** bzw. **224** erfolgen (Schema 78).

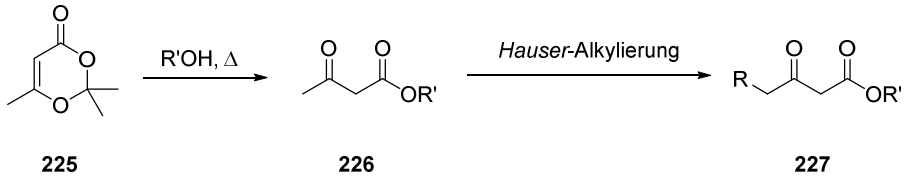


Schema 78: Entwicklung von Methoden zur regioselektiven Addition von Alkyl-und Alkenylnukleophilen an α,β-Diketoester **222**.

Neben der Herausforderung der Regioselektivität muss die Reaktivität beachtet werden; zu reaktive Nukleophile könnten Nebenreaktionen verursachen. Wenn Metallorganyle eingesetzt werden, muss beispielsweise Enolatbildung in γ-Position verhindert werden (vergl. Schema 53). Um die Alkylierung und Alkenylierung von α,β-Diketoester **222** als interessante Methode für die Naturstoffsynthese zu etablieren, müsste eine Möglichkeit zur enantioselektiven Reaktionsführung gefunden werden. Im Falle der Alkenylierung muss außerdem die *E*/*Z*-Selektivität der Reaktion kontrolliert werden.

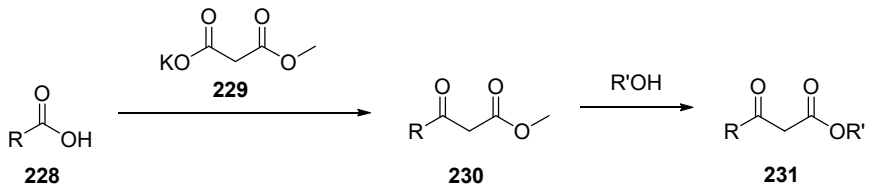
5.2.2. Darstellung der α,β-Diketoester

Die Darstellung der VTC sollte in dieser Arbeit ausgehend von β-Ketoestern **227** erfolgen. Diese könnten durch Acetoacetylierung von Alkoholen[109] und anschließende Kettenverlängerung nach HAUSER *et al.*[110] dargestellt werden (Schema 79). Bei dieser Methode wird im ersten Schritt die Art des Esters, durch Verwendung des entsprechenden Alkohols, festgelegt und anschließend durch Alkylierung der Rest R eingeführt.



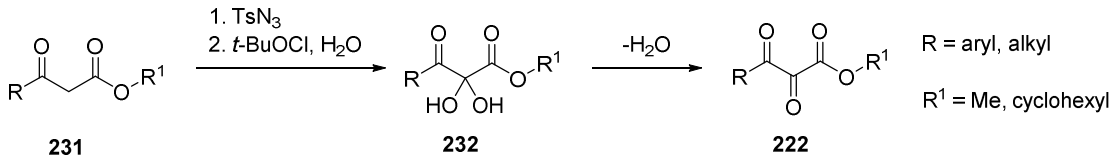
Schema 79: Zweistufige Darstellung von β-Ketoestern **227**.

Alternativ können β-Ketoester **231** auch ausgehend von Carbonsäuren **228** durch Reaktion mit Kalium-Monomethylmalonat (**229**) hergestellt werden (Schema 80).[111] Da dabei Methyl-β-ketoester **230** mit dem entsprechenden Rest R in einer Stufe zugänglich sind, wurde in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich diese Methode verwendet. Durch Umesterung mit R'OH lassen sich anschließend andere β-Ketoester **231** erhalten.



Schema 80: Einstufige Darstellung von β-Ketoestern **231** und anschließende Umesterung.

Wie bereits in Kapitel 5.1.1 beschreiben, sind viele Methoden bekannt α,β-Diketoester **222** ausgehend von β-Ketoestern **230** oder **231** darzustellen. Auf Grund guter Erfahrungen in der Arbeitsgruppe sollten die entsprechenden Hydrate **232** durch REGITZ-Diazotransfer und anschließende Oxidation mit *t*-BuOCl oder DMDO erhalten werden.[112][34] Die VTC sollten anschließend durch Dehydratisierung hergestellt werden (Schema 81). Verschiedene α,β-Diketoester **222** sollten untersucht werden: Mehtyl- und Cyclohexylester (R^1) und als Variation für R wurden verschiedene Alkyl- und Arylreste untersucht.

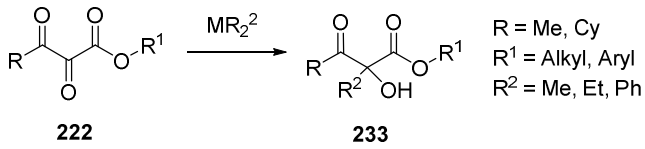


Schema 81: Geplante Darstellung der α,β-Diketoester **222**.

5.2.3. Alkylierung von VTC

Ausgehend von den verschiedenen α,β-Diketoestern **222** sollte durch Addition von Organometallverbindungen die Alkylierung ermöglicht werden. Neben der Alkyl-Additionen von Methyl- und Ethylresten wurde auch die Aryl-Addition von Phenylresten untersucht (Schema 82). Dabei könnten als Organometallverbindungen GRIGNARD-Verbindungen oder

lithiierte Verbindungen genutzt werden. Da diese Verbindungen relativ basisch sind, könnte es jedoch zur Deprotonierung zum γ-Enolat und anschließenden Nebenreaktionen kommen.

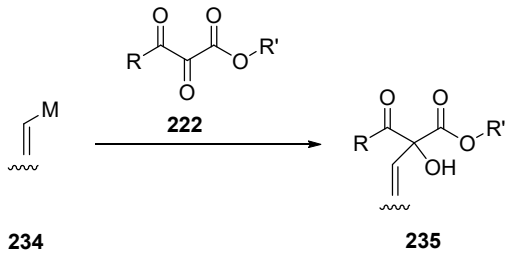


Schema 82: Alkylierung und Arylierung von α,β-Diketoestern **222**.

5.2.4. Alkenylierung von VTC

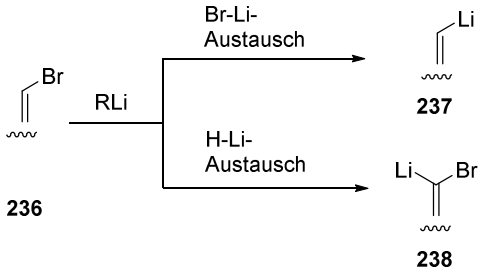
Vinyl-Lithium-Verbindungen

Die Alkenylierung der α,β-Diketoester **222** sollten durch Addition von Vinylnukleophilen der Form **234** erreicht werden (Schema 83).



Schema 83: Alkenylierung von vic-Diketoester **222** durch Vinylnukleophile **234**.

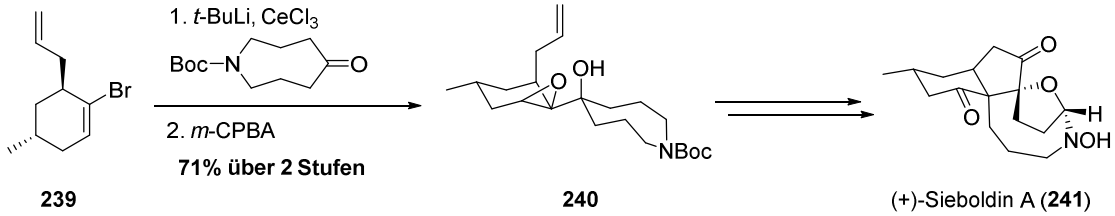
Einerseits könnte erneut eine lithiierte Spezies **237** als Vinylnukleophil eingesetzt werden, wobei natürlich die bereits angesprochenen Probleme der Enolatbildung auftreten könnten. Diese lithiierten Spezies können ausgehend von den Vinylhalogen-Verbindungen hergestellt werden (Schema 84). Im Falle der Vinylbromide **236** ist bekannt, dass der Lithium-Wasserstoff-Austausch zu **238** als Nebenreaktion zum gewünschten Halogen-Lithium-Austausch stattfindet (Schema 84).[113] Diese Nebenreaktion werden bei der Verwendung der entsprechenden Vinyliodide nicht beobachtet.[114] Wenn lithiierte Verbindungen ausgehend von chiralen Vinylbromiden durch Reaktion mit BuLi in Lösung hergestellt werden, sind diese konfigurativ stabil. Werden chiralen Vinylbromide hingegen mit Li-Metall umgesetzt, geht die stereochemische Information teilweise verloren.[115]



Schema 84: Umsetzung von Vinylbromiden **236** mit Alkyllithium-Verbindungen.

Organo-Cer-Verbindungen

Organo-Cer-Verbindungen werden im Allgemeinen durch Transmetallierung der korrespondierenden Lithium-Organyle mit $CeCl_3$ *insitu* hergestellt. Sie zeichnen sich durch schwächere Basizität, größere Nukleophilie gegenüber Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindungen und höhere Selektivität für 1,2-Additionen im Falle von α,β-ungesättigten Carbonyl-Verbindungen aus als die entsprecheneden Lithiumorganyle.[116] Eine weitere positive Eigenschaft ist die hohe Selektivität gegenüber Aldehyden und Ketonen, sodass diese beiden Gruppen auch in Gegenwart von Estern, Amiden und Halogenen bevorzugt addressiert werden.[117] Im Vergleich zu Lithium-Organylen ist ihre Anwendung allerdings deutlich seltener. Im Jahr 2012 wurde jedoch eine Alkylierung des Vinylbromids **239** durch Überführen in ein Cer-Organyl in der Totalsynthese von Siebolidin A (**241**) genutzt (Schema 85).[118]

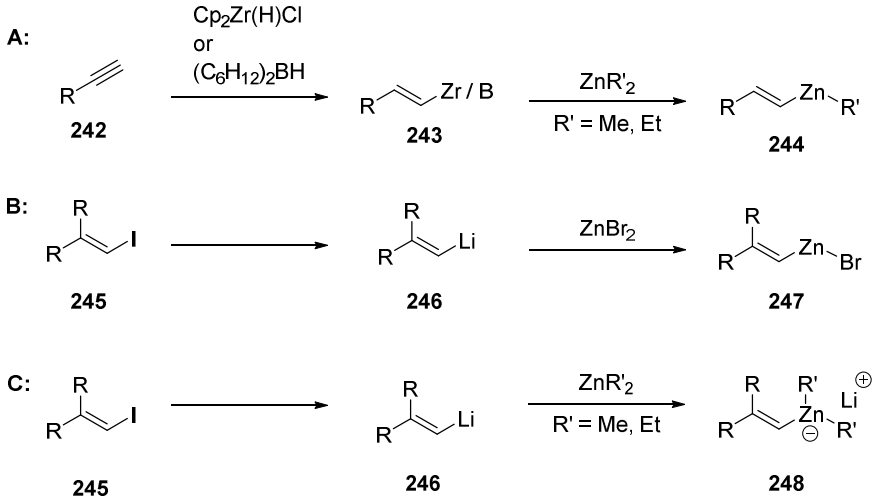


Schema 85: Cer-Vermittelte Addition des Vinylbromids **239** in der Totalsynthese von Sieboldin A (**241**).

Vinylzinkverbindungen

Organozinkverbindungen sind schwächere Nukleophile und schwächere Basen als die entsprechenden Lithiumorganyle und könnten daher ein guter Kompromiss zwischen Reaktivität und Basizität sein. Diese Organyle wurden Beispielsweise in BARBIER-Reaktionen[119] eingesetzt.

Alkenyl-Zink-Verbindungen können auf verschiedenen Wegen ausgehend von Alkinen oder Vinyliodiden erhalten werden und die gängigsten Verfahren zur Darstellung sind hier gezeigt (Schema 86).

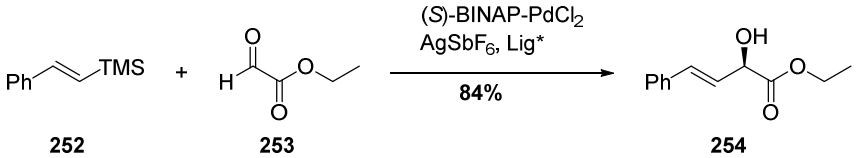


Schema 86: Möglichkeiten zur Darstellung der verschiedenen Alkenyl-Zink-Verbindungen **244**, **247**, **248**.

Bei der Methode **A** wird ausgehend von Alkinen durch Hydroborierung[120] oder Hydrozirkonierung[121] und anschließende Transmetallierung von **243** mit Dialkyl-Zink die Alkenyl-Alkyl-Zink Spezies des Typs **244** erhalten. Ausgehend von Vinyliodiden des Typs **245** können durch Iod-Lithium-Austausch die lithiierte Spezies **246** hergestellt werden und diese beispielsweise mit $ZnBr_2$ transmetalliert werden (Methode **B**).[122] Methode **C** wurde in einer Totalsynthese von Leustroducsin B zur Addition eines Vinylnukleophils an einen α-chirales Keton genutzt.[123] Nach Iod-Lithium-Austausch wird dabei die lithiierte Spezies **246** mit Dialkylzinkverbindungen zum Zinkat **248** umgesetzt.

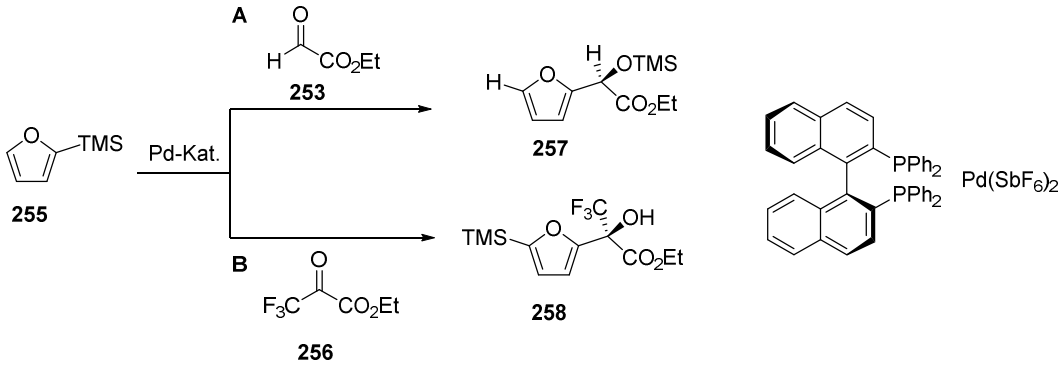
Vinylsilane

Da VTC sehr gute Elektrophile sind, könnte eine Reaktion mit nur schwach nukleophilen, aber nicht basischen Vinylsilanen möglich sein und somit die Enolatbildung verhindert werden. Additionen von Vinylsilanen **249** an Glyoxylsäureestern in Gegenwart eines Palladium-Katalysators, eines chiralen Liganden und eines Silbersalzes sind enantioselektiv bekannt und bieten daher einen Ansatzpunkt zur Übertragung auf VTC (Schema 87).[124]



Schema 87: Enantioselektive Addition von Vinylsilan **252** an Glyoxylsäureester **253** unter Bildung von **254**.

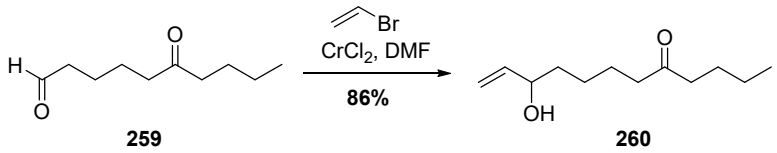
Mit 2-Trimethylsilylfuranen (**255**) sind verschiedene Additionen bekannt: einerseits (**A**) mit Glyoxylsäureester **253** in 2-Position[125], andererseits (**B**) mit α-Trifluoromethyl-α-ketoestern in 5-Position[126] (Schema 88). Diese Reaktionen funktionieren jedoch nur an aromatischen Silanen und werden daher zu den FRIEDEL-CRAFTS-Acylierungen gezählt. Eine Übertragung auf Vinylsilane scheint daher unwahrscheinlich.



Schema 88: Palladiumkatalysierte Reaktionen von 2-Trimethylsilylfuran (**255**) mit Carbonylverbindungen.

Chrom-Organyle

Chrom-Organyle zeichnen sich durch eine schwache Basizität und eine hohe Selektivität bei nukleophilen Addition aus. Die Allylierung[127] oder Alkenylierung[128] von Aldehyden und Ketonen mit diesen sind unter dem Namen NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion bekannt, wobei KISHI[129] später zeigen konnte, dass diese Chrom-vermittelten Reaktionen durch Palladium- oder Nickel-Katalysatoren beschleunigt werden. Die Alkenylierung mit Chrom-Organylen zeigt eine hohe Selektivität zur Addition an Aldehyde; sogar in Gegenwart eines Ketons (Schema 89).[128]

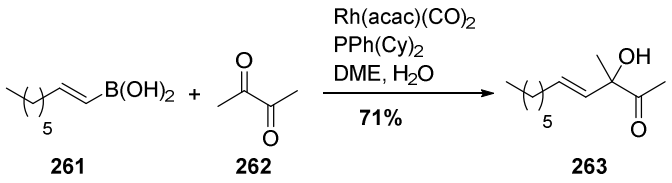


Schema 89: Selektive NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion am Aldehyd **259** in Gegenwart einer Keto-Gruppe.

Diese Reaktion kann inzwischen durch die Nutzung von Mangan und TMSCl mit katalytischen Mengen an $CrCl_3$ durchgeführt werden, wodurch die Handhabung von großen Mengen der toxischen Chromsalze umgangen wird.[130]

Weitere Vinyl-Nukleophile

Eine weitere Möglichkeit könnte in der Nutzung von Boronsäuren bestehen. Eine Rhodium-katalysierte Addition einer Vinyl-Boronsäure **261** an ein 1,2-Diketon **262** oder auch an α-Ketoester ist bekannt (Schema 90).[131] Da diese Reaktion jedoch in einem Wasser-DME-Gemisch durchgeführt wurde und keine anderen Beispiele bekannt sind, ist eine Übertragung auf VTCs fraglich.



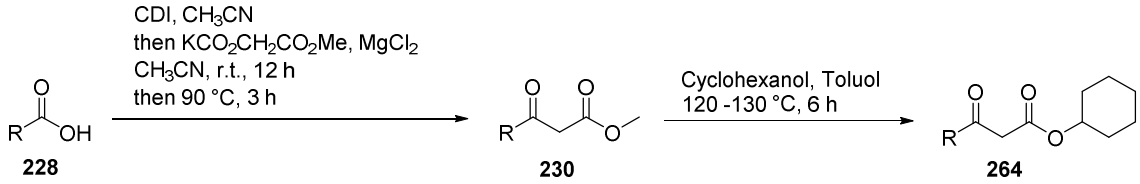
Schema 90: Rhodium-katalysierte Addtion einer Vinyl-Boronsäure **261** an das 1,2-Diketon **262**.

6. VTC Ergebnisse und Diskussion

6.1. Darstellung der α,β-Diketoester

6.1.1. Darstellung der β-Ketoester

Für die Darstellung der α,β-Diketoester wurden zunächst die Methyl-β-ketoester **230**, ausgehend von den entsprechenden Carbonsäuren **228** synthetisiert bzw. käuflich erworben (**230g**). Die Carbonsäuren **230** wurde dazu mit CDI aktiviert und mit Kaliummethyl-Malonat **229** in Gegenwart von $MgCl_2$ und NEt_3 als Base unter Decarboxylierung umgesetzt (Schema 91). Die Reaktion wurde zunächst in Anlehnung an die Literatur[132] in THF als Lösungsmittel durchgeführt, es konnte jedoch gezeigt werden, dass in Acetonitril deutlich höhere Ausbeuten der Methylester **230** erhalten werden können (Schema 91). Die entsprechenden Cyclohexyl-β-ketoester **264** wurden ausgehend von den Methyl-β-ketoestern **230** durch Umesterung mit Cyclohexanol hergestellt.

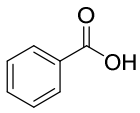
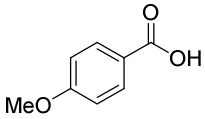
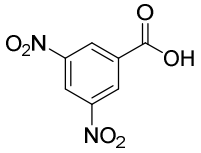
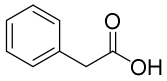
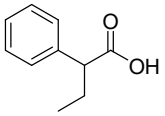
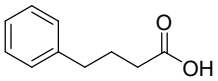
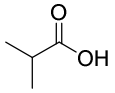


Schema 91: Darstellung der Methyl- **230** und der Cyclohexyl-β-ketoester **264**.

Diese Methode zur Darstellung der Methyl-β-Ketoester erwies sich nach dem Wechsel des Lösungsmittels für verschiedenste Substrate, zum Beispiel elektronenarme[133] (Tabelle 6 Eintrag 3) oder elektronenreiche Aromaten[134] (Eintrag 2), verzweigte Alkylketten (Eintrag 5) und unverzweigte Alkylketten (Eintrag 6) als verlässlich und gelang auch im Multigramm-Maßstab in guten bis sehr guten Ausbeuten.

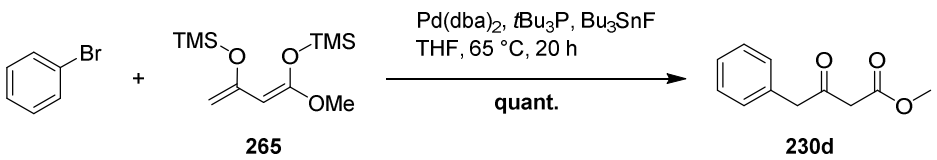
Um das Gleichgewicht der Umesterung (Schema 91) auf die Produktseite **264** zu verschieben, wurde das entstehende Methanol kontinuierlich abdestilliert. Es wurden gute Ausbeuten (Tabelle 6 Eintrag 5) bis sehr gute Ausbeuten (Einträge 1, 4, 6 und 7) erhalten. Die β-Ketoester besitzen sehr acide α-Protonen und zeigen deshalb Keto-Enol-Tautomerie. In dieser Arbeit sind grundsätzlich nur die Strukturen der Keto-Form gezeigt, die Verhältnisse von Keto- zu Enol-Form sind für jedes Beispiel in Kapitel 9.5 angegeben. Die Substituenten in γ-Position beeinflussen maßgeblich dieses Verhältnis: im Falle von **230a** wurde es als 10:1 bestimmt, während für das deutlich elektronenärmere Derivat **230c** ein Verhältnis von 1:2 beobachtet wurde.

Tabelle 6: Ausbeuten der Darstellung der Methyl β-Ketoester **230** und Cylohexyl β-Ketoester **264** gemäß Schema 91.

Eintrag	Suffix	Struktur der korrespondierenden Carbonsäuren 228	Ausbeute an Methylester 230	Ausbeute an Cyclohexylester 264
1	**a**		93%	quant.
2	**b**		89%	-[a]
3	**c**		78%	-[a]
4	**d**		50%	86%
5	**e**		89%	60%
6	**f**		93%	97%
7	**g**		-[b]	quant.

[a] nicht hergestellt. [b] käuflich erworben.

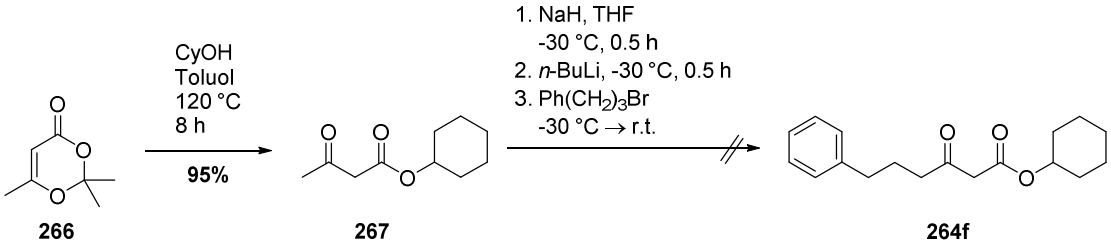
Eine schwächere Ausbeuten (**50%**) wurde bei der Darstellung des β-Ketoesters **230d** erhalten. Eine alternative literaturbekannte Synthese durch HAUSER-HECK-Reaktion[135] gelang hingegen in quantitativer Ausbeute (Schema 92). Da jedoch die eingesetzten Reagenzien relativ teuer sind und **265** über zwei Stufen dargestellt werden muss, wurde diese Methode nur einmal verwendet.



265 **230d**

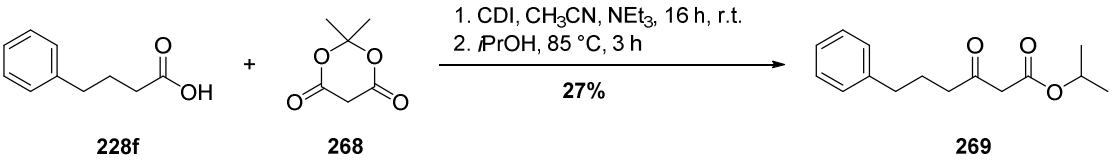
Schema 92: Alternativer Zugang zu **230d** durch eine HAUSER-HECK-Reaktion.

Bei einer alternativen Darstellung von Cyclohexylestern wurde zunächst der β-Ketoester **267** durch Umsetzung von Diketen-Aceton-Addukt **266** mit Cyclohexanol in 95% Ausbeute hergestellt (Schema 93). Durch zweimaliges Deprotonieren (zunächst mit Natriumhydrid und anschließend mit *n*-BuLi) sollte daraufhin eine Alkylierung mit $Ph(CH_2)_3Br$ nach der HAUSER'schen Regel in γ-Position erfolgen. Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung konnte jedoch nur **267** zurückgewonnen werden. Aus diesem Grund wurde diese Methode der Darstellung von Cyclohexyl-β-ketoestern nicht weiter untersucht bzw. auf andere Substrate angewendet.



Schema 93: Versuch der alternativen Darstellung von **264f** ausgehend von **266**.

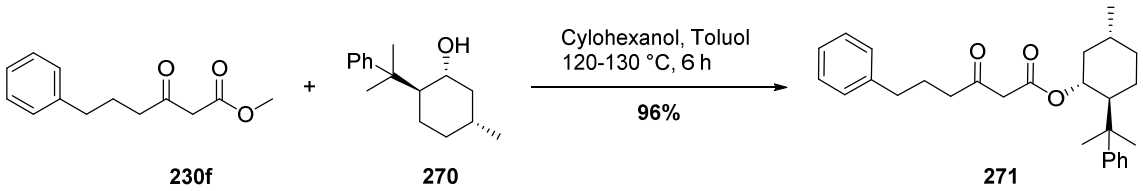
Die bereits angesprochene Umesterung lässt sich nicht auf beliebige Alkohole übertragen, sondern verläuft nur mit hochsiedenen Alkoholen in guten Ausbeuten. Entscheidend ist der Unterschied der Siedepunkte des entstehenden Methanols und des eingesetzten Alkohols. Im Falle von *iso*-Propanol kann daher keine vollständige Reaktion erreicht werden. Die Darstellung der Verbindung **269** erfolgte deshalb, wie in Schema 94 gezeigt, mit MELDRUM's Säure (**268**) in einer mäßigen Ausbeute von 27% über zwei Stufen.



Schema 94: Darstellung von **269**.

Um eine stereoselektive Alkenylierung späterer α,β-Diketoester zu erreichen, wurde (-)-8-Phenyl-Menthol als Auxiliar verwendet. Dieses Auxiliar wurde bereits zur diastereoselektiven Darstellung von Vinylcyclopropan-Derivaten[136], in der Naturstoffsynthese von Frontalin[137] und in der Darstellung eines Schlüsselintermediats für die Prostaglandinsynthese durch eine *endo*-selektive DIELS-ALDER-Reaktion[138] verwendet.

Ausgehend von **228f** wurde der β-Ketoester **271** durch Umesterung mit käuflich erhältlichem (-)-8-Phenyl-Menthol **270** in sehr guten Ausbeuten von 96% erhalten (Schema 95)[139].



230f **270** **271**

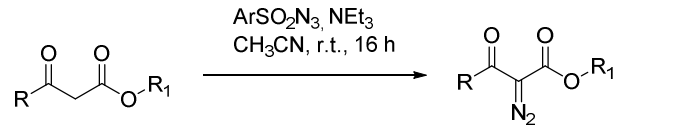
Schema 95: Darstellung von **271** durch Umesterung.

6.1.2. Darstellung der α-Diazo-β-ketoester

Die Darstellung der α-Diazo-β-ketoester **272-275** erfolgte mittels REGITZ-Diazotransfer. Durch die hohe Acidität der α-Position bildet sich das Enol, welches nukleophil ein geeignetes Diazotransfer-Reagenz angreift: Tosylazid (TsN_3) bzw. *para*-Acetamidobenzolsulfonylazid (*p*-ABSA) (Tabelle 7).

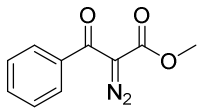
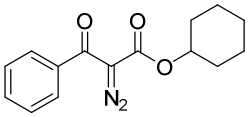
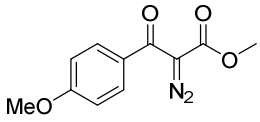
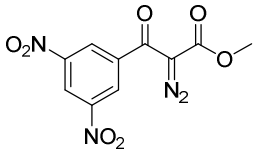
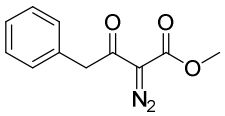
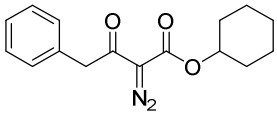
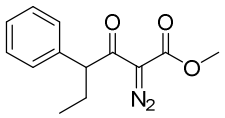
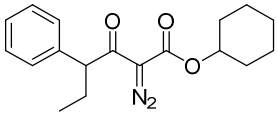
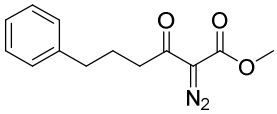
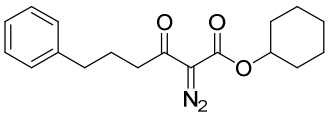
In Arbeiten zur Darstellung von α-Diazo-β-ketoamiden[140] erwies sich *p*-ABSA als überlegendes Reagenz. Die gewünschten Produkte konnte nach einfacher Reinigung in guten Ausbeuten erhalten werden. Bei der Nutzung von TsN_3 traten hingegen Probleme bei der Abtrennung des überschüssigen TsN_3 auf. Im Falle der α-Diazo-β-ketoester erwies sich hingegen TsN_3 in den meisten Fällen als überlegendes Reagenz (Tabelle 7). Die Ausbeuten der Reaktionen lagen mit TsN_3 meist höher und Probleme bei der Reinigung konnten nicht beobachtet werden. Ausnahmen sind **275**[139] und **272g** (Tabelle 7, Einträge 12 und 13) bei deren Darstellung mit *p*-ABSA sehr gute Ausbeuten erhalten wurden, weshalb die Nutzung von TsN_3 nicht untersucht wurde. Die Darstellung der Diazoverbindungen gelangen im Allgemeinen mit Ausbeuten zwischen 78% und quantitativ (Tabelle 7). Als Ausnahme ist nur **273d** (Tabelle 7 Eintrag 6) zu nennen, welches nur mit 53% Ausbeute erhalten werden konnte.

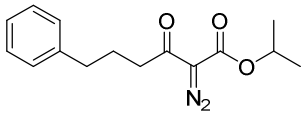
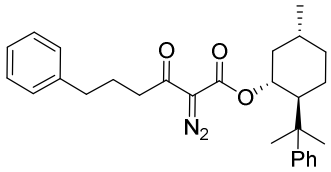
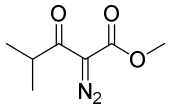
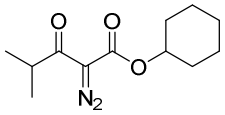
Tabelle 7: Ausbeuten des REGITZ-Diazotransfers.



230, R_1 = Me
264, R_1 = Cy
269, R_1 = *i*Pr
271, R_1 = (-)-8-Phenyl-menthol

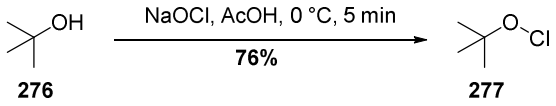
272, R_1 = Me
273, R_1 = Cy
274, R_1 = *i*Pr
275, R_1 = (-)-8-Phenyl-menthol

Eintrag	$ArSO_2N_3$	Substanznummer	Struktur	Ausbeute
1	TsN_3	**272a**		93%
2	TsN_3	**273a**		87%
3	TsN_3	**272b**		99%[134]
4	TsN_3	**272c**		80%[133]
5	TsN_3	**272d**		90%
6	TsN_3	**273d**		53%
7	TsN_3	**272e**		quant.
8	TsN_3	**273e**		97%
9	TsN_3	**272f**		78%
10	TsN_3	**273f**		92%

11	TsN_3	**274**		84%
12	*p*-ABSA	**275**		95%[139]
13	*p*-ABSA	**272g**		99%
14	TsN_3	**273g**		97%

6.1.3. Darstellung der α-Dihydroxy-β-ketoester (Hydrate)

Durch Umsetzung von *tert*-Butanol (**276**) mit wässriger Natriumhypochlorit-Lösung konnte, nach Abtrennung der wässrigen Phase, *t*-BuOCl (**277**) sauber erhalten werden (Schema 96).

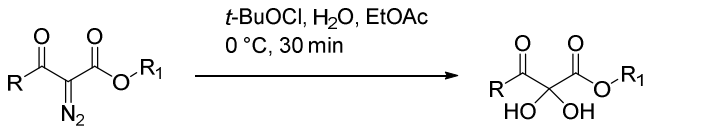


276 **277**

Schema 96: Darstellung von *t*-BuOCl (**277**).

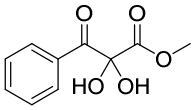
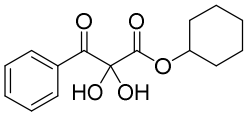
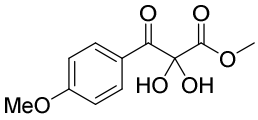
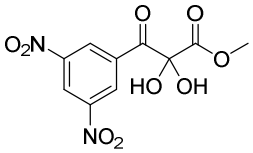
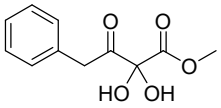
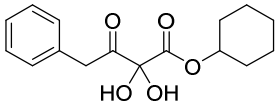
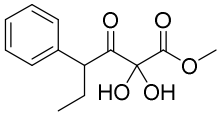
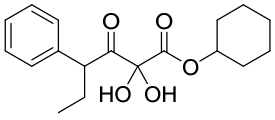
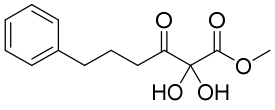
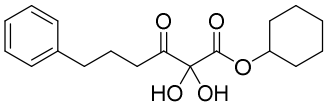
Die Hydrate wurden durch Oxidation der Diazoverbindungen **272-275** mit *t*-BuOCl (**277**) in Gegenwart von Wasser in guten Ausbeuten dargestellt (Tabelle 8). Neben den gewünschten Verbindungen wurden stets die α-dichlorierten Produkte auf der DC detektiert. Diese Nebenprodukte ließen sich durch einfache Säulenchromatographie abtrennen, allerdings war es notwendig die Hydrate anschließend noch durch Kristallisation aus *n*-Pentan/ Et_2O aufzureinigen. Das Trocknen der Produkte im Vakuum erfolgte danach nur kurz, um partielle Dehydratisierung zu vermeiden. Die α-Dihydroxy-β-ketoester wurden als farblose bis gelbliche Feststoffe/ Wachse erhalten. Sie erweisen sich als stabil und konnten gelagert werden.

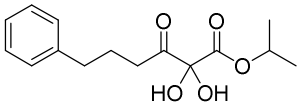
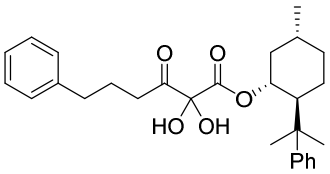
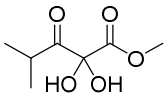
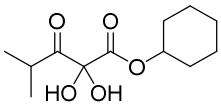
Tabelle 8: Darstellung der Hydrate **278-281** und deren Ausbeuten.



272, R_1 = Me
273, R_1 = Cy
274, R_1 = *i*Pr
275, R_1 = (-)-8-Phenyl-menthol

278, R_1 = Me
279, R_1 = Cy
280, R_1 = *i*Pr
281, R_1 = (-)-8-Phenyl-menthol

Eintrag	Substanznummer	Hydrate	Ausbeute
1	**278a**		85%
2	**279a**		76%
3	**278b**		59%
4	**278c**		81%[133]
5	**278d**		42%
6	**279d**		80%
7	**278e**		64%
8	**279e**		69%
9	**278f**		64%
10	**279f**		69%

11	**280**		67%
12	**281**		quant.[139]
13	**278g**		65%
14	**279g**		72%

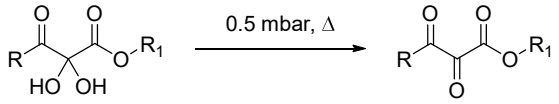
Die Darstellung der Hydrate gelang für die gezeigten Verbindungen in guten bis sehr guten Ausbeuten (Tabelle 8). Vergleichsweise schwache Ausbeuten (42%) wurden erneut nur für das Derivat **278d** erhalten (Tabelle 8 Eintrag 5). Diese Substanz scheint eine Sonderstellung einzunehmen, da alle Reaktion zur Darstellung dieses Hydrates vergleichsweise schwache Ausbeuten ergaben. Ein Grund könnte die benzylische γ-Position sein, die zu Nebenreaktionen führt.

Andere Oxidationsmittel (zum Beispiel DMDO), die bereits in Kapitel 5.1.1 erwähnt wurden, müssen mit größerem präparativen Aufwand dargestellt werden und wurden aus diesem Grund und der Tatsache, dass mit *t*-BuOCl gute Ausbeuten erzielt wurden, nicht eingesetzt.

6.1.4. Dehydratisierung zu den α,β-Diketoestern

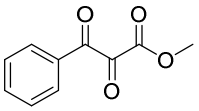
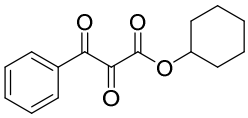
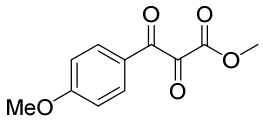
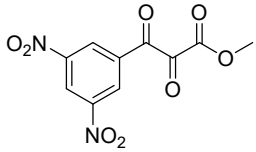
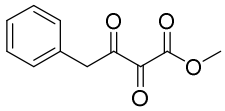
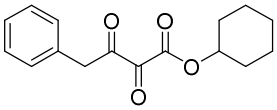
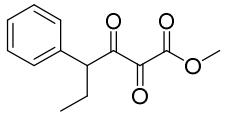
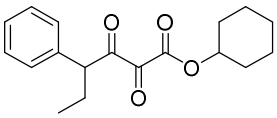
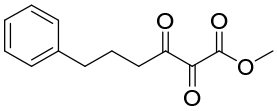
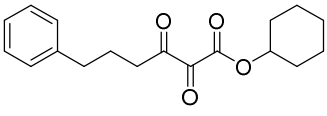
Die Hydrate **278-281** wurden im Vakuum (0.5 mbar) und bei erhöhter Temperatur in einer Kugelrohrdestille dehydratisiert (Tabelle 9). Sie liegen unter Standardbedingungen als Feststoffe vor, nach der Destillation wurden die VTC als gelbe Öle erhalten. Diese wurden unter Schlenk-Bedingungen gehandhabt und direkt in Reaktionen (siehe Kapitel 6.2 und 6.3) eingesetzt. Da die α,β-Diketoester **282-285** nicht stabil sind wurden sie stets frisch hergestellt. Die Dehydratisierung gelang im Allgemeinen in sehr guten Ausbeuten (90-99%), Ausnahmen davon sind die Einträge 5, 6, 11 und 14, die schwächere Ausbeuten (44-75%) ergaben. Die Darstellung von **282d** (Tabelle 9, Eintrag 5) und **283d** (Tabelle 9, Eintrag 6) erwies sich als schwieriger und es konnten nur Ausbeuten von 75% bzw. 50% erhalten werden.

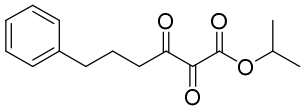
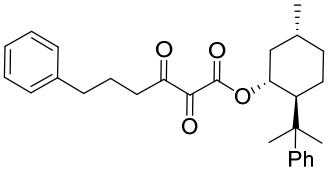
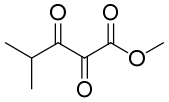
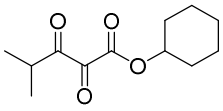
Tabelle 9: Dehydratisierung zur Darstellung der α,β-Diketoester **282-285**.



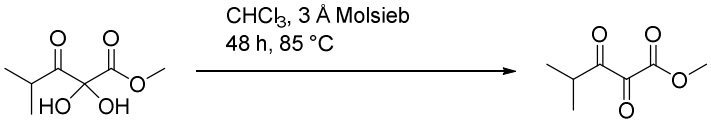
278, R_1 = Me
279, R_1 = Cy
280, R_1 = *i*Pr
281, R_1 = (-)-8-Phenyl-menthol

282, R_1 = Me
283, R_1 = Cy
284, R_1 = *i*Pr
285, R_1 = (-)-8-Phenyl-menthol

Eintrag	Temperatur	Substanznummer	α,β-Diketoester	Ausbeute
1	100-110 °C	**282a**		91%
2	130-150 °C	**283a**		92%
3	120-130 °C	**282b**		99%[134]
4	160-170 °C	**282c**		97%[133]
5	90-110 °C	**282d**		75%
6	120-130 °C	**283d**		50%
7	120-130 °C	**282e**		96%
8	140-150 °C	**283e**		93%
9	120-140 °C	**282f**		93%
10	140-160 °C	**283f**		92%

11	120-130 °C	**284**		44%
12	100-110 °C	**285**		97%[139]
13	siehe Schema 97	**282g**		-
14	100-120 °C	**283g**		67%

Die Darstellung von **282g** mittels Destillation war nicht möglich, weil die Verbindung flüchtig ist und sich deshalb nicht vom Wasser abtrennen ließ. Die Synthese gelang jedoch durch Rühren für 48 h unter Rückfluss (in Chloroform) in Gegenwart von Molsieb (Schema 97). Eine Ausbeute wurde für diese Reaktion nicht bestimmt.



278g **282g**

Schema 97: Darstellung von **282g**.

Im Falle von **283g** war eine Destillation mit 67% möglich (Tabelle 9, Eintrag 14), jedoch mussten Produktverluste in Kauf genommen werden, um eine vollständige Abtrennung vom abgespaltenen Wasser zu ermöglichen.

Die Vollständigkeit der Dehydratisierung kann mittels ^{13}C-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Beispielhaft sei dies für die Reaktion von **278a** zu **282a** gezeigt: Die Verschiebung des Kohlenstoffs an Position 2 verändert sich von 91.9 ppm (Hydrate) auf 183.5 ppm (VTC) (Abbildung 5). Dieses neue Signal liegt im erwarteten Bereich für Carbonyl-Gruppen, ist aber im Vergleich zur Carbonylgruppe an Position 3 um ca. 8 ppm ins Hochfeld verschoben.

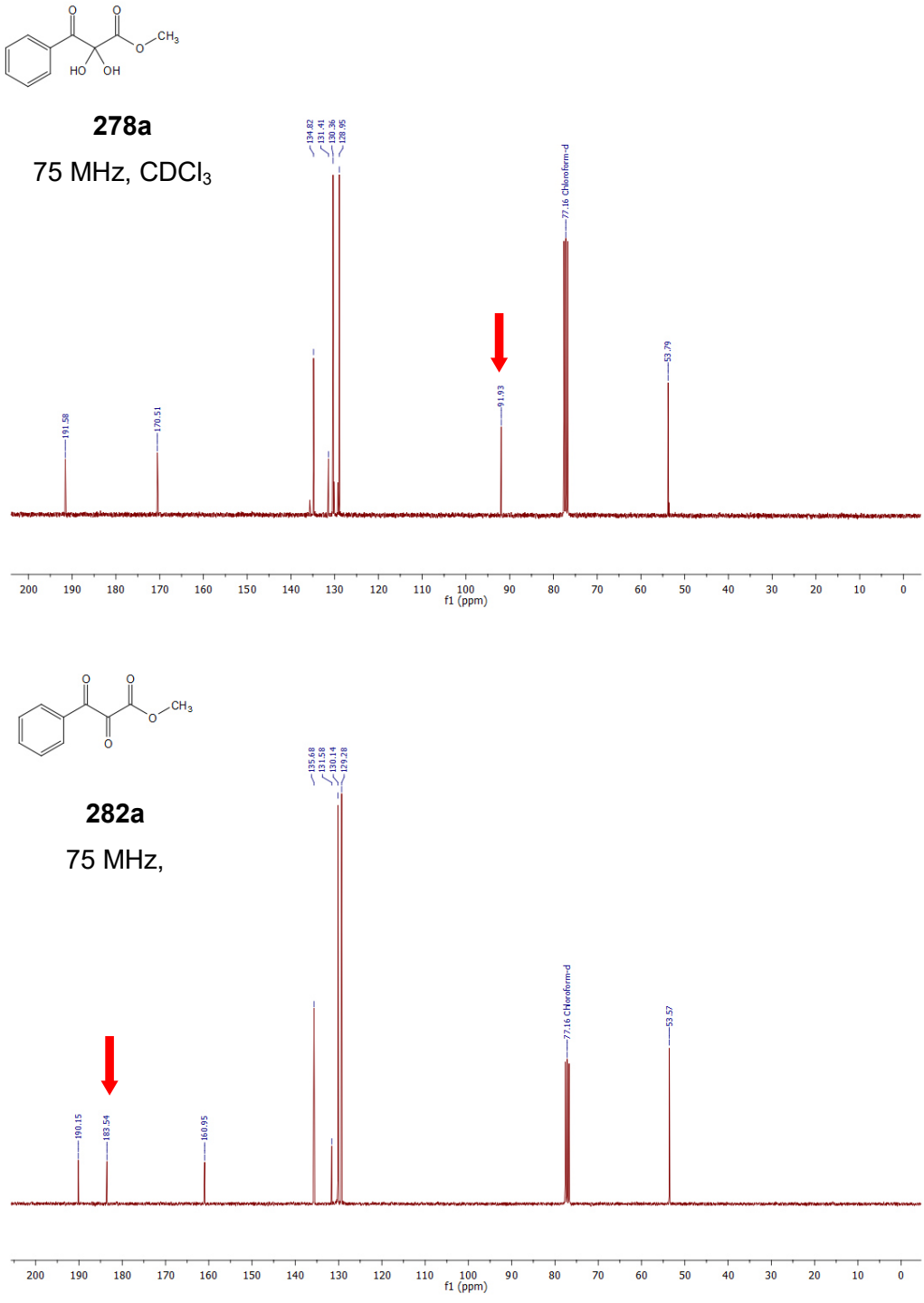
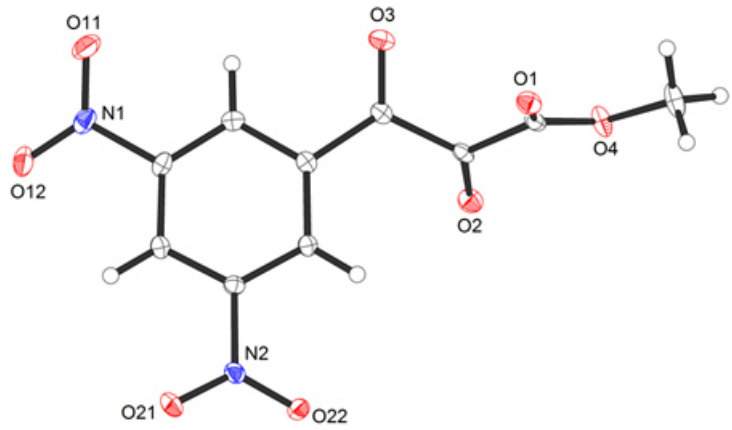
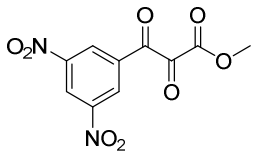


Abbildung 5: Vergleich der ^{13}C-NMR-Spektren des Hydrats **278a** (oben) und des VTC **282a** (unten).

Die meisten erhaltene α,β-Diketoester **282-285** sind gelbe Öle, eine Ausnahme ist **282c**. Dieses VTC wurde als gelber Feststoff erhalten, der in Dichlormethan gut löslich ist, in *n*-Pentan hingegen nur schwer löslich ist. Durch Umkristallisation aus Dichlormethan/ *n*-Pentan wurden Einkristalle erhalten und die ermittelte Kristallstruktur ist in Abbildung 6 gezeigt.





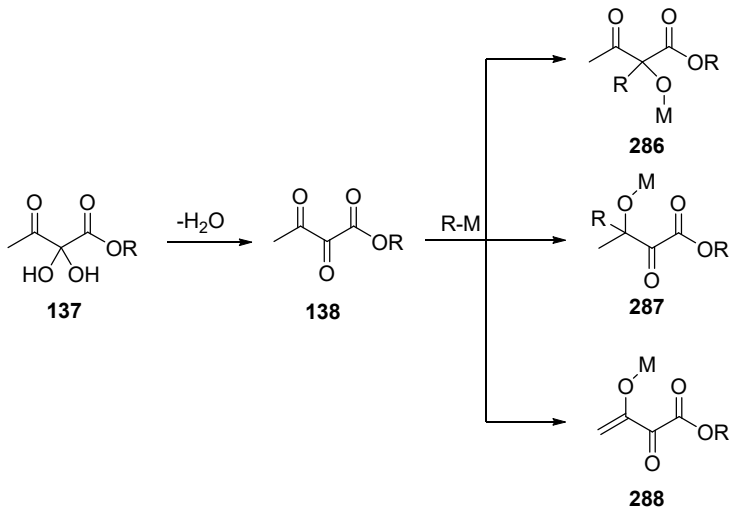
282c

Abbildung 6: Kristallstruktur von **282c**.

Die Carbonylgruppe O3 steht dabei in der gleichen Ebene wie der Phenylring. Die beiden anderen Carbonylgruppen scheinen zu dieser Ebene GAUCHE-artig zu stehen. Eine Aussage ob die Konformation des VTC einen Einfluss auf anschließende Reaktionen hat ist nur schwierig möglich, da sich die Konformationen im Festkörper und in Lösung unterscheiden können.

6.2. Alkylierung und Arylierung von α,β-Diketoestern

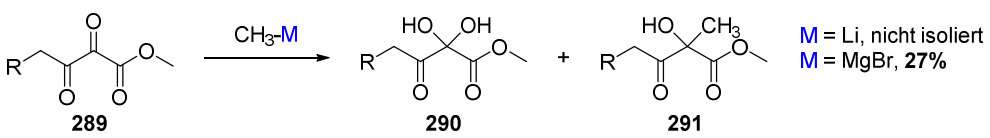
Für die Alkyl- und Aryladditionen sollten zunächst die VTC durch Dehydratisierung dargestellt werden und anschließend mit Organometallverbindungen (R-M) reagieren (Schema 98). Die ersten Untersuchungen zu diesen Reaktionen wurden mit den entsprechenden Methylestern durchgeführt, die im Folgenden exemplarisch gezeigt sind. Im Falle von Protonen in Nachbarschaft zur äußeren Carbonylgruppe sind bei dieser Reaktion drei grundsätzliche Reaktionspfade denkbar: die gewünschte Addition in α-Position **286**, Addition in β-Position **287** und Enolatbildung in γ-Position **288**. Wenn man von einer planaren Anordnung der Carbonylgruppen ausgeht, sollte die Addition regioselektiv in α-Position erfolgen.



Schema 98: Umsetzung von α,β-Diketoester **138** mit Organometall-Verbindungen (R-M).

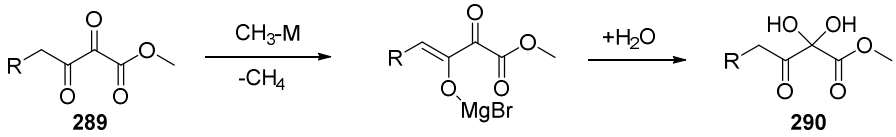
Organo-Lithium- und Organo-Magnesium-Verbindungen

Zunächst sollten Additionen einfacher Methylgruppen mit Hilfe von Methyllithium und Methylmagnesiumbromid als Methylanion-Äquivalente untersucht werden. Nach Aufarbeitung wurde im Falle des Methyllithiums Teile des Hydrats, sowie Zersetzung detektiert. Dies bedeutet, dass die Addition an das VTC nicht stattgefunden hat und es stattdessen mit dem Wasser bei der Aufarbeitung reagiert hat. Mit der GRIGNARD-Verbindung konnte ebenfalls das Hydrat und Zersetzungsprodukte detektiert werden, jedoch wurde auch das gewünschte Produkt **291** in schwacher Ausbeuten von 27% isoliert (Schema 99).



Schema 99: Reaktion eines VTC mit Methyllithium und Methylmagnesiumbromid.

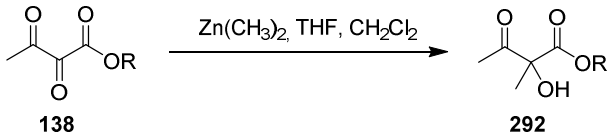
Als Grund lässt sich vermuten, dass beide Organometall-Verbindungen zu basisch sind und die γ-Position des VTC deprotoniert haben (vergl. **288** in Schema 98). Diese Spezies kann sich entweder zersetzen (z.B. nukleophiler Angriff auf ein nicht deprotoniertes VTC) oder bei der Aufarbeitung zum Hydrat hydrolisiert werden (Schema 100). Des Weiteren ist es möglich, dass eine Umlagerung mit anschließender Folgechemie wie bereits in Schema 60 beschrieben, stattgefunden hat.



Schema 100: Enolat-Bildung in γ-Position eines VTC **289** und anschließende Hydrolyse zu **290**.

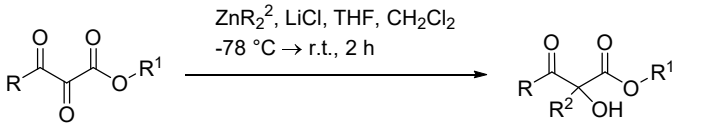
Oragno-Zink-Verbindungen

Um die Enolatbildung zu verhindern wurde als weniger basische Organometall-Verbindung Dimethylzink verwendet (Schema 101). Zunächst wurde bei dieser Reaktion nur ein Äquivalent $Zn(Me)_2$ und ein Überschuss an VTC eingesetzt. Bei Zugabe der Zinkverbindung zu einer typisch gelb gefärbten Lösung des VTC konnte sofort eine Abnahme der Farbintensität beobachtet werden und nach Aufreinigung wurde das gewünschte α-alkylierte Produkt **292** isoliert (Schema 101).



Schema 101: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Umsetzung eines VTCs **138** mit Dimethylzink.

Als optimale Reaktionsbedingungen erwiesen sich die Verwendung von 1 eq. LiCl in THF als Additive und Zugabe der Zinkverbindung (2 eq.) zu einer Lösung des α,β-Diketoesters in Dichlormethan bei -78 °C (Schema 102). Neben $Zn(Me)_2$ wurden auch $Zn(Et)_2$ und $Zn(Ph)_2$ als Alkyierungs- bzw. Arylierungsreagenzien eingesetzt und im Allgemeinen wurden gute Ausbeuten der α-Additionsprodukte erhalten (Schema 102, Tabelle 10).



282, R^1 = Me
283, R^1 = Cy

293, R^1 = Me, R^2 = Me
294, R^1 = Me, R^2 = Et
295, R^1 = Me, R^2 = Ph
296, R^1 = Cy, R^2 = Me
297, R^1 = Cy, R^2 = Et
298, R^1 = Cy, R^2 = Ph

Schema 102: Selektive Alkylierung und Arylierung von α,β-Diketoestern **282** und **283**.

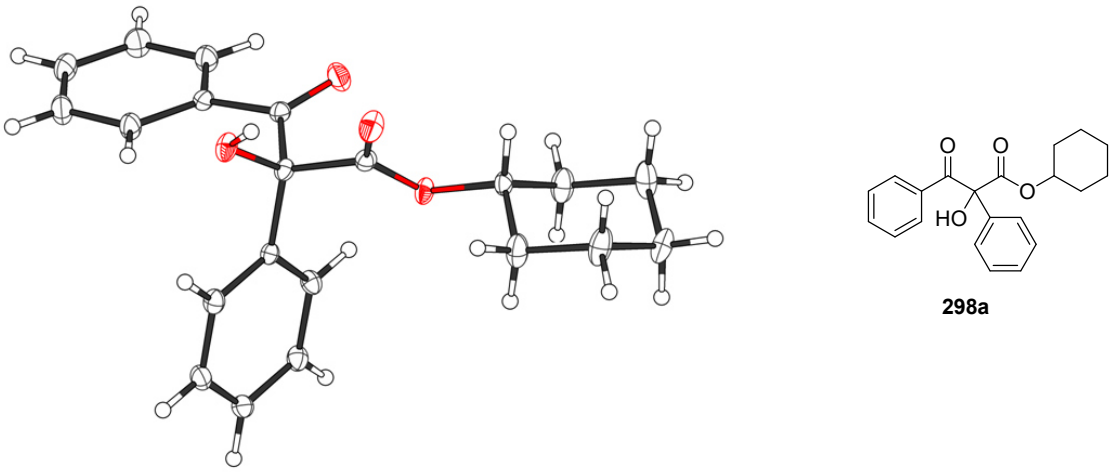
Tabelle 10: Ausbeuten für die Methylierung, Ethylierung und Phenylierung von α,β-Diketoestern gemäß Schema 102.

Eintrag	**R =**	**R' =**	**Ausbeute R^2 = Me**	**Ausbeute R^2 = Et**	**Ausbeute R^2 = Ph**
1	Ph	Me	77%, **293a**	85%, **294a**	98%, **295a**
2	Ph	Cy	79%, **296a**	65%, **297a**	73%, **298a**
3	4-methoxy phenyl	Me	74%, **293b**[134]	64%, **294b**[134]	80%, **295b**[134]
4	3,5-dinitro phenyl	Me	20%, **293c**[133]	5%, **294c**[133]	-
5	$PhCH_2$	Me	42%, **293d**	38%, **294d**	45%, **295d**
6	$PhCH_2$	Cy	34%, **296d**	26%, **297d**	-
7	$PhCH(CH_2CH_3)$	Me	67%, d.r. 1:1 **293e**	64%, d.r. 1.2:1 **294e**	82%, d.r. 10:1 **295e**
8	$PhCH(CH_2CH_3)$	Cy	83%, d.r. 2:1 **296e**	81%, d.r. 3:1 **297e**	71%, d.r. 5:1 **298e**
9	$PhCH_2CH_2CH_2$	Me	65%, **293f**	55%, **294f**	63%, **295f**
10	$PhCH_2CH_2CH_2$	Cy	67%, **296f**	59%, **297f**	53%, **298f**
11	$CH(CH_3)_2$	Me	66%[a], **293g**	52%[a], **294g**	14%[a], **295g**
12	$CH(CH_3)_2$	Cy	51%, **296g**	50%, **297g**	-

[a]: Ausbeuten ausgehend von Hydrat **278g** über zwei Stufen bestimmt.

Gute bis sehr gute Ausbeuten (64-98%) wurden stets für Substrate ohne enolisierbare Position in Nachbarschaft zur äußeren Carbonylgruppe erhalten (Tabelle 10, Eintrag 1-3). Im Falle von Verbindung **298a** konnte die Struktur neben den üblichen spektroskopischen Methoden auch mit Kristallstruktur-Analyse nachgewiesen werden (Abbildung 7). Es ist

deutlich die Addition an die mittlere Carbonylgruppe zu erkennen und die beiden Phenylringe stehen orthogonal zueinander.



298a

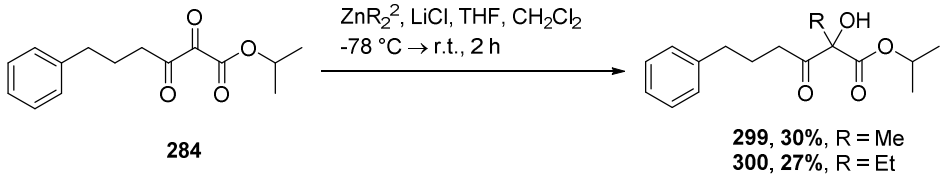
Abbildung 7: Kristallstruktur von 298a.

Im Falle von elektronisch neutralen Aromaten (Tabelle 10, Eintrag 1) oder elektronenreichen Aromaten in γ-Position (Tabelle 10, Eintrag 3) wurden gute, mit elektronenarmen Aromaten (Tabelle 10, Eintrag 4) hingegen nur sehr schwache Ausbeuten erzielt. Einerseits könnten Nebenreaktionen an den Nitrogruppen für die schwachen Ausbeuten verantwortlich sein, andererseits wurden neben den gewünschten Produkten auch die entsprechenden Produkte mit doppelter Addition sowohl in α- als auch in β-Position erhalten. Die stark elektronenziehenden Nitrogruppen scheinen die Elektrophilie der β-Carbonylgruppe so stark zu erhöhen, dass die Zinkreagenzien auch an dieser Position addieren. Bei der Phenyladdition an **298c** (Tabelle 10 Eintrag 4) konnte weder Addition in α-Position noch die eben beschriebene doppelte Addition beobachtet werden. Es wurden hauptsächlich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Sterisch anspruchsvolle Substrate, die sogar eine benzylische γ-Position besitzen (Tabelle 10, Einträge 7 und 8) konnten mit guten Ausbeuten (64-83%) umgesetzt werden. Diese Reaktionen zeigten eine schwache Diastereoselektivität für die Übertragung der Methyl- bzw. Ethylgruppen. Im Falle von Phenylgruppen wurde hingegen eine deutlich höhere Diastereoselektivität beobachtet (10:1 bzw. 5:1). Im Falle dieser Diastereoselektivität deuten NOESY-Untersuchungen daraufhin, dass das Hauptprodukt beide Phenylringe auf der gleichen Seiten trägt. Möglicherweise wird durch π-π-*stacking* diese „Einflugrichtung“ bzw. dieses Produkt bevorzugt und daher dieses Diastereomer verstärkt gebildet. Längere lineare Ketten (Tabelle 10, Einträge 9 und 10) in Nachbarschaft zur Tricarbonyleinheit führten zu Ausbeuten zwischen 53% und 67%.

Bei Anwesenheit von *iso*-Propylgruppen in γ-Position (Tabelle 10, Einträge 11 und 12) wurden Ausbeuten zwischen 50-60% für Methyl- und Ethyl-Übertragung erreicht. Die Ausbeuten für Tabelle 10, Eintrag 11 sind dabei über zwei Stufen ausgehend von Hydrat **282g** angegeben, da wie schon erwähnt das entsprechenden VTC mit Molsieb dargestellt wird und für diese Dehydratisierung (Schema 97) keine Ausbeute angegeben werden kann. Für **295g** wurde bei der Reaktion mit $ZnPh_2$ nur eine schwache Ausbeute von 14% über zwei Stufen erhalten, im Falle des entsprechenden Cyclohexylester konnte das gewünschte Produkt gar nicht erhalten werden.

Alkylierung des Isopropyl-α,β-diketoesters **284** verlief in schwachen Ausbeuten von 30% für die Methylierung bzw. 27% für die Ethylierung (Schema 103). Die Umsetzung mit $ZnPh_2$ führte nur zu einem komplexen Produktgemisch und das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden. Allerdings wurden die Additionen an dieses VTC nicht optimiert, da dessen Herstellung mit schwachen Ausbeuten verlief.



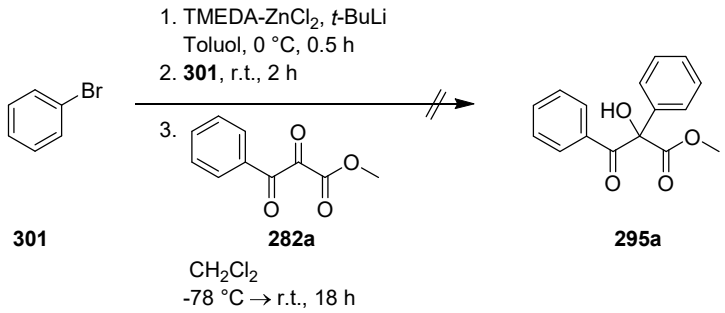
284

299, **30%**, R = Me
300, **27%**, R = Et

Schema 103: Umsetzung des Isopropyl-α,β-diketoester **284** mit $ZnMe_2$ und $ZnEt_2$.

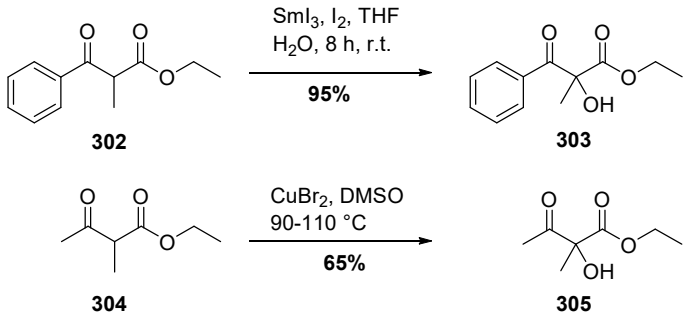
Es ist möglich $Zn(Ph)_2$ *insitu* ausgehend von Phenyllithium und Zink(II)chlorid darzustellen und für die Arylierung zu nutzen, jedoch wurden die Produkte auf diesem Wege in etwas geringeren Ausbeuten isoliert. Die enthaltenen Salze bzw. nicht vollständig umgesetzten Ausgangsverbindungen stören offenbar die Reaktion. Diese Variante eröffnet jedoch die Möglichkeit andere Arylreste einzuführen, ohne das entsprechende Zink-Reagenz zuvor sauber darzustellen.

Alternativ zur bereits beschriebenen Arylierung der VTC wurde ein Zinkat-vermittelter Halogen-Metall-Austausch untersucht, der für die Umsetzung von Brom-Pyridinen mit Elektrophilen bekannt ist.[141] Ausgehend von TMEDA-$ZnCl_2$ sollte mit *t*-BuLi ein Komplex der Form *t*-$Bu_4ZnLi_2 \cdot$ TMEDA gebildet werden, welcher mit Brom-Benzol (**301**) unter Bildung eines Zinkats reagiert. Dieses *insitu* dargestellte Zinkat wurde mit dem VTC umgesetzt (Schema 104). Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden, vielmehr wurde Addition der *tert*-Butylgruppe an das VTC beobachtet. Ein Wechsel zu *n*-BuLi führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt, sondern zur Addition des *n*-Butylrests. Diese Methode wurde deshalb nicht weiter verfolgt.



Schema 104: Versuch zur Darstellung von **295a** durch Zinkat-vermittelten Brom-Zink-Austausch.

Die Darstellung von ähnlichen Strukturmotiven (3-Oxo-2-hydroxy-2-alkylester) ist bereits bekannt, jedoch werden in diesen Fällen zunächst Alkylierungen und anschließend Oxidationen in α-Position von β-Ketoestern vorgenommen (Schema 105). Es wird erst die C-C-Bindung und danach die C-O-Bindung geknüpft. Dazu können sowohl SmI_3/ I_2 in THF/ H_2O[142], als auch $CuBr_2$ in DMSO[143] eingesetzt werden. Die SmI_3 katalysierte Variante verläuft bei milden Bedingungen (Raumtemperatur) und gibt deutlich bessere Ausbeuten als die Variante mit $CuBr_2$ in DMSO.



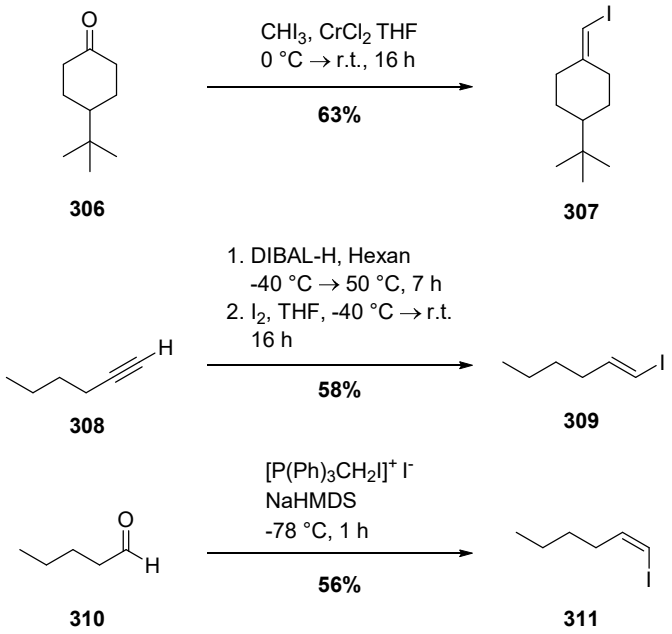
Schema 105: SmI_3-katalysierte Oxidation zur Darstellung von **303** und Darstellung von **305** durch Oxidation des α-alkylierten β-Ketoesters **304**.

6.3. Alkenylierung von α,β-Diketoestern

6.3.1. Darstellung von Vinyliodiden

Die Alkenylierung bzw. Vinylierung von α,β-Diketoestern **222** erwies sich als schwierige Reaktion. Es mussten vielfältige Reaktionsbedingungen ausprobiert werden, ehe zum ersten Mal das gewünschte Produkt erhalten wurde.

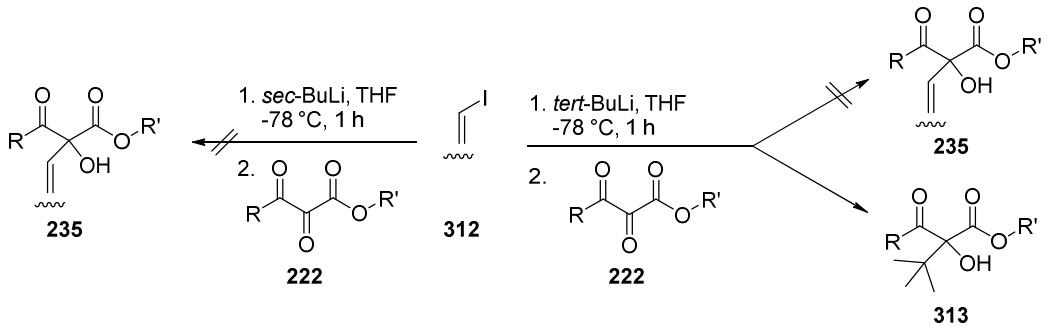
Für die Studien in dieser Arbeit wurden drei Vinyliodide verwendet, wobei mit Iodid **307**, welches eine trisubstituierte Doppelbindung aufweist, die Optimierungen durchgeführt wurde (Schema 106). Die Darstellung von **307** erfolgte durch TAKAI-Olefinierung ausgehend vom Keton **306** (Schema 106).[144] Durch Hydroaluminierung und anschließende Iodolyse[145] konnte das *E*-Iodid **309** ausgehend von Alkin **308** in 58% Ausbeute erhalten werden. Literaturbekannte Darstellungen des *Z*-Vinyliodids **311** zum Beispiel mit Dicyclohexylboran[146] oder Kaliumdiazodicarboxylat[147] führten nicht zum sauberen Produkt oder ergaben schlechte Ausbeuten, deshalb wurde dieses Iodid ausgehend von Pentanal (**310**) durch STORK-ZHAO-Olefinierung[148] dargestellt. Mit 56% Ausbeute gelang die Darstellung von **311** mit ähnlichen Ausbeuten wie die Darstellung des *E*-Iodids **309**. Bei beiden Darstellungen mussten Verluste an Produkt während der Aufreinigung hingenommen werden.



Schema 106: Darstellung der drei verwendeten Vinyliodide **307**, **309** und **311**.

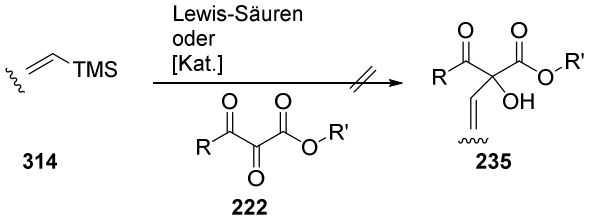
6.3.2. Umsetzung der VTC mit Lithium-Organylen, GRIGNARD-Verbindungen und Vinylsilanen

Mit dem Vinyliodid **307** wurden erste Untersuchungen zur Alkenylierung von α,β-Diketoestern **222** durchgeführt. Halogen-Metall-Austausch der Vinyliodide **312** mit Lithium-Organylen (*sec*-BuLi, oder *tert*-BuLi) und anschließende Reaktion mit den VTCs **222** führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **235** (Schema 107). Bei der Reaktion mit *sec*-BuLi konnte bei der Reaktionskontrolle mittels DC Reste vom Hydrat und Zersetzungsprodukte (sehr polar) detektiert werden. Als Grund kann erneut Enolatbildung angenommen werden. Bei der Verwendung von *tert*-BuLi wurde als Hauptprodukt **313** durch Übertragung der *tert*-Butylgruppe isoliert. Eine Überführung der Vinyliodide in die entsprechenden GRIGNARD-Verbindungen und anschließende Umsetzung mit VTC verlief ebenfalls nicht erfolgreich.



Schema 107: Halogen-Metall-Austausch eines Vinyliodids **312** und anschließende Reaktion mit einem α,β-Diketoester **222**.

Um die Enolatbildung zu verhindern wurden Reaktionen mit schwach nukleophilen, aber nicht basischen Vinylsilanen durchgeführt (Schema 108). Dazu wurden verschiedenste Reaktionsbedingungen mit LEWIS-Säuren (LiOTf, $BF_3 \cdot OEt_2$, $Cu(OTf)_2$, $Sc(OTf)_3$) oder mit Übergangsmetallkatalysatoren ($PdCl_2$ und Additiven) in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften (siehe dazu Kapitel 5.2.4) untersucht. In den meisten Fällen konnte keinerlei Reaktion beobachtet werden; wenn überhaupt, dann nur Zersetzung der Ausgangsverbindungen.

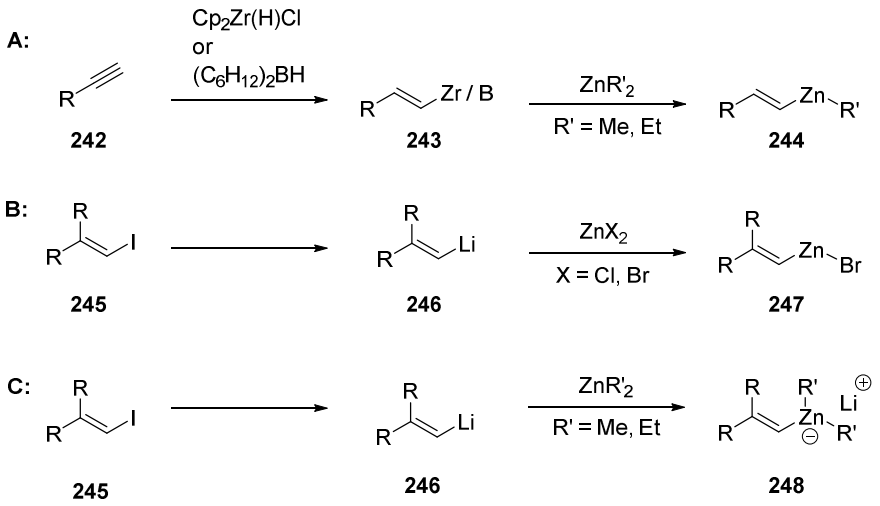


Schema 108: Umsetzung von Vinylsilanen **314** mit einem VTC **222**.

Vinyl-Boronsäuren wurden mit Rhodium- oder Palladiumkatalysatoren und den VTC in Anlehnung an Methoden, die in Kapitel 5.2.4 vorgestellt wurden, umgesetzt. Bei keinem dieser Versuche konnte das gewünschte Produkt erhalten werden. Untersuchungen von Organo-Chrom-Verbindungen wurden in dieser Arbeit nicht unternommen, jedoch wurde in Vorarbeiten keine Umsetzung zum gewünschten Produkt beobachtet.[34]

6.3.3. Umsetzung der VTC mit Alkenyl-Zink-Verbindungen

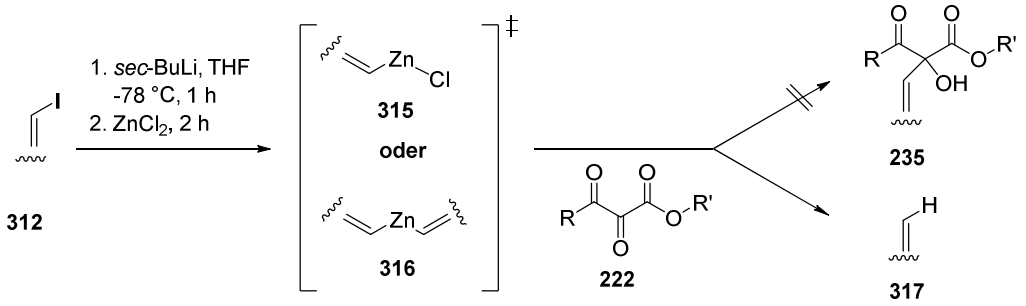
Anschließend wurden Organozink-Verbindungen untersucht, die eine geringere Basizität aufweisen als die korrespondierenden Lithium-Verbindungen. Die drei unterschiedlichen Verfahren zur Darstellung von Zinkalkenyl-Verbindungen seien hier noch einmal gezeigt (Schema 109).



Schema 109: Verfahren zur Darstellung von Zinkalkenyl-Verbindungen.

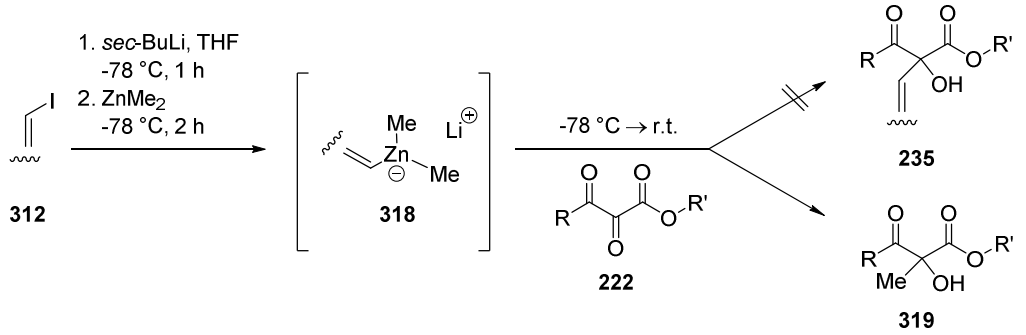
Da die ersten Untersuchungen zur α-Alkenylierung von VTC mit dem Vinyliodid **307** durchgeführt wurden, das eine 2,2-disubstituierte Doppelbindung aufweist kann Methode **A** zur Herstellung der Zinkalkenyl-Verbindungen nicht verwendet werden. Ausgehend von Vinyliodiden des Typs **245** wurde mit *sec*-BuLi die lithiierte Spezies **246** hergestellt und diese mit ZnX_2 transmetalliert (Methode **B**). Bei Verwendung von $ZnCl_2$ sollten dabei entweder die Zink-Organyle des Typs **315** mit einer Alkenylgruppen oder die entsprechenden Verbindungen **316** mit zwei Alkenylgruppen am Zink entstehen (Schema 110). Diese *insitu* hergestellten Organo-Zink-Verbindungen wurde mit α,β-Diketoestern **222** zur Reaktion gebracht. Das gewünschte Produkt **235** konnte auch in diesem Fall nicht erhalten werden, einmal mehr wurde Zersetzung beobachtet und eine sehr unpolar Verbindung detektiert, die sich als das terminale Olefin **317** herausstellte. Daraus kann geschlossen werde, dass der

Iod-Lithium-Austausch funktioniert hat, danach entweder die Transmetallierung oder aber die Addition fehlgeschlagen ist.



Schema 110: *Insitu* Darstellung der Zinkverbindungen **315** bzw. **316** und anschließende Umsetzung mit einem VTC **222**.

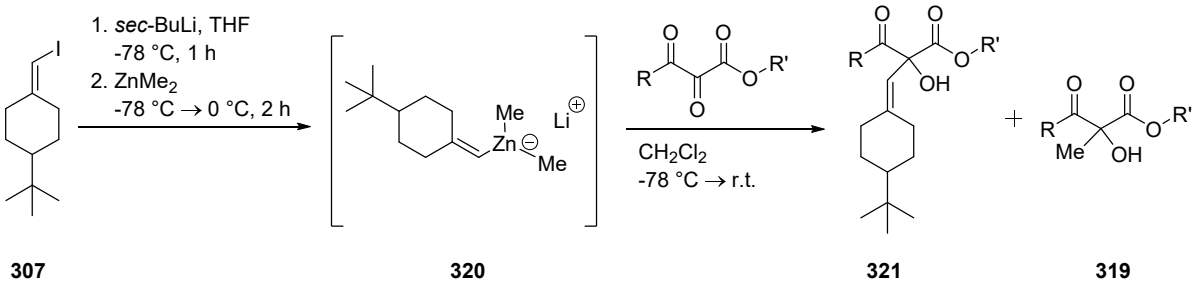
Für die Untersuchungen zur Methode **C** wurde der Iod-Lithium-Austausch bei tiefen Temperaturen erneut mit *sec*-BuLi durchgeführt und die lithiierte Verbindung zunächst mit Dimethylzink bei tiefen Temperaturen umgesetzt, wobei das Dimethylzinkat **318** gebildet werden sollte (Schema 111). Nach Zugabe des VTC wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionsmischung gequenched. Das gewünschte Produkt **235** konnte nicht beobachtet werden, während als Hauptprodukt **319** in schwächeren Ausbeuten, als in Tabelle 10 gezeigt, isoliert wurde. Der Iod-Lithium-Austausch hat bei dieser Reaktion funktioniert, da erneut das terminale Olefin **317** detektiert wurde.



Schema 111: Versuch der Alkenylierung von VTC via Dimethylzinkat **318**.

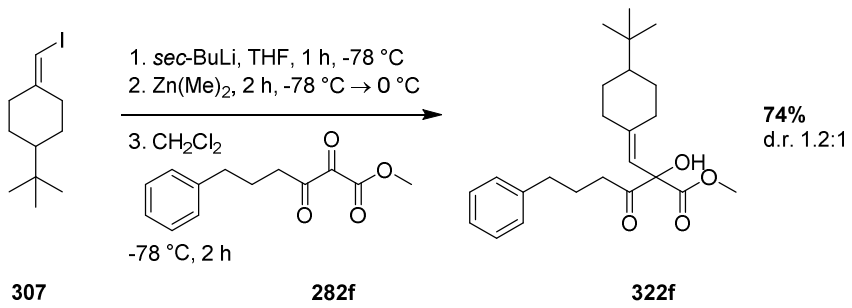
Als Grund für das Scheitern der Alkenyl-Übertragung wurde vermutet, dass die Bildung des Zinkats **318** nicht erfolgreich war. Es wurden daher verschiedene Reaktionsbedingungen wie Lösungsmittel, Zeit und Temperatur variiert. Als besonders wichtiger Parameter erwies sich die Temperatur und das gewünschte Produkt **235** konnte isoliert werden, wenn nach der Zugabe des Dimethylzinks die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt wurde (Schema 112). Diese Temperaturerhöhung scheint für die Bildung des Zinkats **318** essentiell zu sein und ohne dieses Erwärmen konnte das gewünschte Produkt nie isoliert werden.

Temperaturerhöhung auf Raumtemperatur statt auf 0 °C ergaben gleiche oder sogar schwächere Ausbeuten.



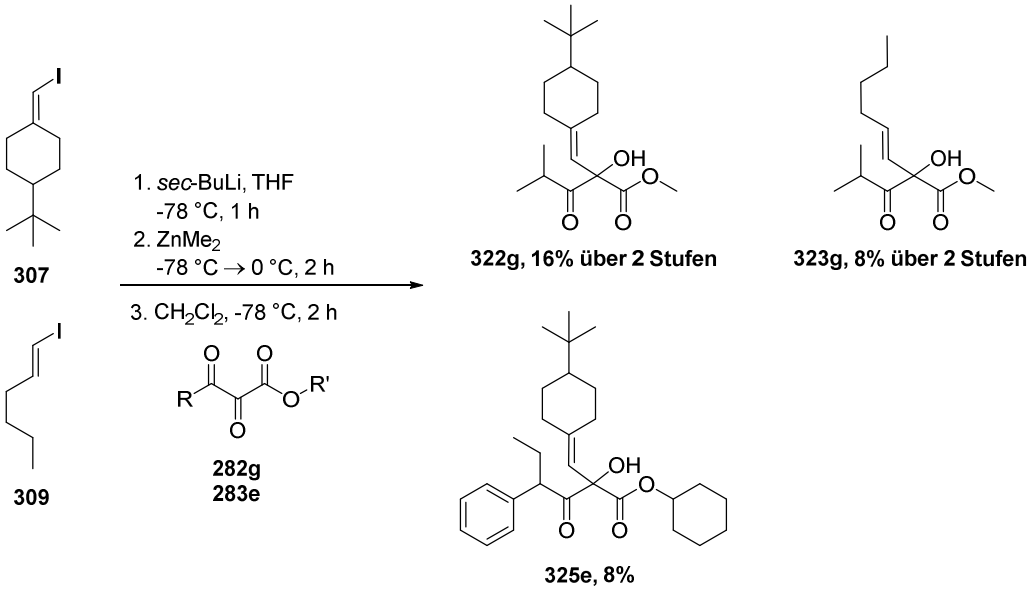
Schema 112: Erfolgreiche Alkenyl-Übertragung auf das VTC zur Darstellung von **321**.

Bei allen Reaktionen wurde das methylierte Produkt **319** als Nebenprodukt isoliert und es wurden meist schwache Gesamtausbeuten erhalten. Zwei mögliche Gründe für die Übertragung der Methylgruppe sind denkbar: Entweder überträgt das Zinkat **320** nicht selektiv die Alkenylgruppe oder nach der Übertragung des Alkenylrests reagiert das $ZnMe_2$ mit einem Molekül des α,β-Diketoesters **222** im Sinne der zuvor in Kapitel 6.2 beschriebenen Reaktion. Da ein Überschuss an VTC eingesetzt wurde, sollte keine große Ausbeuteminderung auftreten solange die Alkyl-Übertragung langsamer ist als die Alkenyl-Übertragung. Bei unselektiver Übertragung wäre nur eine schwache Ausbeute an gewünschtem Produkt zu erwarten und hohe Ausbeute an Nebenproduk, da im Zinkat neben einer Alkenylgruppe zwei Methylgruppen existent sind und noch vorhandenes $ZnMe_2$ ebenfalls zum Nebenprodukt reagiert. Vermutlich ist nicht zum Zinkat umgesetztes $ZnMe_2$ für die Bildung des Nebenprodukts verantwortlich. Bei der Alkylierungen von α,β-Diketoamiden, konnte die Bildung des Nebenprodukts durch Alkylierung unterdrückt werden, wenn nach Zugabe des VTC die Temperatur bei -78 °C gehalten wurde.[149] Bei diesen Bedingungen wurden beim Einsatz der Ester zwar die Ausbeute des gewünschten Produkts gesteigert, das Nebenprodukt wurde jedoch weiterhin mittels DC detektiert. Im Falle der Darstellung von **322f** wurde trotzdem eine sehr gute Ausbeute von 74% erhalten (Schema 113).



Schema 113: Darstellung von **322f** via Dimethylzinkat.

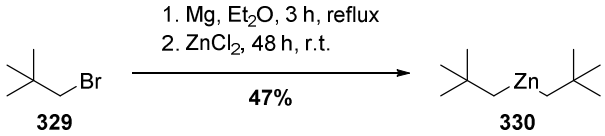
Die Reaktionen mit den α,β-Diketoestern **282g** und **283e** ergaben hingegen weiterhin nur schwache Ausbeuten der entsprechenden Additionsprodukte (Schema 114). Im Falle von **322g** (16% Ausbeute über zwei Stufen) und **323g** (8% Ausbeute über zwei Stufen) dürfte ein wesentlicher Grund für die schwachen Ausbeuten in der Herstellung von **282g** mittels Molsieb bestehen. Die Darstellung von **325e** gelang mit einer Ausbeute von 8%, während das entsprechende Additionsprodukt, ausgehend von *E*-Vinyliodid **309**, nicht sauber erhalten werden konnte. Das Produkt konnte lediglich mit HRMS nachgewiesen werden und auch im NMR detektiert werden.



Schema 114: Darstellung von **322g**, **323g** und **322e** mittels Dimethylzinkat.

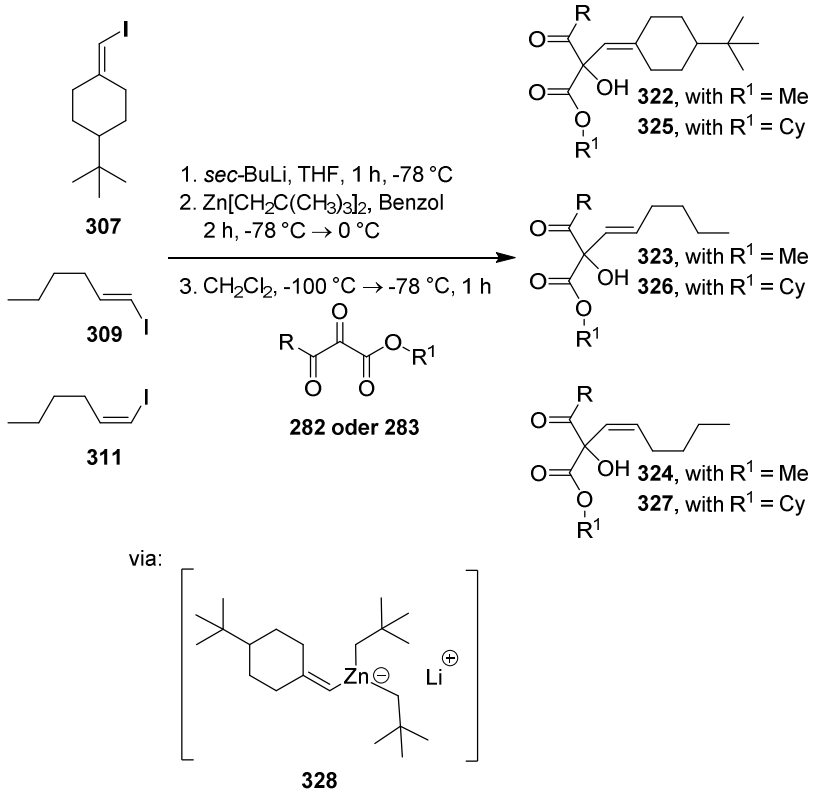
Eine Möglichkeit die Bildung des Nebenprodukts zu unterbinden ist die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Alkylgruppen, da deren Übertragung langsamer ablaufen sollte. Eine Untersuchung zur Addition von gemischten Triorgano-Zinkaten an Enone gibt eine ungefähre Reihenfolge der relativen Übertragungsraten an.[150] Dieser Reihenfolge ist zu entnehmen, dass Alkenylgruppen schneller übertragen werden als Methylgruppen und diese schneller als Neopentylgruppen. Um eine möglichst selektive Alkenyl-Übertragung und eine verminderte Alkyl-Übertragung zu erreichen, wurden im Weiteren Alkenyl-Dineopentyl-Zinkate verwendet.

Dineopentylzink **330** konnte nach einigen Versuchen gemäß einer veränderten Vorschrift nach SCHROCK *et al.*[151] aus Neopentylbromid **329** hergestellt werden (Schema 115). Die verschiedenen Bromide, die im SCHLENCK-Gleichgewicht entstehen, sind besser löslich als die entsprechenden Chloride und fallen daher schlechter aus, wodurch möglicherweise eine vollständige Produktbildung verhindert wird. Dies könnte die geringere Ausbeute bei der Herstellung ausgehend von Neopentylbromid **329** erklären.



Schema 115: Darstellung von Dineopentylzink **330**.

Ausgehend von Dineopentylzink **330** wurden die entsprechenden Alkenyl-Dineopentyl-Zinkate **328** *insitu* dargestellt und die Alkenylierung unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen erneut durchgeführt (Schema 116). Die Ausbeuten für die Umsetzungen der Methyl- **282** und Cylohexyl-α,β-diketoester **283** sind in Tabelle 11 bzw. Tabelle 12 gezeigt. (**307 + 282 → 322, 309 +282 → 323, 311 + 282 → 324, 307 +283 → 325, 309 +283 → 326, 311 +283 → 327**)



Schema 116: Alkenylierung mit den Vinyliodiden **307**, **309** und **311** unter Nutzung von Alkenyl-Dineopentylzinkat **328**.

Tabelle 11 Synthese von **322**, **323** und **324** mit VTC **282** gemäß Schema 116.

Eintrag	VTC	Ausbeute von 322[a]	Ausbeute von 323	Ausbeute von 324
1	**282a**	82%	50%	15%
2	**282b**	61%	66%	13%
3[133]	**282c**	-	-	-
4	**282e**	45%	46%	40%
5	**282f**	60%	26%	20%

[a] Gesamtausbeute für die erhaltenen Diastereomerengemische

Tabelle 12 Synthese von **325**, **326** und **328** mit VTC **283** gemäß Schema 116.

Eintrag	VTC	Ausbeute von 325[a]	Ausbeute von 326	Ausbeute von 327
1	**283a**	75%	46%	15%
2	**283f**	44%	46%	-

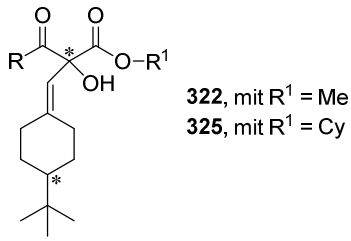
[a] Gesamtausbeute für die erhaltenen Diastereomerengemische

Die γ-Substituenten haben einen großen Einfluss auf die Alkenylierung und die besten Ausbeuten wurden mit α,β-Diketoester ohne enolisierbare γ-Position erhalten. Reaktionen mit dem 2,2-disubstituierten Vinyliodid **307** ergaben gute Ausbeuten für **322a** (82%) bzw. **325a** (75%) (Tabelle 11 Eintrag 1 und Tabelle 12 Eintrag 1) und es sind damit erneut keine wesentlichen Unterschiede zwischen Methyl- und Cyclohexylestern zu erkennen. Elektronenreiche Aromaten in γ-Position führten zu guten 61% Ausbeute für **322b** (Tabelle 11 Eintrag 2) allerdings wurde Neopentylübertragung als Nebenreaktion beobachtet und die Abtrennung des Nebenprodukts erwies sich als schwierig. Umsetzungen des Vinyliodids **307** mit den sterisch wenig anspruchsvollen und elektronisch neutralen Derivaten **282f** bzw. **283f** zeigte erstmal einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Estern und verlief in 60% Ausbeute für **322f** (Eintrag 5) bzw. 45% Ausbeute für **325f** (Tabelle 12 Eintrag 2).

Mit keinem Vinyliodid **307**, **309** oder **311** war eine Alkenylierung des elektronenarmen Derivates **282c** (Tabelle 11 Eintrag 3) möglich. Die Alkenylierung ist stereospezifisch bezüglich der Doppelbindungsgeometrie. Mit dem *E*-Vinyliodid **309** wurden moderate bis gute Ausbeuten (46-66%) für **323** und **326** erhalten, während Reaktionen mit dem *Z*-Vinyliodid hingegen nur schwache Ausbeuten (13-20%) von **324** bzw. **327** ergaben.

Als Ausnahmen erwiesen sich einerseits die schwache Ausbeute (26%) von **323f** (Tabelle 11 Eintrag 5) und andererseits die vergleichsweise gute Ausbeute von 40% bei der Herstellung von **324e** ausgehend von *Z*-Vinyliodid **311**.

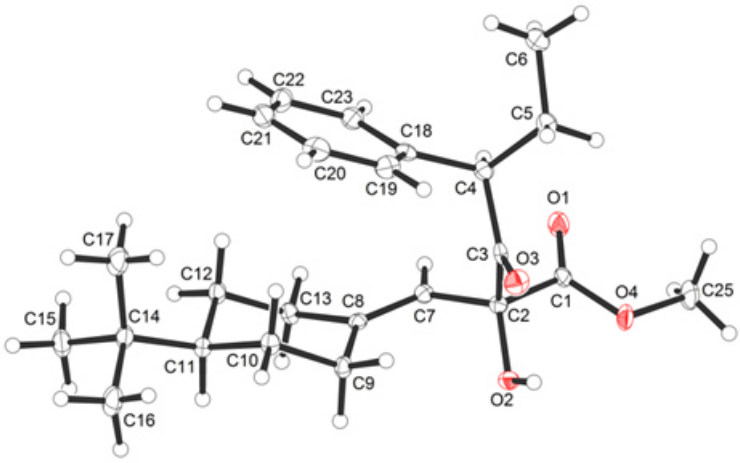
Bei der Alkenylierung mit Vinyliodid **307** werden zwei weit entfernte Stereozentren aufgebaut (Schema 117). Die Orientierung der entsprechenden Substituenten scheint sich gegenseitig zu beeinflussen, da das erhaltene Diastereomerengemisch interessanterweise ungleich 1:1 ist (genaue Angaben für jedes Beispiel siehe Kapitel 9.10). Je nach Substitutionsmuster konnten die Diastereomere mittels Säulenchromatographie getrennt werden (beispielsweise **322f**), eine exakte Zuordnung mittels NMR war jedoch nicht möglich.

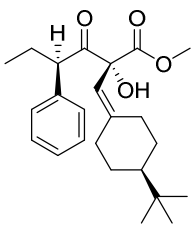


322, mit R^1 = Me
325, mit R^1 = Cy

Schema 117: Struktur der Verbindungen **322** bzw. **325** mit Kennzeichnung der aufgebauten Stereozentren.

322e wurden in einer Gesamtausbeute von 45% erhalten (Tabelle 11 Eintrag 4) und eine Trennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie war in diesem Fall möglich. Vom Hauptdiastereomer konnte eine Kristallstruktur erhalten werden und die relative Orientierung der Stereozentren bestimmt werden (Abbildung 8). Die Addition hat an C2 stattgefunden und der Phenylring sowie der Cyclohexylring zeigen in die gleiche Richtung. Wie zu erwarten war, befindet sich die *tert*-Butylgruppe (an C11) in äquatorialer Position.

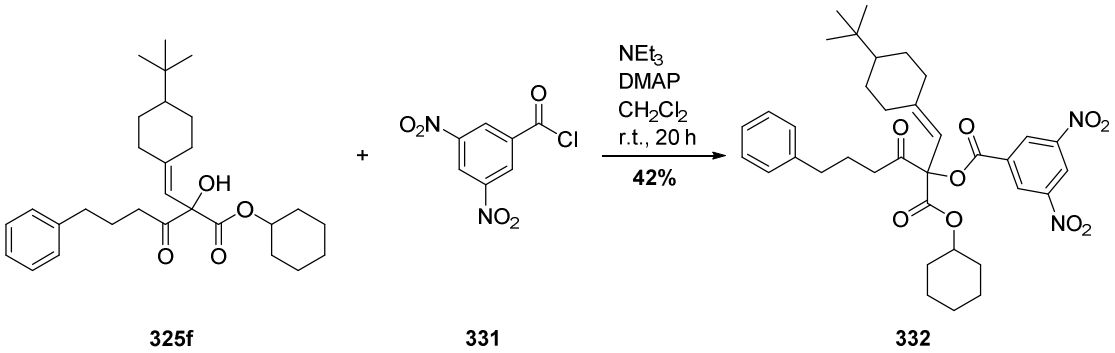




322e (Hauptdiastereomer)

Abbildung 8: Kristallstruktur und relative Konformation der Stereozentren von **322e**.

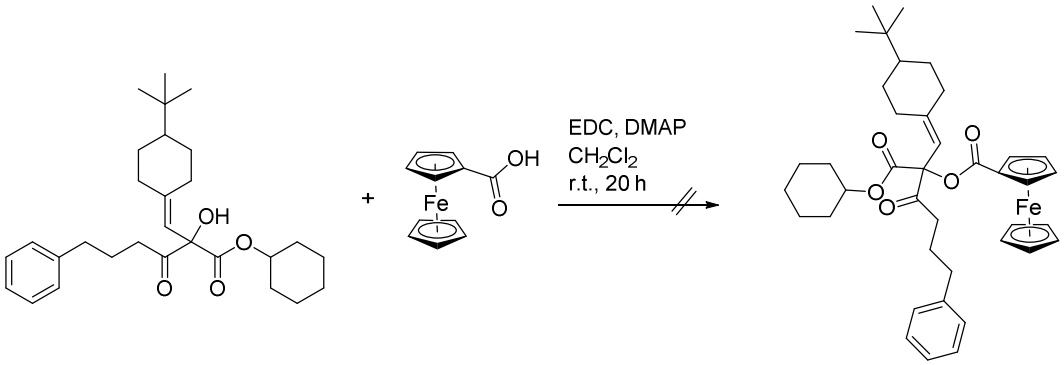
Die Trennung der Diastereomere von **325f** war hingegen nicht möglich, es wurde daher versucht nach Derivatisierung sowohl eine Trennung als auch die Kristallisation (zur Kristallstrukturanalyse) zu erreichen. **325f** wurde dazu mit dem Säurechlorid **331** in Gegenwart von DMAP umgesetzt und der Ester **332** wurde in 42% Ausbeute erhalten (Schema 118).



325f **331** **332**

Schema 118: Veresterung von **325f** mit **331**.

Sowohl eine anschließende Trennung der Diastereomere als auch die Kristallisation verliefen nicht erfolgreich und **332** wurde als Harz oder Schaum erhalten. Bei der Umsetzung von **325f** mit Ferrocen-Carbonsäure (**333**) in einer STEGLICH-Veresterung[152] wurde keine Umsetzung beobachtet und eine Kristallisation war folglich nicht möglich (Schema 119).

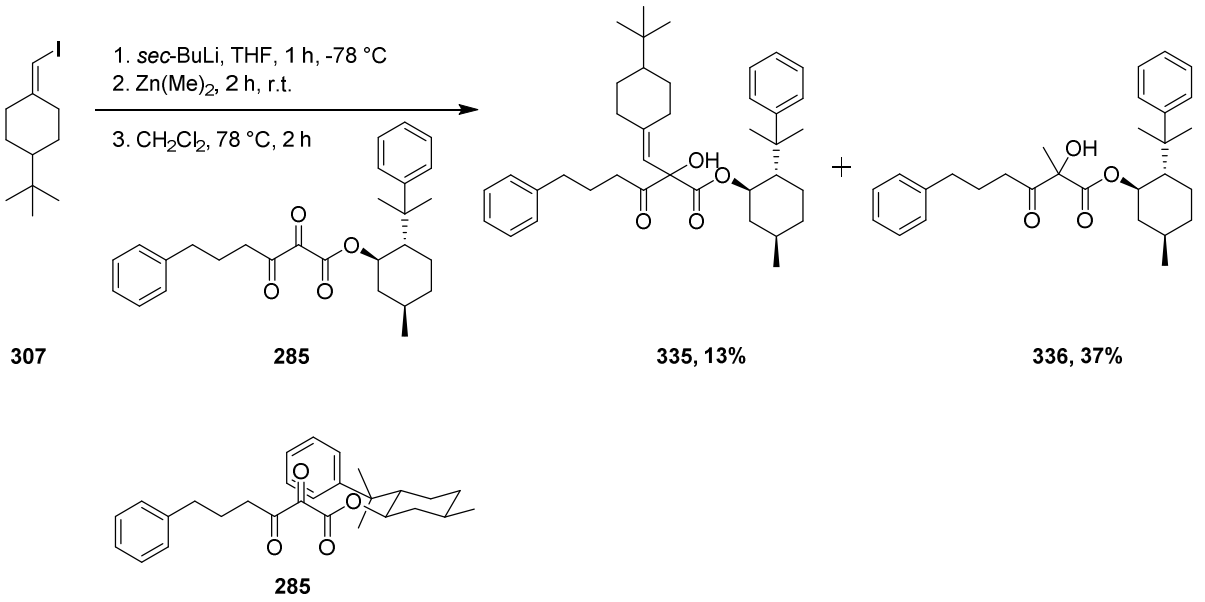


325f **333** **334**

Schema 119: Erfolgloser Versuch zur Veresterung von **325f** mit Ferrocen-Carbonsäure (**333**).

Es wurden außerdem anfängliche Untersuchungen zur stereoselektiven Alkenylierung eines VTC durch Auxiliarkontrolle unternommen.[139] Dazu wurde der α,β-Diketoester **285** (mit (-)-8-Phenylmenthol als Auxiliar) gemäß Schema 120 umgesetzt. Es konnte nur eine schwache Ausbeute von 13% des gewünschten Produkts **335** (bezogen auf Vinyliodid **307**), sowie das methylierte Nebenprodukt **336** in 37% Ausbeute (bezogen auf eingesetztes VTC **285**) isoliert werden. Es wurden keine Versuche zur Optimierung dieser Reaktion unternommen, daher scheint eine Verbesserung der Ausbeute möglich. Da jeweils nur ein

Diastereomer erhalten wurde, ist von einem Angriff nur von der sterisch besser zugänglichen Vorderseite auszugehen. Es war jedoch nicht möglich die relative Orientierung der Stereozentren mittels NMR aufzuklären. Auch die Aufklärung der Stereochemie mittels Kristallstrukturanalyse war nicht möglich, da keine Einkristalle erhalten werden konnten.



307 **285** **335, 13%** **336, 37%**

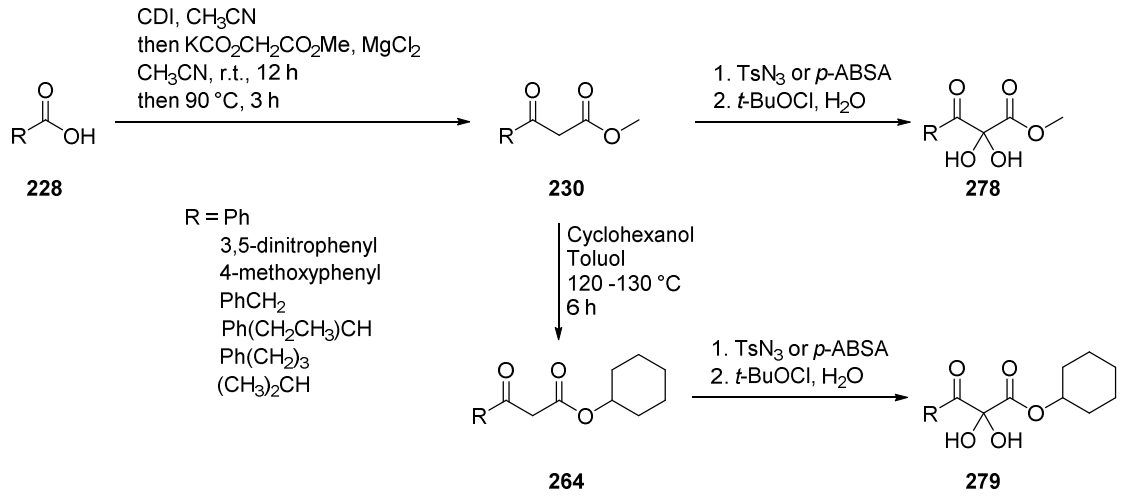
285

Schema 120: Auxiliarkontrollierte Alkenylierung des VTC **285**.

Weitere Untersuchungen zur stereoselektiven Alkenylierung von VTC wurden bislang nicht unternommen, es wäre jedoch denkbar unter Nutzung von chiralen Liganden die Stereochemie zu beeinflussen.

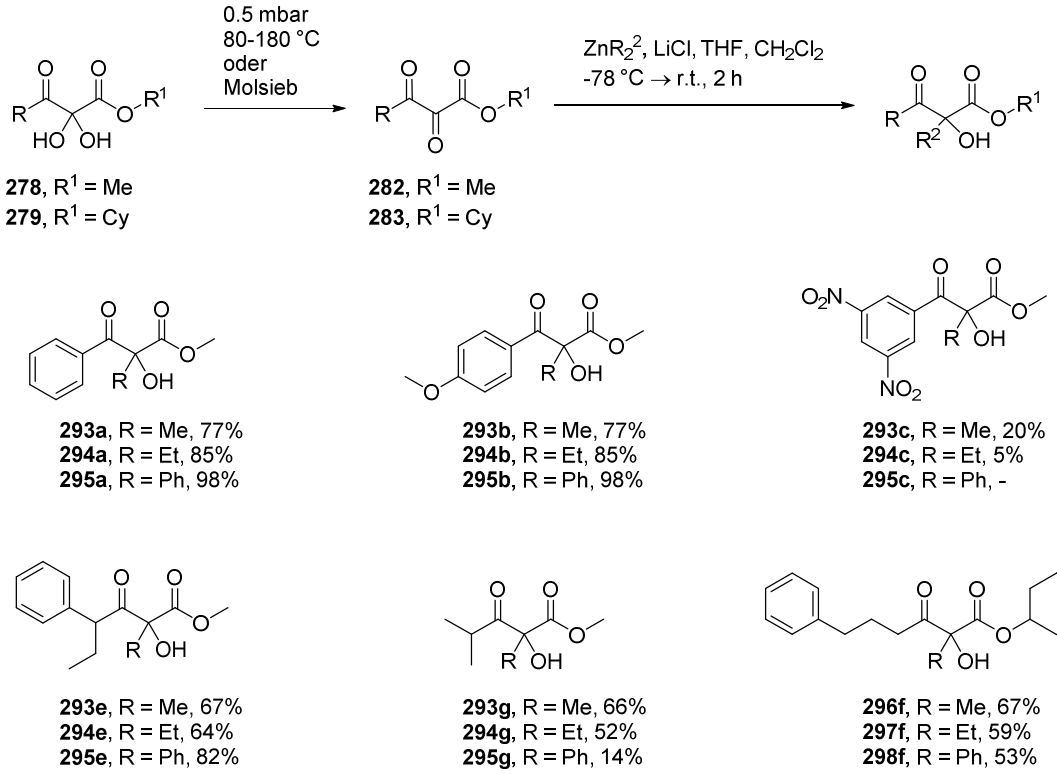
7. Zusammenfassung und Ausblick VTC

Ausgehend von kommerziell erhältlichen Carbonsäuren **228** wurden zunächst die Methyl β-Ketoester **230** erhalten und diese anschließend via REGITZ-Diazotransfer und Oxidation mit *tert*-BuOCl zu den Hydraten **278** umgesetzt (Schema 121). Die entsprechenden Cyclohexyl β-Ketoester **264** wurden ausgehend von **230** durch Umesterung erhalten und Diazotierung sowie anschließende Oxidation führte zu den Hydraten **279**. Diese drei bzw. vier Stufen zu den Hydraten konnten im Multigramm-Maßstab in guten Gesamtausbeuten durchgeführt werden und die Lagerung auf dieser Stufe war möglich.



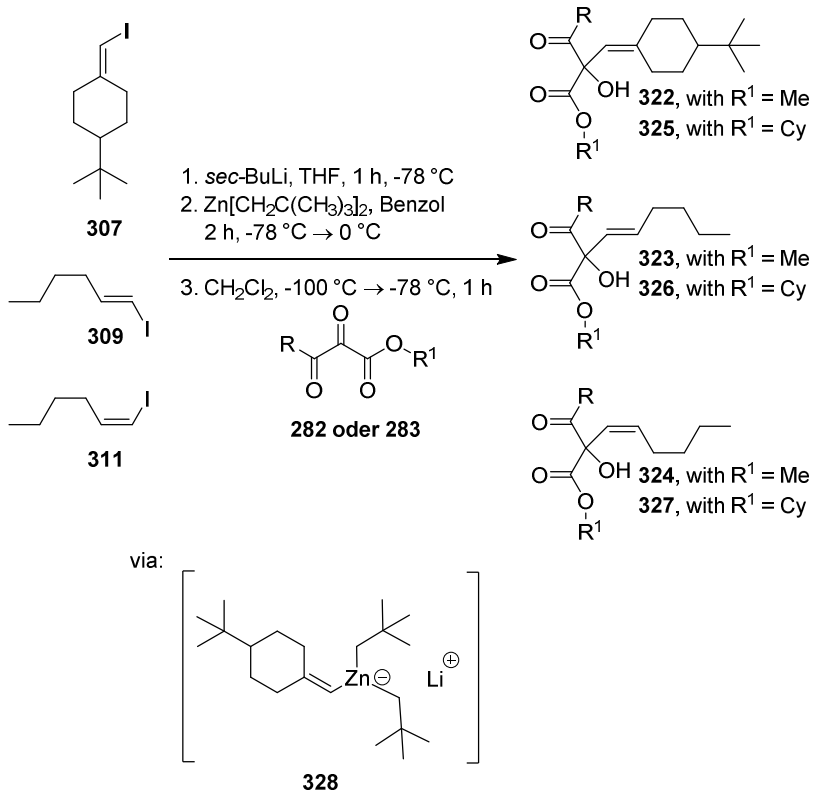
Schema 121: Darstellung der Hydrate **278** bzw. **279**.

Die Hydrate **278** bzw. **279** wurden in die α,β-Diketoester **282** und **283** durch Dehydratisierung in einer Kugelrohr-Destille oder mittels Molsieb überführt (Schema 122). Diese jeweils frisch dargestellten VTC wurden in Alkylierungen/ Arylierungen mit $ZnMe_2$, $ZnEt_2$ oder $ZnPh_2$ eingesetzt. Dabei ist hier eine Auswahl an hergestellten Verbindungen mit erzielten Ausbeuten der Alkylierungen bzw. Arylierungen gezeigt. Insgesamt verlaufen die Reaktionen mit guten Ausbeuten, wobei aber Substituenten in γ-Position einen großen Einfluss ausüben. Es wird deutlich, dass im Falle von elektronisch neutralen oder elektronenreichen α,β-Diketoestern gute Ausbeuten erzielt wurden, bei elektronarmen Derivaten hingegen nur schwache Ausbeuten. Sterische Einflüsse haben einen geringeren Einfluss auf die erzielten Ausbeuten und es sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Methyl- und Cyclohexylestern zu erkennen.



Schema 122: Darstellung der VTC **282** bzw. **283** durch Dehydratisierung und Ausbeuten der anschließenden Alkylierungen und Arylierungen von ausgewählten Beispielen.

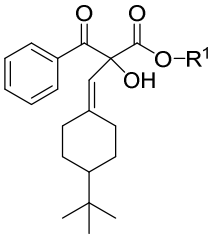
Um eine Alkenylierung von VTC zu erreichen mussten eine Vielzahl von Bedingungen untersucht werden, ehe diese Reaktion mittels Zinkaten gelang. Zunächst dargestellte Alkenyl-Dimethyl-Zinkate ermöglichten zwar die angestrebte Reaktion, jedoch wurde auch Methyltransfer beobachtet. Um diese Nebenreaktion so weit wie möglich zurückzudrängen wurden sterisch anspruchsvolle Neopentylreste anstelle der Methylgruppen verwendet. Ausgehend von verschiedenen Vinyliodiden (**307**, **309** und **311**) wurden gemäß Schema 123 zunächst lithiierte Verbindungen durch Iod-Lithium-Austausch dargestellt, diese zu gemischten Alkenyl-Dineopentyl-Zinkaten **328** umgesetzt und durch anschließende Zugabe der VTCs **282** bzw. **283** deren Alkenylierung erreicht.



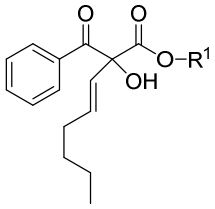
Schema 123: Alkenylierung von **282** oder **283** mittels gemischter Alkenyl-Dineopentyl-Zinkaten **328**.

Ausgewählte Beispiele von Verbindungen, die auf diesem Wege erhalten wurden sind zusammen mit den Ausbeuten in Schema 124 gezeigt. Die Substituenten in γ-Position haben erneut einen großen Einfluss auf die Reaktion und die besten Ausbeuten wurden mit α,β-Diketoestern ohne enolisierbare Protonen in Nachbarschaft zum äußeren Keton erhalten. Während mit elektronisch neutralen oder elektronenreichen Derivaten gute Ausbeuten erzielt wurden, führten Reaktionen mit elektronenarmen Derivaten nicht zu den gewünschten Produkten. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Methyl- und den entsprechenden Cyclohexylestern beobachtet. Bei den Vinyliodiden wurden gute Ausbeuten mit dem 2,2-disubstituierten Derivat **307** erhalten, während mit *E*-Vinyliodid **309** moderate bis gute Ausbeuten und mit *Z*-Vinyliodid **311** nur schwachen Ausbeuten erzielt wurden. Mit dem Vinyliodid **307** wurden Produkte mit zwei Stereozentren erhalten und interessanterweise ist das erhaltene Diastereomerenverhältnis ungleich 1:1. Die Trennung der Diastereomeren mittels Säulenchromatographie war abhängig vom Substitutionsmuster möglich, die Aufklärung der relativen Orientierung der Stereozentren war mittels NMR nicht möglich, gelang jedoch in einem Fall mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse.

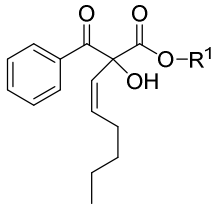
Beim Einsatz von Vinyliodiden **309** bzw. **311** wurde festgestellt, dass die Reaktion gemäß der Doppelbindungsgeometrie stereospezifisch ist.



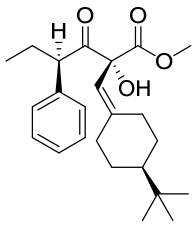
322a, R^1 = Me, 82%
325a, R^1 = Cy, 75%



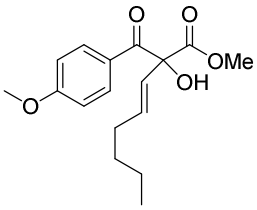
323a, R^1 = Me, 50%
326a, R^1 = Cy, 46%



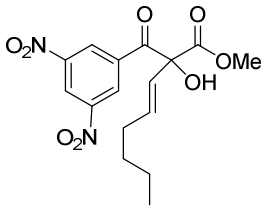
324a, R^1 = Me, 15%
327a, R^1 = Cy, 15%



322e, 45%
Struktur des Hauptdiastereomer



323b, 50%

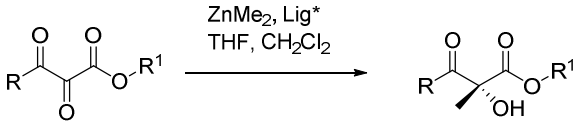


323c, 0%

Schema 124: Ausgewählte Verbindungen die gemäß Schema 123 hergestellt wurden.

Ausblick

Zukünftig könnte die Reaktion zur breiteren Anwendbarkeit auf weitere Substrate, zum Beispiel auf trisubstituierte Vinyliodide übertragen werden. Von Interesse könnten auch Vinyliodide sein, die funktionelle Gruppen tragen, sowie die nukleophile Übertragung von Alkinylanionen zum Beispiel durch Lithiierung und anschließendes Überführen in ein entsprechendes Zinkat. Sowohl die Alkylierung/ Arylierung als auch die Alkenylierung müssten in Zukunft enantioselektiv gestaltet werden, um sie auch für die Synthese komplexer Zielmoleküle zu etablieren. Eine Möglichkeit die Stereochemie zu beinflussen würde in der Nutzung von chiralen Liganden bestehen (Schema 125). Erste Ansatzpunkte für die Entwicklung von geeigneten Liganden könnten chirale Amino-Alkohole sein, die bereits in Schema 77 gezeigt sind und bei enantioselektiven Addition von Dialkylzink-Verbindungen an Aldehyde genutzt werden.



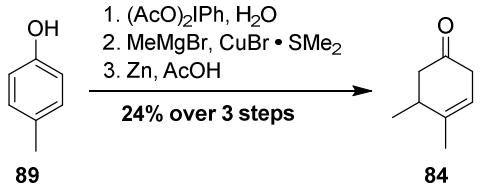
222 **337**

Schema 125: Mögliche enantioselektive Addition von Zink-Organylen an VTC **222** mittels chiraler Liganden.

8. Summary

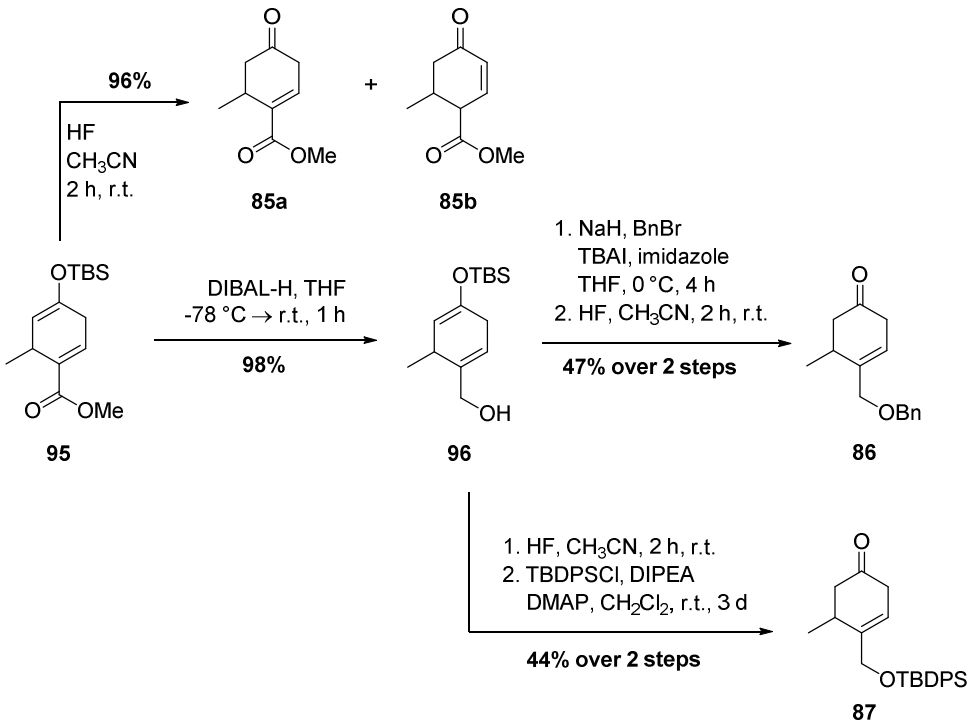
8.1. Chrolactomycin

At the beginning of the present work, syntheses of highly functionalized cyclohexenon derivatives by alkylation were examined, following procedures of J. BAUMEISTER[34]. The first test system for this alkylation reaction was cyclohexenon derivative **84**, familiar from the literature, which was prepared in three steps with an overall yield of 24% (Scheme 1).



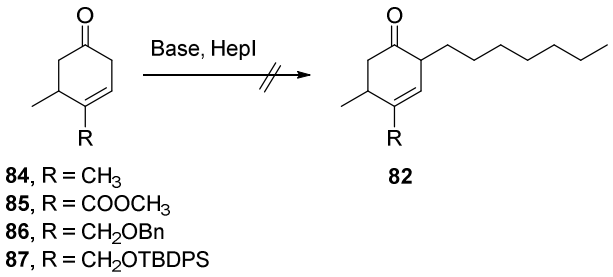
Scheme 1: Preparation of cyclohexenon derivative **84**.

Furthermore the silylenol ether **95** was synthesised by a solvent-free DIELS-ALDER-reaction in a very good yield of 95% (Scheme 2). Proceeding from the precursor **95** preparation of cyclohexenon derivatives **85** was achieved in 96% yield, **86** in 46% over three steps and **87** in 43% over three steps respectively.



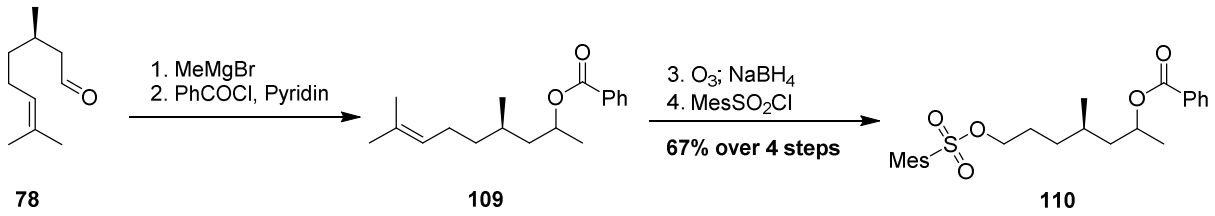
Scheme 2: Preparation of cyclohexenon derivatives **85**, **86** and **87**.

With those four cyclohexenon derivatives in hand the regioselective α-alkylation was investigated (Scheme 3). Various reaction conditions (bases, temperature, solvents and additives) were tested; however the desired product could not be isolated. The corresponding double alkylated side product was sometimes obtained in moderate yields.



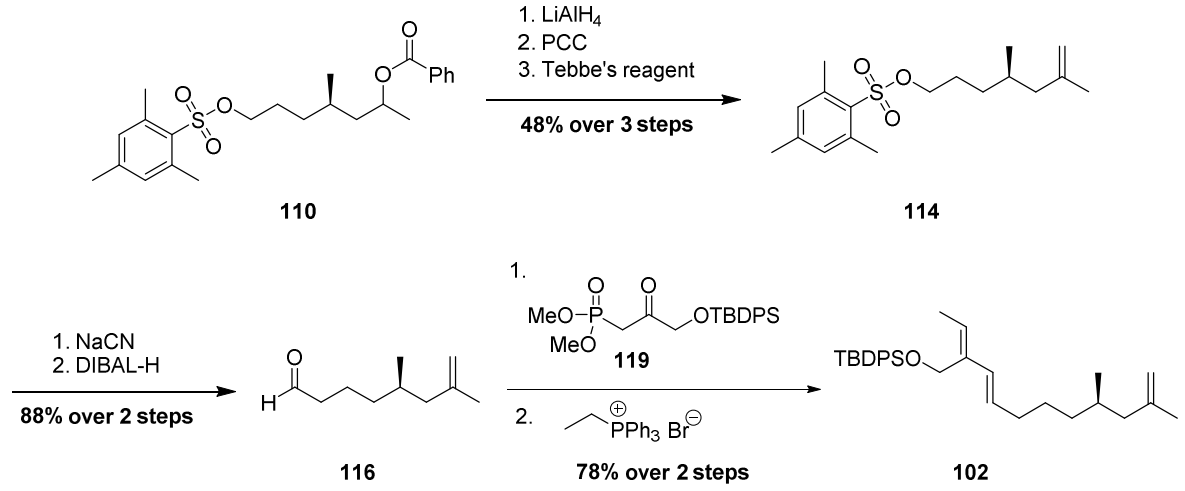
Scheme 3: Desired reaction of the cyclohexenon derivatives to the corresponding α-alkylated products **82**.

Since no suitable alkylation method could be found, a synthesis following SCHEIDT's ocilactomycin synthesis[15] for the preparation of the highly functionalized cylohexenon derivative by DIELS-ALDER-reaction as the key step was envisioned. (*R*)-Citronellal (**78**) was chosen as starting material for the preparation of the diene, and the isolated stereogenic centre is therefore derived from the chiral pool (Scheme 5). In a four-step sequence starting from **78** (25 g), mesitylate **110** was obtained in 67% overall yield by addition of MeMgBr, benzoyl protection, ozonolysis (with reductive work-up) and by transforming the primary alcohol into the desired mesitylate (Scheme 4).



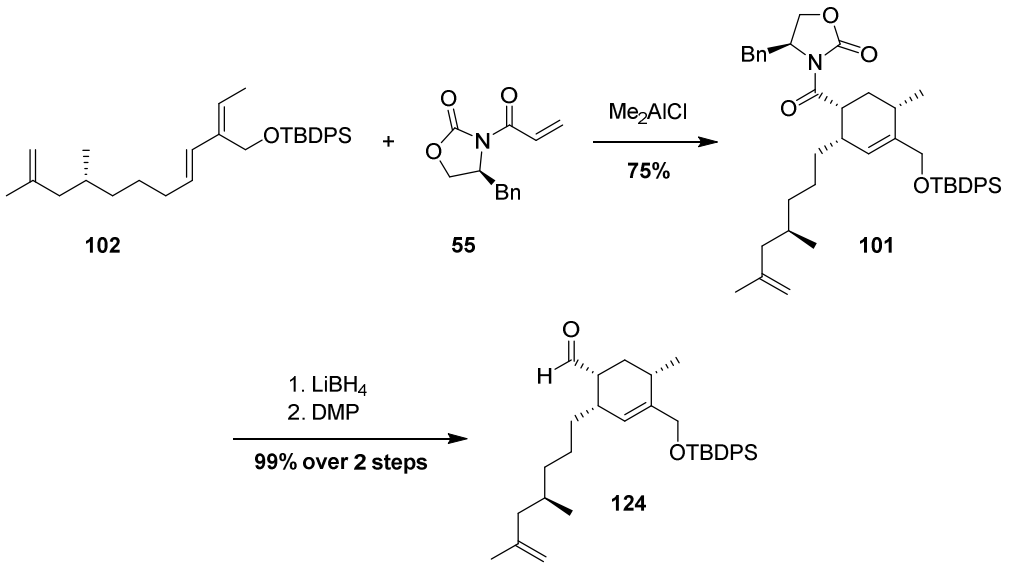
Scheme 4: Preparation of mesitylate **110** in four steps.

By reductive benzoyl deprotection, PCC oxidation and TEBBE-reaction, the mesitylate **114** was obtained in three steps with 48% overall yield (Scheme 5). Up to this step all reactions were performed in a multi-gram scale. S_N2-Reaction with sodium cyanide and subsequent reduction of the nitrile gave access to the aldehyde **116** in 88% yield. HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaction under PATERSON-conditions followed by WITTIG-reaction finally led to diene **102** in 78% yield over two steps and starting from (*R*)-Citronellal (**78**) in 22% over eleven steps.



Scheme 5: Preparation of diene **102** in seven steps starting from **110**.

Diene **102** was used in a Me_2AlCl-mediated DIELS-ALDER-reaction together with the dienophile EVANS-auxilary **55** and the desired product **101** was obtained in 75% yield and high diastereoselectivity (Scheme 6).

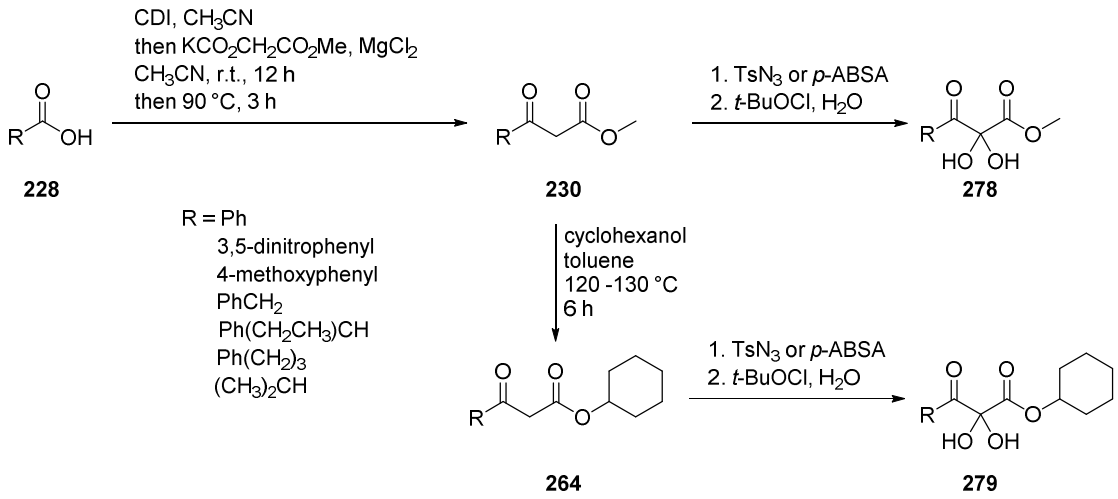


Scheme 6: Diastereoselective DIELS-ALDER-reaction for the preparation of **101** and following up chemistry.

The auxiliary was cleaved reductively by $LiBH_4$, and, after DMP-oxidation, aldehyde **124** was obtained in nearly quantitative yield.

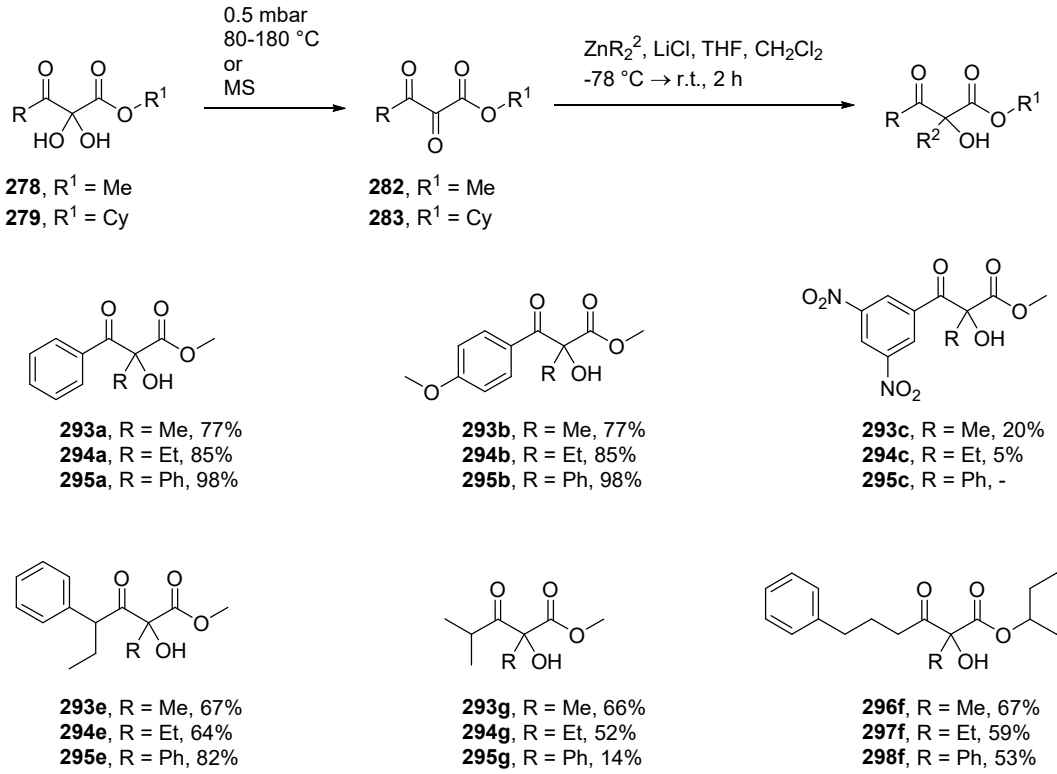
8.2. Vicinal Tricarbonyl Compounds

Starting from commercially available carboxylic acids **228**, the methyl β-ketoesters **230** were prepared first. Via REGITZ diazotransfer and oxidation with *tert*-BuOCl the hydrates **278** could be obtained (Scheme 7). The corresponding cyclohexyl β-ketoesters **264** were prepared from **230** by transesterification. By diazotransfer and oxidation the hydrates **279** were accessible. These three or four steps respectively could be executed in a multi-gram scale with good overall yields, and storage of the hydrates was possible.



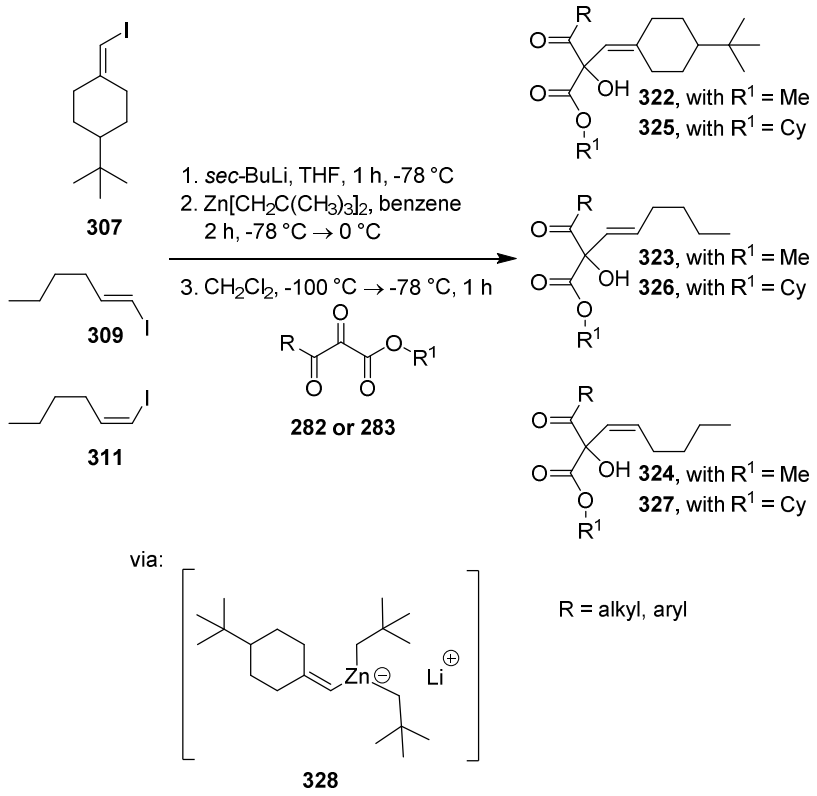
Scheme 7: Preparation of hydrates **278** and **279** respectively.

The hydrates **278** or **279** were dehydrated to the corresponding α,β-diketoesters **282** and **283** by bulb-to-bulb distillation or by molecular sieves (Scheme 8). These vicinal tricarbonyl compounds (VTC) were freshly prepared prior to use in alkylation/ arylation reactions with $ZnMe_2$, $ZnEt_2$ or $ZnPh_2$. A selection of prepared substances is shown together with the yields obtained. On the whole good yields were obtained for those alkylation/ arylation reactions, whereby substituents in γ-position have a great impact on the reaction. It becomes clear that good yields could be obtained in the case of electronic neutral or electron-rich α,β-diketoesters, whereas low yields were obtained for electron-poor derivatives. Sterical influences appear to have a minor impact on the yields and no significant differences were observed between methyl esters and the corresponding cyclohexyl esters.



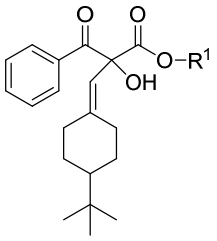
Scheme 8: Preparation of VTC **282** and **283** by dehydration and yields of the subsequent alkylation and arylation reactions of selected examples.

The alkenylation of VTC proved to be difficult, and many conditions had to be tested before this reaction was successfully accomplished using zincates. Alkenyl-dimethyl-zincates enabled the desired reaction, however methyl transfer was also observed. In order to force back the side reaction as much as possible, sterically demanding neopentyl rests were used instead of methyl groups. As shown in Scheme 9 and starting from different vinyl iodides (**307**, **309** or **311**), lithiated species were prepared first by iodine lithium exchange. Mixed alkenyl-dineopentyl-zincates **328** were obtained next and by addition of the VTC **282** or **283** respectively their alkenylation could be achieved.

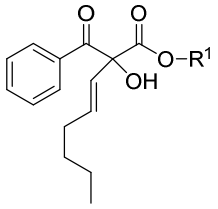


Scheme 9: Alkenylation of **282** or **283** respectively via mixed alkenyl-dineopentyl-zincates **328**.

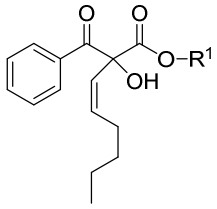
Selected examples of substances prepared via this way are shown together with the corresponding yields in Scheme 10. Substituents in γ-position once again have a great impact on the reaction, and the best yields were obtained for α,β-diketoesters without enolizable protons adjacent to the outer carbonyl group. Good yields were obtained for electronic neutral or electron-rich VTCs, whereas reactions with electron-poor derivatives did not yield the desired products. No significant differences were observed between methyl esters and the corresponding cyclohexylesters. For the vinyl iodides good yields were obtained in the case of the 2,2-disubsitituted derivative **307**, whereby *E*-vinyliodide **309** gave moderate to good yields, while reactions with *Z*-vinyl iodide **311** gave low yields only. In the case of vinyliodide **307**, products with two stereogenic centres were obtained. Interestingly, the diastereomeric ratio is unequal 1:1. Depending on the substituents separation of both diastereomers via column chromatography was possible; nevertheless elucidation of the relative orientation of the stereo centres was not possible by NMR. It did, however, succeed in one case using X-ray analysis (Abbildung 8/ Figure 7). Reactions with **309** and **311** respectively showed that this reaction is stereospecific in regard to doublebond geometry.



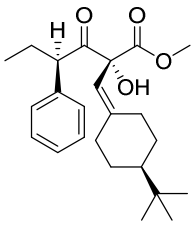
322a, R^1 = Me, 82%
325a, R^1 = Cy, 75%



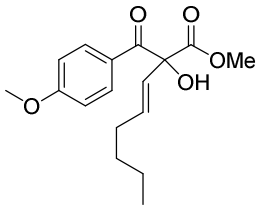
323a, R^1 = Me, 50%
326a, R^1 = Cy, 46%



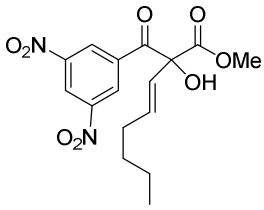
324a, R^1 = Me, 15%
327a, R^1 = Cy, 15%



322e, 45%
structure of the main diastereomer



323b, 50%



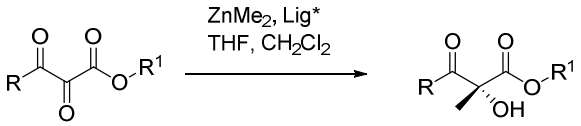
323c, 0%

Scheme 10: Selected substances prepared according to Scheme 9.

Outlook

For broader applicability this reaction should be transferred to trisubstituted vinyliodides, for example. Vinyliodides with functional groups might as well be of interest as a transfer of alkyn anions. It might be accomplished by lithiation and subsequent transformation into the respective zincate.

In future the alkylation/arylation as well as alkenylation reactions should be designed enantioselectively, in order to utilise them for the synthesis of complex target molecules. One possibility could be the use of chiral ligands (Scheme 11).



222 **337**

Scheme 11: Potential enantioselective addition of zinc organyls to VTC with chiral ligands.

The starting point for the development of suitable ligands might be chiral amino-alcohols, which are shown in Schema 77. These ligands are used for enantioselective addition reactions of dialkylzinc reagents to aldehydes, and a transfer to VTC appears possible.

9. Experimenteller Teil

9.1. Vorbemerkung

9.1.1. Material und Methoden

Die eingesetzten Lösungsmittel wurden von höher siedenden Verunreinigungen destillativ getrennt. Wasser wurde durch einen Ionentauscher entionisiert. Alle Reaktionen mit sauerstoff- bzw. wasserempfindlichen Substanzen wurden unter Argonatmosphäre in zuvor ausgeheizten Apparaturen durchgeführt. Dazu wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschieberpumpe (*vacuubrand* RZ6 Nenndruck $1 \cdot 10^{-4}$ mbar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült. Die Lagerung von sauerstoff- bzw. wasserempfindlichen Substanzen erfolgte in zuvor ausgeheizten Kolben unter Argonatmosphäre. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, solange nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

9.1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Acetonitril wurde in *HPLC grade* Qualität von VWR gekauft und direkt eingesetzt.

Di-*iso*propylethylamin wurde in *BASF* Qualität der Firma FLUKA gekauft und direkt eingesetzt.

Dimethylsulfoxid wurde in *extra dry* Qulität der Firma ACROS gekauft und direkt eingesetzt.

Eisessig wurde in *p.a.* Qulität der Firma VWR gekauft und direkt eingesetzt.

***N,N*-Dimethylformamid** wurde in *Für die Peptidsynthese* Qualität der Firma ROTH gekauft und direkt eingesetzt.

Pyridin wurde in *extra dry* Qulität der Firma ACROS gekauft und direkt eingesetzt.

Lösungsmittel für Reaktionen mit sauerstoff- bzw. wasserempfindlichen Substanzen wurden folgendermaßen behandelt:

Acetonitril wurde über Calciumhydrid getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert.

Diethylether wurde über Solvona® getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert.

Methanol wurde über Magnesiumspänen getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Solvona® getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert.

Toluol wurde über Solvona® getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert.

Triethylamin wurde über Calciumhydrid getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert.

9.1.3. Chromatographie

Dünnschichtchromatogramme wurden soweit nicht anders angegeben auf Glasplatten der Firma MERCK (Kieselgel 60, Fluoreszenzindikator F254, 0.25 mm Schichtdicke) durchgeführt. Andere Dünnschichtchromatogramme wurden auf Aluminiumplatten der Firma MACHEREY NAGEL (Aluminiumoxid, Fluoreszenzindikator F254, 0.2 mm Schichtdicke) durchgeführt. Die Substanzen wurden durch UV-Absorption und Reaktion mit Kaliumpermanganat-Tauchlösung, in einer Iodkammer oder Cer(IV)sulfat-Tauchlösung detektiert.

Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Kaliumhydrogencarbonat und ein Kaliumhydroxid Plätzchen wurde in 240 mL Wasser gelöst.

Cer(IV)sulfat-Tauchlösung: 28.0 g Ammoniummolbdattetrahydrat, 0.50 g Cerammoniumnitrat und 28.0 mL konz. Schwefelsäure wurden in 160 mL Wasser gelöst.

SäulenchromatographischeTrennungen wurden an Kieselgel 60 (Korngröße 50-63 µm) oder Aluminiumoxid (90 neutral, Aktivitätsstufe III) der Firma MACHEREY NAGEL durchgeführt. Die stationäre Phase wurde im Lösungsmittel aufgeschlämmt, als Suspension in die Säule gefüllt, unter Druck verdichtet und überstehendes Lösungsmittel wurde abgelassen. Das Rohprodukt wurde in wenig Lösungsmittel gelöst aufgetragen. Wenn es darin nur schlecht löslich war, wurde es in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, nach Zugabe von Kieselgel das Lösungsmittel entfernt und so als “dryload” aufgetragen. Druck wurde mit Hilfe von Druckluft mit Druckregler oder einem Doppelgebläse angelegt. Die Säulengröße, die Kieselgelmenge und die Fraktionsgröße wurde den Empfehlungen von STILLE *et al.*[153] entsprechend gewählt.

9.1.4. Physikalische Daten

Molekulare Massen und Dichten: Die molekularen Massen sind in g/mol in eckigen Klammern angegeben. Für Flüssigkeiten ist außerdem die Dichte ρ in g/mL angegeben. Konzentrationen von Lösungen sind in M angegeben und entsprechen mol/L.

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden an *AV-300*, *HD-300, AV-500*, *DRX-500* und *DRX-600* Spektrometern der BRUKERCORPORATION bei Raumtemperatur gemessen. Dabei wurden die Messungen am *AV-500*, *DRX-500* und *DRX-600* Spektrometer durch die Mitarbeiter der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg, namentlich Dr. Xiulan Xie, Dr. Ronald Wagner, Cornelia Mischke und Gert Häde durchgeführt.

Die Verschiebungen sind in ppm angegeben, wobei als interner Standard die Restprotonensignale der Lösungsmittel genutzt wurden: $CDCl_3$ (^1H: δ = 7.26 ppm, ^{13}C: δ = 77.16 ppm), CD_3OD (^1H: δ = 3.31 ppm, ^{13}C: δ = 49.0 ppm), DMSO-d_6 (^1H: δ = 2.50 ppm, ^{13}C: δ = 39.52 ppm) und C_6D_6 (^1H: δ = 7.16 ppm, ^{13}C: δ = 128.06 ppm). Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. Alle ^{13}C-NMR-Spektren wurden unter ^1H-Breitbandentkopplung aufgenommen. Zur Zuordnung sowohl der ^1H- als auch der ^{13}C-Signale wurden 2D-Experimente (COSY, HMQC, HSQC, HMBC, NOESY) unter Nutzung von Standardsequenzen durchgeführt. Aufgelöste Multipletts im ^1H-NMR wurden ausgewertet und wie folgt angegeben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), m (Multiplett), q (Quartett), quin (Quintett), sext (Sextett) und hept (Heptett). Für nicht aufgelöste Multipletts (m) wurde die Verschiebung als Bereich angegeben.

IR-Spektroskopie: Infrarotspektren wurden mit einem *Alpha* FT-IR Spektrometer der Firma BRUKER aufgenommen, wobei ein Film der zu untersuchende Substanz aufgetragen wurde. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen v (cm^{-1}), die Intensitäten mit br (breit), w (schwach), m (mittel) und s (stark) angegeben.

Massenspektrometrie: Massenspektren (HRMS) wurden an einem *LTQ-FT-Ultra* von THERMO FISHER SCIENTIFIC (HR-ESI, HR-APCI) sowie *MAT95* (HR-EI) von FINNIGAN in der Abteilung für Massenspektrometrie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben und die Auflösung wurde auf 100.000 eingestellt.

Schmelzpunkte: Schmelzpunkte wurden mit einem STUART *SMP10* Schmelzpunktmikroskop oder einem METTLER-TOLEDO *MP70* in einer einseitig offenen Kapillare bestimmt und sind ohne Korrektur angegeben.

9.1.5. Ozonolyse

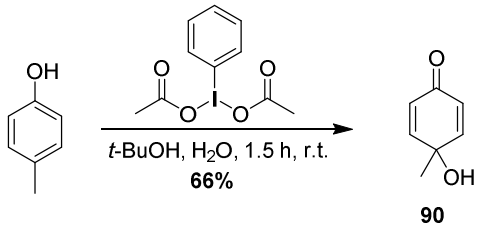
Die durchgeführten Ozonolysen wurden an einem *OZ 503* Ozongenerator der Firma FISCHER durchgeführt.

9.1.6. Sprache

Um eine spätere Publikation noch unveröffentlicher Ergebnisse in der gängigen englischsprachigen Fachliteratur zu erleichtern, sind die Durchführungen in englischer Sprache verfasst.

9.2. Preparation of 4,5-Dimethylcyclohex-3-en-1-one

9.2.1. 4-Hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one (90)



90

p-Cresol [M 108.1]	1.00 eq.	92.5 mmol	10.0 g
(Diacetoxyiodo)benzene [M 322.1]	1.08 eq.	99.9 mmol	32.2 g
H_2O [M 18.0; ρ 1.00]	60.0 eq.	5.55 mol	100 mL

To a solution of *p*-cresol (10.0 g, 92.5 mmol, 1.00 eq.) in *tert*-butanol (200 mL) and H_2O (100 mL, 5.55 mol, 60.0 eq.) was added (diacetoxyiodo)benzene (32.2 g, 99.9 mmol, 1.08 eq.) and it was stirred at r.t. for 1.5 h. The mixture was diluted with sat. $NaHCO_3$ solution (100 mL), EtOAc (100 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 1:1 → 1:2) **90** (7.60 g, 61.2 mmol, 66%) was obtained as colourless solid.

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/ EtOAc 1:1).

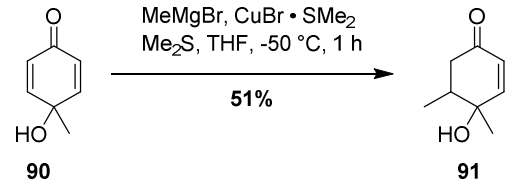
M.p.: 70 °C (EtOAc).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (s, 3H, CH_3), 3.44 (br, s, 1H, OH), 6.04 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H, 3-H, 5-H) 6.86 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H, 2-H, 6-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.8 (CH_3), 67.2 (4-C), 126.9 (3-C), 152.9 (2-C), 185.9 (1-C) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[35]

9.2.2. 4-Hydroxy-4,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (91)



90 **91**

Enone **90** [M 124.14]	1.00 eq.	0.81 mmol	0.10 g
Methylmagnesium bromide [M 119.24; 3.0 M in Et_2O]	2.00 eq.	1.61 mmol	0.54 mL
Copper bromide dimethyl sulfide complex [M 205.58]	0.10 eq.	0.08 mol	16.6 mg

Under argon atmosphere to a solution of enone **90** (0.10 g, 0.81 mmol, 1.00 eq.) in THF (3 mL) were added CuBr · SMe_2 (16.6 mg, 0.08 mmol, 0.10 eq.) and SMe_2 (0.5 mL). It was cooled to – 50 °C and MeMgBr (3.0 M in Et_2O, 0.54 mL, 1.61 mmol, 2.00 eq.) was added dropwise while keeping the temperature under -40 °C. It was stirred for 1 h at -50 °C, quenched by addition of HCl (2.0 M, 1.0 mL), warmed to r.t. and diluted with H_2O (10 mL). Et_2O (10 mL) was added, the layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). It was dried with $MgSO_4$, the solvent was removed under reduced pressure and after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 1:1 → 1:2) **91** (58 mg, 0.41 mmol, 51%) was obtained as colourless oil.

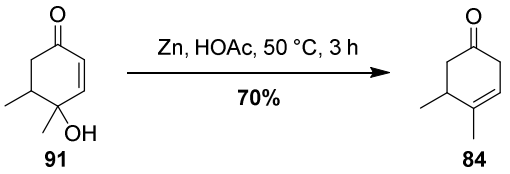
TLC: R_f = 0.47 (*n*-pentane/ EtOAc 1:2).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5-CH_3), 1.45 (s, 3H, 4-CH_3), 2.10-2.24 (m, 1H, 5-H), 2.32-2.61 (m, 2H, 6-H), 5.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 2-H), 6.70 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 3-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.7 (5-CH_3), 27.2 (4-CH_3), 38.9 (5-C), 42.1 (6-C), 69.3 (4-C), 128.3 (2-C), 153.5 (3-C), 199.8 (1-C) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[35]

9.2.3. 4,5-Dimethylcyclohex-3-en-1-one (84)



91 84

Alcohol **91** [M 140.18]	1.00 eq.	22.1 mmol	3.10 g
Zinc [M 65.41]	5.00 eq.	111 mmol	7.23 g
Acetic acid [M 60.05; ρ 1.05]	29.0 eq.	641 mmol	36.7 mL

Alcohol **91** (3.10 g, 22.1 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in acetic acid (36.7 mL), zinc powder (7.23 g, 111 mmol, 5.00 eq.) was added, the mixture was warmed to 50 °C and it was stirred at this temperature for 3 h. It was cooled to 0 °C, poured into a separatory funnel containing Et_2O (100 mL), ice and sat. K_2CO_3-solution (100 mL). The layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 50 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL) dried with $MgSO_4$and the solvent was removed under reduced pressure (attention: product is volatile, pressure >500 mbar!). After column chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 10:1) **84** (1.92 g, 15.5 mmol, 70%) was obtained as colourless liquid.

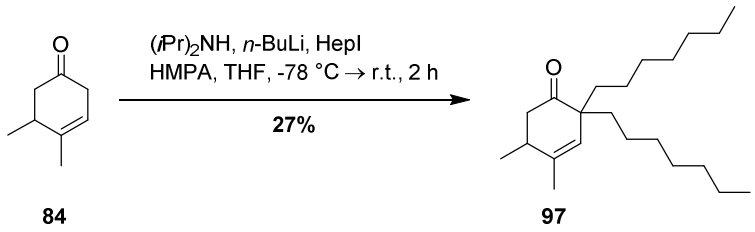
TLC: R_f = 0.69 (*n*-pentane/ Et_2O 1:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 5-CH_3), 1.78 (s, 3H, 4-CH_3), 2.28 (ddd, *J* = 0.8, 4.1, 13.7 Hz, 1H, 6-H_a), 2.49-2.59 (m, 1 H, 5-H), 2.66 (dd, *J* = 6.2, 13.7 Hz, 1H, 6-H_b), 2.75-2.87 (m, 2H, 2-H), 5.32-5.42 (m, 1H, 3-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.5 (5-CH_3), 21.5 (4-CH_3), 36.2 (5-C), 39.8 (2-C), 46.8 (6-C), 117.7 (4-C), 139.6 (3-C), 210.6 (1-C) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[35]

9.2.4. 2,2-Diheptyl-4.5-dimethylcyclohex-3-en-1-one (97)



84 **97**

Ketone **84** [M 168.19]	1.00 eq.	3.22 mmol	400 mg
Diisopropylamine [M 101.19, ρ 0.72]	1.20 eq.	3.87 mmol	0.54 mL
n-Butyllithium in hexane [M 64.05, M 2.50]	1.15 eq.	3.70 mmol	1.48 mL
1-Iodoheptane [M 226.10, ρ 1.38]	2.00 eq.	6.44 mmol	1.06 mL
HMPA [M 179.20, ρ 1.02]	3.30 eq.	10.6 mmol	1.87 mL

Under argon atmosphere a solution of diisopropylamine (0.54 mL, 3.87 mmol, 1.20 eq.) in THF (10 mL) was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (1.48 mL, 3.70 mL, 1.15 eq.) was slowly added. After stirring for 15 min it was cooled to -78 °C and **84** (400 mg, 3.22 mmol, 1.00 eq.) was added. It was stirred for 1.5 h before 1-iodoheptane (1.06 mL, 6.44 mmol, 2.00 eq.) and HMPA (1.87 mL, 10.6 mmol, 3.30 eq.) were added at -78 °C. Stirring was continued for 1 h and then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature within 1 h. The mixture was quenched with saturated NH_4Cl-solution (8 mL) and extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (8 mL), dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 40:1 → 25:1) **97** (280 mg, 0.87 mmol, 27%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/ Et_2O 19:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, 7'-H, 7''-H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 5-Me), 1.06-1.35, 1.53-1.75 (m, 24H, 1'-H, 1''-H, 2'-H, 2''-H, 3'-H, 3'-H, 4'-H, 4''-H, 5'-H, 5''-H, 6'-H, 6''-H), 1.79 (s, 3H, 4-Me), 2.17 (dd, *J* = 4.9, 14.1 Hz, 1H, 6-H_a), 2.49-2.54 (m, 1H, 5-H), 2.62 (dd, *J* = 6.4, 14.1 Hz, 1H, 6-H_b), 5.11 (br, s, 1H, 3-H) ppm.

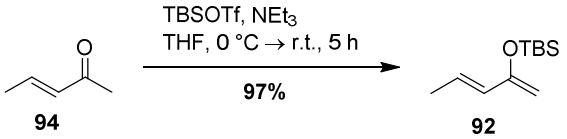
^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (7'-C, 7''-C), 20.2 (5-CH_3), 21.5 (4-CH_3), 22.8 (heptyl-C), 24.9 (heptyl-C), 25.3 (heptyl-C), 29.3 (heptyl-C), 29.3 (heptyl-C), 30.3 (heptyl-C), 30.4 (heptyl-C), 32.0 (heptyl-C), 32.0 (heptyl-C), 35.8 (5-C), 38.4 (heptyl-C), 46.6 (heptyl-C), 52.6 (2-C), 128.5 (3-C), 138.2 (4-C), 215.5 (1-C) ppm.

HRMS: EI^+ calcd. for $C_{22}H_{40}O$ $[M]^+$: 320.3079; found: 320.3084.

IR(ATR): v = 2955 (m), 2924 (s), 2854 (m), 1710 (s), 1457 (m), 1378 (w), 856 (w), 723 (w) cm^{-1}.

9.3. Preparation of Cyclohex-3-en-1-one-derivatives

9.3.1. (*E*)-*tert*-butyldimethyl(penta-1,3-dien-2-yloxy)silane (92)



3-Penten-2-one (**94**) [M 84.12; ρ 0.86]	1.00 eq.	71.3 mmol	6.00 g
TBSOTf [M 264.34; ρ 1.15]	1.10 eq.	78.5 mmol	18.0 mL
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	2.50 eq.	178 mmol	24.7 mL

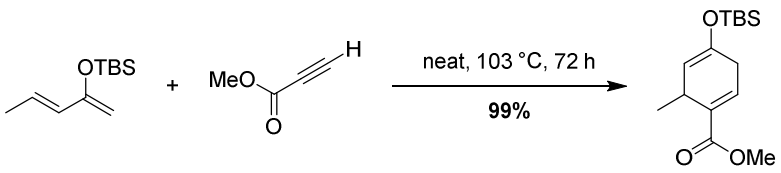
3-Penten-2-one (**94**) (6.00 g, 71.3 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (240 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Triethylamine (24.7 mL, 178 mmol, 2.50 eq.) was added followed by addition of TBSOTf (18.0 mL, 78.5 mmol, 1.10 eq.). It was stirred for 5 h while slowly warming to r.t. Triethylamine (15 mL), *n*-pentane (200 mL) and sat. $NaHCO_3$-solution (50 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with *n*-pentane (100 mL), the combined organic layers were washed with H_2O (100 mL) and brine (50 mL), dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After vacuum distillation (1 mbar, 52-56 °C) **92** (13.8 g, 69.5 mmol, 97%) was obtained as colourless oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.17 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.97 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 5-H), 4.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, 1-H), 5.89 (dd, *J* = 1.2, 15.2 Hz, 1H, 3-H), 5.94-6.07 (m, 1H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -4.5 (Si(*C*H_3)$_2$), 17.7 (5-C), 18.4 (Si-*C*(CH$_3$)$_3$), 26.0 (Si-C(*C*H$_3$)$_3$), 93.5 (1-C), 126.5 (3-C), 129.4 (4-C), 155.3 (2-C) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[37]

9.3.2. Methyl 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylcyclohexa-1,4-diene-1-carboxylate (95)



92 **93** **95**

Methyl propiolate (**93**) [M 84.07]	1.00 eq.	18.5 mmol	1.55 g
Diene **92** [M 198.38]	1.50 eq.	27.7 mmol	5.50 g

A mixture of methylpropiolate (**93**) (1.55 g, 18.5 mmol, 1.00 eq.) and diene **92** (5.50 g, 27.7 mmol, 1.5 eq.) were heated to 103 °C in a sealed tube for 72 h. It was cooled to r.t. and Et_2O (20 mL) and sat. $NaHCO_3$ (20 mL) were added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on alox (*n*-pentane/Et_2O 40:1 → 20:1) **95** (5.17 g, 18.3 mmol, 99%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.54 (on alox, *n*-pentane/ Et_2O 20:1).

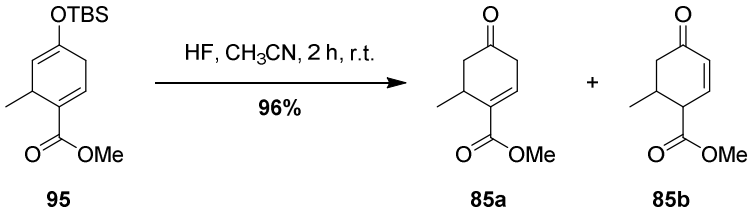
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.15 (2s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.92 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5-Me), 2.75-2.95 (m, 2H, 2-H), 3.24-3.34 (m, 1H, 5-H), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.85-4.91 (m, 1H, 6-H), 6.83 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, 3-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -4.2, -4.1 (Si(CH_3)$_2$), 22.8 (5-Me), 25.8 (Si*C*(CH_3)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 31.4 (5-C), 31.7 (2-C), 51.7 (OCH_3), 108.4 (6-C), 133.6 (4-C), 135.2 (3-C), 146.0 (*C*$OOCH_3$), 167.3 (1-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. For $C_{15}H_{26}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$: 305.1543; found: 305.1540.

IR(ATR): v = 2954 (w), 2932 (w), 1701 (m), 1563 (m), 1370 (w), 1241 (s), 1190 (s), 950 (m), 835 (s), 771 (m) cm^{-1}.

9.3.3. Methyl 6-methyl-4-oxocyclohex-1-ene-1-carboxylate (85)



Silylenolether **95** [M 282.46]	1.00 eq.	1.77 mmol	0.50 g
HF [M 20.01 5% in CH_3CN, ρ 0.80]	5.00 eq.	8.85 mmol	4.40 mL

To a solution of **95** (0.50 g, 1.77 mmol, 1.00 eq.) in CH_3CN (10 mL) was added HF (5% in CH_3CN, 4.40 mL, 8.85 mmol, 5.00 eq.) and it was stirred for 2 h at r.t. It was diluted with Et_2O (10 mL) as well as H_2O (10 mL) and layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 3:1) **85a**/**85b** (2.5:1 ratio, 0.29 g, 1.71 mmol, 96%) was obtained as yellow oil.

TLC: R_f = 0.51 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_9H_{12}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 191.0679; found: 191.0679.

IR(ATR): v = 2958 (w), 1710 (s), 1681 (s), 1436 (w), 1245 (m), 1162 (m), 1020 (w), 742 (m) cm^{-1}.

*NMR-data of **85a**:*

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-Me), 2.33 (dd, *J* = 1.8, 14.4 Hz, 1H, 5-H_a), 2.62 (dd, *J* = 6.4, 14.4, 1H, 5-H_b), 2.84-2.94 (m, 1H, 3-H_a), 3.00-3.06 (m, 1H, 3-H_b), 3.19-3.30 (m, 1H, 6-H), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.96 (dd, *J* = 3.4, 4.4 Hz, 1H, 2-H) ppm.

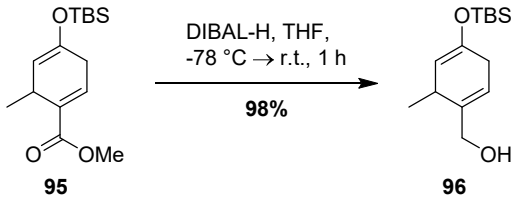
^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.0 (6-Me), 32.7 (6-C), 44.6 (5-C), 46.0 (3-C), 52.0 (OCH_3), 135.0 (2-C), 136.0 (1-C), 166.3 (CO_2CH_3), 208.0 (4-C) ppm.

*NMR-data of **85b**:*

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 5-Me), 2.11-2.24, 2.46-2.52, 3.10-3.15 (3 m, 4-H, 5-H, 6-H), 3.73 (s, OCH_3), 5.99-6.08 (m, 2-H), 6.74-6.82 (m, 3-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.0 (6-Me), 32.7 (6-C), 44.6 (5-C), 46.0 (3-C), 52.0 (OCH_3), 135.0 (2-C), 136.0 (1-C), 166.3 (CO_2CH_3), 208.0 (4-C) ppm.

9.3.4. (4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylcyclohexa-1,4-dien-1-yl)methanol (96)



Ester **95** [M 282.46]	1.00 eq.	3.89 mmol	1.10 g
DIBAL-H [M 142.22; 1.0 M in cyclohexane]	2.20 eq.	8.57 mmol	8.57 mL

Under argon atmosphere a solution of **95** (1.10 g, 3.89 mmol, 1.00 eq.) in THF (300 mL) was cooled to -78 °C and DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 8.57 mL, 8.57 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise while keeping the temperature under -70 °C. The mixture was stirred for 0.5 h at this temperature and warmed to r.t. within 0.5 h. It was quenched with H_2O (10 mL) and diluted with Et_2O (100 mL), Na/K-tartrate solution (200 mL) was added and it was stirred vigorously for 1 h. Layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 3:1) **96** (0.97 g, 3.83 mmol, 98%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.67 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

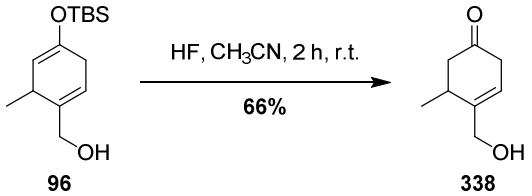
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.14, 0.15 (2 s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.92 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 6-Me), 2.63-2.75 (m, 2H, 3-H), 2.92-3.06 (m, 1H, 6-H), 4.07 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH_2OH), 4.15 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH_2OH), 4.81-4.85 (m, 1H, 2-H), 5.59-5.65 (m, 1H, 5-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -4.3 (Si(CH_3)$_2$), 18.2 (SiC(CH_3)$_3$), 21.6 (6-Me), 25.8 (SiC(CH_3)$_3$), 31.2 (3-C), 32.0 (6-C), 65.0 (CH_2OH), 108.5 (5-C), 119.6 (2-C), 139.7 (1-C), 147.5 (4-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{14}H_{27}O_3Si$ $[M+H]^+$: 255.1772; found: 255.1775.

IR(ATR): v = 3397 (br, m), 2955 (m), 2931 (m), 1607 (m), 1386 (s), 1042 (s) cm^{-1}.

9.3.5. 4-(Hydroxymethyl)-5-methylcyclohex-3-en-1-one (338)



96 **338**

Silylenolether **96** [M 282.46]	1.00 eq.	1.77 mmol	0.50 g
HF [M 20.01, 5% in CH_3CN, ρ 0.80]	5.00 eq.	8.85 mmol	4.40 mL

To a solution of **96** (0.15 g, 0.52 mmol, 1.00 eq.) in CH_3CN (5 mL) was added HF (5% in CH_3CN, 1.30 mL, 2.60 mmol, 5.00 eq.) and it was stirred for 2 h at r.t. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL) as well as H_2O (10 mL) and layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 3:1) **338** (48 mg, 0.34 mmol, 66%) was obtained as yellow oil.

TLC: R_f = 0.67 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

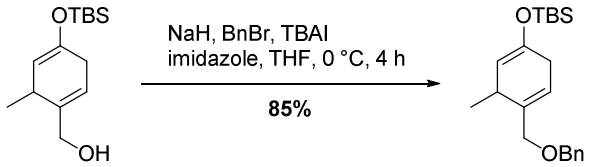
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 5-Me), 2.18 (br, s, 1H, OH), 2.27-2.33 (m, 1H, 6-H_a), 2.66 (dd, *J* = 6.2, 14.1, 1H, 6-H_b), 2.70-2.79 (m, 1H, 5-H), 2.78-2.92 (m, 1H, 2-H), 4.10-4.16 (m, 2H, C*H*$_2$-OH), 5.66-5.70 (m, 1H, 3-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.8 (5-Me), 32.0 (5-C), 39.4 (2-C), 46.7 (6-C), 64.6 (*C*H_2OH), 118.7 (3-C), 143.1 (4-C), 210.9 (1-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_8H_{13}O_2$ $[M+H]^+$: 163.0730; found: 163.0728.

IR(ATR): v = 3410 (br, m), 2959 (m), 2873 (m), 1707 (s), 1456 (w), 1397 (m), 1043 (w), 1002 (s) cm^{-1}.

9.3.6. ((4-((benzyloxy)methyl)-3-methylcyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (339)



96 **339**

Alcohol **96** [M 254.45]	1.00 eq.	0.60 mmol	153 mg
NaH [M 24.00]	1.40 eq.	0.84 mmol	34 mg
Benzyl bromide (BnBr) [M 171.03, ρ 1.44]	1.00 eq.	0.60 mmol	0.07 mL
Tetrabutylammonium iodide (TBAI) [M 369.37]	0.02 eq.	12 µmol	4 mg
Imidazole [M 68.08]	0.10 eq.	60µmol	4 mg

To a solution of alcohol **96** (153 mg, 601 µmol, 1.00 eq.) in THF (7 mL) were added NaH (34 mg, 0.84 mmol, 1.40 eq.), benzyl bromide (0.07 mL, 0.60 mmol, 1.00 eq.), TBAI (4 mg, 12 µmol, 0.02 eq.) and imidazole (4 mg, 60 µmol, 0.10 eq.) at 0 °C and it was stirred for 4 h. The reaction was quenched by addition of water (5 mL). Brine (30 mL) and CH_2Cl_2 (30 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on alox (*n*-pentane/ Et_2O 50:1) to yield **339** (176 mg, 0.51 mmol, 85%) as colourless oil.

TLC: R_f = 0.83 (*n*-pentane/ Et_2O 20:1).

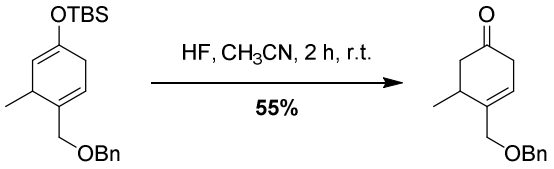
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.95 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 3-Me), 2.68-2.74 (m, 2H, 6-H), 3.03 (dq, *J* = 3.8, 6.9 Hz, 1H, 3-H), 3.90 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, 4-CH_2O), 4.14 (d, 1H, 4-CH_2O), 4.45 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.54 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.85 (td, *J* = 1.4, 3.8 Hz, 1H, 5-H), 5.66 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, 2-H), 7.27-7.32 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.33-7.38 (m, 4H, 3-H-Ph, 4-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = -4.26 (Si(*C*H_3)$_2$), -4.23 (Si(*C*H_3)$_2$), 21.5 (3-Me), 25.9 (SiC(*C*H_3)$_3$), 26.11 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 31.3 (6-C), 32.2 (3-C), 72.0 (*C*H_2Ph), 72.2 (4-*C*H_2O), 108.7 (2-C), 121.5 (5-C), 127.7 (4-C-Ph), 127.9 (3-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph), 137.0 (4-C), 138.6 (1-C-Ph), 147.4 (1-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{21}H_{34}O_2$ $[M + H]^+$: 345.2244; found: 345.2241.

IR(ATR): v = 2955 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1697 (w), 1661 (w), 1471 (w), 1462 (w), 1375 (w), 1253 (m), 1203 (m), 1160 (m), 1118 (w), 1072 (m), 1029 (w), 963 (w), 893 (m), 862 (m), 836 (s), 777 (s), 733 (m), 696 (m) cm^{-1}.

9.3.7. 4-((Benzyloxy)methyl)-5-methylcyclohex-3-en-1one (86)



339 86

Silylenolether **339** [M 344.57]	1.00 eq.	5.04 mmol	1.74 g
HF [M 20.01, 5% in CH_3CN, ρ 0.80]	5.00 eq.	8.85 mmol	4.40 mL

To a solution of **339** (1.74 g, 5.04 mmol, 1.00 eq.) in CH_3CN (5 mL) was added HF (5% in CH_3CN, 1.30 mL, 2.60 mmol, 5.00 eq.) and it was stirred for 2 h at r.t. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL) as well as H_2O (10 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 5:1) **86** (638 mg, 2.77 mmol, 55%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.58 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

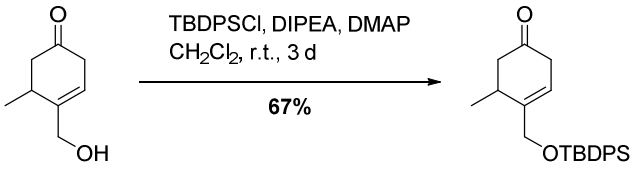
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H,5-Me), 2.33 (dd, *J* = 0.6, 3.8, 14.1 Hz, 1H,6-H_a), 2.64 (dd, *J* = 6.2, 14.2 Hz, 1H, 6-H_b), 2.77-2.88 (m, 2H, 5-H, 2-H_a), 2.90-2.99 (m, 1H, 2-H_b), 3.96 (dd, *J* = 1.0, 12.1 Hz, 1H, C*H*$_2$OCH$_2$Ph) , 4.11 (dd, *J* = 1.6, 12.1 Hz, 1H, C*H*$_2$OCH$_2$Ph), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH$_2$OC*H*$_2$Ph), 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH$_2$OC*H*$_2$Ph), 5.74 (dd, *J* = 3.1, 4.0 Hz, 1H, 3-H), 7.27-7.33 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.33-7.39 (m, 4H, 2-H-Ph, 3-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.7 (5-Me), 32.3 (2-C), 39.6 (5-C), 46.7 (6-C), 72.1 (*C*H$_2$OCH$_2$Ph), 72.4 (CH$_2$O*C*H$_2$Ph), 121.0 (3-C), 127.8 (2-C-Ph, 4-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 138.3 (1-C-Ph), 140.6 (4-C), 210.2 (1-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{15}H_{18}O_2Na$ $[M + Na]^+$: 253.1199; found: 253.1199.

IR(ATR): v = 2958 (w), 2926 (w), 2856 (w), 1714 (s), 1714 (s), 1679 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1397 (w), 1380 (w), 1361 (w), 1341 (w), 1223 (w), 1197 (w), 1153 (w), 1086 (m), 1069 (s), 1028 (w), 1001 (w), 934 (w), 861 (w), 843 (w), 736 (s), 697(s) cm^{-1}.

9.3.8. 4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-methylcyclohex-3-en-1-one (87)



338 **87**

Alcohol **338** [M 140.18]	1.00 eq.	1.57 mmol	220 mg
TBDPSCl [M 274.86, ρ 1.06]	1.10 eq.	1.73 mmol	0.45 mL
DIPEA [M 129.25, ρ 0.76]	1.10 eq.	1.73 mmol	0.29 mL
DMAP [M 122.17]	0.10 eq.	0.16 mmol	19 mg

To a solution of alcohol **338** (220 mg, 1.57 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added DIPEA (0.29 mL, 1.73 mmol, 1.10 eq.) and DMAP (19 mg, 0.16 mmol, 0.10 eq.). Afterwards TBDPSCl (0.45 mL, 1.73 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise. The solution was stirred at r.t. for 72 h. Et_2O (80 mL) and aqueous ammonium chloride solution (5 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/ ethyl acetate 7:1) and by bulb-to-bulb distillation (180 °C, 0.6 mbar) to yield **87** (400 mg, 1.06 mmol, 67%) as yellow oil.

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/ EtOAc 1:1).

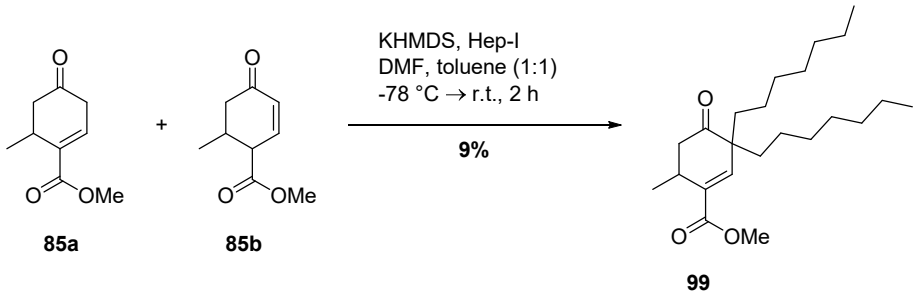
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 5-Me), 1.09 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2.30 (ddd, *J* = 0.8, 3.4, 14.0 Hz, 1H, 6-H_a), 2.61 (dd, *J* = 6.2, 14.2 Hz, 1H, 6-H_b), 2.65-2.72 (m, 1H, 5-H), 2.78-2.87 (m, 1H, 2-H_a), 2.88-2.97 (m, 1H, 2-H_b), 4.14-4.27 (m, 2H, CH_2O), 5.72 (tdd, *J* = 1.6, 3.3, 4.6 Hz, 1H, 3-H), 7.35-7.48 (m, 6H, 3-H-Ph,4-H-Ph), 7.62-7.74 (m, 4H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.3 (Si*C*$(CH_3)_3$), 19.6 (5-Me), 26.8 (SiC(*C*$H_3)_3$), 31.8 (5-C), 39.3 (6-C), 46.6 (2-C), 65.3 (CH_2O), 117.5 (3-C), 127.7 (3-C-Ph), 129.7 (4-C-Ph), 133.5 (1-C-Ph), 135.5 (2-C-Ph), 142.3 (4-C), 210.9 (C-1) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{24}H_{30}O_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 401.1907; found: 401.1903.

IR(ATR): ν = 3071 (w), 3049 (w), 2958 (w), 2959 (w), 2930 (w), 2891 (w), 2857 (w), 1719 (m), 1589 (w), 1472 (w), 1391 (w), 1361 (w), 1261 (w),1189 (w), 1148 (w), 1110 (s), 1080 (m), 1007 (w), 998 (w), 938 (w), 853 (w), 821 (m), 738 (m), 699 (s), 608 (m) cm^{-1}.

9.3.9. Methyl 3,3-diheptyl-6-methyl-4-oxocylohex-1-ene-1-carboxylate (99)



85a 85b 99

Ketone **85a, 85b** [M 168.19]	1.00 eq.	0.71 mmol	200 mg
KHMDS [M 199.48]	1.50 eq.	1.07 mmol	214 mg
1-Iodoheptane [M 226.10, ρ 1.38]	1.50 eq.	1.07 mmol	0.18 mL

Under argon atmosphere a solution of **85a**, **85b** (200 mg, 0.71 mmol, 1.00 eq.) in toluene (1 mL) was slowly added to a solution of KHMDS (214 mg, 1.07 mmol, 1.50 eq.) in DMF (2 mL) and toluene (1 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 1 h, 1-iodoheptane (0.18 mL, 1.07 mmol, 1.50 eq.) was added slowly and stirring was continued for 2 h at -78 °C. It was warmed to r.t. within 1 h and stirred at this temperature for 2 h. It was quenched by addition of H_2O (4 mL), EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 X 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 50:1 → 10:1) **99** (23 mg, 63 µmol, 9%) was obtained as yellow oil.

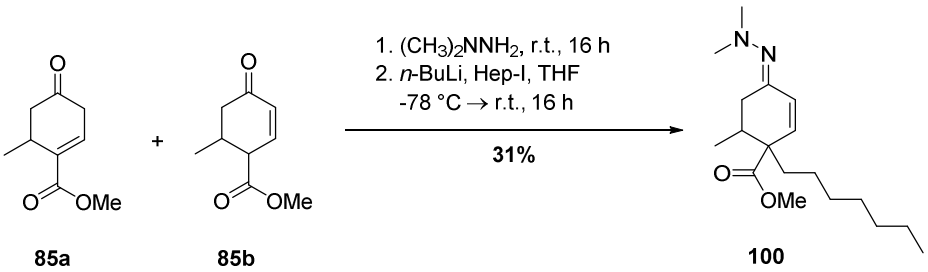
TLC: R_f = 0.86 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (dt, *J* = 1.4, 7.0 Hz, 6H, 7'-H, 7''-H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 6-Me), 1.21-1.31, 1.36-1.46 (2 m, 20H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 1.78-1.96, 2.14-2.28 (2 m, 4H, 1'-H, 1''-H), 2.31-2.44 (m, 2H, 6-H, 5-H_a), 2.57-2.70 (m, 1H, 5-H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 6.71 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, 2-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2, 14.2 (7'-C, 7''-C), 16.9 (6-Me), 22.7, 22.8 (6'-C, 6''-C), 25.2, 28.6, 29.2, 29.3, 29.6, 30.2, 31.9, 32.0 (2'-C, 3'-C, 4'-C, 5'-C, 6'-C, 2''-C, 3''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 36.6 (6-C), 29.4, 38.4 (C-1', C-1''), 42.3 (5-C), 52.1 (OCH_3), 52.4 (3-C), 139.1 (1-C), 144.8 (2-C), 174.1 (*C*O_2Me), 198.3 (4-C) ppm.

HRMS: EI^+ calcd. for $C_{23}H_{40}O_3$ $[M]^+$: 364.2975; found: 364.2977.

9.3.10. Methyl 4-(2,2-dimehtylhydrazineylidene)-1-heptyl-6-methylcyclohex-2-ene-1-carboxylate (100)



85a **85b** **100**

Ketone **85a, 85b** [M 168.19]	1.00 eq.	1.24 mmol	209 mg
1,1-Dimethylhydrazine [M 60.10, ρ 0.79]	10.0 eq.	12.4 mmol	0.96 mL
n-Butyllithium in hexane [M 64.05, ρ 1.60]	1.10 eq.	1.37 mmol	0.85 mL
1-Iodoheptane [M 226.10, ρ 1.38]	1.50 eq.	1.86 mmol	0.24 mL

A solution of ketone **85a**, **85b** (209 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq.) in 1,1-dimethylhydrazine (0.96 mL, 12.4 mmol, 10.0 eq.) was stirred at r.t. for 16 h. It was quenched with NH_4Cl-solution (5 mL), extracted with Et_2O (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. Under argon atmosphere the obtained crude product was dissolved in THF (3 mL) and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 0.85 mL, 1.37 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise at -78 °C. The mixture was stirred for 1 h and then 1-iodoheptane (0.24 mL, 1.86 mmol, 1.50 eq.) was added. It was warmed to r.t. and stirred for 16 h. It was quenched with H_2O (5 mL), Et_2O

(5 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (10 mL) dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1 → 3:1) **100** (119 mg, 386 mmol, 31%) was obtained as brown oil.

TLC: R_f = 0.30 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 7'-H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 6-Me), 1.20-1.29 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 1.66-1.75 (m, 1H, 1'-H_a), 1.79-1.87 (m, 1H, 1'-H_b), 2.11-2.19 (m, 1H, 6-H), 2.51 (s, 6H, N(CH_3)$_2$), 2.61 (dd, *J* = 6.4, 16.6 Hz, 1H, 5-H_a), 2.66 (dd, *J* = 4.9, 16.6 Hz, 1H, 5-H_b), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 6.16 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, 3-H), 6.27 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, 2-H) ppm.

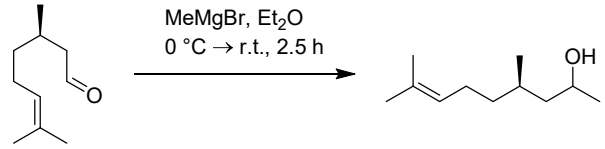
^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (7'-C), 16.8 (6-Me), 22.7 (6'-C), 24.9, 29.2, 30.5, 31.9 (2'-C, 3'-C, 4'-C, 5'-C), 30.2 (5-C), 34.9 (6-C), 38.5 (1'-C), 47.3 (N(CH_3)$_2$), 51.8 (OCH_3), 52.0 (1-C), 128.2 (3-C), 137.2 (2-C), 161.1 (4-C), 174.6 (CO_2CH_3) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{32}N_2O_2Na$ $[M + Na]^+$: 309.2537; found: 309.2535.

IR(ATR): v = 2952 (m), 2925 (m), 2855 (m), 2819 (w), 1731 (s), 1465 (m), 1156 (m), 1128 (m), 946 (m), 723 (w) cm^{-1}.

9.4. Procedures starting from (R)-citronellal (78)

9.4.1. (4*R*)-4,8-dimethylnon-7-en-2-ol (340)



(R)-citronellal (78) **340**

(*R*)-Citronellal (**78**) [M 154.25]	1.00 eq.	324 mmol	50.0 g
MeMgBr [M 199.48, 3.0 M in Et_2O]	1.20 eq.	389 mmol	130 mL

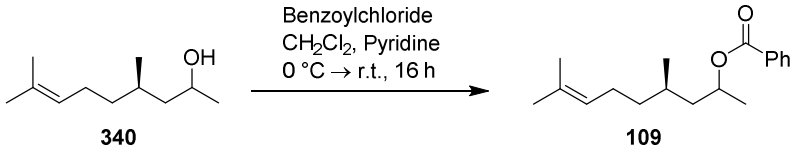
Under argon atmosphere methylmagnesium bromide (3.0 M in Et_2O, 130 mL, 389 mmol) was dissolved in Et_2O(150 mL), cooled to 0 °C and a solution of (*R*)-citronellal (**78**) (50.0 g, 324 mmol, 1.00 eq.) in dry Et_2O(150 mL) was added slowly. It was stirred at 0 °C for 30 min, warmed to r.t. and stirring was continued for 2 h. Ice-cold HCl (1 M, 200 mL) was added carefully and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 200 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure after filtration. **340** (ca. 56.0 g) was obtained as colourless oil and used without purification.

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/ EtOAc 4:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (d, *J* = 1.1, 6.6 Hz, 3H, 4-Me), 1.18 (dd, *J* = 5.0, 6.1 Hz, 3H, 1-H), 1.22-1.57 (m, 5H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.60 (s, 3H, 9-H), 1.68 (s, 3H, 9'-H), 1.89-2.08 (m, 2H, 6-H), 3.83-3.97 (m, 1H, 2-H), 5.06-5.13 (m, 1H, 7-H) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[34]

9.4.2. (4*R*)-4,8-dimethylnon-7-en-2-yl benzoate (109)



340 **109**

Alcohol **340** [M 170.30]	1.00 eq.	324 mmol	55.2 g
Benzoylchloride [M 140.57, ρ 1.22]	1.80 eq.	583 mmol	67.2 mL

Crude (4*R*)-4,8-dimethylnon-7-en-2-ol (**340**) (55.2 g, 324 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (500 mL) and pyridine (200 mL). It was cooled to 0 °C and benzoylchloride (67.2 mL, 583 mmol, 1.80 eq.) was added slowly. It was warmed to r.t. and it was stirred for 16 h. H_2O (200 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with $NaHCO_3$-solution (200 mL) and brine (120 mL) and dried with $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure and **109** (ca 95 g) was obtained as yellow oil and used without purification.

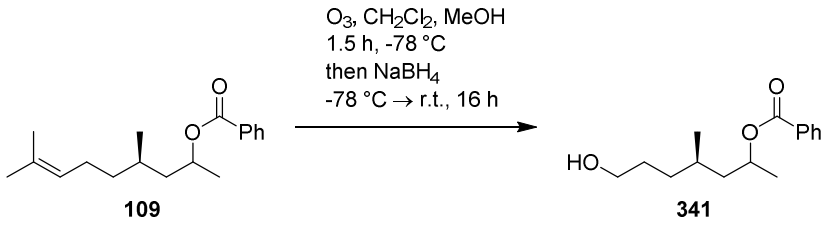
TLC: R_f = 0.90 (*n*-pentane/ EtOAc 4:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4-Me), 1.14-1.31 (m, 2H, 3-H_a, 4-H), 1.33-1.38 (m, 3H, 1-H), 1.38-1.45 (m, 1H, 3-H_b), 1.49-1.57 (m, 1H, 5-H_a), 1.59 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 9-H), 1.61-1.67 (m, 3H, 8-Me), 1.78-1.88 (m, 1H, 5-H_b), 1.92-2.08 (m, 2H, 6-H), 5.07 (m, 1H, 2-H), 5.18-5.33 (m, 1H, 7-H), 7.50-7.59 (m, 3H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 8.00-8.07 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[34]

For experimental reasons crude **109** was split and the following two reactions were carried out in two runs each.

9.4.3. (4*R*)-7-hydroxy-4-methylheptan-2-yl benzoate (341)



Olefin **109** [M 274.40]	1.00 eq.	162 mmol	44.5 g
$NaBH_4$ [M 37.83]	2.20 eq.	357 mmol	13.5 g

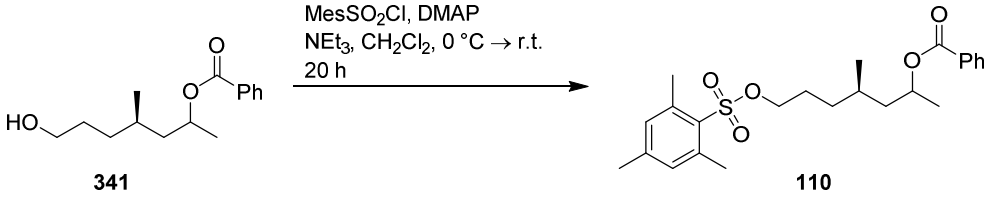
Under argon atmosphere crude **109** (44.5 g, 162 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (150 mL) and CH_2Cl_2 (500 mL). It was cooled to -78 °C and ozone was passed through the solution for 90 min. $NaBH_4$ (13.5 g, 357 mmol, 2.20 eq.) was added carefully in portions at -78 °C. It was warmed to r.t. and stirring was continued for 16 h. Saturated Na_2SO_4-solution (300 mL) and CH_2Cl_2 (200 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 150 mL), the combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure after filtration yielding **341** (33.6 g) as colourless oil, which was used without purification.

TLC: R_f = 0.17 (*n*-pentane/ EtOAc 4:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88-1.02 (m, 3H, 4-Me), 1.29-1.39 (m, 3H, 1-H), 1.22-1.89 (m, 9H, 1-H, 3-H, 5-H, 6-H), 2.38 (m, 1H, 4-H), 3.57-3.70 (m, 1H, 7-H), 5.21-5.34 (m, 1H, 2-H), 7.41-7.49 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.51-7.57 (m, 1H, 4-H-Ph), 8.00-8.07 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm. One proton of 7-H could not be detected.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[34]

9.4.4. (4*R*)-7-(mesitylsulfonyl)oxy)-4-methylheptan-2yl benzoate (110)



341 110

Alcohol **341** [M 250.39]	1.00 eq.	134 mmol	33.6 g
2-Mesitylene sulfonyl chloride [M 218.70]	1.50 eq.	201 mmol	44.0 g
4-(Dimethylamino) pyridine [M 122.17]	0.003 eq.	0.40 mmol	49 mg
Triethylamine [M 101.19, ρ 0.73]	2.28 eq.	306 mmol	42.4 mL

Crude **341** (33.6 g, 134 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (300 mL), the solution was cooled to 0 °C and triethylamine (42.4 mL, 357 mmol, 2.28 eq.) was added. It was stirred for 10 min, afterwards mesityl sulfonyl chloride (44.0 g, 49.0 mmol) and 4-DMAP (49 mg, 0.40 mmol, 0.003 eq.) were added and it was stirred at r.t. for 20 h. Solvent was removed under reduced pressure, yielding an orange slime. After column chromatography on silica (*n*-pentane → *n*-pentane/EtOAc = 10:1) and a second column chromatography of a resulting mixture of product and side product on silica (*n*-pentane → *n*-pentane/EtOAc 20:1 → *n*-pentane/EtOAc = 4:1) **110** (products of both runs combined 73.3 g, 157 mmol, 48% over four steps) was obtained as colourless oil.

If the last four reactions were performed at a smaller scale (starting from 25.0 g of (*R*)-citronellal **78**) the mesitylate **110** was obtained in 67% yield over four steps.

TLC: R_f = 0.26 (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

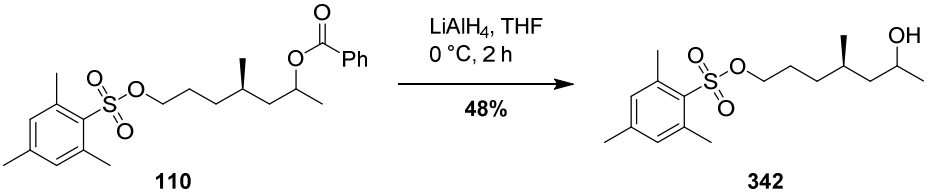
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4-Me), 1.31 (dd, *J* = 5.0, 6.1 Hz, 3H, 1-H), 1.35-1.84 (m, 7H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.30 (s, 3H, 4'-Me), 2.62 (s, 6H, 2'-Me), 3.90-3.99 (m, 2H, 7-H), 5.15-5.29 (m, 1H, 2-H), 6.96 (s, 2H, 3'-H), 7.40-7.48 (m, 2H, 3-H-Ph, 7.51-7.59 (m, 1H, 4-H-Ph), 8.00-8.04 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.4 (4-Me), 19.8 (1-C), 20.5 (4'-Me), 22.7 (2'-Me), 26.5, 26.6* (4-C), 29.2, 29.6* (6-C), 32.8, 33.3* (5-C), 43.3, 43.5* (3-C), 69.7, 69.9* (2-C), 70.2 (7-C), 128.5 (3''-C), 129.6 (3'-C), 130.9 (1''-C), 131.8 (2''-C), 132.9 (4''-C), 140.0 (2'-C), 143.3 (1'-C), 166.3 (C=O) ppm. C-4' could not be detected. If detectable, signals of the second diastereomer are indicated by *.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{24}H_{32}O_5S$ $[M+Na]^+$: 455.1863; found: 455.1860.

IR(ATR): v = 2931 (w), 1712 (s), 1531 (m), 1453 (m), 1271 (s), 1171 (s), 1106 (s), 1064 (w), 963 (m), 910 (m), 712 (s) cm^{-1}.

9.4.5. (4*R*)-6-Hydroxy-4-methylheptyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (342)



110 342

Benzoate**110** [M 432.58]	1.00 eq.	107 mmol	46.3 g
$LiAlH_4$ [M 37.95]	1.50 eq.	160 mmol	6.09 g

Under argon atmosphere benzoate **110** (46.3 g, 107 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (600 mL) and the solution was cooled to 0 °C. $LiAlH_4$ (6.09 g, 160 mmol, 1.50 eq.) was added and it was stirred for 2 h. Saturated K/ Na tartrate solution (400 mL) was added and the mixture was diluted with EtOAc (300 mL). It was stirred for 30 min and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 150 mL), the combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → *n*-pentane/EtOAc = 1:1) **342** (16.0 g, 48.8 mmol, 48%) was obtained as colourless oil.

Yields up to 56% were obtained in 7 g scale.

TLC: R_f = 0.22 (*n*-pentane/ EtOAc 1.5:1).

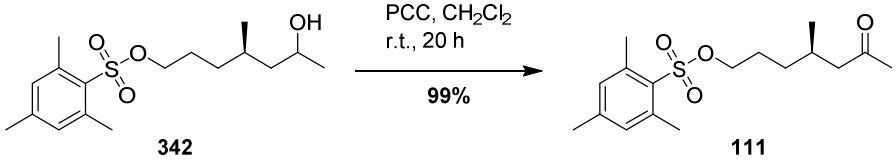
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (dd, *J* = 3.0, 6.6 Hz, 3H, 4-Me), 1.16 (dd, *J* = 6.1, 10.1 Hz, 3H, 7-H), 1.23-1.46, 1.49-1.77 (2 m, 7H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.31 (s, 3H, 4'-Me), 2.63 (s, 6H, 2'-H), 3.81-3.89 (m, 1H, 6-H), 3.94-3.99 (m, 2H, 1-H), 6.97 (s, 2H, 3'-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.3, 20.0* (4-Me), 21.2 (4'-Me), 22.8 (2'-Me), 24.0, 24.6* (7-C), 26.4, 26.5* (4-C), 29.1, 29.4* (2-C), 32.5, 33.5* (3-C), 46.6, 46.8* (5-C), 65.8, 66.1 (6-C), 69.9, 70.0 (1-C), 131.8 (3'-C), 140.0 (4'-C), 143.3 (1'-C) ppm. Signals of the second diastereomer are indicated by *.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{17}H_{28}O_4SNa$ $[M+Na]^+$: 351.1601; found: 351.1594.

IR(ATR): v = 3223 (br, w), 2958 (w), 2933 (w), 1714 (s), 1603 (w), 1567 (w), 1452 (w), 1407 (w), 1381 (w), 1354 (m), 1315 (w), 1275 (s), 1190 (w), 1174 (s), 1109 (m), 1069 (w), 1027 (w), 964 (w), 912 (w), 854 (w), 809 (w), 737 (w), 714 (m), 688 (w), 661 (m), 588 (w), 541 (w) cm^{-1}.

9.4.6. (*R*)-4-Methyl-6-oxoheptyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (111)



Alcohol **342** [M 328.47]	1.00 eq.	58.1 mmol	19.1 g
Pyridinium chloro chromate [M 215.56]	1.30 eq.	75.5 mmol	16.3 g

The alcohol **342** (19.1 g, 58.1 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (300 mL) and PCC (16.3 g, 75.5 mmol, 1.30 eq.) was added. It was stirred at r.t. for 20 h. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1 → 3:1) **111** (18.7 g, 57.3 mmol, 99%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.51 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

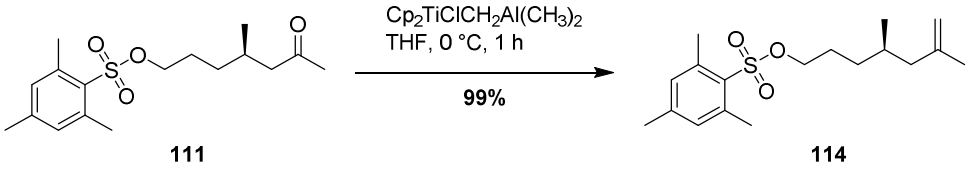
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4-Me), 1.11-1.25 (m, 1H, 3-H_a), 1.27-1.39 (m, 1H, 3-H_b), 1.56-1.65 (m, 1H, 2-H_a), 1.65-1.74 (m, 1H, 2-H_b), 1.90-1.99 (m, 1H, 4-H), 2.10 (s, 3H, 7-H), 2.23 (dd, *J* = 7.7, 16.3 Hz, 1H, 5-H_a), 2.31 (s, 3H, 4'-Me), 2.35 (dd, J = 5.8, 16.3 Hz, 1H, 5-H_b), 2.62 (s, 6H, 2'-Me), 3.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 1-H), 6.97 (s, 2H, 3'-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.7 (4-Me), 21.2 (4'-Me), 22.7 (2'-Me), 26.6 (2-C), 28.7 (4-C), 30.6 (7-C), 32.7 (3-C), 51.0 (5-C), 69.7 (1-C), 130.9 (2'-C), 131.8 (3'-C), 140.0 (4'-C), 143.3 (1'-C), 208.5 (6-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{17}H_{27}O_4S$ $[M+H]^+$: 327.1625; found: 327.1624.

IR(ATR): v = 2956 (w), 1711 (m), 1459 (w), 1350 (s), 1170 (s), 1034 (w), 963 (m), 911 (s), 808 (m), 658 (s) cm^{-1}.

9.4.7. (*R*)-4,6-dimethylheptyl-6-en-1-yl-2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (114)



Ketone **111** [M 326.45]	1.00 eq.	5.64 mmol	1.84 g
TEBBE'S reagent **113** [M 284.62, 0.55 M in toluene]	1.10 eq.	6.20 mmol	11.3 mL

Under argon atmosphere **111** (1.84 g, 5.64 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (30 mL) and the solution was cooled to 0 °C. TEBBE's reagent **113** (0.55 M in toluene, 11.3 mL, 6.20 mmol, 1.10 eq.) was added slowly and it was stirred for 1 h. It was diluted with Et_2O (30 mL). HCl (2 M, 0.5 mL) was added and after gas evolution subsided it was dried with $MgSO_4$. The mixture was filtered through celite® and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1) **114** (1.81 g, 5.58 mmol, 99%) was obtained as yellow oil.

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

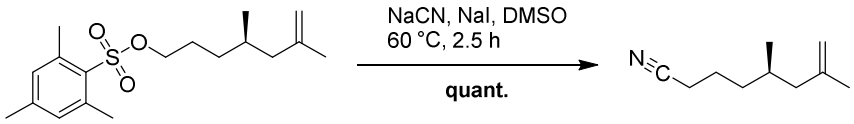
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4-Me), 1.07-1.13 (m, 1H, 3-H_a), 1.31-1.37 (m, 1H, 3-H_b), 1.55-1.62 (m, 2H, 4-H, 2-H_a), 1.65 (s, 3H, 6-Me), 1.67-1.74 (m, 1H, 3-H_b), 1.78 (dd, *J* = 8.2, 13.6 Hz, 1H, 5-H_a), 1.95 (dd, *J* = 6.2, 13.6 Hz, 1H, 5-H_b), 2.31 (s, 3H, 4'-Me), 2.63 (s, 6H, 2'-Me), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 4.61-4.62 (m, 1H, 7-H_a), 4.71-4.73 (m, 1H, 7-H_b), 6.97 (s, 2H, 3'-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.4 (4-Me), 21.2 (4'-Me), 22.3 (6-Me), 22.8 (2'-Me), 26.6 (2-C), 30.3 (4-C), 32.6 (3-C), 45.9 (5-C), 70.0 (1-C), 111.8 (7-C), 131.0 (1'-C), 131.8 (3'-C), 140.0 (2'-C), 143.2 (4'-C), 144.4 (6-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{29}O_3S$ $[M+H]^+$: 347.1651; found: 347.1650.

IR(ATR): ν = 3072 (w), 2958 (w), 2919 (w), 1648 (w), 1604 (w), 1566 (w), 1454 (w), 1406 (w), 1354 (s), 1275 (w), 1190 (w), 1174 (s), 1059 (w), 1035 (w), 967 (w), 914 (m), 892 (w), 853 (w), 808 (w), 737 (w), 714 (w), 687 (w), 660 (m), 588 (w), 541 (m) cm^{-1}.

9.4.8. (*R*)-5,7-dimethyloct-7-enenitrile (115)



114 **115**

Mesitylate **114** [M 324.48]	1.00 eq.	10.6 mmol	3.45 g
Sodium cyanide [M 49.01]	5.00 eq.	53.2 mmol	2.61 g
Sodium iodide [M 149.89]	0.10 eq.	1.06 mmol	159 mg

Under argon atmosphere to a mixture containing **114** (3.45 g, 10.6 mmol, 1.00 eq.), NaCN (2.61 g, 53.2 mmol, 5.00 eq.) and NaI (159 mg, 1.06 mmol, 0.10 eq.) was added DMSO (100 mL). It was heated to 60 °C and stirred for 2 h. H_2O (100 mL) and Et_2O (100 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 60 mL), the combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed. The obtained crude product could be used without purification, however analytically pure **115** (1.62 g, 10.7 mmol, quant.) was obtained after column chromatography on silica (*n*-pentane/Et_2O 20:1) as slightly yellow and volatile oil.

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

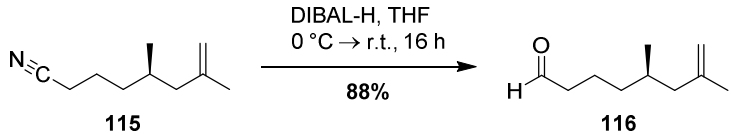
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-Me), 1.22-1.27 (m, 2H, 6-H_a), 1.44-1.50 (m, 1H, 6-H_b), 1.61-1.66 (m, 2H, 4-H_a, 5-H), 1.68 (s, 3H, 7-Me), 1.70-1.75 (m, 1H, 4-H_b), 1.85 (dd, *J* = 8.1, 13.6 Hz, 1H, 3-H_a), 2.01 (dd, *J* = 6.5, 13.6 Hz, 1H, 3-H_b), 2.32 (dt, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 2H, 2-H), 4.59-4.67 (m, 1H, 8-H_a), 4.73-4.76 (m, 1H, 8-H_b) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.6 (2-C), 19.4 (5-Me), 22.3 (7-Me), 23.2 (4-C), 30.2 (5-C), 35.9 (6-C), 45.9 (3-C), 112.0 (1-C), 120.0 (8-C), 144.2 (7-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{10}H_{18}N$ $[M+H]^+$: 152.1434; found: 152.1435.

IR(ATR): v = 3075 (w), 2921 (s), 2246 (m), 1648 (m), 1456 (s), 1376 (m), 888 (s) cm^{-1}.

9.4.9. (*R*)-5,7-dimethyloct-7-enal (116)



115 116

Nitrile **115** [M 151.25]	1.00 eq.	6.61 mmol	1.00 g
DIBAL-H [M 144.22, 1 M in toluene]	1.50 eq.	9.92 mmol	9.92 mL

Under argon atmosphere nitrile **115** (1.00 g, 6.61 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (30 mL), the solution was cooled to 0 °C and DIBAL-H (1.0 M in toluene, 9.92 mL, 9.92 mmol, 1.50 eq.) was added. It was stirred for 1 h, then it was warmed to r.t. and stirring was continued for 16 h. The mixture was poured into ice-cold Na/K tartrate solution (20 mL), diluted with Et_2O (40 mL) and it was stirred for 1 h (until the formed precipitate was dissolved). The layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL). It was dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 50:1 → 20:1) **116** (0.90 g, 5.84 mmol, 88%) was obtained as colourless oil. For the following reaction, which is described in chapter 9.4.13 **116** was freshly distilled in a bulb-to-bulb-still at 0.5 mbar and 100 °C.

TLC: R_f = 0.57 (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

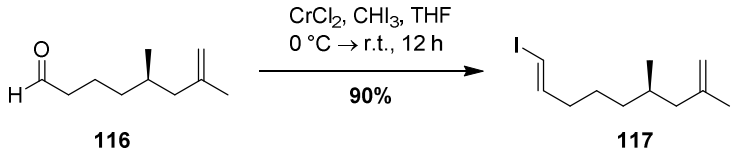
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-Me), 1.09-1.15 (m, 1H, 4-H_a), 1.33-1.38 (m, 1H, 4-H_b), 1.59-1.65 (m, 2H, 4-H, 3-H_a), 1.68 (s, 3H, 7-Me), 1.69-1.74 (m, 1H, 3-H_b), 1.82 (ddd, *J* = 0.8, 8.1, 13.6 Hz, 1H, 6-H_a), 2.01 (dd, *J* = 6.3, 13.6 Hz, 1H, 6-H_b), 2.41 (dt, *J* = 2.0, 14.7 Hz, 1H, 2-H_a), 2.40-2.42 (m, 1H, 2-H_b), 4.64 (dd, *J* = 1.0, 2.2 Hz, 1H, 8-H_a), 4.73 (dd, *J* = 1.4, 2.2 Hz, 1H, 8-H_b), 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, C*H*O) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.4 (3-C), 19.8 (5-Me), 22.5 (7-Me), 30.8 (5-C), 36.4 (4-C), 44.3 (2-C), 46.0 (6-C), 111.7 (8-C), 144.6 (7-C), 202.9 (1-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{10}H_{19}O$ $[M+H]^+$: 155.1430; found: 155.1431.

IR(ATR): v = 3074 (w), 2916 (m), 2873 (m), 2717 (w), 1725 (s), 1649 (m), 1456 (m), 1411 (w), 1376 (m), 886 (s) cm^{-1}.

9.4.10. (*R*,*E*)-1-6,8-dimethylnon-1,8-diene (117)



116 117

Aldehyde **116** [M 154.25]	1.00 eq.	3.89 mmol	0.60 g
Chromium dichloride [M 122.90]	4.00 eq.	15.6 mmol	1.91 g
Iodoform [M 393.73]	2.00 eq.	7.78 mmol	3.06 g

Under argon atmosphere a flask containing $CrCl_2$ (1.91 g, 15.6 mmol, 4.00 eq.) was cooled to 0 °C, CHI_3 (3.06 g, 7.78 mmol, 2.00 eq.) and THF (9.0 mL) were added and the mixture was stirred vigorously. A solution of **116** (0.60 g, 3.89 mmol, 1.00 eq.) in THF (3 mL) was added and it was stirred for 12 h while slowly warming to r.t. It was filtered through celite® and washed with Et_2O (50 mL). The filtrate was poured into ice-water and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 20 mL), the combined organic layers were washed with brine (80 mL) dried with $MgSO_4$ and solvent was evaporated under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane) **117** (0.97 g, 3.49 mmol, 90%) was obtained as brown oil.

TLC: R_f = 0.57 (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

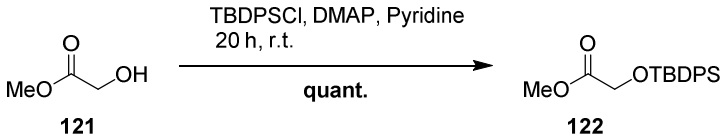
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-Me), 1.06-1.11 (m, 1H, 5-H_a), 1.27-1.31 (m, 1H, 5-H_b), 1.34-1.40 (m, 1H, 4-H_a), 1.41-1.50 (m, 1H, 4-H_b), 1.58-1.62 (m, 1H, 6-H), 1.68 (s, 3H, 8-Me), 1.76-1.83 (m, 1H, 7-H_a), 1.96-2.08 (m, 3H, 7-H_b, 3-H), 4.63-4.65 (m, 1H, 9-H_a), 4.72-4.74 (m, 1H, 9-H_b), 5.97 (dt, *J* = 1.5, 14.3 Hz, 1H, 1-H), 6.51 (dt, *J* = 7.3, 14.3 Hz, 1H, 2-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.5 (6-Me), 22.4 (8-Me), 26.0 (4-C), 30.5 (6-C), 36.2 (3-C), 36.5 (5-C), 46.0 (7-C), 74.5 (1-C), 111.6 (9-C), 144.8 (8-C), 146.9 (2-C) ppm.

HRMS: EI^+ calcd. for $C_{10}H_{19}I$ $[M]^+$: 278.0531; found: 278.0527.

IR(ATR): ν = 2956 (w), 2922 (s), 2856 (w), 1606 (w), 1450 (m), 1376 (m), 1270 (w), 1218 (w), 1190 (w), 1132 (w), 1096 (w), 1065 (w), 983 (w), 941 (s), 888 (w), 836 (m), 748 (w), 691 (w), 660 (m), 624 (w), 577 (w) cm^{-1}.

9.4.11. Methyl 2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)acetate (122)



Methyl 2-hydroxyacetate (**121**) [M 90.08]	1.00 eq.	33.3 mmol	3.00 g
TBDPSCl [M 274.86, ρ 1.06]	1.12 eq.	37.3 mmol	9.70 mL
DMAP [M 122.17]	0.01 eq.	0.33 mmol	40 mg

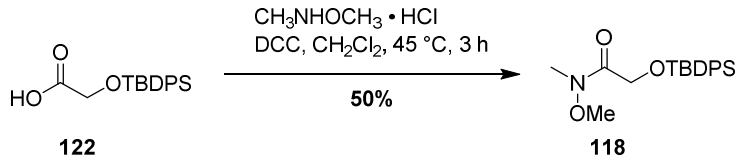
Methyl 2-hydroxyacetat (**121**) (3.00 g, 33.3 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in pyridine (22 mL) and it was stirred at r.t. for 10 min. DMAP (40 mg, 0.33 mmol, 0.01 eq.) and TBDPSCl (9.70 mL, 37.3 mmol, 1.12 eq.) were added and it was stirred at r.t. for 20 h. It was diluted with CH_2Cl_2 (40 mL), poured into H_2O and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained crude product was used without purification, however analytically pure **122** (11.1 g, 33.8 mmol, quant.) was obtained after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1) as colourless oil.

TLC: R_f = 0.56 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.09 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.68 (s, 3H, OMe), 4.25 (s, 2H, 2-H), 7.35-7.47 (m, 6H, Ph), 7.66-7.72 (m, 4H, Ph) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[154]

9.4.12. 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (118)



122 118

Carboxylic acid **122** [M 314.46]	1.00 eq.	15.3 mmol	4.80 g
N,*O*-Dimethylhydroxylamine hydrochloride [M 97.54]	3.00 eq.	45.8 mmol	8.70 g
N,*N'*-Dicyclohexylcarbodiimide [M 206.33]	3.00 eq.	45.8 mmol	9.45 g

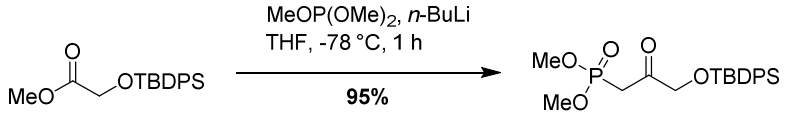
To a solution of **122** (4.80 g, 15.3 mmol, 1.00 eq.) and $CH_3NHOCH_3 \cdot HCl$ (8.70 g, 45.8 mmol, 3.00 eq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) was slowly added a solution of DCC (9.45 g, 45.8 mmol, 3.00 eq.) in CH_2Cl_2 (15 mL). It was warmed to 45 °C and stirred for 2 h. It was cooled to r.t. and H_2O (50 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 7:3) **118** (2.75 g, 7.69 mmol, 50%) was obtained as colourless wax.

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/ EtOAc 7:3).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.10 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 3.13 (s, 3H, NCH_3), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (s, 2H, 2-H), 7.38-7.44 (m, 6H, Ph), 7.70-7.75 (m, 4H, Ph) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[154]

9.4.12.1. Dimethyl (3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopropyl)phosphonate (119)



122 **119**

Methyl ester **122** [M 328.48]	1.00 eq.	10.3 mmol	3.39 g
Dimethyl methylphosphonate [M 124.08, ρ 1.16]	2.17 eq.	22.3 mmol	2.39 mL
n-BuLi [M 64.05, 2.5 M in Et_2O]	2.12 eq.	21.8 mmol	8.70 mL

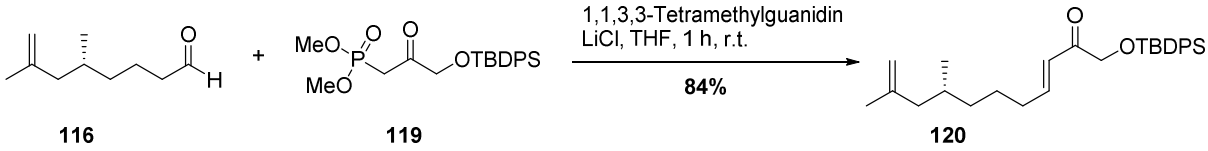
Under argon atmosphere a solution of dimethyl methylphosphonate (2.39 mL, 22.3 mmol, 2.17 eq.) in THF (80 mL) was cooled to -78 °C, *n*-BuLi (2.5 M in Et_2O, 8.70 mL, 21.8 mmol, 2.12 eq.) was added and it was stirred for 30 min. A solution of **122** (3.39 g, 10.3 mmol, 1.00 eq.) in THF (80 mL) was added and it was stirred for 30 min. Saturated NH_4Cl-solution (55 mL) was added, it was warmed to r.t. and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (4 x 20 mL), the combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 1:2) **119** (4.15 g, 9.88 mmol, 95%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.23 (*n*-pentane/ EtOAc 1:2).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.10 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.22 (d, *J* = 22.4 Hz, 2H, 1-H), 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H, $P(OCH_3)_2$), 4.27 (s, 2H, 3-H), 7.35-7.49 (m, 6H, Ph), 7.62-7.69 (m, 4H, Ph) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[52,53]

9.4.13. (*R*,*E*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-8-10-dimethylundeca-3,10-dien-2-one (120)

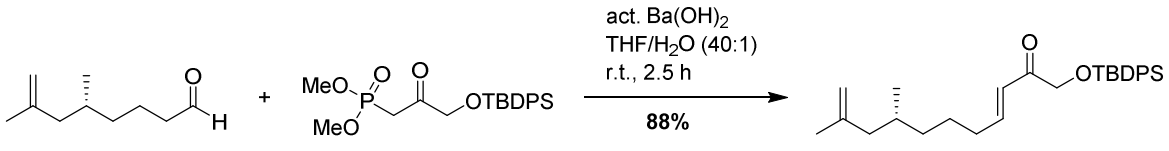


116 119 120

Aldehyde **116** [M 154.25]	1.00 eq.	0.78 mmol	121 mg
Phosphonate **119** [M 420.52]	1.51 eq.	1.18 mmol	0.50 g
1,1,3,3-Tetramethyl guanidine [M 115.18, ρ 0.92]	1.73 eq.	1.35 mmol	0.17 mL
Lithium chloride [M 42.39]	1.51 eq.	1.18 mmol	50 mg

Under argon atmosphere lithium chloride (50 mg, 1.18 mmol, 1.51 eq.) and phosphonate **119** (0.50 g, 1.18 mmol, 1.51 eq.) were dissolved in THF (1.5 mL). 1,1,3,3-tetramethyl guanidine (0.17 mL, 1.35 mmol, 1.73 eq.) was added dropwise and it was stirred for 20 min. A solution of freshly distilled aldehyde **116** (0.12 g, 0.78 mmol, 1.00 eq.) in THF (1.5 mL) was added. After stirring for 1 h saturated NH_4Cl-solution (3.0 mL) and EtOAc (5.0 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 50:1) and **120** (295 mg, 0.66 mmol, 84%) was obtained as colourless oil.

*Alternative procedure for the preparation of **120**:*



116 119 120

Aldehyde **116** [M 154.25]	1.00 eq.	0.97 mmol	150 mg
Phosphonate **119** [M 420.52]	1.51 eq.	1.46 mmol	613 mg
activated $Ba(OH)_2$ [M 171.34]	1.50 eq.	1.46 mmol	245 mg

The phosphonate **119** (613 mg, 1.46 mmol, 1.51 eq.) was dissolved in THF (9 mL) and H_2O (0.23 mL) was added. After addition of activated $Ba(OH)_2$ (245 mg, 0.78 mmol, 1.51 eq.) it was stirred at r.t. for 1 h. Freshly distilled aldehyde **116** (150 mg, 0.97 mmol, 1.00 eq.) was added and it was stirred at r.t. for 2.5 h. It was diluted with Et_2O (10 mL) and H_2O (10 mL) as well as HCl (2 M, 4 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 50:1) **120** (384 mg, 0.85 mmol, 88%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.42 (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

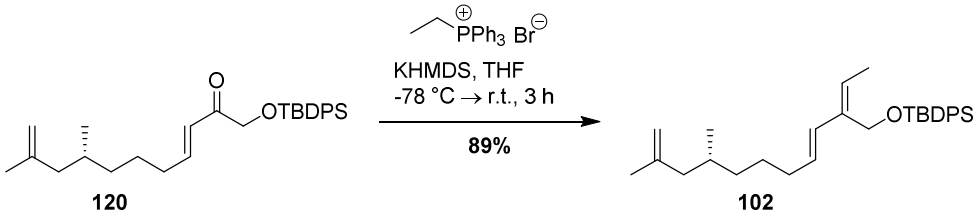
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-Me), 1.08-1.16 (m, 1H, 7-H_a), 1.11 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.28-1.37 (m, 1H, 7-H_b), 1.38-1.48 (m, 1H, 6-H_a), 1.48-1.56 (m, 1H, 6-H_b), 1.58-1.65 (m, 1H, 8-H), 1.68 (s, 3H, 10-Me), 1.80 (dd, *J* = 8.2, 13.5 Hz, 1H, 9-H_a) 2.00 (dd, *J* = 6.2, 13.5 Hz, 1H, 9-H_b), 2.13-2.27 (m, 2H, 5-H), 4.32 (s, 2H, 1-H), 4.64 (bs, 1H, 11-H_a), 4.73 (bs, 1H, 11-H_b), 6.46 (ddd, *J* = 1.0, 1.5, 15.8 Hz, 1H, 4-H), 6.95 (dt, *J* = 6.9, 15.8 Hz, 1H, 3-H), 7.36-7.46 (m, 6H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 7.62-7.73 (m, 4H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.4 (SiC(CH_3)$_3$), 19.5 (8-Me), 22.4 (10-Me), 25.6 (6-C), 26.9 (SiC(CH_3)$_3$), 30.6 (8-C), 33.1 (5-C), 36.5 (7-C), 46.0 (9-C), 69.1 (1-C), 111.6 (11-C), 125.5 (3-C), 128.0 (3-C-Ph), 130.0 (4-C-Ph), 133.0 (1-C-Ph), 135.7 (2-C-Ph), 144.8 (10-C), 148.6 (4-C), 198.2 (2-C) ppm.

HRMS: EI^+ calcd. for $C_{29}H_{40}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$: 471.2690; found: 471.2692.

IR(ATR): v = 2930 (m), 1718 (s), 1428 (m), 1109 (s), 821 (s), 700 (vs) cm^{-1}.

9.4.14. *tert*-Butyl(((*R*,2*Z*,3*E*)-2-ethylidene-8,10-dimethylundeca-3,10-dien-1-yl)oxy-diphenylsilane (102)



120 102

Ketone **120** [M 448.72]	1.00 eq.	0.22 mmol	100 mg
Ethyltriphenylphosphonium bromide [M 371.26]	2.70 eq.	0.60 mmol	223 mg
KHMDS in toluene [M 199.48, 0.50 M]	2.50 eq.	0.56 mmol	1.11 mL

Under argon atmosphere a solution of ethyltriphenylphosphonium bromide (223 mg, 0.60 mmol, 2.70 eq.) in THF (1 mL) was cooled to -78 °C and KHMDS (1.0 M in toluene, 1.11 mL, 0.56 mmol, 2.50 eq.) was added dropwise. It was warmed to 0 °C and it was stirred for 45 min. After recooling to -78 °C a solution of **120** (100 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq.) in THF (1 mL) was added dropwise. The mixture was warmed to 0 °C and it was stirred for 3 h. The mixture was poured into a separatory funnel containing H_2O (10 mL), HCl (3 mL, 2 M) and Et_2O (10 mL). The layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 5 mL) and the combined organic extracts were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 70:1 → 40:1) **102** (91 mg, 0.20 mmol, 89%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.78 (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

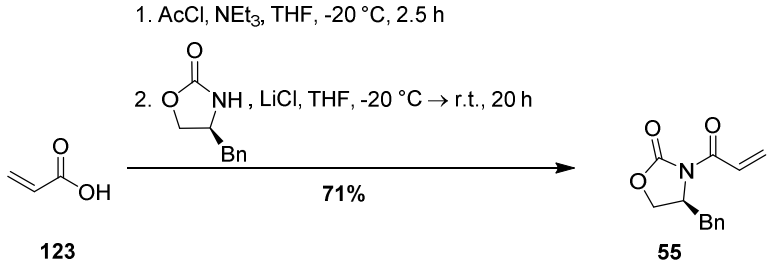
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-Me), 1.05 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.11-1.19 (m, 1H, 7-H_a), 1.29-1.41 (m, 2H, 7-H_b, 6-H_a), 1.42-1.50 (m, 1H, 6-H_b), 1.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, 2'-H), 1.62 (dt, *J* = 6.5, 13.7 Hz, 1H, 8-H), 1.69 (s, 3H, 10-Me), 1.80 (dd, *J* = 8.2, 13.5 Hz, 1H, 9-H_a), 2.00-2.12 (m, 3H, 9-H_b, 5-H), 4.36 (s, 2H, 1-H), 4.66 (dd, *J* = 1.1, 2.4 Hz, 1H, 11-H_a), 4.73 (bs, 1H, 11-H_b), 5.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, 1'-H), 5.78-5.88 (m, 1H, 4-H), 5.98 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 3-H), 7.36-7.45 (m, 6H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 7.69-7.74 (m, 4H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.7 (2'-C), 19.4 ($SiC(CH_3)_3$), 19.5 (8-Me), 22.4 (10-Me), 27.0 ($SiC(CH_3)_3$), 27.4 (6-C), 30.7 (8-C), 33.6 (5-C), 36.7 (7-C), 46.1 (9-C), 58.9 (1-C), 111.4 (11-C), 126.6 (1'-C), 127.7 (3-C-Ph), 129.3 (4-C), 129.7 (4-C-Ph), 131.9 (3-C), 134.1 (1-C-Ph), 135.9 (2-C-Ph), 137.6 (2-C), 145.1 (10-C) ppm.

HRMS: EI^+ calcd. for $C_{31}H_{44}OSi$ $[M]^+$: 460.3161; found: 460.3174.

IR(ATR): v = 3071 (w), 2928 (m), 2856 (m), 1428 (m), 1108 (s), 1070 (s), 822 (m), 700 (vs), 613 (s) cm^{-1}.

9.4.15. (*S*)-3-acryloyl-4-benzyloxazolidin-2-one (55)



(*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-one [M 177.20]	1.00 eq.	5.64 mmol	1.00 g
Acrylic acid (**123**) [M 72.06, ρ 1.05]	1.40 eq.	7.90 mmol	0.54 mL
Acryloyl chloride [M 90.51, ρ 1.11]	1.30 eq.	7.34 mmol	0.60 mL
Triethylamine [M 101.19, ρ 0.73]	2.50 eq.	14.1 mmol	1.96 mL
Lithium chloride [M 42.39]	1.20 eq.	6.77 mmol	0.29 g

Under argon atmosphere acrylic acid (**123**) (0.54 mL, 7.90 mmol, 1.40 eq.) was dissolved in THF (40 mL), the solution was cooled to -20 °C and NEt_3 (1.96 mL, 14.1 mmol, 2.50 eq.) was added. Acryloyl chloride (0.60 mL, 7.34 mmol, 1.30 eq.) was added and it was stirred for 2.5 h. LiCl (0.29 g, 6.77 mmol, 1.20 eq.) and (*S*)-4-benzyloxazolidin-2-one (1.00 g, 5.64 mmol, 1.00 eq.) were added. It was slowly warmed to r.t. and stirring was continued for 16 h. It was quenched by addition of HCl (0.2 M, 2 mL). It was poured into a separatory funnel containing EtOAc (40 mL) and water (30 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$-solution (30 mL), dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1) **55** (929 mg, 4.01 mmol, 71%) was obtained as colourless solid.

TLC: R_f = 0.60 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

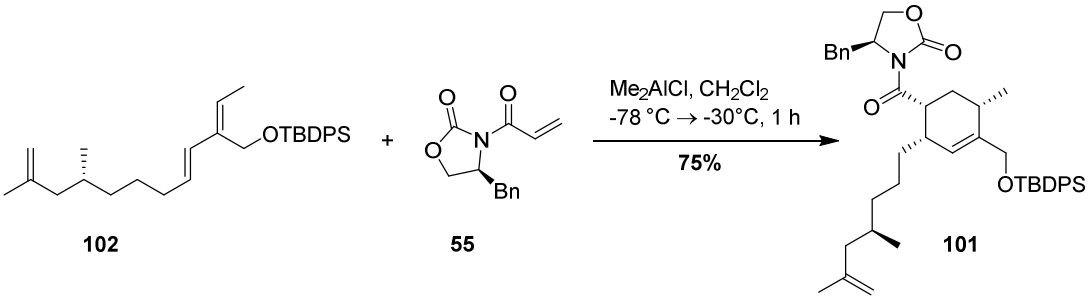
M.p.: 71.8 °C (Et_2O). Literature: 70-72 °C.[155]

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.80 (dd, *J* = 9.5, 13.4, 1H, C*H*$_2$Ph), 3.33 (dd, *J* = 3.3, 13.4 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.14-4.25 (m, 2H, 1-H), 4.68-4.78 (m, 1H, 4-H), 5.92 (dd, *J* = 1.8, 10.5 Hz, 1H, C*H*=CH_2), 6.59 (dd, *J* = 1.8, 18.0 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$), 7.18-7.36 (m, 5H, Ph), 7.50 (dd, *J* = 10.5, 18.0 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 37.9 (*C*H_2Ph), 55.4 (4-C), 66.4 (1-C), 127.5 (*C*H=CH_2), 127.6 (4-C-Ph), 129.1 (2-C-Ph), 129.6 (3-C-Ph), 131.9 (CH=*C*H_2), 135.4 (1-C-Ph), 153.4 (2-C), 165.0 (CH*C*=O) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[61]

9.4.16. (*S*)-4-benzyl-3-((1*R*,2*S*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-((*R*)-4,6-dimethylhept-6-en-1-yl)-5-methylcyclohex-3-ene-1-carbonyl)-oxazolidin-2-one (101)

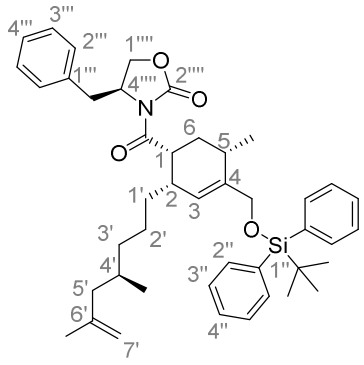


102 55 101

Diene **102** [M 460.78]	1.00 eq.	0.22 mmol	100 mg
Oxazolidinone **55** [M 231.25, 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.41 eq.	0.31 mmol	0.61 mg
Dimethylaluminium chloride in CH_2Cl_2 [M 133.34, 1.0 M]	1.44 eq.	0.31 mmol	0.31 mL

Under argon atmosphere diene **102** (0.100 g, 0.22 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (1.5 mL) and it was cooled to -78 °C. $AlMe_2Cl$ (1.0 M in CH_2Cl_2, 0.31 mL, 0.31 mmol, 1.44 eq.) was added dropwise and it was stirred for 10 min at -78 °C. Oxazolidinone **55**(0.61 mL, 0.305 mmol, 1.41 eq.) was added, it was stirred for 15 min at -78 °C and warmed to -30 °C within 16 h. NaOH-solution (10 mL, 0.5 M) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under

reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 6:1) and **101** (112 mg, 0.16 mmol, 75%) was obtained as colourless oil.



TLC: R_f = 0.19 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

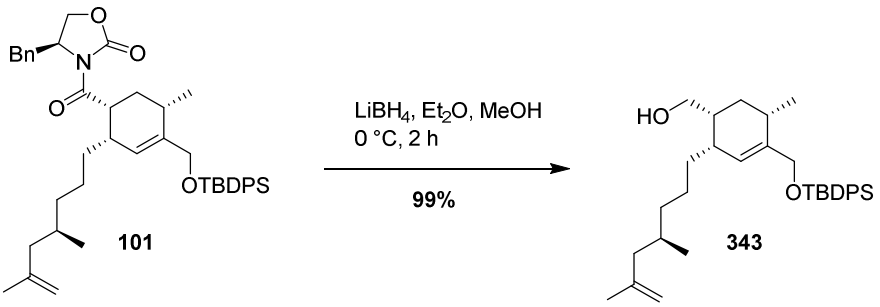
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4'-Me), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 5-Me), 1.03-1.06 (m, 1H, 3'-H_a), 1.07 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.15-1.21 (m, 1H, 1'-H_a), 1.23-1.30 (m, 1H, 3'-H_a), 1.30-1.44 (m, 3H, 1'-H_b, 2'-H), 1.55-1.59 (m, 1H, 4'-H), 1.64 (s, 3H, 6'-Me), 1.71 (dd, *J* = 1.4 Hz, 12.8 Hz, 1H, 6-H_a), 1.76 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H, 5'-H_a), 1.79-1.84 (m, 1H, 6-H_b), 1.97 (dd, *J* = 6.3, 13.6 Hz, 1H, 5'-H_b), 2.28-2.38 (m, 1H, 5-H), 2.63 (dd, *J* = 10.3, 13.1 Hz, 1H, CH_2Ph), 2.78-2.85 (m, 1H, 2-H), 3.41 (dd, *J* = 3.3, 13.1 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.84 (ddd, *J* = 2.6, 5.3, 12.7 Hz, 1H, 1-H), 4.10-4.24 (m, 4H, 1''''-H, CH_2OTBDPS), 4.61 (bs, 1H, 7'-H_a), 4.69 (bs, 1H, 7'-H_b), 4.75 (ddt, *J* = 3.6, 7.4, 11.0 Hz, 1H, 4''''-H), 5.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, 3-H), 7.22-7.32 (m, 2H, 2'''-H), 7.34-7.45 (m, 9H, 3'''-H, 4'''-H, 3''-H, 4''-H), 7.69-7.73 (m, 4H, 2''-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.3 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.4 (5-Me), 19.5 (4'-Me), 22.4 (6'-Me), 24.9 (2'-C), 27.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 30.0 (6-C), 30.8 (4'-C), 31.0 (5-C), 32.7 (1'-C), 35.2 (2-C), 37.2 (3'-C), 38.6 (*C*H_2Ph), 43.3 (1-C), 46.2 (5'-C), 53.3 (4''''-C), 65.8 (*C*H_2OTBDPS), 66.3 (1''''-C), 111.4 (7'-C), 124.4 (3-C), 127.5, 127.8, 129.1, 129.2, 129.5, 129.7, 133.8, 134.0, 135.6, 135.7 (1''-C, 2''-C, 3''-C, 4''-C, 1'''-C, 2'''-C, 3'''-C, 4'''-C), 140.1 (4-C), 144.9 (6'-C), 153.2 (2''''-C), 175.5 (1-*C*=O) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{44}H_{57}NO_4SiNa$ $[M+Na]^+$: 714.3949; found: 714.3979.

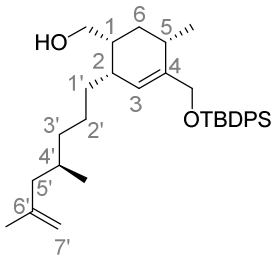
IR(ATR): v = 3070 (w), 2929 (m), 1780 (s), 1696 (m), 1383 (m), 1209 (m), 1108 (m), 741 (s), 504 (s) cm^{-1}.

9.4.17. ((1*R*,2*S*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-((*R*)-4,6-dimethylhept-6-en-1-yl)-5-methylcyclohex-3-en-1-yl)methanol (343)



Oxazolidinone **101** [M 692.03]	1.00 eq.	92 µmol	64 mg
$LiBH_4$ [M 21.78]	1.50 eq.	138 µmol	3 mg
Methanol [M 32.04, ρ 0.79]	27.0 eq.	2.47 mmol	0.10 mL

Under argon atmosphere a solution of **101** (64 mg, 92 µmol, 1.00 eq.) in Et_2O (1 mL) and MeOH (0.10 mL, 2.47 mmol, 27.0 eq.) was cooled to 0 °C. $LiBH_4$ (3 mg, 138 µmol, 1.50 eq.) was added in one portion and it was stirred at 0 °C for 2 h. It was diluted with Et_2O (5 mL) and quenched by addition of saturated $NaHCO_3$-solution (1.5 mL) and water (3 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 4:1) **343** (47 mg, 91 µmol, 99%) was obtained as colourless oil.



TLC: R_f = 0.54 (*n*-pentane/ EtOAc 4:1).

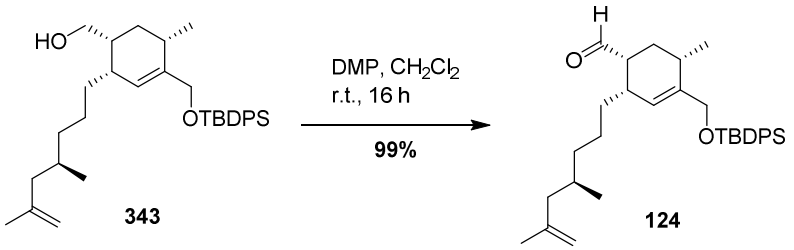
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4'-Me), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 5-Me), 1.06 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.09-1.14 (m, 2H, 1'-H_a, 3'-H_a), 1.23-1.41 (m, 5H, 1'-H_b, 2'-H, 3'-H_b, 6-H_a), 1.53-1.63 (m, 2H, 4'-H, 6-H_b), 1.67 (s, 3H, 6'-Me), 1.80 (dd, *J* = 8.2 Hz, 13.5 Hz, 1H, 5'-H_a), 1.85-1.94 (m, 1H, 1-H), 1.99 (dd, *J* = 6.3, 13.6 Hz, 1H, 5'-H_b), 2.19-2.27 (m, 1H, 2-H), 2.27-2.37 (m, 1H, 5-H), 3.49-3.57 (m, 1H, H_2OH), 3.59-3.66 (m, 1H, CH_2OH), 4.11 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, $CH_2OTBDPS$), 4.22 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, $CH_2OTBDPS$), 4.64 (bs, 1H, 7'-H_a), 4.72 (bs, 1H, 7'-H_b), 5.86 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 3-H), 7.35-7.44 (m, 6H, 3''-H, 4''-H), 7.67-7.74 (m, 4H, 2''-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.5 ($SiC(CH_3)_3$), 19.5 (5-Me), 19.6 (4'-Me), 22.4 (6'-Me), 25.1 (2'-C), 27.0 ($SiC(CH_3)_3$), 30.7 (6-C), 30.8 (4'-C), 31.2 (5-C), 31.7 (1'-C), 35.3 (2-C), 37.4 (3'-C), 40.4 (1-C), 46.3 (5'-C), 65.5 (CH_2OH), 66.2 ($CH_2OTBDPS$), 111.4 (7'-C), 126.1 (3-C), 127.7, 127.7, 129.1, 129.7, 129.7, 129.7, 134.0, 134.1, 135.7, 135.7 (Ph), 140.4 (4-C), 145.0 (6'-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{34}H_{50}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$: 541.3472; found: 541.3479.

IR(ATR): v = 3356 (br, m), 3071 (m), 2954 (m), 2927 (s), 2856 (s), 1458 (m), 1428 (s), 1109 (s), 1050 (s), 822 (m), 739 (m), 702 (s), 611 (m) cm^{-1}.

9.4.18. (1*R*,2*S*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-((*R*)-4,6-dimethylhept-6-en-1-yl)-5-methylcyclohex-3-ene-1-carbaldehyde (124)



Alcohol **343** [M 518.86]	1.00 eq.	69 µmol	36 mg
DMP [M 424.14]	6.20 eq.	427 µmol	181 mg

Under argon atmosphere alcohol **343** (36 mg, 69 µmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (2.5 mL) and DMP (181 mg, 427 µmol, 6.20 eq.) was added. The mixture was stirred for 16 h at r.t. It was quenched with saturated $NaHCO_3$-solution (1.5 mL) and saturated $Na_2S_2O_3$-solution (1.5 mL). After addition of Et_2O (5 mL) the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 4:1) to obtain **124** (35 mg, 68 µmol, 99%) as colourless oil.

TLC: R_f = 0.84 (*n*-pentane/ EtOAc 4:1)

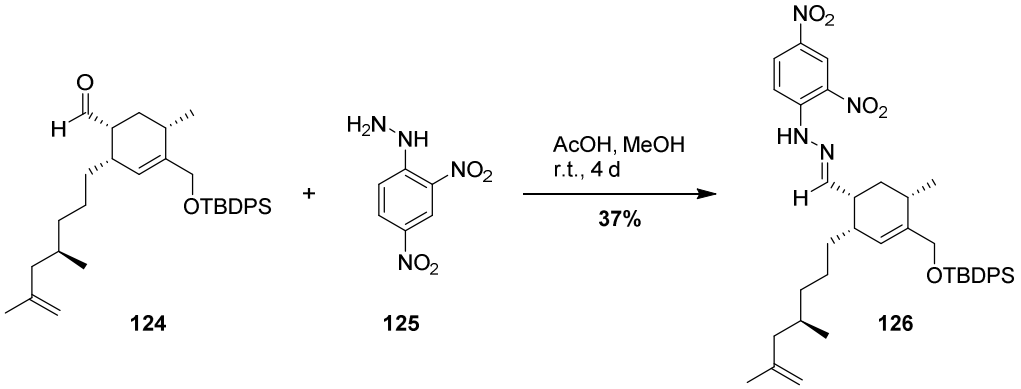
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4'-Me), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 5-Me), 1.09 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.21-1.47 (m, 7H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 6-H_a), 1.57-1.62 (m, 2H, 4'-H, 6-H_b), 1.69 (s, 3H, 6'-Me), 1.78-1.85 (m, 1H, 5'-H_a), 1.97-2.06 (m, 2H, 1-H, 5'-H_b), 2.28-2.38 (m, 1H, 5-H), 2.60 (ddd, *J* = 2.7, 5.0, 7.2 Hz, 1H, 1-H), 2.63-2.69 (m, 1H, 2-H), 4.14 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, CH_2OTBDPS), 4.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CH_2OTBDPS), 4.65-4.66 (m, 1H, 7'-H_a), 4.73-4.76 (m, 1H, 7'-H_b), 5.90 (d, *J* =3.7 Hz, 1H, 3-H), 7.38-7.47 (m, 6H, 3''-H, 4''-H), 7.68-7.73 (m, 4H, 2''-H), 9.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, C*H*O) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.4 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.5 (5-Me), 19.5 (4'-Me), 22.4 (6'-Me), 25.1 (2'-C), 27.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 27.7 (6-C), 30.7 (4'-C), 30.9 (5-C), 32.9 (1'-C), 34.7 (2-C), 37.0 (3'-C), 46.2 (5'-C), 51.1 (1-C), 65.9 (*C*H_2OTBDPS), 111.5 (7'-C), 124.5 (3-C), 127.7, 127.8, 129.7, 129.9, 133.9, 133.9, 135.7, 135.7 (Ph) 141.0 (4-C), 144.9 (6'-C), 205.1 (*C*HO) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{34}H_{48}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$: 539.3316; found: 539.3316.

IR(ATR): v = 3071 (w), 2926 (m), 2855 (w), 1815 (w), 1724 (w), 1705 (m), 1459 (w), 1428 (w), 1376 (w), 1260 (w), 1108 (m), 1046 (w), 1015 (w), 939 (w), 885 (w), 819 (w), 798 (m), 739 (m), 702 (s), 611 (m), 503 (s) cm^{-1}.

9.4.19. 1-(((1*R*,2*S*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-((*R*)-4,6-dimethylhept-6-en-1-yl)-5-methylcyclohex-3-en-1-yl)methylene)-2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazine (126)



124 125 126

Aldehyde **124** [M 516.84]	1.00 eq.	68 µmol	35 mg
2,4-Dinitrophenylhydrazine (**125**) [M 198.14]	2.00 eq.	135 µmol	27 mg

Aldehyde **124** (35 mg, 68 µmol, 1.00 eq.) was dissolved in methanol (0.35 mL) and 2,4-dinitrophenylhydrazine (**125**) (14 mg, 71 µmol, 1.04 eq) was added. After addition of one drop acetic acid the mixture was stirred 24 h. 2,4-Dinitrophenylhydrazine (**125**) (13 mg, 0.96 eq, 66 µmol) was added and stirred at r.t. for 3 d. CH_2Cl_2 (10 mL) and water (4 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) and dried with $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 50:1) to yield **126** (17 mg, 25 µmol, 37%) as yellow oil. Attempts to crystallize the product were not successful.

TLC: R_f = 0.63 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1)

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4'-Me), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 5-Me), 1.08 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.19-1.41 (m, 7H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 6-H_a), 1.51-1.61 (m, 1H, 4'-H), 1.64 (s, 3H, 6'-Me), 1.78 (dd, *J* = 7.6, 13.5 Hz, 1H, 5'-H_a), 1.96 (dd, *J* = 6.5, 13.5 Hz, 2H, 1-H, 5'-H_b), 2.00-2.05 (m, 1H, 6-H_b), 2.35-2.43 (m, 2H, 2-H, 5-H), 2.77-2.85 (m, 1H, 1-H), 4.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH_2OTBDPS), 4.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CH_2OTBDPS), 4.61 (br, s, 1H, 7'-H_a), 4.70 (br, s, 1H, 7'-H_b), 5.87 (d, *J* =3.7 Hz, 1H, 3-H), 7.37-7.46 (m, 6H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 7.53 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, C*H*=N), 7.66-7.72 (m, 4H, 2-H-Ph), 7.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 6''-H), 8.31 (dd, *J* = 2.6, 9.6 Hz, 1H, 5''-H), 9.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 3''-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.5 (4'-Me), 19.5 (5-Me), 19.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 22.4 (6'-Me), 25.1 (2'-C), 27.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 30.8 (5-Me), 30.9 (4'-C), 31.3 (6-C), 32.7 (1'-C), 34.7 (2-C), 37.1 (3'-C), 37.4 (2-C), 41.4 (1-C), 46.2 (5'-C), 65.9 (*C*H_2OTBDPS), 111.5 (7'-C), 116.8 (6''-C), 123.7 (3''-C), 124.8 (3-C), 127.7, 127.8 (3-C-Ph), 129.0 (2''-C), 129.8, 129.8 (4-C-Ph), 130.1 (5''-C), 133.9, 134.0 (1-C-Ph), 135.7, 135.7 (2-C-Ph), 138.0 (4''-C), 140.7 (4-C), 144.8 (6'-C), 145.3 (1''-C), 155.3 (*C*H=N) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{34}H_{48}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$: 539.3316; found: 539.3316.

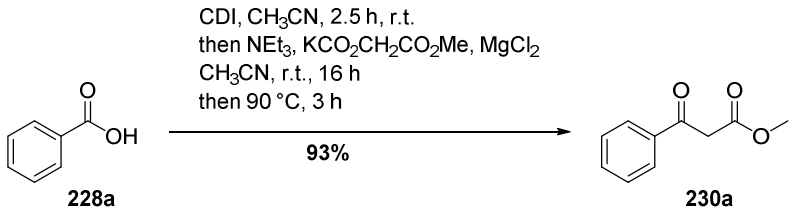
IR(ATR): v = 3300 (w), 3071 (w), 2958 (w), 2927 (m), 2856 (w), 1617 (s), 1590 (w), 1516 (m), 1458 (w), 1426 (m), 1375 (w), 1331 (s), 1309 (w), 1262 (m), 1221 (w), 1135 (w), 1108 (m), 1070 (w), 1044 (w), 921 (w), 886 (w), 801 (m), 741 (m), 703 (s), 610 (w), 504 (m) cm^{-1}.

9.5. Preparation of β-ketoesters

9.5.1. General procedure 1 (GP1)

Under argon atmosphere to a solution of potassium monomethyl malonate (1.50 eq.) in CH_3CN (8.5 mL/ mmol of $MgCl_2$) were added $MgCl_2$ (1.00 eq.) and NEt_3 (3.20 eq.). In a separate flask the respective acid (1.00 eq.) was dissolved in CH_3CN (3.3 mL/ mmol of acid) and CDI (1.10 eq.) was added. Both mixtures were stirred at r.t. for 2.5 h before the CDI-acid solution was added slowly to the malonate. The resulting reaction mixture was stirred at r.t. for 16 h before it was heated to 90 °C for 3 h. After cooling to r.t. it was filtered through a glass frit, rinsed with CH_3CN (3.5 mL/ mmol of acid) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up in CH_2Cl_2 (5 mL/ mmol of acid) and H_2O (2 mL/ mmol of acid) before citric acid was added (until two layers had been formed) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL/ mmol of acid), the combined organic layers were washed with H_2O (3 mL/ mmol of acid), dried with $MgSO_4$and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (mixture of solvents given below) the pure β-ketoester was obtained.

9.5.2. Methyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (230a)



228a **230a**

Benzoic acid (**228a**) [M 122.12]	1.00 eq.	40.9 mmol	5.00 g
CDI [M 162.15]	1.10 eq.	45.0 mmol	7.30 g
Potassium monomethyl malonate [M 156.18]	1.50 eq.	61.4 mmol	9.59 g
Magnesium chloride [M 95.21]	1.00 eq.	40.9 mmol	3.89 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	3.20 eq.	131 mmol	18.2 mL

The title compound was prepared from benzoic acid (**228a**) (5.00 g, 40.9 mmol, 1.00 eq.), CDI (7.30 g, 45.0 mmol, 1.10 eq.), potassium monomethyl malonate (9.59 g, 61.4 mmol, 1.50 eq.), magnesium chloride (3.89 g, 40.9 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (18.2 mL, 131 mmol, 3.20 eq.) according to **GP1** to afford **230a** (6.78 g, 38.0 mmol, 93%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

Keto-enol ratio amounts to 10:1.

Major keto-signals are reported only:

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 2H, 2-H), 7.45-7.51 (m, 2H, 2-H-Ph), 7.55-7.62 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.91-7.96 (m, 2H, 3-H-Ph) ppm.

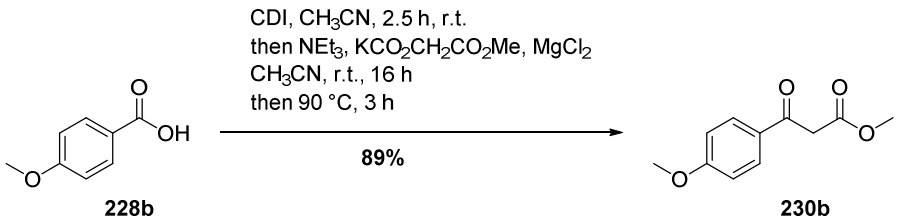
^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 45.8 (2-C), 52.6 (OCH_3), 128.6 (3-C-Ph), 128.9 (2-C-Ph), 139.9 (4-C-Ph), 136.0 (1-C-Ph), 168.1 (1-C), 192.5 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{10}H_{10}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 201.0522; found: 201.0520.

IR(ATR): v = 3397 (br, w), 2953 (w), 1741 (s), 1685 (m), 1649 (w), 1623 (w), 1599 (w), 1579 (w), 1495 (w), 1451 (w), 1438 (m), 1379 (w), 1326 (w), 1268 (m), 1205 (s), 1182 (w), 1149 (w), 1080 (m), 1046 (w), 988 (w), 951 (w), 927 (w), 839 (w), 808 (w), 777 (w), 755 (m), 728 (w), 690 (s), 652 (w), 626 (w), 591 (w), 573 (w), 493 (w) cm^{-1}.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[156]

9.5.3. Methyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate (230b)



4-Methoxybenzoic acid (**228b**) [M 152.15]	1.00 eq.	78.9 mmol	12.0 g
CDI [M 162.15]	1.10 eq.	86.8 mmol	14.1 g
Potassium monomethyl malonate [M 156.18]	1.50 eq.	118 mmol	18.5 g
Magnesium chloride [M 95.21]	1.00 eq.	78.9 mmol	12.3 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	3.20 eq.	252 mmol	35.0 mL

The title compound was prepared from 4-methoxybenzoic acid (**228b**) (12.0 g, 78.9 mmol, 1.00 eq.), CDI (14.1 g, 86.8 mmol, 1.10 eq.), potassium monomethyl malonate (18.5 g, 118 mmol, 1.50 eq.), magnesium chloride (12.3 g, 78.9 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (35.0 mL, 252 mmol, 3.20 eq.) according to **GP1** to afford **230b** (14.6 g, 70.2 mmol, 89%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

TLC: R_f = 0.24 (*n*-pentane/ EtOAc 5:1).

M.p.: 90.6 °C

Keto-enol-ratio amounts to 10:1.

Signals of the keto-form:

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 2H, CH_2), 6.94(d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2-H-Ph), 7.92 (d,*J* = 8.9 Hz, 2H, 3-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 45.6 (2-C), 52.5 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 114.1 (2-C-Ph), 127.9 (1-C-Ph), 129.3 (4-C-Ph), 131.0 (3-C-Ph), 168.3 (1-C), 190.9 (3-C) ppm.

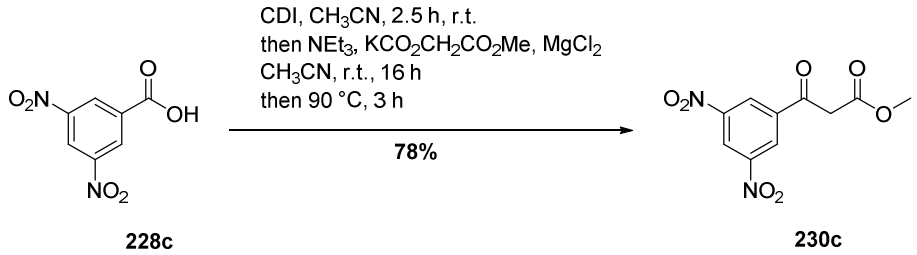
HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{11}H_{13}O_4$ $[M+H]^+$: 209.0808; found: 209.0808.

IR(ATR): ν = 2954 (w), 2842 (w), 1738 (m), 1674 (m), 1598 (s), 1574 (w), 1511 (m), 1438 (m), 1422 (w), 1323 (w), 1256 (m), 1214 (w), 1169 (s), 1146 (w), 1116 (w), 1079 (w), 1024 (m), 986 (w), 840 (s), 809 (w), 723 (w), 688 (w), 637 (w), 610 (w), 571 (m), 507 (w) cm^{-1}.

Signals of the enol-form:

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.78 (s, OCH_3), 3.84 (s, OCH_3), 5.38 (s, 2-H), 7.72-7.75 (m, Ph), 12.54 (s, OH) ppm.

9.5.4. Methyl 3-(3,5-dinitrophenyl)-3-oxopropanoate (230c)



228c **230c**

3,5-Dinitrobenzoic acid (**228c**) [M 212.12]	1.00 eq.	23.6 mmol	5.00 g
CDI [M 162.15]	1.10 eq.	26.0 mmol	4.21 g
Potassium monomethyl malonate [M 156.18]	1.50 eq.	35.4 mmol	5.53 g
Magnesium chloride [M 95.21]	1.00 eq.	23.6 mmol	2.25 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	3.20 eq.	75.5 mmol	10.5 mL

The title compound was prepared from 3,5-dinitrobenzoic acid (**228c**) (5.00 g, 23.6 mmol, 1.00 eq.), CDI (4.21 g, 26.0 mmol, 1.10 eq.), potassium monomethyl malonate (5.53 g, 35.4 mmol, 1.50 eq.), magnesium chloride (2.25 g, 23.6 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (10.5 mL, 75.5 mmol, 3.20 eq.) according to **GP1** to afford **230c** (4.97 g, 18.5 mmol, 78%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1 → 1:1).

TLC: R_f = 0.43 (*n*-pentane/ EtOAc 5:1).

Keto-enol-ratio amounts to 1:2.

Signals of the enol-form:

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.87 (s, 3H, OCH_3), 5.90 (s, 2H, 2-H), 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, 2-H-Ph), 9.10 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, 4-H-Ph) 12.61 (s, 1H, OH) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.3 (OCH_3), 90.8 (2-C), 120.5 (4-C-Ph), 126.0 (2-C-Ph), 137.3 (1-C-Ph), 149.0 (3-C-Ph), 165.7 (1-C), 172.8 (3-C) ppm.

Signals of the keto-form:

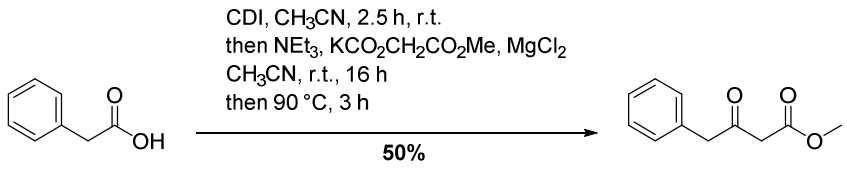
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (s, 2H, 2-H), 9.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, 2-H-Ph),9.24 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, 4-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 45.7 (2-C), 53.1 (OCH_3), 122.8 (4-C-Ph), 128.3 (2-C-Ph), 138.8 (1-C-Ph), 166.6 (1-C), 188.5 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$calcd. for $C_{10}H_8N_2O_7Na$ $[M+Na]^+$: 291.0224; found: 291.0225.

IR(ATR): v = 3140 (w), 3090 (w), 3019 (w), 2959 (w), 2876 (w), 1762 (w), 1710 (w), 1646 (w), 1622 (m), 1587 (w), 1541 (s), 1446 (m), 1388 (m), 1355 (w), 1339 (s), 1318 (w), 1255 (w), 1236 (w), 1211 (s), 1185 (w), 1162 (w), 1133 (w), 1086 (m), 1045 (w), 1011 (w), 947 (w), 921 (m), 870 (w), 811 (m), 754 (w), 731 (s), 697 (w), 670 (w), 647 (w), 604 (w), 523 (w), 488 (w), 421 (w) cm^{-1}.

9.5.5. Methyl 3-oxo-4-phenylbutanoate (230d)

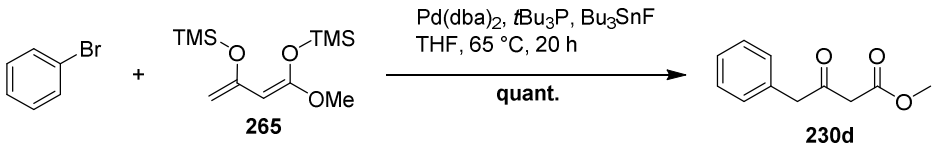


228d **230d**

2-Phenylacetic acid (**228d**) [M 136.15]	1.00 eq.	58.8 mmol	8.00 g
CDI [M 162.15]	1.10 eq.	64.7 mmol	10.5 g
Potassium monomethyl malonate [M 156.18]	1.50 eq.	88.2 mmol	13.8 g
Magnesium chloride [M 95.21]	1.00 eq.	58.8 mmol	5.60 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	3.20 eq.	188 mmol	26.1 mL

The title compound was prepared from 2-phenylacetic acid (**228d**) (8.00 g, 58.8 mmol, 1.00 eq.), CDI (10.5 g, 64.7 mmol, 1.10 eq.), potassium monomethyl malonate (13.8 g, 88.2 mmol, 1.50 eq.), magnesium chloride (5.60 g, 58.8 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (26.1 mL, 188 mmol, 3.20 eq.) according to **GP1** to afford **230d** (5.63 g, 29.3 mmol, 50%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 8:1).

Alternative procedure for the preparation of the title compound:



Brombenzene [M 157.01]	1.00 eq.	12.7 mmol	2.00 g
Bis-silylenolether **265**[1] [M 260.48]	1.40 eq.	17.8 mmol	4.65 g
$Pd(dba)_2$[M 575.00]	0.05 eq.	637 µmol	366mg
$P[C(CH_3)_3]_3$ [M 202.32, 1.0 M in toluene]	0.06 eq.	764 µmol	0.76 mL
Tributyl tin fluoride [M 309.05]	1.40 eq.	17.8 mmol	5.51 g

To a degased solution of bromobenzene (2.00 g, 12.7 mmol, 1.00 eq.) in THF (50 mL) were added $Pd(dba)_2$ (366 mg, 637 µmol, 0.05 eq.), *t*Bu_3P (1.0 M in toluene, 0.76 mL, 764 µmol, 0.06 eq.) and tributyl tin fluoride (5.51 g, 17.8 mmol, 1.40 eq.) and it was warmed to 65 °C. **265**(4.65 g, 17.8 mmol, 1.40 eq.) was added in one portion and it was stirred at 65 °C for 20 h. KF-solution (30 mL) was added and it was stirred for 1 h. It was filtered through celite® and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$and the solvent was removed. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1) **230d** (2.45 g, 12.8 mmol, quant.) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

The keto-enol ratio amounts to 15:1.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.54 (s, 2H, 4-H), 3.54* (s, 4-H), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.79* (OCH_3), 3.86 (s, 2H, 2-H), 4.97* (s, 2-H), 7.22-7.42 (m, 5H, Ph), 12.17* (s, OH) ppm. Enol-signals are indicated by *.

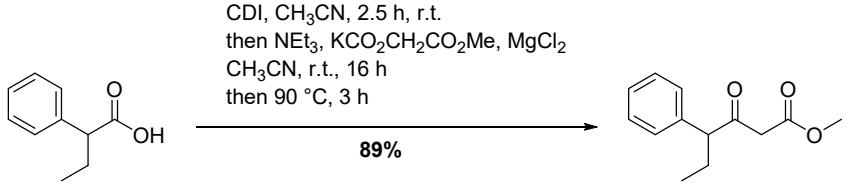
^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 41.5* (4-C), 48.1 (4-C), 50.2 (2-C), 51.3* (OCH_3), 52.5 (OCH_3), 90.1* (2-C), 127.2* (4-C-Ph), 127.5 (4-C-Ph), 128.8* (3-C-Ph), 129.0 (3-C-Ph), 129.4* (2-C-Ph), 129.7 (2-C-Ph), 133.3 (1-C-Ph), 135.7* (1-C-Ph), 167.6 (1-C), 173.1* (1-C), 177.3* (3-C), 200.4 (3-C) ppm. Enol-signals are indicated by *.

[1] Preparation of this compound by Frederic Wagner is greatfully acknowledged.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{11}H_{12}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 215.0679; found: 215.0679.

IR(ATR): v = 3063 (w), 3030 (w), 2954 (w), 1745 (w), 1715 (s), 1653 (w), 1628 (w), 1602 (w), 1496 (w), 1451 (w), 1437 (m), 1405 (w), 1316 (w), 1235 (s), 1202 (w), 1148 (w), 1093 (w), 1062 (w), 1013 (m), 859 (w), 801 (w), 768 (w), 731 (m), 698 (s), 664 (w), 632 (w), 605 (w), 552 (w), 533 (m), 476 (w), 417 (w) cm^{-1}.

9.5.6. Methyl 3-oxo-4-phenylhexanoate (230e)



228e **230e**

2-Phenylbutyric acid (**228e**) [M 164.20]	1.00 eq.	30.5 mmol	5.00 g
CDI [M 162.15]	1.10 eq.	33.6 mmol	5.44 g
Potassium monomethyl malonate [M 156.18]	1.50 eq.	45.8 mmol	7.15 g
Magnesium chloride [M 95.21]	1.00 eq.	30.5 mmol	2.90 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	3.20 eq.	97.6 mmol	13.5 mL

The title compound was prepared from 2-phenylbutyric acid (**228e**) (5.00 g, 30.5 mmol, 1.00 eq.), CDI (5.44 g, 33.6 mmol, 1.10 eq.), potassium monomethyl malonate (7.15 g, 45.8 mmol, 1.50 eq.), magnesium chloride (2.90 g, 30.5 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (13.5 mL, 97.6 mmol, 3.20 eq.) according to **GP1** to afford **230e** (5.99 g, 27.1 mmol, 89%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

TLC: R_f = 0.76 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

The keto-enol ratio amounts to 14:1.

Major keto-signals are reported only:

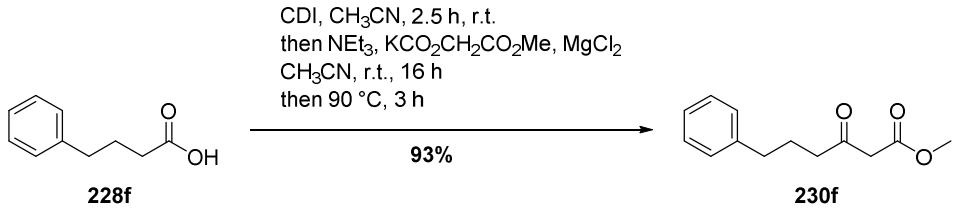
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.84 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, 6-H), 1.68-1.77 (m, 1H, 5-H_a), 2.05-2.15 (m, 1H, 5-H_b), 3.30 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, 2-H_a), 3.42 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, 2-H_b), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.64-3.74 (m, 1H, 4-H), 7.18-7.21 (m, 2H, Ph), 7.27-7.37 (m, 3H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.0 (6-C), 25.1 (5-C), 48.0 (2-C), 52.3 (OCH_3), 61.0 (4-C), 127.7 (Ph), 128.7 (Ph), 129.2 (Ph), 138.0 (Ph), 167.73 (1-C), 202.4 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{13}H_{16}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 243.0992; found: 243.0989.

IR(ATR): v = 3028 (w), 2964 (w), 2934 (w), 2876 (w), 1746 (w), 1712 (s), 1632 (w), 1600 (w), 1493 (w), 1452 (w), 1437 (m), 1404 (w), 1380 (w), 1315 (w), 1258 (m), 1150 (w), 1081 (w), 1053 (w), 1012 (m), 902 (w), 801 (w), 757 (m), 700 (s), 660 (w), 586 (w), 541 (w), 495 (w) cm^{-1}.

9.5.7. Methyl 3-oxo-6-phenylhexanoate (230f)



228f **230f**

4-Phenylbutyric acid (**228f**) [M 164.20]	1.00 eq.	42.6 mmol	7.00 g
CDI [M 162.15]	1.10 eq.	46.9 mmol	7.60 g
Potassium monomethyl malonate [M 156.18]	1.50 eq.	63.9 mmol	9.98 g
Magnesium chloride [M 95.21]	1.00 eq.	42.6 mmol	4.05 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	3.20 eq.	136 mmol	18.9 mL

The title compound was prepared from 4-phenylbutyric acid (7.00 g, 42.6 mmol, 1.00 eq.), CDI (7.60 g, 46.9 mmol, 1.10 eq.), potassium monomethyl malonate (9.98 g, 63.9 mmol, 1.50 eq.), magnesium chloride (4.05 g, 42.6 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (18.9 mL, 75.5 mmol, 3.20 eq.) according to **GP1** to afford **230f** (8.70 g, 39.2 mmol, 93%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

TLC: R_f = 0.46 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

The keto-enol ratio amounts to 18:1.

Major keto-signals are reported only:

^{1}H-NMR: (300 MHz, CDCl3): δ = 1.87-2.00 (m, 2H, 5-H), 2.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 4-H), 2.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 6-H), 3.42 (s, 2H, 2-H), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 7.14-7.32 (m, 5H, Ph) ppm.

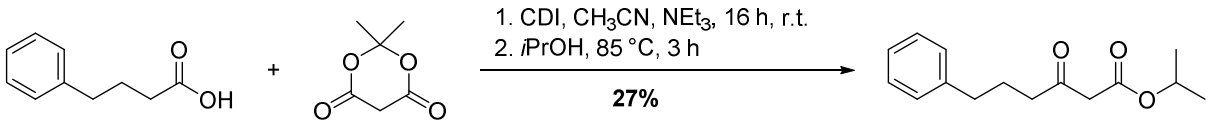
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$): δ = 24.9 (5-C), 34.9 (6-C), 42.2 (4-C), 49.1 (2-C), 52.3 (OCH_3), 126.1 (4-C-Ph), 128.5, 128.5 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.4 (1-C-Ph), 167.6 (1-C), 202.4 (3-C) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[111]

9.5.8. Methyl 4-methyl-3-oxopentanoate (230g)

230g was purchased from *Alfa Aesar*.

9.5.9. Isopropyl 3-oxo-6-phenylhexanoate (269)



228f **268** **269**

4-Phenylbutyric acid (**228f**) [M 164.20]	1.00 eq.	30.5 mmol	5.00 g
CDI [M 162.15]	1.20 eq.	36.5 mmol	5.92 g
Meldrum's acid (**268**) [M 144.13]	1.20 eq.	36.5 mmol	5.26 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	2.00 eq.	61.0 mmol	8.44 mL

Under argon atmosphere to a solution of 4-phenyl butyric acid (**228f**) (5.00 g, 30.5 mmol, 1.00 eq.) in CH_3CN (60 mL) was added CDI (5.92 g, 36.5 mmol, 1.20 eq.) and it was stirred at r.t. for 2.5 h. Meldrum's acid (**268**) (5.26 g, 36.5 mmol, 1.20 eq.) and NEt_3 (8.44 mL, 60.9 mmol, 2.00 eq.) were added and it was stirred at r.t. for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was taken up in CH_2Cl_2 (100 mL) and H_2O (50 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with HCl (w = 5%, 20 mL), then with H_2O (30 mL) and dried with $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure. The received crude product was dissolved in *i*PrOH (40 mL) heated to reflux and stirred for 3 h. It

was cooled to r.t. and the solvent was removed under reduced pressure. $NaHCO_3$ solution (30 mL) and Et_2O (50 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 30 mL), the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried with $MgSO_4$and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1 → 10:1) **269** (2.08 g, 8.36 mmol, 27%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.61 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

The keto-enol ratio amounts to 22:1.

Major keto-signals are reported only:

^{1}H-NMR: (300 MHz, CDCl3): δ = 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 8-H), 1.92-2.05 (m, 2H, 5-H), 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 4-H), 2.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 6-H), 3.42 (s, 2H, 2-H), 5.05-5.15 (m, 1H, 7-H), 7.19-7.27 (m, 3H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 7.30-7.37 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.8 (8-C), 25.0 (5-C), 35.0 (4-C), 42.2 (6-C), 49.8 (2-C), 69.1 (7-C), 126.1 (4-C-Ph), 128.5 (3-C-Ph), 128.6 (2-C-Ph), 141.5 (1-C-Ph), 166.8 (1-C), 202.7 (3-C) ppm.

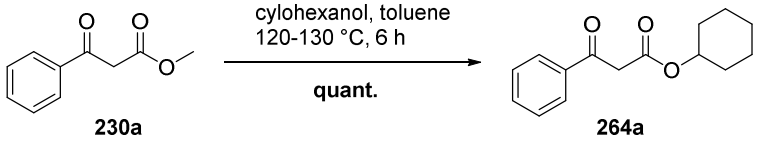
HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{15}H_{20}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 271.1305; found: 271.1306.

IR(ATR): v = 3062 (w), 3027 (w), 2981 (w), 2937 (w), 1736 (w), 1712 (s), 1642 (w), 1604 (w), 1496 (w), 1453 (w), 1409 (w), 1372 (w), 1355 (w), 1309 (w), 1244 (w), 1177 (w), 1146 (w), 1103 (m), 1029 (w), 963 (w), 905 (w), 819 (w), 745 (w), 699 (m), 646 (w), 590 (w), 564 (w), 491 (w), 424 (w) cm^{-1}.

9.5.10. General procedure 2 (GP2): Transesterification

Under argon atmosphere to a solution of the respective β–keto-methyl-ester (1.00 eq.) in dry toluene (1.6 mL/ mmol) was added cyclohexanol (1.20 eq.). It was stirred at 130 °C while the solvent was slowly distilled off. The remaining solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica (mixture of solvents given below) and the desired cyclohexyl-ester was obtained.

9.5.11. Cyclohexyl 3-oxo-3-phenylpropanoate(264a)



Methyl ester **230a** [M 178.19]	1.00 eq.	38.0 mmol	6.77 g
Cyclohexanol [M 100.16]	1.20 eq.	45.6 mmol	4.57 g

The title compound was prepared from methyl ester **230a** (6.77 g, 38.0 mmol, 1.00 eq.), and cyclohexanol (4.57 g, 45.6 mmol, 1.20 eq.) according to **GP2** to afford **264a** (9.35 g, 38.0 mmol, quant.) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1).

TLC: R_f = 0.70 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

The keto-enol ratio amounts to 10:1.

Major keto-signals are reported only:

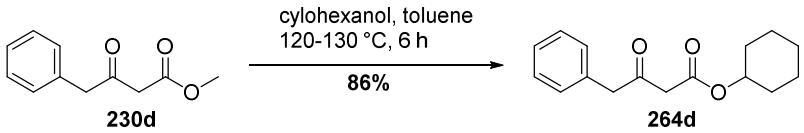
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15-1.87 (m, 10H, Cy), 3.97 (s, 2H, 2-H), 4.72-5.00 (m, 1H, 1-H-Cy), 7.41-7.50 (m, 2H, Ph), 7.55-7.62 (m, 1H, Ph), 7.91-7.97 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.6 (3'-C), 25.4 (4'-C), 31.5 (2'-C), 46.6 (2-C), 74.0 (1'-C), 128.6, 128.9 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 133.7 (4-C-Ph), 136.3 (1-C-Ph), 167.1 (1-C), 192.8 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{15}H_{18}O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 269.1148; found 269.1149.

IR(ATR): v = 2935 (m), 2858 (w), 1732 (m), 1686 (s), 1634 (m), 1599 (w), 1577 (w), 1494 (w), 1450 (m), 1411 (m), 1366 (w), 1324 (w), 1306 (w), 1262 (m), 1194 (s), 1146 (w), 1122 (w), 1098 (w), 1078 (w), 1037 (w), 1012 (m), 967 (w), 926 (w), 895 (w), 840 (w), 809 (w), 775 (w), 755 (m), 727 (w), 688 (s), 655 (w), 615 (w), 588 (w), 543 (w), 480 (w), 452 (w) cm^{-1}.

9.5.12. Cyclohexyl 3-oxo-4-phenylbutanoate (264d)



Methyl ester **230d** [M 192.21]	1.00 eq.	7.77 mmol	1.49 g
Cyclohexanol [M 100.16]	1.20 eq.	15.5 mmol	1.56 g

The title compound was prepared from methyl ester **230d** (1.49 g, 7.77 mmol, 1.00 eq.), and cyclohexanol (1.56 g, 15.5 mmol, 1.20 eq.) according to **GP2** to afford **264d** (1.74 g, 6.68 mmol, 86%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1 → 10:1).

TLC: R_f = 0.32 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

The keto-enol ratio amounts to 14:1.

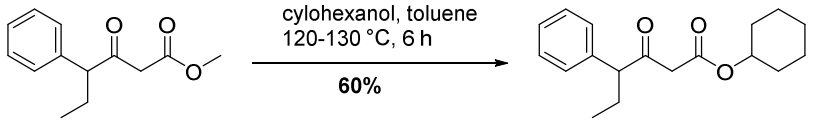
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.16-1.60 (m, 6H, 4'-H, 3'-H), 1.63-1.77 (m, 2H, 2'-H_a), 1.78-1.92 (m, 2H, 2'-H_b), 3.43 (s, 2H, 4-H), 3.83 (s, 2H, 2-H), 4.75-4.86 (m, 1H, 1'-H), 4.90* (s, 2-H), 7.19-7.38 (m, 5H, Ph), 12.22* (s, OH) ppm. Minor enol-signals are indicated by *.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.8 (3'-C), 23.9* (3'-C), 25.4 (4'-C), 25.5* (4'-C), 31.6 (2'-C), 31.8* (2'-C), 41.6* (4-C), 48.8 (4-C), 50.1 (2-C), 74.1 (1'-C), 90.8* (2-C), 127.2* (4''-C), 127.5 (4''-C), 128.7* (3''-C), 129.0 (3''-C), 129.5* (2''-C), 129.7 (2''-C), 133.5 (1''-C), 166.7 (1-C), 200.7 (3-C) ppm. Minor enol-signals are indicated by *.

HRMS: ESI^+ calcd for $C_{16}H_{20}O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 283.1305; found 283.1307.

IR(ATR): ν = 3063 (w), 3030 (w), 2935 (m), 2859 (w), 1737 (w), 1714 (s), 1642 (w), 1603 (w), 1496 (w), 1451 (m), 1411 (w), 1308 (w), 1229 (s), 1197 (w), 1148 (w), 1122 (w), 1094 (w), 1061 (w), 1036 (w), 1014 (m), 975 (w), 927 (w), 900 (w), 841 (w), 801 (w), 731 (m), 698 (s), 669 (w), 614 (w), 532 (w), 479 (w) cm^{-1}.

9.5.13. Cyclohexyl 3-oxo-4-phenylhexanoate (264e)



Methyl ester **230e** [M 220.27]	1.00 eq.	29.1 mmol	6.41 g
Cyclohexanol [M 100.16]	1.20 eq.	34.9 mmol	3.50 g

The title compound was prepared from methyl ester **230e** (6.41 g, 29.1 mmol, 1.00 eq.), and cyclohexanol (3.50 g, 34.9 mmol, 1.20 eq.) according to **GP2** to afford **264e** (5.02 g, 17.4 mmol, 60%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1 → 10:1).

TLC: R_f = 0.58 (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

Keto-Enol ratio amounts to 10:1.

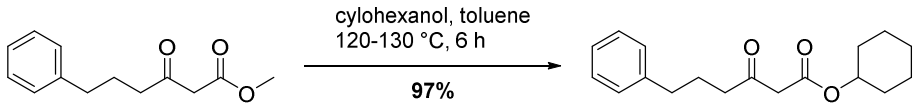
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 6-H), 1.28-1.81 (m, 11H, Cy, 5-H_a), 2.03-2.17 (m, 1H, 5-H_b), 3.25 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, 2-H_a), 3.39 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, 2-H_b), 3.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4-H), 4.69-4.80 (m, 1H, 1-H-Cy), 7.17-7.39 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.1 (6-C), 23.8 (3‘-C), 25.2 (5-C), 25.5 (4‘-C), 31.6 (2‘-C), 48.6 (2-C), 61.0 (4-C), 73.9 (1‘-C), 127.6 (4‘‘-C), 128.7 (3‘‘-C), 129.1 (2‘‘-C), 138.1 (1‘‘-C), 166.8 (1-C), 202.7 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd for $C_{18}H_{24}O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 311.1618; found 311.1619.

IR(ATR): v = 3029 (w), 2936 (m), 2860 (w), 1738 (w), 1712 (s), 1640 (w), 1601 (w), 1493 (w), 1452 (m), 1409 (w), 1306 (w), 1253 (w), 1232 (m), 1154 (w), 1123 (w), 1080 (w), 1037 (w), 1015 (m), 974 (w), 896 (w), 841 (w), 804 (w), 756 (w), 701 (s), 666 (w), 539 (w) cm^{-1}.

9.5.14. Cyclohexyl 3-oxo-6-phenylhexanoate (264f)



230f **264f**

Methyl ester **230f** [M 220.27]	1.00 eq.	39.5 mmol	8.70 g
Cyclohexanol [M 100.16]	1.20 eq.	47.4 mmol	4.75 g

The title compound was prepared from methyl ester **230f** (8.70 g, 39.5 mmol, 1.00 eq.), and cyclohexanol (4.75 g, 47.4 mmol, 1.20 eq.) according to **GP2** to afford **264f** (10.6 g, 38.5 mmol, 97%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1).

TLC: R_f = 0.27 (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

The keto-enol ratio amounts to 15:1.

Major keto-signals are reported only:

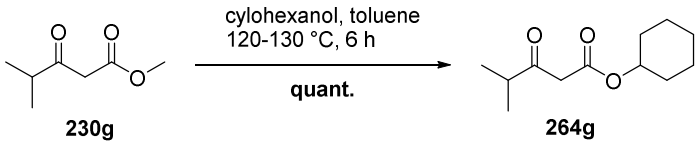
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19-1.60 (m, 6H, 2'-H_a, 3'-H_a, 4'-H), 1.65-1.79 (m, 2H, 3'-H_b), 1.79-1.87 (m, 2H, 2'-H_b), 1.87-2.02 (m, 2H, 5-H), 2.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 4-H), 2.59-2.70 (m, 2H, 6-H), 3.38 (s, 2H, 2-H), 4.73-4.85 (m, 1H, 1'-H), 7.15-7.24 (m, 3H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 7.25-7.32 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.8 (3'-C), 25.0 (5-C), 25.4 (4'-C), 31.6 (2'-C), 35-0 (4-C), 42.2 (6-C), 49.9 (2-C), 74.0 (1'-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.6, 128.6 (3-C-Ph, 2-C-Ph), 141.5 (1-C-Ph), 166.8 (1-C), 202.7 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd for $C_{18}H_{24}O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 311.1618; found 311.1619.

IR(ATR): v = 3026 (w), 2935 (m), 2859 (w), 1736 (w), 1711 (s), 1641 (w), 1604 (w), 1496 (w), 1451 (m), 1409 (w), 1368 (w), 1304 (w), 1256 (w), 1233 (m), 1175 (w), 1121 (w), 1093 (w), 1036 (w), 1014 (m), 968 (w), 931 (w), 894 (w), 865 (w), 842 (w), 802 (w), 745 (m), 699 (s), 661 (w), 587 (w), 564 (w), 491 (w) cm^{-1}.

9.5.15. Cyclohexyl 4-methyl-3-oxopentanoate (264g)



Methyl ester **230g** [M 144.17]	1.00 eq.	6.94 mmol	1.00 g
Cyclohexanol [M 100.16]	1.20 eq.	8.33 mmol	0.83 g

The title compound was prepared from methyl ester **230g** (1.00 g, 6.94 mmol, 1.00 eq.) and cyclohexanol (0.83 g, 8.33 mmol, 1.20 eq.) according to **GP2** to afford **264g** (1.47 g, 6.93 mmol, quant.) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1).

TLC: R_f = 0.74 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

The keto-enol ratio amounts to 9:1.

Major keto-signals are reported only:

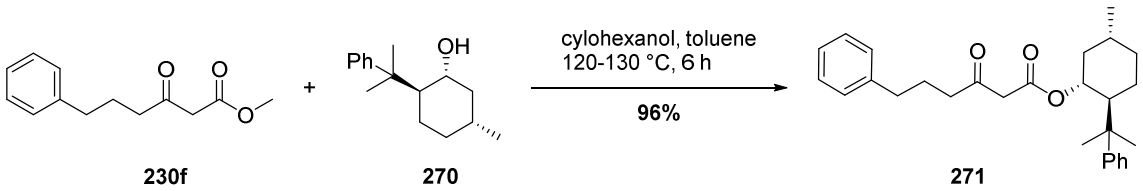
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, 5-H), 1.20-1.61 (m, 6H, 2'-H_a, 3'-H_a, 4'-H), 1.65-1.77 (m, 2H, 3'-H_b), 1.82-1.92 (m, 2H, 2'-H_b), 2.65-2.80 (m, 1H, 4-H), 3.46 (s, 2H, 2-H), 4.74-4.87 (m, 1H, 1'-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (5-C), 23.8 (3'-C), 25.5 (4'-C), 31.6 (2'-C), 41.3 (4-C), 47.7 (2-C), 73.9 (1'-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{24}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 311.1618; found: 311.1619.

IR(ATR): v = 2936 (m), 2860 (w), 1738 (w), 1711 (s), 1641 (w), 1624 (w), 1451 (w), 1415 (w), 1384 (w), 1305 (w), 1228 (s), 1182 (w), 1156 (w), 1122 (w), 1073 (w), 1037 (w), 1014 (m), 971 (w), 942 (w), 894 (w), 840 (w), 805 (w) cm^{-1}.

9.5.16. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl) cyclohexyl 3-oxo-6-phenylhexanoate (271)



230f 270 271

Methyl ester **230f** [M 220.27]	1.00 eq.	2.63 mmol	0.58 g
(-)-8-Phenyl menthol **270** [M 232.36]	1.00 eq.	2.63 mmol	0.61 g

Under argon atmosphere, a solution of methyl ester**230f** (0.58 g, 2.63 mmol, 1.00 eq) and (-)-8-phenylmenthol **270** (0.61 g, 2.63 mmol, 1.00 eq) in toluene (10 mL) was heated to 150 °C for 5 h whereby the solvent and the resulting methanol were distilled off. Afterwards the remaining solvent was evaporated *in vacuo* the residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1), yielding β-ketoester **271** (1.06 g, 2.52 mmol, 96%) as colourless oil.

TLC: R_f = 0.48 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

The keto-enol ratio amounts to 10:1.

Major keto-signals are reported only:

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, Me), 0.86-0.97 (m, 2H, 6'-H_a, 4'-H_a), 1.13 (m, 1H, 3'-H_a), 1.19 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.29 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.42-1.50 (m, 1H, 5'-H), 1.68 (td, *J* = 5.7 Hz, 13.1 Hz, 1H, 4'-H_b), 1.78-1.82 (m, 1H, 3'-H_b), 1.85 (t,*J* = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 1.87-1.91 (m, 1H, 6'-H_b), 2.01-2.06 (m, 1H, 2'-H), 2.34 (dt,*J* = 3.0 Hz, 7.3 Hz, 2H, 5-H), 2.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 6-H), 2.68 (dd, *J* = 15.7 Hz, 63.0 Hz, 2H, 2-H), 4.81 (dt, 1H, *J* = 4.5 Hz, 10.7 Hz, 1'-H), 7.09-7.31 (m, 10H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.9 (Me), 23.6 (C(*C*H_3)$_2$), 24.8 (4-C), 26.4 (3'-C), 29.3 (C(*C*H_3)$_2$), 31.4 (5'-C), 34.6 (4'-C), 34.9 (6-C), 39.6 (*C*(CH$_3$)$_2$), 41.5 (6'-C), 42.1 (5-C), 49.1 (2-C), 50.3 (2'-C), 75.2 (1'-C), 125.1 (Ph), 125.5 (Ph), 126.1 (Ph), 128.0 (Ph), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 141.6 (Ph), 152.0 (Ph), 166.6 (1-C), 202.9 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd.for $C_{28}H_{36}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 443.2561; found: 443.2557.

IR(ATR): v = 3059 (w), 3026 (w), 2952 (m), 2923 (w), 2868 (w), 1733 (w), 1712 (s), 1641 (w), 1601 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1408 (w), 1389 (w), 1368 (w), 1312 (w), 1243 (m), 1176 (w), 1130 (w), 1091 (w), 1049 (w), 1029 (w), 985 (w), 931 (w), 908 (w), 845 (w), 766 (m), 746 (w), 699 (s), 589 (w), 563 (w), 488 (w) cm^{-1}.

9.6. Preparation of α-diazo-β-ketoesters

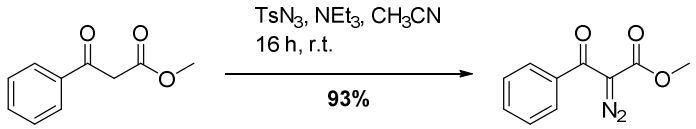
9.6.1. General procedure 3 (GP3): Diazotransfer with tosylazide

To a solution of the respective β-ketoester (1.00 eq.) in CH_3CN (2 mL/ mmol), were added NEt_3 (1.00 eq.) as well as tosylazide (1.00 eq.) and it was stirred at r.t. for 16 h. The reaction mixture was concentrated and after column chromatography on silica (mixture of solvents given below) the pure α-diazo-β-ketoester was obtained.

9.6.2. General procedure 4 (GP4): Diazotransfer with *p*-ABSA

To a solution of the respective β-ketoester (1.00 eq.) in CH_3CN (4.8 mL/ mmol), were added NEt_3 (1.50 eq.) as well as *p*-ABSA (1.50 eq.) and it was stirred at r.t. for 16 h. It was filtered through sea sand and rinsed with CH_3CN (2 mL/ mmol of β-ketoester). The solvent was removed under reduced pressure and after column chromatography on silica (mixture of solvents given below) the pure α-diazo-β-ketoester was obtained.

9.6.3. Methyl 2-diazo-3-oxo-3-phenylpropanoate (272a)



230a **272a**

β-Ketoester **230a** [M 178.19]	1.00 eq.	20.5 mmol	3.65 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	20.5 mmol	4.04 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	20.5 mmol	2.84 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **230a** (3.65 g, 20.5 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (4.04 g, 20.5 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (2.84 mL, 20.5 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **272a** (3.90 g, 19.1 mmol, 93%) as yellow solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1 → 3:1).

TLC: R_f = 0.20 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

M.p.: 82.7 °C

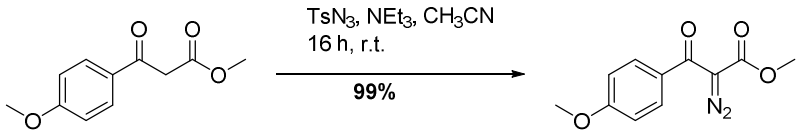
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.79 (s, 3H, OCH_3), 7.38-7.46 (m, 2H, Ph), 7.49-7.57 (m, 1H, Ph), 7.60-7.66 (m, 1H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.4 (OCH_3), 76.0 (2-C), 128.0 (3-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph), 132.4 (4-C-Ph), 137.1 (1-C-Ph), 161.5 (1-C), 186.7 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{10}H_8N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 227.0438; found 227.0427.

IR(ATR): v = 3013 (w), 2957 (w), 2843 (w), 2323 (w), 2156 (s), 1716 (s), 1613 (s), 1575 (w), 1492 (w), 1433 (m), 1340 (m), 1320 (w), 1262 (s), 1192 (w), 1161 (m), 1125 (m), 1081 (w), 1027 (w), 1000 (w), 968 (m), 929 (w), 898 (m), 840 (w), 800 (w), 782 (m), 744 (s), 714 (m), 693 (s), 665 (m), 556 (w), 542 (w), 523 (w), 441 (w), 417 (w) cm^{-1}.

9.6.4. Methyl 2-diazo-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate (272b)



230b **272b**

β-Ketoester **230b** [M 208.07]	1.00 eq.	14.4mmol	3.00 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	14.4 mmol	2.77 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	14.4 mmol	2.59 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **230b** (3.00 g, 14.4 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (2.77 g, 14.4 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (2.59 mL, 14.4 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **272b** (3.33 g, 14.2 mmol, 99%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1 → 3:1).

TLC: R_f = 0.32 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

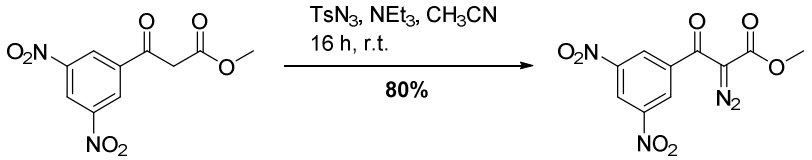
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.90-6.92 (m, 2H, 2-H-Ph), 7.65-7.68 (m, 2H, 3-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.4 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 75.5(2-C), 113.3 (2-C-Ph), 129.5 (1-C-Ph), 131.1 (3-C-Ph), 161.9 (4-C-Ph), 163.3 (1-C), 185.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{11}H_{11}N_2O_4$ $[M+H]^+$ = 235.0713; found 235.0714.

IR(ATR): v = 3006 (w), 2955 (w), 2841 (w), 2128 (m), 1721 (m), 1622 (w), 1598 (s), 1573 (w), 1510 (m), 1459 (w), 1435 (m), 1300 (w), 1250 (s), 1174 (m), 1117 (m), 1027 (m), 970 (m), 928 (w), 900 (m), 841 (m), 806 (w), 785 (w), 759 (m), 740 (w), 694 (w), 637 (w), 616 (m), 563 (w), 526 (w), 495 (w) cm^{-1}.

9.6.5. Methyl 2-diazo-3-(3,5-dinitrophenyl)-3-oxopropanoate (272c)



230c **272c**

β-Ketoester **230c** [M 268.18]	1.00 eq.	7.79 mmol	2.09 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	7.79 mmol	0.76 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	7.79 mmol	1.08 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **230c** (2.09 g, 7.79 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (0.76 g, 7.79 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (1.08 mL, 7.79 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **272c** (1.85 g, 6.29 mmol, 80%) as yellow solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

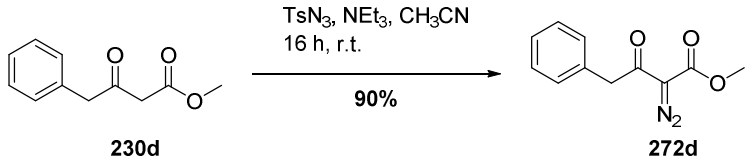
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.83 (s, 3H, OCH_3), 8.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, 4-H-Ph), 9.15 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 53.0 (OCH_3), 121.4 (4-C-Ph), 128.7 (2-C-Ph), 139.8 (1-C-Ph), 148.1 (3-C-Ph), 160.6 (1-C), 182.6 (3-C) ppm. The signal of 2-C could not be detected.

HRMS: EI^+ calcd.for $C_{10}H_6N_4O_7$ $[M]^+$ = 294.02365; found: 294.02274.

IR(ATR): v = 3098 (w), 2958 (w), 2142 (m), 1715 (s), 1626 (m), 1593 (w), 1539 (s), 1456 (w), 1437 (m), 1338 (s), 1313 (w), 1271 (m), 1194 (m), 1135 (m), 1113 (w), 1081 (w), 1012 (m), 917 (m), 845 (w), 802 (w), 761 (w), 715 (s), 655 (w), 531 (w), 445 (w) cm^{-1}.

9.6.6. Methyl 2-diazo-3-oxo-4-phenylbutanoate (272d)



230d **272d**

β-Ketoester **230d** [M 192.21]	1.00 eq.	15.8 mmol	3.04 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	15.8 mmol	3.12 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	15.8 mmol	2.19 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **230d** (3.04 g, 15.8 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (3.12 g, 15.8 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (2.19 mL, 15.8 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **272d** (3.11 g, 14.3 mmol, 90%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1 → 6:1).

TLC: R_f = 0.42 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

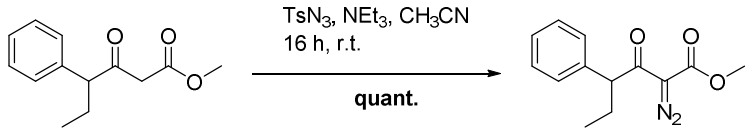
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (s, 2H, 4-H), 7.21-7.37 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 45.9 (4-C), 52.4 (OCH_3), 127.2 (4-C-Ph), 128.7 (3-C-Ph), 129.8 (2-C-Ph), 134.1 (1-C-Ph), 161.8 (1-C), 190.2 (3-C) ppm.The signal of 2-C could not be detected.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{11}H_{10}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 241.0584; found 241.0585.

IR(ATR): v = 3062 (w), 3031 (w), 2955 (w), 2134 (s), 1714 (s), 1650 (m), 1601 (w), 1495 (w), 1435 (m), 1397 (w), 1345 (w), 1300 (s), 1253 (w), 1226 (w), 1194 (m), 1126 (m), 1076 (w), 1024 (m), 1002 (w), 923 (w), 837 (w), 802 (w), 770 (w), 744 (w), 716 (s), 696 (w), 634 (w), 579 (w), 558 (w), 527 (w), 506 (w), 463 (w) cm^{-1}.

9.6.7. Methyl 2-diazo-3-oxo-4-phenylhexanoate (272e)



230e **272e**

β-Ketoester **230e** [M 220.27]	1.00 eq.	3.81 mmol	0.84 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	3.81 mmol	0.75 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	3.81 mmol	0.53 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **230e** (0.84 g, 3.81 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (0.75 g, 3.81 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (0.53 mL, 3.81 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **272e** (0.97 g, 3.81 mmol, quant.) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

TLC: R_f = 0.46 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

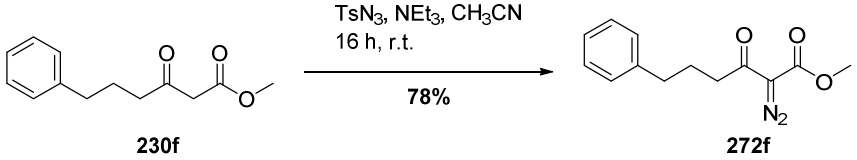
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$)δ = 0.85 (t,*J* = 7.4 Hz, 3H, 6-H), 1.75-1.84 (m, 1H, 5-H_a), 2.06-2.15 (m, 1H, 5-H_b), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H 4-H), 7.21-7.25 (m, 1H, Ph), 7.28-7.35 (m, 4H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.3 (6-C), 26.79 (5-C), 52.24 (OCH_3), 54.9 (4-C), 127.3 (4-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 128.9 (2-C-Ph), 138.8 (1-C-Ph), 161.5 (3-C), 193.1 (1-C) ppm. The signal of 2-C could not be detected.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{13}H_{14}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$: 269.0897; found: 269.0899.

IR (ATR): v = 3062 (w), 3030 (w), 2965 (w), 2933 (w), 2875 (w), 2136 (s), 1721 (s), 1652 (m), 1599 (w), 1493 (w), 1454 (w), 1437 (m), 1359 (w), 1322 (w), 1305 (s), 1207 (m), 1137 (w), 1110 (w), 1014 (w), 940 (w), 905 (w), 826 (w), 790 (w), 745 (m), 700 (w), 663 (w), 595 (w), 542 (w), 502 (w), 470 (w) cm^{-1}.

9.6.8. Methyl 2-diazo-3-oxo-6-phenylhexanoate (272f)



230f **272f**

β-Ketoester **230f** [M 220.27]	1.00 eq.	45.7 mmol	10.1 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	45.7 mmol	9.01 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	45.7 mmol	6.33 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **230f** (10.1 g, 45.7 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (9.01 g, 45.7 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (6.33 mL, 45.7 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **272f** (8.82 g, 32.1 mmol, 78%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 30:1 → 15:1).

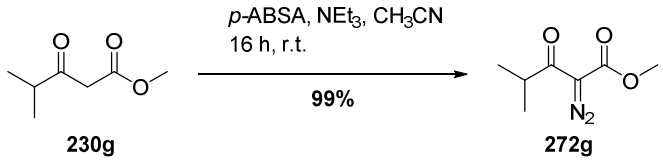
TLC: R_f = 0.68 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.90-2.05 (m, 2H, 5-H), 2.63-2.72 (m, 2H, 4-H), 2.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 6-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 7.13-7.22 (m, 3H, Ph), 7.23-7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 26.1 (5-C), 35.4 (6-C), 39.8 (4-C), 52.3 (OCH_3), 126.1 (4-C-Ph), 128.5, 128.6 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.8 (1-C-Ph), 161.9 (1-C), 192.6 (3-C) ppm. The signal of 2-C could not be detected.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[111]

9.6.9. Methyl 2-diazo-4-methyl-3-oxopentanoate (272g)



230g 272g

β-Ketoester **230g** [M 144.17]	1.00 eq.	21.0 mmol	3.03 g
p-ABSA [M 240.24]	1.50 eq.	31.5 mmol	7.57 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.50 eq.	31.5 mmol	4.37 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **230g** (3.03 g, 21.0 mmol, 1.00 eq.), *p*-ABSA (7.57 g, 31.5 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (4.37 mL, 31.5 mmol, 1.00 eq.) according to **GP4** to afford **272g** (3.54 g, 20.8 mmol, 99%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

TLC: R_f = 0.61 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

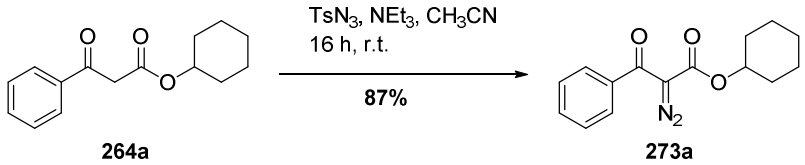
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 5-H), 3.49 (dt, *J* = 6.8, 13.6Hz, 1H, 4-H), 3.75 (s, 3H, OCH_3) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.6 (5-C), 36.9 (4-C), 52.2 (OCH_3), 75.2 (2-C), 161.7 (1-C), 197.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_7H_{10}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 193.0584; found 193.0585.

IR(ATR): v = 2976 (w), 2875 (w), 2129 (s), 1721 (s), 1657 (m), 1437 (m), 1382 (w), 1356 (w), 1304 (s), 1211 (s), 1173 (w), 1132 (m), 1093 (w), 1007 (s), 929 (w), 866 (w), 754 (m), 484 (w) cm^{-1}.

9.6.10. Cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-3-phenylpropanoate (273a)



β-Ketoester **264a** [M 246.31]	1.00 eq.	36.8 mmol	9.06 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	36.8 mmol	7.26 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	36.8 mmol	5.10 mL

The title compound was prepared from β-Ketoester **264a** (9.06 g, 36.8 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (7.26 g, 36.8 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (5.10 mL, 36.8 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **273a** (8.82 g, 32.1 mmol, 87%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 30:1 → 15:1).

TLC: R_f = 0.41 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

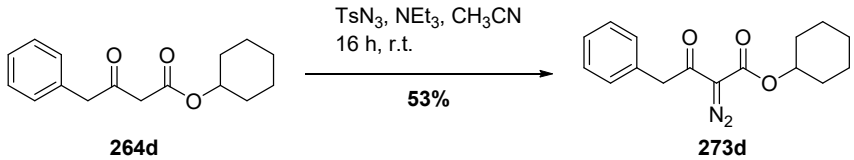
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19-1.54 (m, 6H, 2'-H_a, 3'-H_a, 4'-H), 1.55-1.68 (m, 2H, 3'-H_b), 1.75-1.88 (m, 2H, 2'-H_b), 4.80-4.92 (m, 1H, 1'-H), 7.37-7.46 (m, 2H, Ph), 7.48-7.56 (m, 1H, Ph), 7.59-7.65 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.5 (3'-C), 25.3 (4'-C), 31.6 (2'-C), 74.5 (1'C), 128.0 (3-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph), 132.3 (4-C-Ph), 137.5 (1-C-Ph), 160.7 (1-C), 187.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{15}H_{16}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 295.1053; found 295.1055.

IR(ATR): v = 3060 (w), 2935 (m), 2859 (w), 2140 (s), 1715 (s), 1685 (w), 1628 (m), 1599 (w), 1580 (w), 1491 (w), 1448 (m), 1374 (w), 1320 (w), 1289 (s), 1258 (w), 1164 (w), 1112 (s), 1032 (w), 1010 (m), 945 (m), 925 (w), 844 (w), 823 (w), 789 (w), 744 (m), 693 (s), 667 (m), 593 (m), 538 (w), 479 (w), 450 (w) cm^{-1}.

9.6.11. Cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-4-phenylbutanoate (273d)



β-Ketoester **264d** [M 260.33]	1.00 eq.	2.79 mmol	0.73 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	2.79 mmol	0.55 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	2.79 mmol	0.39 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **264d** (0.73 g, 2.79 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (0.55 g, 2.79 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (0.39 mL, 2.79 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **272d** (0.42 g, 1.48 mmol, 53%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

TLC: R_f = 0.61 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

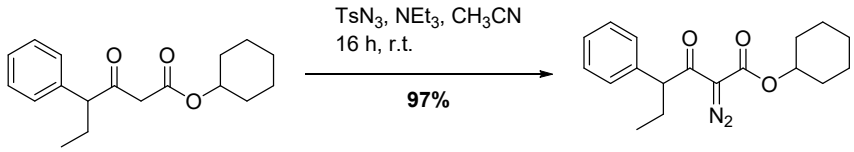
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19-1.85 (m, 6H, 4'-H, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.63-1.75 (m, 2H, 3'-H_b), 1.81-1.92 (m, 2H, 2'-H_b), 4.15 (s, 2H, 4-H), 4.84-4.97 (m, 1H, 1'-H), 7.18-7.32 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.8 (3'-C), 25.4 (4'-C), 31.8 (2'-C), 45.9 (4-C), 74.4 (1'-C), 127.2 (4''-C), 128.6 (3''-C), 129.9 (2''-C), 134.3 (1''-C), 160.9 (1-C), 190.5 (3-C) ppm. The signal of 2-C could not be detected.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{16}H_{18}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 309.1210; found 309.1212.

IR(ATR): ν = 3063 (w), 3031 (w), 2936 (m), 2860 (w), 2133 (m), 1708 (s), 1653 (m), 1602 (w), 1495 (w), 1452 (w), 1428 (w), 1375 (w), 1293 (m), 1264 (w), 1226 (w), 1175 (w), 1120 (w), 1075 (w), 1034 (w), 1014 (m), 926 (w), 908 (w), 840 (w), 767 (w), 745 (w), 716 (m), 695 (w), 634 (w), 579 (w), 532 (w), 476 (w) cm^{-1}.

9.6.12. Cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-4-phenylhexanoate (273e)



264e **273e**

β-Ketoester **264e** [M 288.39]	1.00 eq.	10.4 mmol	3.00 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	10.4 mmol	2.05 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	10.4 mmol	1.44 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **264e** (3.00 g, 10.4 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (2.05 g, 10.4 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (1.44 mL, 10.4 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **273e** (3.17 g, 10.1 mmol, 97%) as yellow wax after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

TLC: R_f = 0.60 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

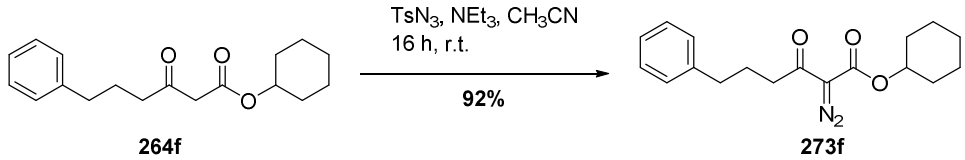
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$)δ = 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz,3H,6-H), 1.25-1.59 (m, 6H, 2'H_a,3'-H_a, 4'-H), 1.62-1.93 (m, 5H, 2'-H_b,3'-H_b, 5-H_a), 2.03-2.18 (m, 1H, 5-H_b), 4.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 4.85-4.92 (m, 1H, 2'-H), 7.20-7.28 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.3 (6-C), 23.8 (3'-C), 25.4 (4'-C), 26.8 (5-C), 31.8 (3'-C), 54.8 (4-C), 74.2 (1'-C), 127.2 (4-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 129.0 (2-C-Ph), 139.0 (1-C-Ph), 160.6 (1-C), 193.4 (3-C) ppm. The signal of 2-C could not be detected.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{22}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$: 337.1523; found: 337.1524.

IR(ATR): v = 2935 (m), 2860 (w), 2133 (m), 1709 (s), 1652 (m), 1600 (w), 1493 (w), 1452 (w), 1376 (w), 1354 (w), 1320 (w), 1293 (s), 1264 (w), 1205 (m), 1185 (w), 1158 (w), 1139 (w), 1107 (m), 1033 (w), 1013 (m), 930 (w), 906 (w), 850 (w), 812 (w), 743 (w), 699 (m), 546 (w), 503 (w) cm^{-1}.

9.6.13. Cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-6-phenylhexanoate (273f)



β-Ketoester **264f** [M 288.39]	1.00 eq.	13.0 mmol	3.75 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	13.0 mmol	2.56 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	13.0 mmol	1.80 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **264f** (3.75 g, 13.0 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (2.56 g, 13.0 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (1.80 mL, 13.0 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **273f** (3.77 g, 12.0 mmol, 92%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

TLC: R_f = 0.50 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

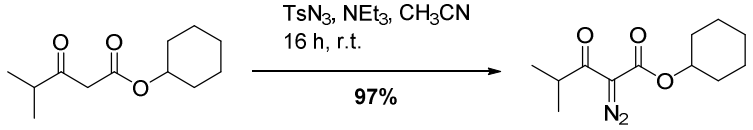
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.25-1.59 (m, 6H, 3'-H, 4'-H), 1.68-1.76 (m, 2H, 2'-H_a), 1.84-1.92 (m, 2H, 2'-H_b), 1.91-2.03 (m, 2H, 5-H), 2.65-2.70 (m, 2H, 4-H), 2.85-2.91 (m, 2H, 6-H), 4.88-4.94 (m, 1H, 1'-H), 7.16-7.21 (m, 3H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.7 (3'-C), 25.4 (5-C), 26.1 (4'-C), 31.8 (2'-C), 35.4 (4-C), 39.9 (6-C), 74.2 (1'-C), 126.0 (4-C-Ph), 128.5 (3-C-Ph), 128.6 (2-C-Ph), 141.8 (1-C-Ph), 161.1 (1-C), 192.9 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{22}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$: 337.1523; found: 337.1524.

IR(ATR): v = 3026 (w), 2935 (m), 2859 (w), 2129 (s), 1708 (s), 1652 (m), 1451 (w), 1376 (w), 1322 (w), 1292 (s), 1264 (w), 1220 (w), 1164 (w), 1121 (m), 1080 (w), 1061 (w), 1034 (w), 1007 (m), 908 (w), 744 (m), 698 (s) cm^{-1}.

9.6.14. Cyclohexyl 2-diazo-4-methyl-3-oxopentanoate (273g)



264g **273g**

β-Ketoester **264g** [M 212.29]	1.00 eq.	7.03 mmol	1.49 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	7.03 mmol	1.39 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	7.03 mmol	0.97 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **264g** (1.49 g, 7.03 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (1.39 g, 7.03 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (0.97 mL, 7.03 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **273g** (1.63 g, 6.83 mmol, 97%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1).

TLC: R_f = 0.16 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

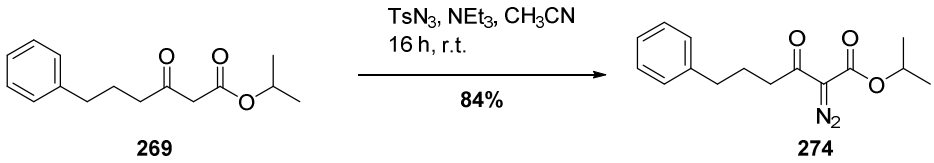
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$)δ = 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 5-H), 1.23-1.60 (m, 6H, 2'-H_a, 3'-H_a, 4'-H), 1.66-1.78 (m, 2H, 3'-H_b), 1.81-1.96 (m, 2H, 2'-H_b), 3.56 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, 4-H), 4.85-4.97 (m, 1H, 1'-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.7 (5-C), 23.7 (3'-C), 25.4 (4'-C), 31.8 (2'-C), 37.0 (4-C), 74.1 (1'-C), 160.9 (1-C), 197.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{12}H_{18}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 261.1210; found: 261.1211.

IR(ATR): v = 2936 (m), 2861 (w), 2200 (w), 2128 (m), 1707 (s), 1655 (m), 1451 (w), 1381 (w), 1354 (w), 1320 (w), 1290 (s), 1265 (w), 1208 (m), 1171 (w), 1131 (m), 1099 (w), 1034 (w), 1011 (w), 991 (s), 929 (w), 910 (w), 867 (w), 825 (w), 788 (w), 753 (m), 724 (w), 674 (w), 577 (w), 533 (w), 476 (w), 416 (w) cm^{-1}.

9.6.15. Isopropyl 2-diazo-3-oxo-6-phenylhexanoate (274)



269 274

β-Ketoester **269** [M 248.32]	1.00 eq.	8.36 mmol	2.08 g
Tosyl azide [M 197.21]	1.00 eq.	8.36 mmol	1.65 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.00 eq.	8.36 mmol	1.16 mL

The title compound was prepared from β-ketoester **269** (2.08 g, 8.36 mmol, 1.00 eq.), tosyl azide (1.65 g, 8.36 mmol, 1.00 eq.) and triethylamine (1.16 mL, 8.36 mmol, 1.00 eq.) according to **GP3** to afford **274** (1.93 g, 7.03 mmol, 84%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 30:1 → 15:1).

TLC: R_f = 0.47 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

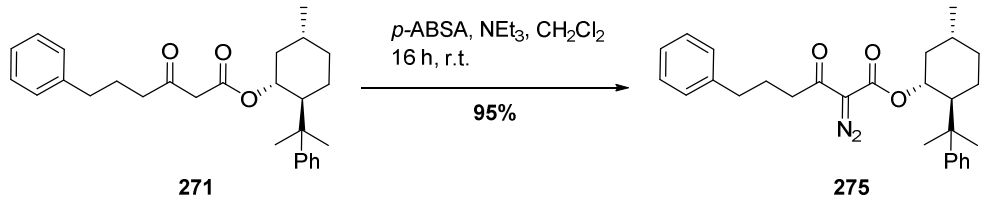
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$)δ = 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.98-2.13 (m, 2H, 5-H), 2.72-2.80 (m, 2H, 4-H), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6-H), 5.22 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 7.22-7.30 (m, 3H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 7.32-7.39 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 22.1 ($CH(CH_3)_2$), 26.1 (5-C), 35.4 (4-C), 39.8 (6-C), 69.5 ($CH(CH_3)_2$), 126.0 (4-C-Ph), 128.5 (3-C-Ph), 128.6 (2-C-Ph), 141.8 (1-C-Ph), 161.1 (1-C), 192.8 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{15}H_{18}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ = 297.1221; found 297.1219.

IR (ATR): v = 3062 (w), 3027 (w), 2982 (w), 2937 (w), 2129 (s), 1709 (s), 1652 (m), 1603 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1373 (w), 1357 (w), 1335 (w), 1293 (s), 1210 (w), 1170 (w), 1143 (w), 1102 (s), 1081 (w), 1060 (w), 1032 (w), 1001 (m), 972 (w), 910 (w), 864 (w), 836 (w), 815 (w), 745 (m), 699 (s), 595 (w), 565 (w), 542 (w), 492 (w), 461 (w), 424 (w) cm^{-1}.

9.6.16. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl) cyclohexyl 2-diazo-3-oxo-6-phenylhexanoate (275)



271 275

β-Ketoester **271** [M 420.59]	1.00 eq.	7.03 mmol	0.49 g
p-ABSA [M 240.24]	1.50 eq.	31.5 mmol	0.42 g
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	1.50 eq.	31.5 mmol	0.24 mL

β-Ketoester **271** (0.49 g, 1.17 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH_2Cl_2 (8.5 mL) and *p*-ABSA (0.42 g, 1.76 mmol, 1.50 eq) was added. After the solution had been cooled down to 0 °C NEt_3 (0.24 mL, 1.76 mmol, 1.50 eq) was added. Afterwards the suspension was allowed to warm to r.t. and it was stirred overnight. To the resulting suspension was added aqueous NaOH-solution (1 M, 20 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with 5% aqueous acetic acid (15 mL) and brine (25 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/EtOAc 20:1), yielding diazo compound **275** (0.50 g, 1.11 mmol, 95%) as yellow oil.

TLC: R_f = 0.61 (*n*-pentane/EtOAc 20:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$)δ = 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me), 0.95 (m, 1H, 4'-H_a), 1.00 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H, 6'-H_a), 1.16-1.22 (m, 1H, 3'-H_a), 1.20 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.32 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.45-1.53 (m, 1H, 5'-H), 1.70-1.74 (m, 1H, 4'-H_b), 1.80-1.85 (m, 1H, 6'-H_b), 1.89-1.95 (m, 3H, 5-H, 3'-H_b), 2.03-2.09 (m, 1H, 2'-H), 2.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 6-H), 2.69-2.77 (m, 2H, 4-H), 5.00 (dt, *J* = 4.6, 10.8 Hz, 1H, 1'-H), 7.11-7.23 (m, 8H, Ph), 7.28-7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.9 (Me), 22.7 (C(*C*H_3)$_2$), 26.0 (5-C), 26.5 (3'-C), 29.9 (C(*C*H_3)$_2$), 31.6 (5'-C), 34.6 (4'-C), 35.4 (6-C), 39.5 (*C*(CH$_3$)$_2$), 39.6 (4-C), 42.3 (6'-C), 50.9 (2'-C), 74.9 (1'-C), 125.3 (Ph), 125.4 (Ph), 126.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.5 (Ph), 128.7 (Ph), 142.0 (Ph), 151.7 (Ph), 160.5 (1-C), 192.6 (3-C) ppm. The signal for 2-C could not be detected.

HRMS: ESI$^+$ calcd.for $C_{28}H_{34}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$: 469.2462; found: 469.2462.

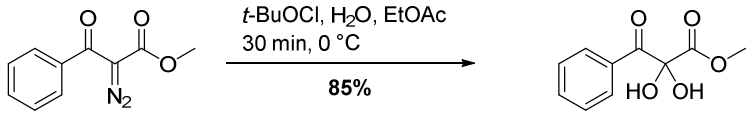
IR(ATR): v = 3060 (w), 3026 (w), 2956 (w), 2924 (w), 2868 (w), 2136 (m), 1706 (s), 1654 (m), 1601 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1373 (w), 1302 (m), 1222 (w), 1167 (w), 1124 (w), 1083 (w), 1058 (w), 1032 (w), 1004 (w), 976 (w), 908 (w), 845 (w), 764 (w), 745 (w), 700 (m), 569 (w), 507 (w), 424 (w) cm^{-1}.

9.7. Preparation of α-dihydroxy-β-ketoesters

9.7.1. General procedure 5 (GP5):

The respective α-diazo-β-ketoester (1.00 eq.) was dissolved in EtOAc (7.0 mL/ mmol of α-diazo-β-ketoester), H_2O (2.20 eq.) was added and it was cooled to 0 °C. *t*-BuOCl (1.50 eq.) was added slowly and it was stirred at 0 °C for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure and after column chromatography on silica (mixture of solvents given below) as well as crystallisation from *n*-pentane/ Et_2O for 16 h at -20 °C the α-dihydroxy-β-ketoester was obtained as colourless to slightly yellow solid or wax.

9.7.2. Methyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-3-phenylpropanoate (278a)



272a **278a**

α-Diazo-β-ketoester **272a** [M 204.19]	1.00 eq.	9.06 mmol	1.85 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	13.6 mmol	0.13 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	19.9 mmol	0.36 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **272a** (1.85 g, 9.06 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (0.13 mL, 13.6 mmol, 1.50 eq.) and water (0.36 mL, 19.9 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **278a** (1.63 g, 7.74 mmol, 85%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.18 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

M.p.: 47.7 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

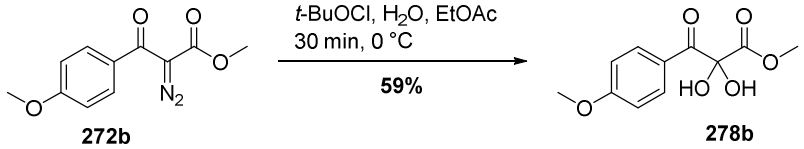
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.73 (s, 3H, OCH_3), 5.49 (bs, 2H, OH), 7.43-7.50 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.58-7.65 (m, 1H, 4-H-Ph), 8.05-8.11 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 53.8 (OCH_3), 91.3 (2-C), 129.0 (3-C-Ph), 130.4 (2-C-Ph), 131.4 (1-C-Ph), 134.8 (4-C-Ph), 170.5 (1-C), 191.6 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{11}H_{12}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 247.0577; found: 247.0579.

IR(ATR): v = 3425 (m, br), 3067 (w), 2960 (w), 1740 (m), 1692 (s), 1597 (w), 1581 (w), 1448 (m), 1392 (w), 1321 (w), 1234 (m), 1182 (w), 1127 (w), 1097 (s), 1031 (w), 1005 (m), 954 (m), 910 (w), 800 (m), 763 (w), 711 (m), 678 (s), 596 (w), 530 (w), 449 (w) cm^{-1}.

9.7.3. Methyl 2,2-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-propanoate (278b)



272b **278b**

α-Diazo-β-ketoester **272b** [M 234.06]	1.00 eq.	17.5 mmol	4.10 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	26.3 mmol	2.97 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	38.5 mmol	0.69 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **272b** (4.10 g, 17.5 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (2.97 mL, 26.3 mmol, 1.50 eq.) and water (0.69 mL, 38.5 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **278b** (2.50 g, 10.4 mmol, 59%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.13 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

M.p.: 90.6 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 5.29 (s, 2H, OH), 6.93-6.96 (m, 2H, 2-H-Ph), 8.05-8.08 (m, 2H, 3-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 53.8 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 91.7 (2-C), 114.3 (2-C-Ph), 124.2 (1-C-Ph), 132.8 (4-C-Ph), 133.0 (3-C-Ph), 165.0 (1-C), 170.9 (3-C) ppm.

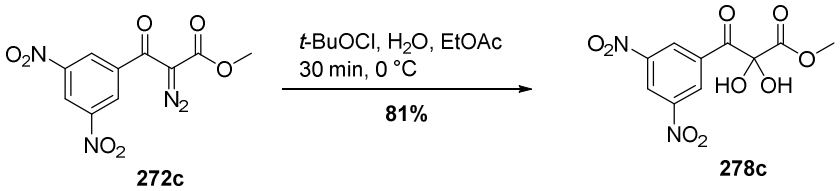
HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{12}H_{14}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 277.0684; found: 277.0683. Measurement in MeOH, detected as hemi acetal.

IR(ATR): v = 3446 (m), 3360 (w), 3018 (w), 2963 (w), 2842 (w), 1737 (s), 1684 (m), 1598 (m), 1574 (w), 1512 (m), 1455 (w), 1440 (w), 1425 (w), 1399 (w), 1306 (w), 1249 (s), 1173 (w), 1128 (w), 1089 (s), 1011 (m), 957 (w), 913 (w), 835 (m), 808 (w), 787 (w), 741 (m), 698 (w), 642 (m), 620 (w), 597 (m), 557 (w), 499 (w), 426 (w) cm^{-1}.

Signals of the corresponding tricarbonyl compound could be detected as well:

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.91 (s, OCH_3), 3.95 (s, OCH_3), 6.99-7.02 (m, 2-H-Ph), 7.98-8.01 (m, 3-H-Ph) ppm.

9.7.4. Methyl 2,2-dihydroxy-3-(3,5-dinitrophenyl)-3-oxo-propanoate (278c)



272c 278c

α-Diazo-β-ketoester **272c** [M 294.18]	1.00 eq.	11.7 mmol	3.44 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	17.6 mmol	1.99 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	25.7 mmol	0.46 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **272c** (3.44 g, 11.7 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (1.99 mL, 17.6 mmol, 1.50 eq.) and water (0.46 mL, 25.7 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **278c** (2.87 g, 9.56 mmol, 81%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1 → 1:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.53 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

M.p.: 97.0 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

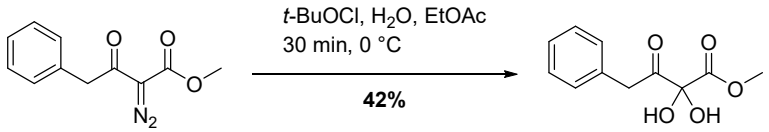
^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.71 (s, 3H, OCH_3), 9.03 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, 4-H-Ph), 9.13 (d,*J* = 2.1 Hz, 2H, 2-H-Ph) ppm. The OH-signal could not be detected.

^{13}C-NMR: (75 MHz, DMSO-d_6) δ = 52.6 (OCH_3), 95.1 (2-C), 122.5 (3-C-Ph), 129.3 (2-C-Ph), 134.9 (1-C-Ph), 148.2 (3-C-Ph), 169.4 (1-C), 190.8 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{10}H_8N_2O_9$ $[M+Na]^+$: 337.0279; found: 337.0278.

IR(ATR): v = 3445 (w, br), 3102 (w), 1749 (m), 1717 (w), 1627 (w), 1595 (w), 1544 (s), 1441 (w), 1346 (s), 1243 (w), 1119 (m), 1040 (w), 972 (w), 920 (w), 729 (m) cm^{-1}.

9.7.5. Methyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-4-phenylbutanoate (278d)



272d **278d**

α-Diazo-β-ketoester **272d** [M 218.21]	1.00 eq.	13.1 mmol	2.87 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	19.7 mmol	2.23 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	28.9 mmol	0.52 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **272d** (2.87 g, 13.1 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (2.23 mL, 19.7 mmol, 1.50 eq.) and water (0.52 mL, 28.9 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **278d** (1.23 g, 5.46 mmol, 42%) as yellow oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1 → 1:3) and storage in the freezer.

TLC: R_f = 0.49 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

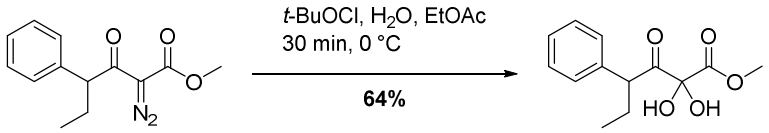
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 2H, 4-H), 4.96 (s, 2H, OH), 7.13-7.50 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, DMSO-d_6) δ = 42.8 (4-C), 53.8 (OCH_3), 92.5 (2-C), 127.7 (4-C-Ph), 128.8 (2-C-Ph), 129.9 (3-C-Ph), 132.3 (1-C-Ph), 169.5 (1-C), 201.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{12}H_{14}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 261.0733; found: 261.0734. Measurement in MeOH, detected as hemi acetal.

IR(ATR): v = 3432 (w), 3064 (w), 3032 (w), 2957 (w), 2116 (w), 1733 (s), 1604 (w), 1497 (w), 1452 (w), 1439 (w), 1401 (w), 1261 (w), 1194 (w), 1147 (w), 1106 (w), 1074 (w), 1044 (s), 976 (w), 934 (w), 843 (w), 811 (w), 752 (w), 725 (w), 697 (s), 608 (w), 573 (w), 531 (w), 475 (w) cm^{-1}.

9.7.6. Methyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (278e)



272e **278e**

α-Diazo-β-ketoester **272e** [M 246.27]	1.00 eq.	3.87 mmol	0.95 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	5.81 mmol	0.66 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	8.51 mmol	0.15 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **272e** (0.95 g, 3.87 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (0.66 mL, 5.81 mmol, 1.50 eq.) and water (0.15 mL, 8.51 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **278e** (0.62 g, 2.47 mmol, 64%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1 → 3:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.38 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

M.p.: 63.5 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

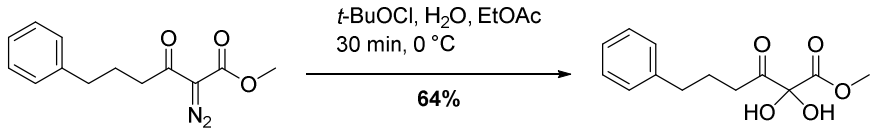
^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 0.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 6-H), 1.60-1.69 (m, 1H, 5-H_a), 1.86-1.95 (m, 1H, 5-H_b), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (dd,*J* = 6.8 Hz, 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.19-7.22 (m, 3H, Ph), 7.27-7.30 (m, 2H, Ph) ppm. The OH-signal could not be detected.

^{13}C-NMR: (75 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.9 (6-C), 27.1 (5-C), 51.9 (OCH_3), 52.2 (4-C), 94.8 (2-C), 126.7 (Ph), 128.2 (Ph), 128.4 (Ph), 138.7 (Ph), 169.7 (1-C), 204.9 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$calcd. for $C_{14}H_{18}O_5Na$ $[M+Na]^+$ = 289.1046; found: 289.1048. Measurement in MeOH, detected as hemi acetal.

IR(ATR): v = 3369 (br, w), 3060 (w), 3029 (w), 2966 (w), 2947 (w), 2877 (w), 1761 (m), 1727 (s), 1598 (w), 1492 (w), 1452 (w), 1436 (w), 1403 (w), 1378 (w), 1345 (w), 1283 (m), 1256 (s), 1193 (w), 1147 (m), 1111 (s), 1070 (m), 1035 (s), 983 (m), 904 (m), 851 (w), 831 (w), 796 (w), 778 (w), 751 (s), 696 (s), 674 (m), 607 (m), 549 (m), 511 (m), 437 (m) cm^{-1}.

9.7.7. Methyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (278f)



272f **278f**

α-Diazo-β-ketoester **272f** [M 246.27]	1.00 eq.	20.2 mmol	4.98 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	30.3 mmol	3.43 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	44.4 mmol	0.80 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **272f** (4.98 g, 20.2 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (3.43 mL, 30.3 mmol, 1.50 eq.) and water (0.80 mL, 44.4 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **278f** (3.25 g, 12.9 mmol, 64%) as colourless wax after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.09 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

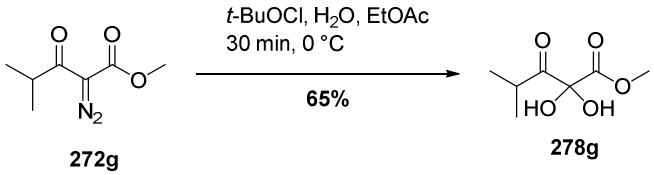
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.96-2.10 (dt, *J* = 7.3, 18.4 Hz, 2H, 5-H), 2.67 (dd, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 4H, 4-H, 6-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.04 (br, s, 2H, OH), 7.18-7.25 (m, 3H, Ph), 7.28-7.36 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 24.9 (5-C), 34.9 (3-C), 35.0 (6-C), 53.9 (OCH_3), 92.6 (2-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.2 (1-C-Ph), 169.7 (1-C), 203.1 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. $C_{14}H_{18}O_5Na$ $[M+Na]^+$ = 289.1046; found 289.1048. Measurement in MeOH, detected as hemi acetal.

IR(ATR): v = 3429 (br, w), 3386 (br, m), 3064 (w), 3029 (w), 2954 (w), 2857 (w), 1746 (w), 1718 (s), 1602 (w), 1496 (w), 1443 (m), 1409 (w), 1373 (w), 1309 (m), 1289 (w), 1257 (w), 1197 (w), 1143 (w), 1117 (w), 1070 (s), 1044 (w), 1027 (w), 1013 (w), 973 (w), 946 (w), 908 (w), 809 (w), 784 (w), 751 (m), 726 (w), 698 (s), 584 (w), 549 (w), 522 (w), 501 (s) cm^{-1}.

9.7.8. Methyl 2,2-dihydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (278g)



272g **278g**

α-Diazo-β-ketoester **272g** [M 170.17]	1.00 eq.	20.8 mmol	3.53 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	31.2 mmol	3.53 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	45.8 mmol	0.82 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **272g** (4.96 g, 20.8 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (3.53 mL, 31.2 mmol, 1.50 eq.) and water (0.82 mL, 45.8 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **278g** (2.38 g, 13.5 mmol, 65%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1 → 2:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.10 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

M.p.: 95.0 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

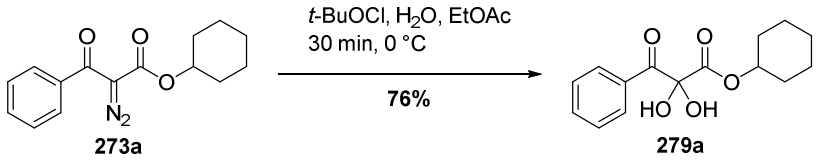
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 5-H), 2.96 (dt, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H, 4-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.99 (br, s, 2H, OH) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.2 (5-C), 35.5 (4-C), 53.8 (OCH_3), 92.7 (2-C), 169.9 (1-C), 207.5 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_7H_{12}O_5Na$ $[M+Na]^+$ = 199.0577; found: 199.0578.

IR(ATR): v = 3416 (br, w), 3356 (m), 2974 (w), 2933 (w), 2876 (w), 1751 (w), 1730 (s), 1470 (w), 1439 (w), 1404 (w), 1382 (w), 1356 (w), 1281 (m), 1179 (w), 1156 (w), 1122 (s), 1083 (w), 1027 (s), 960 (m), 930 (w), 867 (w), 804 (m), 746 (w), 682 (w), 593 (m), 462 (w), 437 (m) cm^{-1}.

9.7.9. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-3-phenylpropanoate (279a)



273a **279a**

α-Diazo-β-ketoester **273a** [M 272.30]	1.00 eq.	32.4 mmol	8.82 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	48.6 mmol	5.50 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	71.3 mmol	1.28 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **273a** (8.82 g, 32.4 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (1.28 mL, 71.3 mmol, 1.50 eq.) and water (1.28 mL, 71.3 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **279a** (6.85 g, 24.6 mmol, 76%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1 → 1:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.15 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

M.p.: 48.9 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

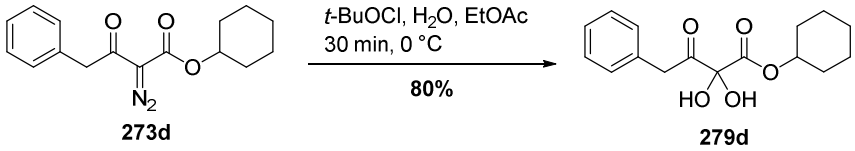
^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.01-1.66 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 4.58-4.77 (m, 1H, 1'-H), 7.44-7.55 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.59-7.69 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.95-8.13 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm. The signal for OH could not be detected.

^{13}C-NMR: (75 MHz, DMSO-d_6) δ = 22.4 (3'-C), 24.6 (4'-C), 30.3 (2'-C), 73.0 (1'-C), 93.8 (2-C), 128.4 (3-C-Ph), 129.4 (2-C-Ph), 133.0 (1-C-Ph), 133.4 (4-C-Ph), 168.9 (1-C), 193.4 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{16}H_{20}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 315.1203; found: 315.1206.

IR(ATR): v = 3439 (w, br), 3329 (w), 3064 (w), 2923 (w), 2852 (w), 1753 (m), 1700 (m), 1597 (w), 1580 (w), 1450 (w), 1404 (w), 1311 (w), 1285 (w), 1229 (m), 1182 (w), 1120 (w), 1101 (s), 1037 (w), 1006 (m), 942 (w), 920 (w), 893 (w), 822 (w), 806 (w), 792 (w), 762 (w), 719 (w), 684 (m), 611 (w), 554 (w), 534 (w), 462 (w) cm^{-1}.

9.7.10. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-4-phenylbutanoate (279d)



273d **279d**

α-Diazo-β-ketoester **273d** [M 286.33]	1.00 eq.	2.22 mmol	0.64 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	3.33 mmol	0.38 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	4.88 mmol	0.09 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **273d** (0.64 g, 2.22 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (0.38 mL, 3.33 mmol, 1.50 eq.) and water (0.09 mL, 4.88 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **279d** (0.61 g, 2.56 mmol, 80%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1 → 1:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.12 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

M.p.: 44.8 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

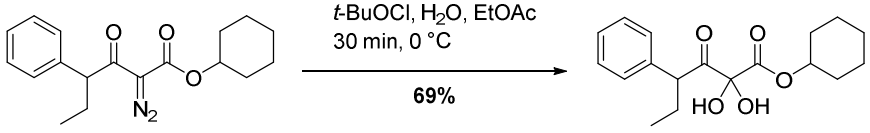
^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.15-1.53 (m, 6H, 4'-H, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.57-1.63 (m, 2H, 3'-H_b), 1.70-1.82 (m, 2H, 2'-H_b), 3.94 (s, 2H, 4-H), 4.60-4.85 (m, 1H, 1'-H), 7.10-7.35 (m, 5H, Ph) ppm. The OH-signal could not be detected.

^{13}C-NMR: (75 MHz, DMSO-d_6) δ = 22.8 (3'-C), 24.7 (4'-C), 30.7 (2'-C), 42.1 (4-C), 73.3 (1'-C), 94.5 (2-C), 126.4 (4-C-Ph), 128.1 (3-C-Ph), 129.7 (2-C-Ph), 134.4 (1-C-Ph), 168.6 (1-C), 203.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{16}H_{20}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 315.1203; found: 315.1206.

IR(ATR): v = 3336 (w, br), 3063 (w), 3030 (w), 2936 (w), 2855 (w), 1740 (m), 1497 (w), 1451 (w), 1398 (w), 1351 (w), 1273 (w), 1186 (w), 1154 (w), 1095 (w), 1071 (w), 1039 (m), 1009 (w), 969 (w), 936 (w), 893 (w), 826 (w), 777 (w), 756 (w), 716 (w), 694 (w), 642 (w), 620 (w), 583 (w), 531 (w), 474 (w) cm^{-1}.

9.7.11. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (279e)



273e **279e**

α-Diazo-β-ketoester **273e** [M 314.39]	1.00 eq.	10.1 mmol	3.18 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	15.2 mmol	1.71 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	22.2 mmol	0.40 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **273e** (3.18 g, 10.1 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (1.71 mL, 15.2 mmol, 1.50 eq.) and water (0.40 mL, 22.2 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **279e** (2.25 g, 7.01 mmol, 69%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1 → 3:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.10 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

M.p.: 74.0 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

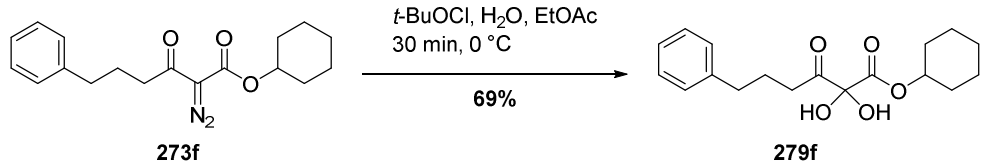
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H,6-H), 1.15-1.37 (m, 6H, 5'-H, 4'-H), 1.64-1.66 (m, 2H, 3'-H_a), 1.71-1.77 (m, 3H, 3'-H_b, 5-H_a), 2.01-2.20 (m, 1H, 5-H_b), 4.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H,4-H), 4.41-4.48 (m, 1H, 2'-H), 5.01 (d,*J* = 2.5 Hz, 2H, OH), 7.23-7.38 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.9 (6-C), 23.4 (3'-C), 25.1 (4'-C), 27.6 (5-C), 30.6, 31.0 (3'-C), 53.6 (4-C), 76.8 (1'-C), 93.0 (2-C), 127.6 (4-C-Ph), 128.7 (3-C-Ph), 128.8 (2-C-Ph), 137.4 (1-C-Ph), 168.9 (1-C), 204.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{24}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 358.1672; found: 357.1674.

IR(ATR): v = 3449 (br, w), 3030 (w), 2937 (m), 2861 (w), 1725 (s), 1493 (w), 1453 (w), 1382 (w), 1258 (m), 1121 (m), 1075 (w), 1042 (w), 1008 (w), 970 (w), 926 (w), 903 (w), 841 (w), 812 (w), 750 (w), 699 (w) cm^{-1}.

9.7.12. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (279f)



273f **279f**

α-Diazo-β-ketoester **273f** [M 314.39]	1.00 eq.	12.7 mmol	3.99 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	19.1 mmol	2.15 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	27.9 mmol	0.50 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **273f** (3.99 g, 12.7 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (2.15 mL, 19.1 mmol, 1.50 eq.) and water (0.50 mL, 27.9 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **279f** (2.80 g, 8.74 mmol, 69%) as colourless wax after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.70 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

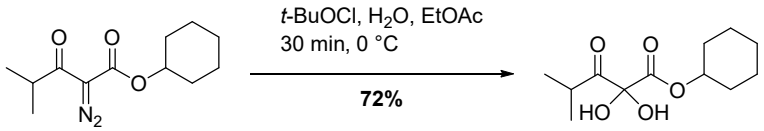
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.20-1.29 (m, 1H, 4'-H_a), 1.30-1.44 (m, 4H, 2'-H_a, 3'-H_a), 1.53 (ddd, *J* = 3.2, 5.7, 9.3 Hz, 1H, 4'-H_b), 1.64-1.72 (m, 2H, 3'-H_b), 1.75-1.84 (m, 2H, 2'-H_b), 1.95-2.02 (m, 2H, 5-H), 2.60 (t, *J* = 7.30 Hz, 2H, 4-H), 2.62-2.67 (m, 2H, 6-H), 4.83-4.90 (m, 1H, 1'-H), 4.95 (br, s, 2H, OH), 7.15-7.22 (m, 3H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.5 (3'-C), 25.0 (5-C), 25.1 (4'-C), 31.2 (2'-C), 35.0 (6-C), 35.1 (4-C), 76.6 (1'-C), 92.4 (2-C), 126.2 (4-Ph-C), 128.55 (3-Ph-C), 128.58 (2-Ph-C), 141.2 (1-Ph-C), 168.7 (1-C), 203.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{19}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$ = 357.1672; found: 357.1674. Measurement in MeOH, detected as hemi acetal.

IR(ATR): v = 3337 (br, m), 3026 (w), 2961 (w), 2927 (m), 2858 (w), 1750 (w), 1728 (s), 1601 (w), 1495 (w), 1451 (w), 1401 (w), 1359 (w), 1321 (w), 1257 (w), 1195 (w), 1126 (s), 1085 (w), 1060 (w), 1044 (w), 1006 (m), 957 (w), 925 (w), 894 (m), 866 (w), 829 (w), 742 (m), 697 (m), 640 (w), 589 (w), 549 (m), 491 (w), 450 (w) cm^{-1}.

9.7.13. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (279g)



273g **279g**

α-Diazo-β-ketoester **273g** [M 238.29]	1.00 eq.	6.44 mmol	1.53 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	9.66 mmol	1.09 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	14.2 mmol	0.26 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **273g** (1.53 g, 6.44 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (1.09 mL, 9.66 mmol, 1.50 eq.) and water (0.26 mL, 14.2 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **279g** (1.11 g, 4.67 mmol, 72%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1) and crystallisation.

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

M.p.: 44.8 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

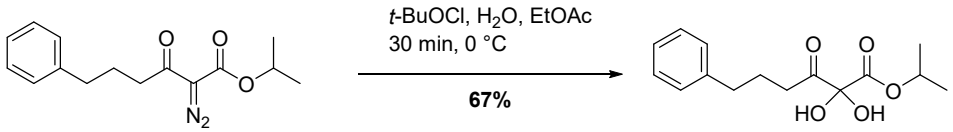
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, 5-H), 1.25-1.61 (m, 6H, 2'-H_a, 3'-H_a, 4'-H), 1.66-1.78 (m, 2H, 3'-H_b), 1.81-1.92 (m, 2H, 2'-H_b), 2.85-3.03 (m, 1H, 4-H), 4.84-5.06 (m, 3H, 6-H, OH) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.4 (5-C), 23.5, 23.6 (3'-C), 25.2, 25.3 (2'-C), 31.4 (4'-C), 35.5 (4-C), 76.7 (6-C), 92.8 (2-C), 169.0 (1-C), 207.8 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{13}H_{22}O_5Na$ $[M+Na]^+$ = 281.1359, found: 281.1362.

IR(ATR): v = 3442 (br, w), 2938 (m), 2862 (w), 1726 (s), 1452 (w), 1384 (w), 1260 (w), 1182 (w), 1119 (m), 1080 (w), 1036 (w), 1008 (w), 954 (w), 928 (w), 902 (w), 867 (w), 825 (w), 784 (w), 690 (w), 450 (w) cm^{-1}.

9.7.14. Isopropyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (280)



274 **280**

α-Diazo-β-ketoester **274**[M 274.32]	1.00 eq.	7.19 mmol	1.97 g
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	10.8 mmol	1.22 mL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	15.8 mmol	0.29 mL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **274** (1.97 g, 7.19 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (1.22 mL, 10.8 mmol, 1.50 eq.) and water (0.29 mL, 15.8 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **280** (1.35 g, 4.82 mmol, 67%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.33 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

M.p.: 36.1 °C (*n*-pentane/ Et_2O).

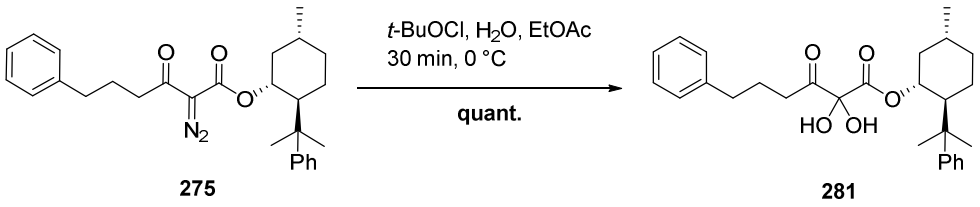
^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH(CH_3)$_2$), 1.67-1.85 (m, 2H, 5-H), 2.52-2.60 (m, 4H, 4-H, 6-H), 3.35 (bs, 2H, OH), 4.90 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 7.11-7.21 (m, 3H, Ph), 7.24-7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, DMSO-d_6) δ = 21.3 (CH(*C*H$_3$)$_2$), 24.8 (5-C), 34.3 (4-C), 35.0 (6-C), 68.8 (*C*H(CH$_3$)$_2$), 94.1 (2-C), 125.8 (4-C-Ph), 128.3 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.6 (1-C-Ph), 168.7 (1-C), 205.4 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{16}H_{22}O_5$ [M+Na]$^+$ = 329.1359; found: 329.1358. Measurement in MeOH, detected as hemi acetal.

IR (ATR): v = 3386 (br, m), 3062 (w), 3025 (w), 2989 (w), 2939 (w), 2862 (w), 1727 (s), 1600 (w), 1495 (w), 1448 (w), 1399 (w), 1373 (m), 1349 (w), 1330 (w), 1259 (m), 1205 (w), 1183 (w), 1146 (w), 1121 (w), 1095 (s), 1084 (w), 1052 (w), 1006 (w), 979 (w), 909 (m), 868 (w), 839 (w), 807 (w), 775 (w), 748 (m), 717 (w), 697 (m), 626 (w), 578 (w), 560 (w), 536 (w), 492 (w), 464 (w), 442 (w) cm^{-1}.

9.7.15. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl) cyclohexyl 2,2-dihydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (281)



275 281

α-Diazo-β-ketoester **275** [M 452.59]	1.00 eq.	0.63 mmol	285 mg
tert-Butylhypochlorite [M 108.57; ρ 0.96]	1.50 eq.	0.95 mmol	103 µL
H_2O [M 18.02; ρ 1.00]	2.20 eq.	1.39 mmol	25.0 µL

The title compound was prepared from α-diazo-β-ketoester **275** (285 mg, 0.63 mmol, 1.00 eq.), *tert*-butylhypochlorite (103 µL, 0.95 mmol, 1.50 eq.) and water (25.0 µL, 1.39 mmol, 2.20 eq.) according to **GP5** to afford **281** (0.29 g, 0.63 mmol, quant.) as yellow wax after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 3:1) and crystallisation.

TLC: R_f = 0.50 (*n*-pentane/ EtOAc 3:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.80-0.85 (m, 1H, 6'-H_a), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me), 0.92-0.95 (m, 1H, 4'-H_a), 1.01-1.16 (m, 1H, 3'-H_a), 1.21 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.28 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.41-1.52 (m, 1H, 5'-H), 1.59-1.68 (m, 2H, 3'-H_b, 6'-H_b), 1.88-1.92 (m, 1H, 4'-H_b), 1.95 (t, *J* = 15.2 Hz, 2H, 4-H), 1.98-2.03 (m, 1H, 2'-H), 2.42-2.49 (m, 2H, 5-H), 2.61-2.64 (m, 2H, 6-H), 4.18 (s, 1H, OH), 4.47 (s, 1H, OH), 4.83 (dt, *J* = 4.4 Hz, 10.8 Hz, 1H, 1'-H), 7.15-7.23 (m, 5H, Ph), 7.27-7.33 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.8 (Me), 24.8 (4-C), 26.7 (C(*C*H_3)$_2$), 26.9 (3'-C), 27.0 (C(*C*H_3)$_2$), 31.4 (5'-C), 34.4 (6'-C), 35.0 (5-C), 35.1 (6-C), 40.0 (*C*(CH$_3$)$_2$), 40.9 (4'-C), 50.2 (2'-C), 79.0 (1'-C), 92.7 (2-C), 125.6 (Ph), 125.7 (Ph), 126.2 (Ph), 128.4 (Ph), 128.6 (Ph), 128.6 (Ph), 141.3 (Ph), 150.8 (Ph), 168.1 (1-C), 203.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{28}H_{36}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 475.2455; found: 475.2459.

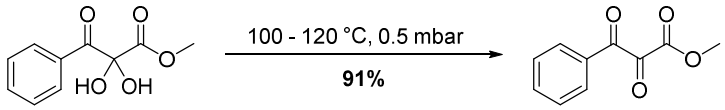
IR(ATR): v = 3442 (br, w), 3087 (w), 3059 (w), 3026 (w), 2954 (w), 2924 (w), 2870 (w), 1728 (m), 1601 (w), 1496 (w), 1455 (w), 1392 (w), 1371 (w), 1259 (w), 1150 (w), 1114 (w), 1030 (w), 976 (w), 952 (w), 908 (w), 847 (w), 765 (w), 746 (w), 701 (w), 564 (w), 487 (w), 419 (w) cm^{-1}.

9.8. Preparation of α,β-diketoesters

9.8.1. General procedure 6 (GP6):

The respective α-dihydroxy-β-ketoester (1.00 eq.) was distilled in a bulb-to-bulb-still at 0.5 mbar and the appropriate temperature (given below) for 1.5-4.0 h, yielding the α,β-diketoester.

9.8.2. Methyl 2,3-dioxo-3-phenylpropanoate (282a)



278a **282a**

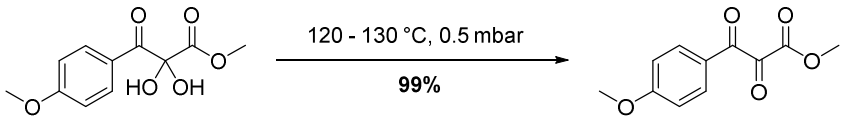
Hydrate **278a** [M 210.19]	1.00 eq.	4.25 mmol	0.89 g

Following **GP6** starting from hydrate **278a** (0.89 g, 4.25 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 100-120 °C **282a** (0.74 g, 3.86 mmol, 91%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.95 (s, 3H, OCH_3), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3-H-Ph), 7.65-7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 4-H-Ph), 7.93-8.04 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 53.6 (OCH_3), 129.3 (3-C-Ph), 130.1 (2-C-Ph), 131.6 (1-C-Ph), 135.7 (4-C-Ph), 161.0 (1-C), 183.5 (2-C), 190.2 (3-C) ppm.

9.8.3. Methyl 2,3-dioxo-3-(4-methoxyphenyl) propanoate (282b)



278b **282b**

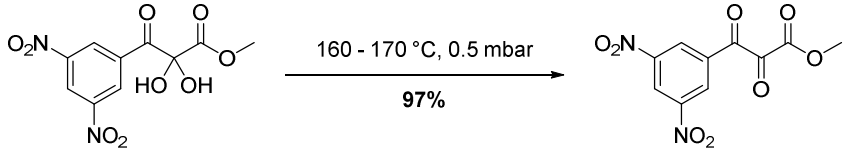
Hydrate **278b** [M 240.06]	1.00 eq.	1.80 mmol	0.42 g

Following **GP6** starting from hydrate **278b** (0.42 g, 1.80 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 120-130 °C **282b** (0.39 g, 1.78 mmol, 99%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.90 (s, 3H, OCH_3) 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.98-7.01 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.97-8.00 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 53.5 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 114.7 (3-C-Ph), 124.7 (1-C), 132.8 (2-C-Ph), 161.4 (4-C-Ph), 165.8 (1-C), 183.7 (2-C), 188.2 (3-C) ppm.

9.8.4. Methyl 2,3-dioxo-3-(3,5-dinitroyphenyl) propanoate (282c)



278c **282c**

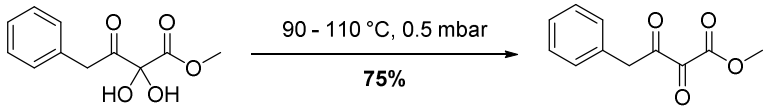
Hydrate **278c** [M 300.18]	1.00 eq.	1.67 mmol	0.50 g

Following **GP6** starting from hydrate **278c** (0.50 g, 1.67 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 100-120 °C **282c** (0.46 g, 1.62 mmol, 97%) was obtained as yellow solid.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.02 (s, 3H, OCH_3), 9.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H,2-H-Ph), 9.31 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, 4-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 54.1 (OCH_3), 124.1 (4-C-Ph), 129.6 (2-C-Ph), 134.2 (1-C-Ph), 149.2 (3-C-Ph), 160.5 (1-C), 181.0 (2-C), 184.8 (3-C) ppm.

9.8.5. Methyl 2,3-dioxo-4-phenylbutanoate (282d)



278d **282d**

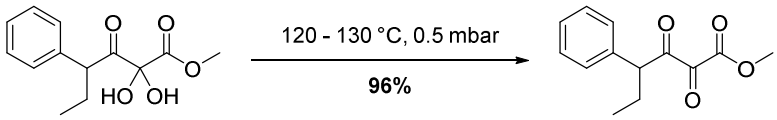
Hydrate **278d** [M 224.21]	1.00 eq.	3.12 mmol	0.70 g

Following **GP6** starting from hydrate **278d** (0.70 g, 3.12 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 90-110 °C **282d** (0.48 g, 2.34 mmol, 75%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (s, 2H, 4-H), 7.21-7.45 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 43.8 (4-C), 53.3 (OCH_3), 127.9 (4-C-Ph), 129.1 (3-C-Ph), 130.0 (2-C-Ph), 131.4 (1-C-Ph), 162.0 (1-C), 182.3 (2-C), 194.6 (3-C) ppm.

9.8.6. Methyl 2,3-dioxo-4-phenylhexanoate (282e)



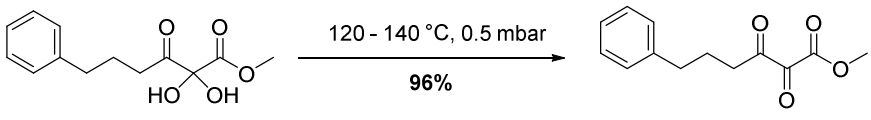
Hydrate **278e** [M 252.27]	1.00 eq.	2.42 mmol	0.61 g

Following **GP6** starting from hydrate **278e** (0.61 g, 2.42 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 120-130 °C **282e** (0.55 g, 2.33 mmol, 96%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H 6-H), 1.82-1.91 (m, 1H, 5-H_a), 2.12-2.21 (m, 1H, 5-H_b), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.28 (dd, *J* = 6.6, 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.24-7.26 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.30-7.33 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.35-7.39 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.8 (6-C), 24.4 (5-C), 53.2 (OCH_3), 54.2 (4-C), 128.1 (4-C-Ph), 129.3 (3-C-Ph), 129.3 (2-C-Ph), 135.0 (1-C-Ph), 161.7 (1-C), 182.6 (2-C), 196.6 (3-C) ppm.

9.8.7. Methyl 2,3-dioxo-6-phenylhexanoate (282f)



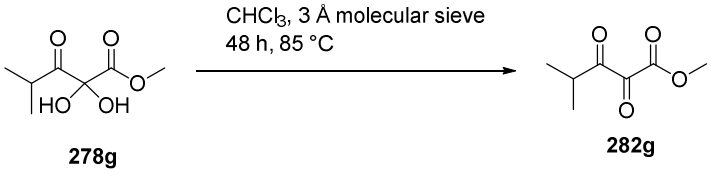
Hydrate **278f** [M 252.27]	1.00 eq.	0.48 mmol	0.12 g

Following **GP6** starting from hydrate **278f** (0.12 g, 0.48 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 120-140 °C **282f** (0.74 g, 0.48 mmol, 96%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.94-2.07 (m, 2H, 5-H), 2.68 (m, 2H, 4-H), 2.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 6-H), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.16-7.23 (m, 3H, Ph), 7.27-7.32 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 24.3 (5-C), 34.9 (4-C), 36.4 (6-C), 53.3 (OCH_3), 126.4 (2-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 128.7 (4-C-Ph), 141.0 (1-C-Ph), 162.5 (1-C), 182.2 (2-C), 197.8 (3-C) ppm.

9.8.8. Methyl 2,2-dihydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (282g)



278g **282g**

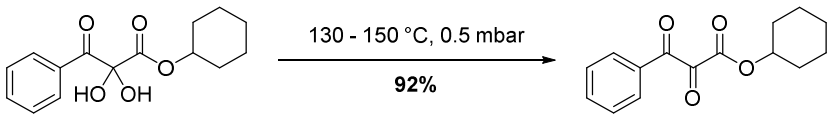
Hydrate **278g** [M 176.17]	1.00 eq.	5.11 mmol	0.90 g

Under argon atmosphere to a solution of hydrate **278g** (0.90 g, 5.11 mmol, 1.0 eq.) in absolute $CHCl_3$ (10 mL) or $CDCl_3$ (for NMR-measurement), was added 3 Å molecular sieve (1 g). It was heated to reflux and stirred for 48 h. No yield determined for this reaction.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 3.18-3.33 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.93 (s, 3H, OCH_3) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 16.9 ($CH(CH_3)_2$), 35.6 ($CH(CH_3)_2$), 53.3 (OCH_3), 162.3 (1-C), 183.1 (2-C), 201.6 (3-C) ppm.

9.8.9. Cyclohexyl 2,3-dioxo-3-phenylpropanoate (283a)



278a **283a**

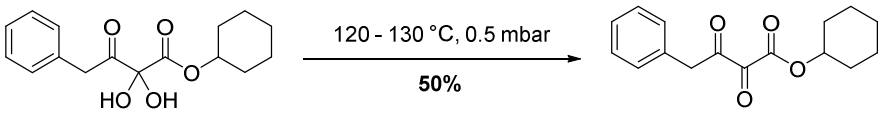
Hydrate **278a** [M 278.30]	1.00 eq.	2.52 mmol	0.70 g

Following **GP6** starting from hydrate **278a** (0.70 g, 2.52 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 130-150 °C **283a** (0.61 g, 2.32 mmol, 92%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.20-1.65 (m, 6H, 4'-H, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.67-1.79 (m, 2H, 3'-H_b), 1.84-1.99 (m, 2H, 2'-H_b), 4.98-5.07 (m, 1H, 1'-H), 7.54 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H, 3-H-Ph), 7.70 (t, *J* = 7.24 Hz, 1H, 4-H-Ph), 7.99 (d, *J* = 7.34 Hz, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.5 (3'-C), 25.2 (4'-C), 31.3 (2'-C), 76.6 (1'-C), 129.3 (3-C-Ph), 130.1 (2-C-Ph), 131.9 (1-C-Ph), 135.5 (4-C-Ph), 160.2 (1-C), 184.5 (2-C), 190.6 (3-C) ppm.

9.8.10. Cyclohexyl 2,3-dioxo-4-phenylbutanoate (283d)



279d **283d**

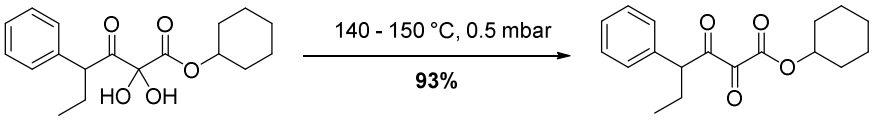
Hydrate **279d** [M 292.33]	1.00 eq.	1.39 mmol	0.41 g

Following **GP6** starting from hydrate **279d** (0.41 g, 1.39 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 120-130 °C **283d** (0.19 g, 0.70 mmol, 50%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19-1.54 (m, 6H, 2'-H_a, 3'-H_a, 4'-H), 1.57-1.84 (m, 4H, 2'-H_b, 3'-H_b), 4.01 (s, 2H, 4-H), 4.83-4.94 (m, 1H, 1'-H), 7.12-7.38 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.4 (3'-C), 25.2 (4'-C), 31.2 (2'-C), 43.9 (4-C), 76.4 (1'-C), 127.8 (Ph), 129.1 (Ph), 130.0 (Ph), 131.3 (Ph), 161.2 (1-C), 183.0 (2-C), 195.0 (3-C) ppm.

9.8.11. Cyclohexyl 2,3-dioxo-4-phenylhexanoate (283e)



279e **283e**

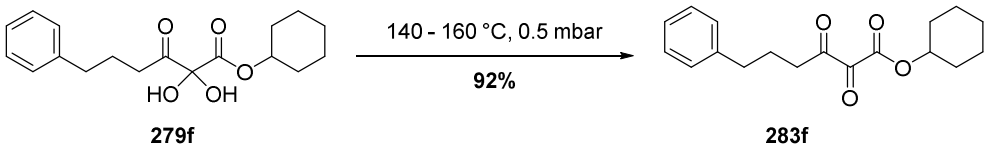
Hydrate **279e** [M 320.39]	1.00 eq.	1.56 mmol	0.50 g

Following **GP6** starting from hydrate **279e** (0.50 g, 1.56 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 140-150 °C **283e** (0.44 g, 1.46 mmol, 93%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H,6-H), 1.25-1.52 (m, 6H, 2'-H_a, 3'-H_a, 4'-H), 1.65-1.73 (m, 2H, 3'H_a), 1.75-1.90 (m, 3H, 2'H_b,5-H_a), 2.06-2.21 (m, 1H, 5-H_b), 4.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H,4-H), 4.87-4.96 (m, 1H, 1'-H), 7.20-7.36 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.8 (6-C), 23.4 (3'-C), 24.5 (5-C), 25.2 (4'-C), 31.2 (2'-C), 54.3 (4-C), 76.1 (1'-C), 128.0 (4-C-Ph), 129.2 (3-C-Ph), 129.3 (2-C-Ph), 135.2(1-C-Ph), 160.8 (1-C), 183.5 (2-C), 197.2 (3-C) ppm.

9.8.12. Cyclohexyl 2,3-dioxo-6-phenylhexanoate (283f)



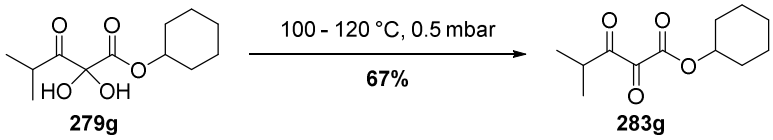
Hydrate **279f** [M 320.39]	1.00 eq.	0.90 mmol	0.29 g

Following **GP6** starting from hydrate **279f** (0.29 g, 0.90 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 140-160 °C **283f** (0.25 g, 0.83 mmol, 92%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.23-1.35 (m, 1H, 4'H_a), 1.36-1.46 (m, 2H, 3'-H_a), 1.51-1.62 (m, 3H, 2-H_a, 4-H_b), 1.71-1.80 (m, 2H, 3'-H_b), 1.93 (dd, *J* = 4.7, 12.7 Hz, 2H, 2'-H_b), 2.00 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H, 5-H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 6-H), 2.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 4-H), 4.99-5.06 (m, 1H, 1'-H), 7.17-7.24 (m, 3H, Ph), 7.27-7.32 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.5 (3'-C), 24.2 (5-C), 25.2 (4'-C), 31.3 (2'-C), 34.9 (6-C), 36.3 (4-C), 76.4 (1'-C), 126.3 (4-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 128.6 (2-C-Ph), 141.0 (1-C-Ph), 161.8 (1-C), 182.7 (2-C), 203.3 (3-C) ppm.

9.8.13. Cyclohexyl 2,2-dihydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (283g)



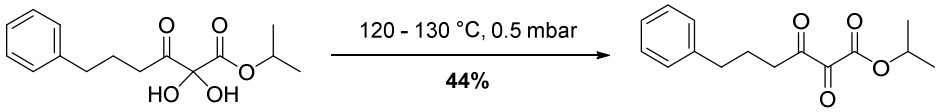
Hydrate **279g** [M 244.29]	1.00 eq.	3.28 mmol	0.80 g

Following **GP6** starting from hydrate **279g** (0.80 g, 3.28 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 100-120 °C **283g** (0.50 g, 2.19 mmol, 67%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.17 (d, *J* = 7.01 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.24-1.47 (m, 3H, 4'-H_a, 3'-H_a), 1.48-1.62 (m, 3H, 4'-H_b, 2'-H_a), 1.67-1.79 (m, 2H, 3'-H_b), 1.83-1.97 (m, 2H, 2'-H_b), 3.23 (hept, *J* = 6.97 Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 4.93-5.08 (m, 1H, 1'-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 16.9 ($CH(CH_3)_2$), 23.5 (3'-C), 25.2 (4'-C), 31.3 (2'-C), 35.6 ($CH(CH_3)_2$), 76.3 (1'-C), 161.5 (1-C), 183.8 (2-C), 202.1 (3-C) ppm.

9.8.14. Isopropyl 2,3-dioxo-6-phenylhexanoate (284)



280 284

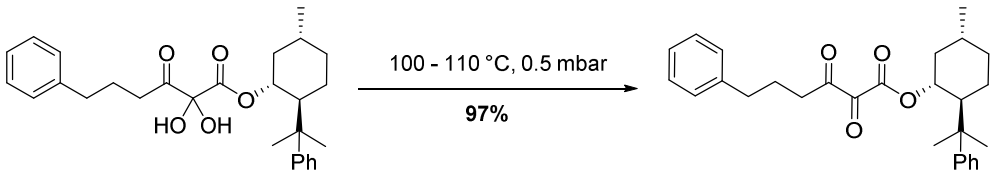
Hydrate **280** [M 280.32]	1.00 eq.	2.32 mmol	0.65 g

Following **GP6** starting from hydrate **280** (0.45 g, 1.62 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 120-130 °C **284** (185 mg, 0.71 mmol, 44%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.35 (d, *J* = 6.29 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.90-2.07 (m, 2H, 5-H), 2.59-2.72 (4-H), 2.80 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H, 6-H), 5.15-5.30 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 7.13-7.32 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.7 ($CH(CH_3)_2$), 24.3 (5-C), 34.9 (4-C), 36.3 (6-C), 71.7 ($CH(CH_3)_2$), 126.3 (4-C-Ph), 128.57, 128.64 (3-C-Ph, 2-C-Ph), 141.0 (1-C-Ph), 161.9 (1-C), 182.6 (2-C), 198.1 (3-C) ppm.

9.8.15. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl) cyclohexyl 2,3-dioxo-6-phenylhexanoate (285)



281 285

Hydrate **281** [M 452.59]	1.00 eq.	0.28 mmol	127 mg

Following **GP6** starting from hydrate **281** (127 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq.) after bulb-to-bulb distillation at 100-110 °C **285** (120 mg, 0.27 mmol, 97%) was obtained as yellow oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.87-0.89 (m, 1H, 6'-H_a), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me), 1.08-1.15 (m, 2H, 3'-H_a, 4'-H_a), 1.23 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.31 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.47-1.53 (m, 1H, 5'-H), 1.63-1.68 (m, 1H, 6'-H_b), 1.71-1.76 (m, 1H, 3'-H_b), 1.94 (quin, 2H, *J* = 7.5 Hz, 5-H), 1.99-2.03 (m, 1H, 4'-H_b), 2.04-2.09 (m, 1H, 2'-H), 2.54-2.77 (m, 4H, 4-H, 6-H), 4.98 (dt, *J* = 4.5, 10.8 Hz, 1H, 1'-H), 7.15-7.33 (m, 10H, Ph) ppm.

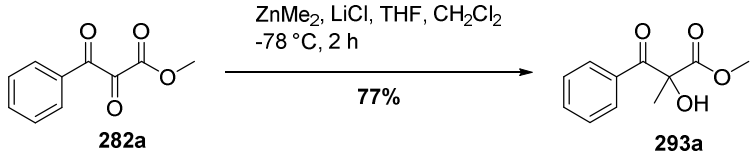
^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.8 (Me), 24.1 (5-C), 25.1 (C(*C*H_3)$_2$), 26.7 (3'-C), 27.9 (C(*C*H_3)$_2$), 31.5 (5'-C), 34.4 (6'-C), 34.9 (6-C), 36.3 (4-C), 39.8 (*C*(CH_3)$_2$), 41.2 (4'-C), 50.5 (2'-C), 78.2 (1'-C), 125.4 (Ph), 125.6 (Ph), 126.4 (Ph), 128.1 (Ph), 128.6 (Ph), 128.7 (Ph), 141.1 (Ph), 151.1 (Ph), 160.9 (1-C), 181.8 (2-C), 197.8 (3-C) ppm.

9.9. Alkylation and arylation of α,β-diketoester

9.9.1. General procedure 7 (GP7): Reaction of α,β-diketoesters with ZnR_2

Under argon atmosphere to a freshly prepared solution of the respective α, β-diketoester (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 eq.) was added a solution of LiCl (0.5 M in THF, 1.00 eq.), it was cooled to -78 °C and a solution of the respective zinc-reagent (2.00 eq.; $ZnMe_2$ 1.2 M in toluene, $ZnEt_2$ 1.0 M in heptane or $ZnPh_2$ 1.0 M in THF) was added. It was stirred at-78 °C for 2 h, poured into a separatory funnel containing H_2O (10 mL), aq. HCl (2 M, 1.0 mL) and Et_2O (10 mL). The layers were separated; the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (mixture of solvents given below) the pure addition product was obtained.

9.9.2. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (293a)



282a 293a

α,β-Diketoester **282a** [M 192.17; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.40 mmol	0.80 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	0.80 mmol	0.67 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.40 mmol	0.80 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 0.80 mL, 0.40 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 0.80 mL, 0.40 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 0.67 mL, 0.80 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **293a** (160 mg, 0.77 mmol, 77%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.20 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

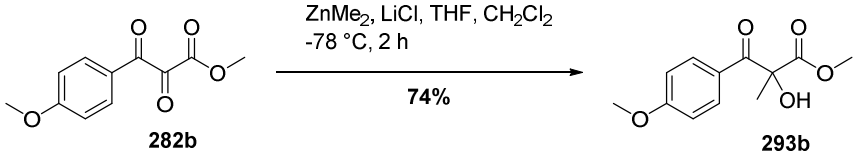
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.74 (s, 3H, Me), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 1H, OH), 7.41-7.49 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.54-7.62 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.93-8.00 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.7 (Me), 53.4 (OCH_3), 79.6 (2-C), 128.8 (2-C-Ph), 129.6 (3-C-Ph), 133.1 (1-C-Ph), 133.9 (4-C-Ph), 172.8 (1-C), 196.1 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{11}H_{12}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 231.0628; found: 231.0628.

IR(ATR): v = 3464 (br, w), 3066 (w), 3003 (w), 2954 (w), 1737 (m), 1687 (s), 1597 (w), 1580 (w), 1449 (m), 1370 (w), 1270 (w), 1232 (s), 1150 (m), 1120 (w), 1026 (w), 1001 (w), 968 (m), 939 (w), 921 (w), 855 (w), 791 (w), 751 (w), 704 (s), 669 (w), 541 (w) cm^{-1}.

9.9.3. Methyl 2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate (293b)



282b 293b

α,β-Diketoester **282b** [M 222.05; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	1.25 mmol	2.50 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	2.50 mmol	2.08 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	1.25 mmol	2.50 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282b** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.50 mL, 1.25 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 2.50 mL, 1.25 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 2.08 mL, 2.50 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **293b** (220 mg, 0.92 mmol, 74%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.30 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

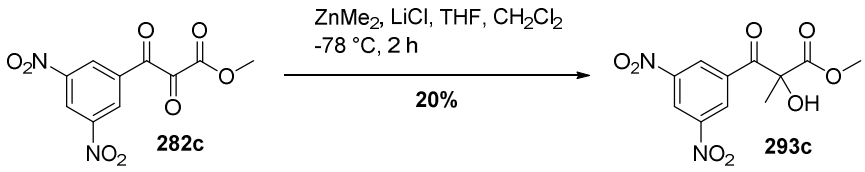
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.74 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3) 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (s, 1H, OH), 6.91-6.94 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.98-8.01 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 29.4 (CH_3), 53.3 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 79.3 (2-C) 114.1 (3-C-Ph), 125.6 (1-C-Ph), 132.2 (2-C-Ph), 164.3 (4-C-Ar), 172.9 (1-C), 194.5 (3-C).

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{13}H_{17}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 261.0733; found: 261.0734.

IR(ATR): ν = 3438 (w), 2931 (w), 2848 (w), 2063 (w), 1924 (w), 1737 (m), 1672 (m), 1598 (s), 1573 (w), 1510 (m), 1446 (m), 1421 (w), 1372 (w), 1311 (w), 1242 (s), 1174 (w), 1148 (s), 1121 (w), 1026 (m), 968 (m), 922 (w), 844 (m), 802 (w), 787 (w), 773 (w), 736 (w), 695 (w), 640 (w), 616 (m), 540 (w), 478 (w), 435 (w) cm^{-1}.

9.9.4. Methyl 2-hydroxy-3-(3,5-dinitrophenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate (293c)



α,β-Diketoester **282c** [M 282.16; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.83 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282c** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 0.83 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1) **293c** (30 mg, 0.10 mmol, 77%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.41 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

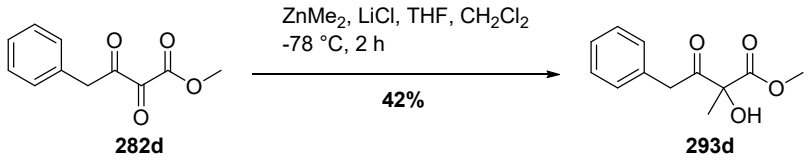
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.79 (s, 3H, Me), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 1H, OH), 9.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, 2-H-Ph), 9.20 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, 4-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.8 (Me), 54.3 (OCH_3), 80.8 (2-C), 122.4 (4-C-Ph), 129.6 (2-C-Ph), 137.0 (1-C-Ph), 148.8 (3-C-Ph), 172.7 (1-C), 191.6 (3-C) ppm.

HRMS: EI^+ calcd. for $C_{10}H_{10}N_2O_8$ $[M+H]^+$: 299.05096; found: 299.05154.

IR(ATR): ν = 3481 (br, w), 3101 (w), 2959 (w), 1742 (w), 1709 (m), 1625 (w), 1593 (w), 1544 (s), 1452 (w), 1346 (s), 1273 (w), 1237 (m), 1157 (w), 1114 (w), 1025 (w), 974 (w), 920 (w), 727 (m), 695 (w) cm^{-1}.

9.9.5. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-phenylbutanoate (293d)



282d **293d**

α,β-Diketoester **282d** [M 282.16; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.83 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.50 eq.	0.75 mmol	1.50 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282d** (0.5 M, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.50 mL, 0.75 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M, 0.83 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **293d** (47 mg, 210 µmol, 42%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.17 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

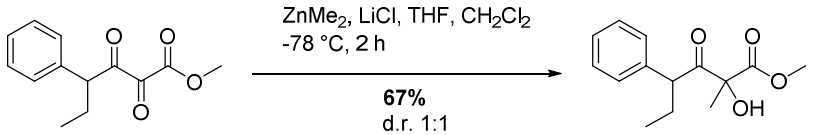
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.61 (s, 3H, Me), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 2H, 4-H), 4.12 (s, 1H, OH), 7.13-7.36 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ =22.3 (Me), 43.5 (4-C), 53.4 (OCH_3), 81.0 (2-C), 127.4 (4-C-Ph), 128.7 (3-C-Ph), 129.7 (2-C-Ph), 133.2 (1-C-Ph), 172.1 (1-C), 204.5 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{12}H_{14}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 245.0784; found: 245.0787.

IR(ATR): v = 3479 (br, w), 3031 (w), 3004 (w), 2955 (w), 1719 (s), 1603 (w), 1496 (w), 1452 (m), 1406 (w), 1370 (w), 1333 (w), 1260 (s), 1212 (w), 1156 (m), 1112 (w), 1076 (w), 1035 (m), 1002 (w), 978 (w), 945 (w), 870 (w), 801 (w), 727 (w), 699 (s), 498 (w), 477 (w) cm^{-1}.

9.9.6. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-phenylhexanoate (293e)



282e **293e**

α,β-Diketoester **282e** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.88 mmol	1.76 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	1.76 mmol	1.47 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.88 mmol	1.76 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.76 mL, 0.88 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.76 mL, 0.88 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 1.47 mL, 1.76 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 25:1 → 10:1) **293e** (150 mg, 0.59 mmol, 67%,d.r. 1:1) was obtained as colourless oil.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for$C_{14}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 273.1097; found: 273.1099.

Analytical data of the 1. diastereomer:

TLC: R_f = 0.23 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 6-H), 1.44 (s, 3H, Me), 1.68-1.77 (m, 1H, 5-H_a), 1.96-2.04 (m, 1H, 5-H_b), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 1H, OH), 4.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.19-7.30 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.0 (6-C), 22.4 (Me), 27.4 (5-C), 53.2 (OCH_3), 54.3 (4-C), 81.1 (2-C), 127.6 (Ph), 128.7 (Ph), 128.9 (Ph), 138.0 (Ph), 172.3 (1-C), 206.7 (3-C) ppm.

IR (ATR): v = 3489 (br, w), 3062 (w), 3030 (w), 2965 (w), 2876 (w), 1742 (w), 1720 (s), 1600 (w), 1492 (w), 1452 (w), 1347 (w), 1257 (m), 1160 (m), 1121 (w), 1031 (w), 979 (w), 902 (w), 876 (w), 744 (w), 701 (w) cm^{-1}.

Analytical data of the 2. diastereomer:

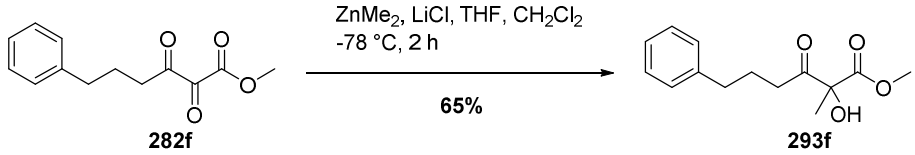
TLC: R_f = 0.19 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 6-H), 1.57 (s, 3H, Me), 1.69-1.78 (m, 1H, 5-H_a), 1.96-2.04 (m, 1H, 5-H_b), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (s, 1H, OH), 4.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.18-7.21 (m, 3H, Ph), 7.24-7.28 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.3 (6-C), 22.3 (Me), 28.0 (5-C), 52.9 (OCH_3), 54.3 (4-C), 81.4 (2 C), 127.5 (Ph), 128.4 (Ph), 128.7 (Ph), 138.1 (Ph), 171.4 (1-C), 207.3 (3-C) ppm.

IR(ATR): v = 3479 (br, w), 3063 (w), 3029 (w), 2965 (w), 2876 (w), 1742 (w), 1714 (s), 1600 (w), 1493 (w), 1452 (m), 1349 (w), 1254 (s), 1155 (w), 1105 (m), 1021 (m), 983 (w), 902 (w), 874 (w), 843 (w), 828 (w), 771 (w), 745 (m), 700 (s), 668 (w), 536 (w), 503 (w) cm^{-1}.

9.9.7. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (293f)



282f **293f**

α,β-Diketoester **282f** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.40 mmol	0.80 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	0.80 mmol	0.67 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.40 mmol	0.80 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.50 mL, 0.75 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.50 mL, 0.75 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 1.25 mL, 1.50 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **293f** (121 mg, 0.48 mmol, 65%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.52 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

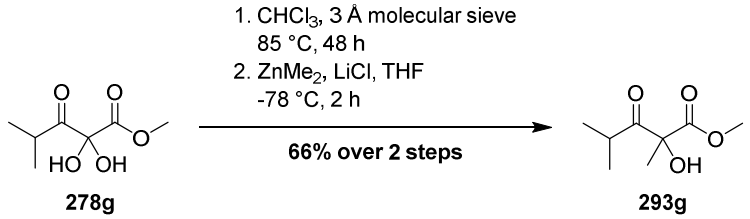
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.57 (s, 3H, Me), 1.90-1.98 (m, 2H, 5-H), 2.46-2.80 (m, 4H, 4-H, 6-H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (s, 1H, OH), 7.14-7.22 (m, 3H, Ph), 7.26-7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 22.1 (Me), 25.1 (5-C), 34.9 (6-C), 35.7 (4-C), 53.4 (OCH_3), 81.0 (2-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.5, 128.5 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.3 (1-C-Ph), 172.0 (1-C), 207.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{14}H_{18}O_4Na$ [M+Na]$^+$: 273.1097; found: 273.1099.

IR(ATR): v = 3478 (br, w), 3026 (w), 2952 (w), 1717 (s), 1496 (w), 1451 (m), 1402 (w), 1367 (w), 1258 (s), 1154 (m), 1114 (w), 1013 (w), 978 (m), 875 (w), 801 (w), 746 (m), 699 (s), 490 (w) cm^{-1}.

9.9.8. Methyl 2-hydroxy-2,4-dimethyl-3-oxopentanoate (293g)



Hydrate **278g** [M 176.17]	1.00 eq.	0.89 mmol	157 mg
$ZnMe_2$ [M 95.46; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	1.78 mmol	1.48 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.89 mmol	1.78 mL

The solution of the respective tricarbonyl compound was prepared by stirring the hydrate **278g** (157 mg, 0.89 mmol, 1.00 eq.) in $CHCl_3$ with 3 Å molecular sieves at 85 °C for 48 h. The title compound was then prepared following **GP7**with LiCl (0.5 M in THF, 1.78 mL, 0.89 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M intoluene, 1.48 mL, 1.78 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **293g** (102 mg, 0.59 mmol, 66% over two steps) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.32 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

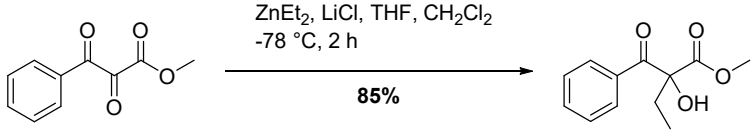
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ =1.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH_3)$_2$), 1.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH_3)$_2$), 1.59 (s, 3H, Me), 3.12 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H CH(CH$_3$)$_2$), 3.78 (s, 3H, OCH$_3$), 4.20 (s, 1H, OH) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.6, 19.7 (CH(*C*H$_3$)$_2$), 22.1 (Me), 35.0 (*C*H(CH$_3$)$_2$), 53.3 (OCH$_3$), 81.0 (2-C), 172.1 (1-C), 211.4 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_8H_{14}O_4Na$ [M+Na]$^+$: 197.0784; found: 197.0786.

IR(ATR): v =3478 (br, w), 2977 (w), 2878 (w), 1718 (s), 1450 (m), 1381 (w), 1257 (s), 1159 (w), 1108 (m), 1019 (s), 983 (w), 933 (w), 875 (w), 795 (w), 670 (w) cm^{-1}.

9.9.9. Methyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (294a)



282a **294a**

α,β-Diketoester **282a** [M 192.17; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.45 mmol	0.90 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	0.90 mmol	0.90 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.45 mmol	0.90 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 0.90 mL, 0.45 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 0.90 mL, 0.45 mmol, 1.00 eq.)and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 0.90 mL, 0.90 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **294a** (80 mg, 0.38 mmol, 85%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.34 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

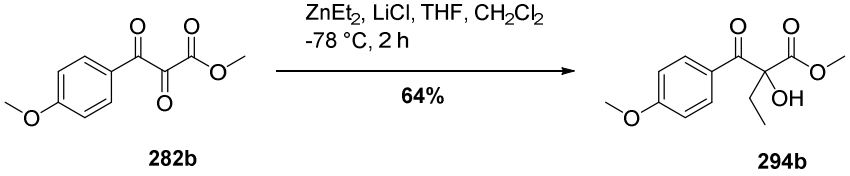
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.11-2.34 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.49 (s, 1H, OH), 7.38-7.49 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.53-7.62 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.93-8.00 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.0 (CH_2CH_3), 29.2 (CH_2CH_3), 53.2 (OCH_3), 82.7 (2-C), 128.7 (3-C-Ph), 129.3 (2-C-Ph), 133.6 (1-C-Ph), 133.7 (4-C-Ph), 172.5 (1-C), 196.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{12}H_{14}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 245.0784; found: 245.0786.

IR(ATR): v = 3464 (br, w), 3066 (w), 2956 (w), 2882 (w), 1737 (m), 1683 (s), 1597 (w), 1580 (w), 1447 (m), 1384 (w), 1292 (w), 1225 (s), 1184 (w), 1149 (m), 1119 (w), 1090 (w), 1037 (w), 1020 (m), 969 (w), 920 (w), 865 (w), 809 (w), 777 (w), 743 (w), 694 (s), 666 (w), 559 (w), 425 (w) cm^{-1}.

9.9.10. Methyl 2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-ethyl-3-oxopropanoate (294b)



282b 294b

α,β-Diketoester **282b** [M 222.05; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282b** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 1.00 mL, 1.60 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **294b** (81 mg, 0.32 mmol, 64%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.22 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

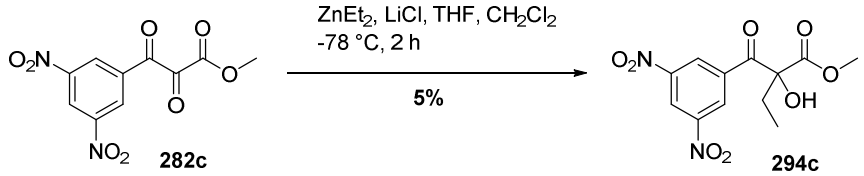
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.82 (t, *J* = 7.43 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.15-2.32 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3) 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (s, 1H, OH), 6.91-6.94 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.99-8.02 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.0 (CH_2CH_3), 29.4 (CH_2CH_3), 53.1 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 82.4 (2-C) 113.9 (3-C-Ph), 126.1 (1-C-Ph), 131.9 (2-C-Ph), 164.1 (4-C-Ph), 172.5 (1-C), 194.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{13}H_{18}O_5$ $[M+H]^+$: 253.1071; found: 253.0171.

IR(ATR): ν = 3432 (w), 2926 (m), 2847 (w), 1736 (m), 1706 (w), 1670 (m), 1598 (s), 1573 (w), 1511 (m), 1441 (m), 1384 (w), 1296 (w), 1234 (s), 1174 (w), 1149 (s), 1120 (w), 1091 (w), 1024 (m), 970 (w), 921 (w), 871 (w), 844 (m), 807 (w), 792 (w), 778 (w), 731 (w), 684 (w), 641 (w), 617 (m), 557 (w), 511 (w) cm^{-1}.

9.9.11. Methyl 2-hydroxy-3-(3,5-dinitrophenyl)-2-ethyl-3-oxopropanoate (294c)



α,β-Diketoester **282c** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282c** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1) **294c** (10 mg, 32.0 µmol, 5%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.61 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

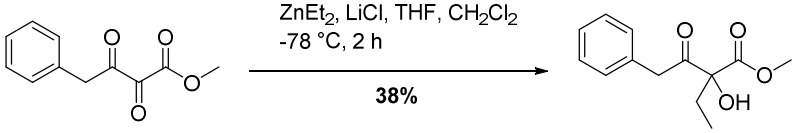
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.16-2.25 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 1H, OH), 9.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, 5-H-Ph), 9.20 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, 4-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.4 (CH_2CH_3), 29.7 (CH_2CH_3), 54.3 (OCH_3), 84.2 (2-C), 122.3 (2-C-Ph), 129.5 (4-C-Ph), 137.7 (1-C-Ph), 148.7 (3-C-Ph), 172.2 (1-C), 192.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^- calcd. for $C_{12}H_{11}N_2O_8Na$ $[M-H]^-$: 311.0521; found: 311.0515.

IR(ATR): v = 3482 (br, w), 3102 (w), 2961 (w), 2883 (w), 1739 (w), 1710 (m), 1625 (w), 1593 (w), 1545 (s), 1458 (w), 1346 (s), 1256 (w), 1235 (m), 1159 (w), 1082 (w), 1052 (w), 1011 (w), 970 (w), 919 (w), 806 (w), 727 (w), 692 (w) cm^{-1}.

9.9.12. Methyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-4-phenylbutanoate (294d)



282d **294d**

α,β-Diketoester **282d** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282d** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **294d** (45 mg, 190 µmol, 38%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.29 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

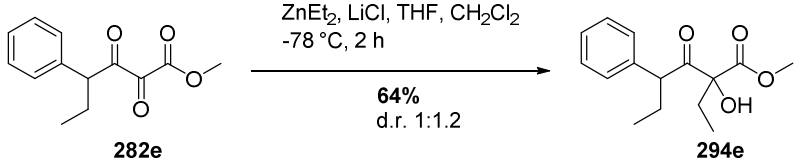
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.01 (dq, *J* = 7.4, 14.5 Hz, 1H, CH_2CH_3), 2.15 (dq, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 1H, CH_2CH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H, 4-H), 4.10 (s, 1H, OH), 7.13-7.37 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.5 (CH_2CH_3), 28.8 (CH_2CH_3), 43.9 (4-C), 53.4 (OCH_3), 84.6 (2-C), 127.3 (4-C-Ph), 128.7 (3-C-Ph), 128.8 (2-C-Ph), 133.2 (1-C-Ph), 171.7 (1-C), 204.6 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{13}H_{16}O_4Na[M+Na]^+$: 245.0941; found: 245.0943.

IR(ATR): v = 3490 (br, w), 3031 (w), 2958 (w), 2883 (w), 1717 (s), 1603 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1438 (w), 1328 (w), 1246 (s), 1158 (m), 1119 (w), 1088 (w), 1056 (w), 1013 (w), 988 (w), 804 (w), 771 (w), 700 (s), 569 (w), 515 (w), 478 (w) cm^{-1}.

9.9.13. Methyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-4-phenylhexanoate (294e)



282e **294e**

α,β-Diketoester **282e** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.75 mmol	1.50 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.50 mmol	1.50 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.75 mmol	1.50 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.50 mL, 0.75 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.50 mL, 0.75 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 1.50 mL, 1.50 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 25:1 → 10:1) **294e** (126 mg, 0.48 mmol, 64%, d.r. 1.2:1 detected by ^{1}H-NMR of crude product) was obtained as colourless oil.

Analytical data of major diastereomer:

TLC: R_f = 0.48 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

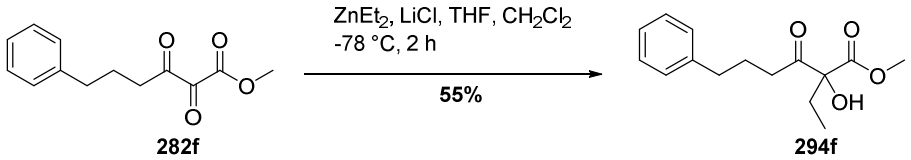
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 6-H), 1.60-2.14 (m, 4H, 5-H, CH_2CH_3), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 1H, OH), 4.23 (dd, *J* = 6.6, 14.0 Hz, 1H, 4-H), 7.15-7.32 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.4 (CH_2CH_3), 12.0 (6-C), 27.2 (CH_2CH_3), 28.7 (5-C), 53.2 (OCH_3), 54.4 (4-C), 127.5, 128.8, 128.9, 137.9 (Ph), 171.9 (1-C), 206.9 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{15}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$ = 287.1254; found: 287.1254.

IR(ATR): v = 3492 (br, w), 3029 (w), 2966 (w), 2878 (w), 1717 (s), 1600 (w), 1492 (w), 1454 (m), 1439 (w), 1381 (w), 1346 (w), 1285 (w), 1243 (s), 1157 (m), 1076 (w), 1049 (w), 1010 (w), 975 (w), 928 (w), 894 (w), 829 (w), 802 (w), 741 (m), 700 (s), 658 (w), 549 (w), 509 (w), 430 (w) cm^{-1}.

9.9.14. Methyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (294f)



282f 294f

α,β-Diketoester **282f** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.40 mmol	0.80 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	0.80 mmol	0.80 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	0.80 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 0.80 mL, 0.40 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 0.80 mL, 0.40 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 0.80 mL, 0.80 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **294f** (55 mg, 0.21 mmol, 55%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.27 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

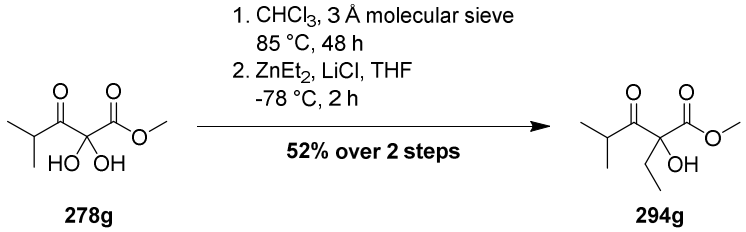
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.85-2.01 (m, 3H, 5-H, CH_2CH_3), 2.04-2.19 (m, 1H, CH_2CH_3), 2.47-2.80 (m, 4H, 4-H, 6H), 3.77 (s, 3H. OCH_3), 4.13 (s, 1H, OH), 7.12-7.33 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.6 (CH_2CH_3), 25.1 (5-C), 28.8 (CH_2CH_3), 35.0 (4-C), 36.2 (6-C), 53.4 (OCH_3), 84.6 (2-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.5, 128.6 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.5 (1-C-Ph), 171.7 (1-C), 207.1 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{15}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 287.1254; found: 287.1255.

IR(ATR): ν = 3484 (br, w), 3027 (w), 2952 (w), 1717 (s), 1496 (w), 1454 (w), 1439 (w), 1402 (w), 1364 (w), 1245 (s), 1160 (m), 1094 (w), 1028 (w), 1007 (w), 805 (w), 747 (w), 701 (m), 492 (w) cm^{-1}.

9.9.15. Methyl 2-ethyl-2-hydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (294g)



278g **294g**

Hydrate **278g** [M 176.17]	1.00 eq.	0.89 mmol	157 mg
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.78 mmol	1.78 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.89 mmol	1.78 mL

The solution of the respective tricarbonyl compound was prepared by stirring the hydrate **278g** (157 mg, 0.89 mmol, 1.00 eq.) in $CHCl_3$ with 3 Å molecular sieves at 85 °C for 48 h. The title compound was then prepared following **GP7** with LiCl (0.5 M in THF, 1.78 mL, 0.89 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 1.78 mL, 1.78 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **294g** (87 mg, 0.46 mmol, 52% over two steps) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.32 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

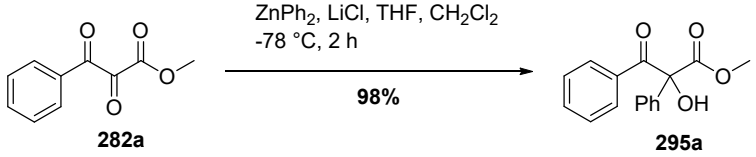
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ =0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.03-1.08 (m, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.93 (dq, *J* = 7.3, 14.5 Hz, 1H, CH_2CH_3), 2.13 (dq, *J* = 7.5, 14.8 Hz, 1H, CH_2CH_3), 3.13-3.28 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (s, 1H, OH) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66 (CH_2CH_3), 19.2, 19.7 ($CH(CH_3)_2$), 28.6 (CH_2CH_3), 35.0 ($CH(CH_3)_2$), 53.3 (OCH_3), 84.5 (2-C), 171.9 (1-C), 211.5 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{19}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 341.1723; found: 341.1724.

IR(ATR): v = 3380 (br, w), 2977 (m), 2939 (w), 2881 (w), 1808 (w), 1747 (w), 1726 (s), 1463 (w), 1441 (w), 1387 (w), 1306 (w), 1248 (w), 1124 (m), 1068 (w), 1044 (w), 1008 (w), 967 (w), 898 (w), 814 (w) cm^{-1}.

9.9.16. Methyl 2-hydroxy-3-oxo-2,3-diphenylpropanoate (295a)



282a 295a

α,β-Diketoester **282a** [M 192.17; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.55 mmol	1.10 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in THF]	2.00 eq.	1.10 mmol	1.10 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.45 mmol	1.10 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.10 mL, 0.55 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.)and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in THF, 1.10 mL, 1.10 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **295a** (145 mg, 0.54 mmol, 98%) was obtained as colourless solid.

TLC: R_f = 0.44 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

M.p.: 90.3 °C (Et_2O).

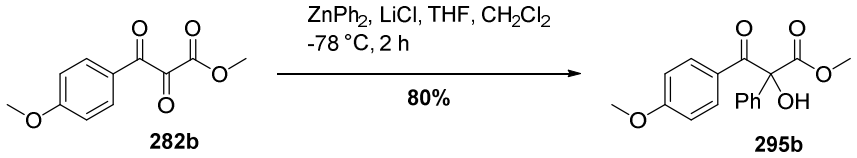
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.83 (s, 1H, OH), 7.27-7.50 (m, 6H, Ph), 7.56 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 2H, Ph), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 54.1 (OCH_3), 84.7 (2-C), 126.6 (2-C-Ph), 128.3 (3-C-Ph), 128.6 (2-C-Ph'), 128.7 (4-C-Ph), 130.9 (3-C-Ph'), 133.3 (4-C-Ph'), 133.4 (1-C-Ph), 137.1 (1-C-Ph'), 172.4 (1-C), 195.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{16}H_{14}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 293.0784; found: 293.0785.

IR(ATR): v = 3464 (br, w), 3062 (w), 3031 (w), 2954 (w), 1729 (m), 1680 (s), 1597 (w), 1580 (w), 1494 (w), 1448 (m), 1357 (w), 1320 (w), 1240 (s), 1182 (m), 1121 (m), 1072 (m), 1027 (w), 1003 (w), 972 (w), 952 (w), 883 (w), 808 (w), 747 (m), 700 (s), 608 (m), 557 (w), 505 (w) cm^{-1}.

9.9.17. Methyl 2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-2-phenylpropanoate (295b)



282b 295b

α,β-Diketoester **282b** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.85 mmol	1.70 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in THF]	2.00 eq.	1.70 mmol	1.70 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.85 mmol	1.70 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282b** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.70 mL, 0.85 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.70 mL, 0.85 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in THF, 1.70 mL, 1.70 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **295b** (205 mg, 0.68 mmol, 80%) was obtained as yellow oil.

TLC: R_f = 0.23 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

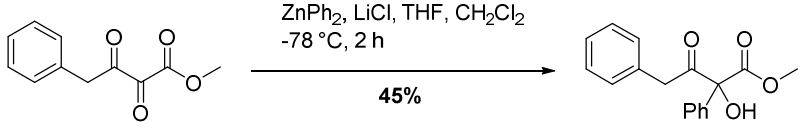
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.79 (s, 3H, $COOCH_3$) 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.86 (s, 1H, OH), 6.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 3-H-Ph), 7.29-7.41 (m, 3H, 4-H-Ph‘, 3-H-Ph‘), 7.54-7.56 (m, 2H, 2-H-Ph‘), 7.97-8.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 54.1 ($COOCH_3$), 55.6 (OCH_3), 84.79 (2-C), 113.7 (3-C-Ph), 126.1 (1-C-Ph), 126.7 (2-C-Ph‘), 128.5 (3-H-Ph‘), 128.6 (4-H-Ph‘), 133.5 (2-C-Ph), 137.7 (1-C-Ph‘), 163.8 (4-C-Ph), 172.7 (1-C), 194.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{17}H_{16}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 323.0890; found: 323.0892.

IR(ATR): v = 3416 (w), 2963 (w), 2933 (w), 2843 (w), 1733 (m), 1682 (s), 1601 (s), 1572 (w), 1512 (w), 1446 (w), 1429 (m), 1315 (w), 1263 (s), 1234 (w), 1171 (s), 1104 (m), 1075 (w), 1040 (w), 1013 (m), 934 (w), 862 (w), 846 (m), 823 (w), 799 (w), 772 (m), 745 (m), 724 (m), 694 (m), 647 (w), 631 (w), 606 (m), 528 (m), 498 (w), 458 (w) cm^{-1}.

9.9.18. Methyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-2,4-diphenylbutanoate (295d)



282d 295d

α,β-Diketoester **282d** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282d** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in benzene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **295d** (64 mg, 230 µmol, 45%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.16 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

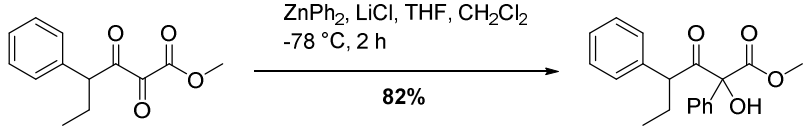
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 2H, 4-H), 4.74 (s, 1H, OH), 7.05-7.09 (m, 2H, 2-C-Ph), 7.24-7.31 (m, 3H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 7.40-7.51 (m, 3H, 3-H-Ph', 4-H-Ph'), 7.57-7.64 (m, 2H, 2-C-Ph') ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 43.9 (4-C), 53.9 (OCH_3), 84.8 (2-C), 126.6 (2-C-Ph'), 127.1 (4-C-Ph), 128.5 (3-C-Ph'), 128.7 (3-C-Ph), 129.1 (4-C-Ph), 129.7 (2-C-Ph), 133.7 (1-C-Ph), 135.7 (1-C-Ph'), 171.1 (1-C), 203.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{17}H_{16}O_4Na[M+Na]^+$: 307.0941; found: 307.0944.

IR(ATR): v = 3472 (br, w), 3062 (w), 3031 (w), 2955 (w), 1721 (s), 1601 (w), 1494 (w), 1450 (w), 1436 (w), 1261 (m), 1188 (w), 1121 (w), 1068 (m), 1032 (w), 1004 (w), 800 (w), 748 (w), 725 (w), 697 (s), 587 (w), 540 (m), 478 (w) cm^{-1}.

9.9.19. Methyl 2-hydroxy-3-oxo-2,4-diphenylhexanoate (295e)



282e **295e**

α,β-Diketoester **282e** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.90 mmol	1.80 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in THF]	2.00 eq.	1.80 mmol	1.80 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.90 mmol	1.80 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.80 mL, 0.90 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.80 mL, 0.90 mmol, 1.00 eq.)and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in THF, 1.80 mL, 1.80 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **295e** (231 mg, 0.74 mmol, 82%, d.r. 10:1) was obtained as colourless oil.

Analytical data for mixture of diastereomers:

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{19}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$ = 335.1254; found: 335.1255.

IR(ATR): v = 3471 (br, w), 3062 (w), 3029 (w), 2964 (w), 2932 (w), 2875 (w), 1719 (s), 1600 (w), 1492 (w), 1451 (m), 1436 (w), 1345 (w), 1257 (s), 1178 (w), 1126 (m), 1070 (w), 1031 (w), 1013 (w), 982 (w), 939 (w), 892 (w), 825 (w), 796 (w), 734 (m), 696 (s), 626 (w), 581 (w), 545 (w), 507 (w) cm^{-1}.

Analytical data of major diastereomer:

TLC: R_f = 0.30 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 6-H), 1.70-1.81 (m, 1H, 5-H_a), 1.88-1.99 (m, 1H, 5-H_b), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.10-4.16 (m, 1H, 4-H), 4.41 (s, 1H, OH), 7.07-7.11 (m, 2H, Ph), 7.15-7.25 (m, 3H, Ph), 7.29-7.32 (m, 3H, Ph), 7.51-7.56 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.8 (6-C), 27.4 (5-C), 53.6 (OCH_3), 55.0 (4-C), 84.8 (2-C), 127.0, 127.1, 128.2, 128.5, 128.5, 128.7 (4-C-Ph, 4-C-Ph', 3-C-Ph, 3-C-Ph', 2-C-Ph, 2-C-Ph'), 135.4 (1-C-Ph'), 138.4 (1-C-Ph), 171.0 (1-C), 205.8 (3-C) ppm.

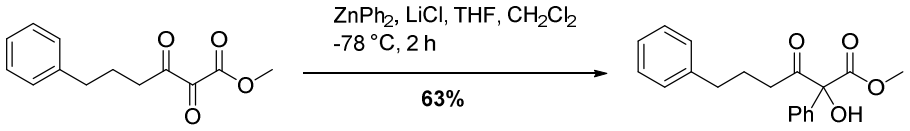
Analytical data of minor diastereomer:

TLC: R_f = 0.27 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 6-H), 1.66-1.82 (m, 1H, 5-H_a), 1.82-2.00 (m, 1H, 5-H_b), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (dd, *J* = 6.6, 8.3 Hz, 1H, 4-H), 4.37 (s, 1H, OH), 7.03-7.22 (m, 5H, Ph), 7.28-7.56 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.9 (6-C), 27.5 (5-C), 53.6 (OCH_3), 55.1 (4-C), 84.9 (2-C), 127.0, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7 (4-C-Ph, 4-C-Ph', 3-C-Ph, 3-C-Ph', 2-C-Ph, 2-C-Ph'), 135.4 (1-C-Ph'), 138.5 (1-C-Ph), 171.0 (1-C), 205.8 (3-C) ppm.

9.9.20. Methyl 2-hydroxy-3-oxo-2,6-diphenylhexanoate (295f)



282f **295f**

α,β-Diketoester **282f** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.66 mmol	1.31 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in THF]	2.00 eq.	1.32 mmol	1.32 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.66 mmol	1.32 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **282f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.31 mL, 0.66 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.31 mL, 0.66 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in THF, 1.32 mL, 1.32 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **295f** (128 mg, 0.41 mmol, 63%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.27 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

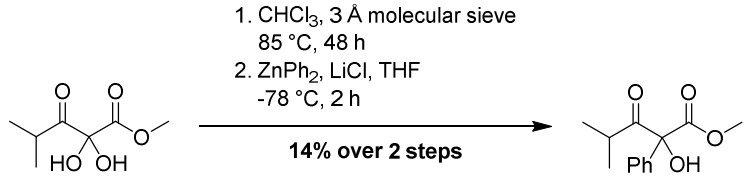
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.72-1.93 (m, 2H, 5-H), 2.44-2.74 (m, 4H, 4-H, 6-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.72 (s, 1H, OH), 7.04-7.10 (m, 2H, Ph), 7.33-7.43 (m, 3H, Ph), 7.56-7.69 (m, 3H, Ph), 7.51-7.57 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 25.6 (5-C), 35.0 (4-C), 36.7 (6-C), 53.7 (OCH_3), 84.7 (2-C), 126.0 (4-C-Ph), 126.5 (2-C-Ph), 128.5, 128.5 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 128.9 (4-C-Ph), 136.1 (1-C-Ph), 141.6 (1-C-Ph), 171.1 (1-C), 205.9 (3-C) ppm

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{19}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 335.1254; found: 335.1256.

IR(ATR): v = 3475 (br, w), 3062 (w), 3027 (w), 2953 (w), 2861 (w), 1722 (s), 1602 (w), 1495 (w), 1451 (w), 1437 (w), 1402 (w), 1362 (w), 1260 (s), 1191 (w), 1125 (w), 1070 (w), 1030 (w), 1006 (w), 976 (w), 748 (m), 700 (s), 492 (w) cm^{-1}.

9.9.21. Methyl 2-hydroxy-4-methyl-3-oxo-2-phenylpentanoate (295g)



278g **295g**

Hydrate **278g** [M 176.17]	1.00 eq.	0.43 mmol	76 mg
$ZnPh_2$ [M 123.51; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	0.86 mmol	0.86 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.50 eq.	0.65 mmol	1.30 mL

The solution of the respective tricarbonyl compound was prepared by stirring the hydrate **278g** (68 mg, 0.43 mmol, 1.00 eq.) in $CHCl_3$ with 3 Å molecular sieves at 85 °C for 48 h. The title compound was then prepared following **GP7** with LiCl (0.5 M in THF, 0.86 mL, 0.43 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in benzene, 0.86 mL, 0.86 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) gave **295g** (14 mg, 59.3 µmol, 14% over two steps) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.38 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

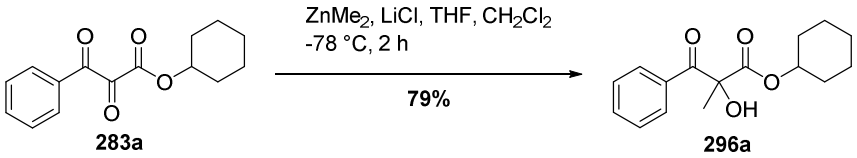
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 3.15 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.78 (s, 1H, OH), 7.31-7.46 (m, 3H, Ph), 7.49-7.61 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.8, 20.6 ($CH(CH_3)_2$), 36.1 ($CH(CH_3)_2$), 53.6 (OCH_3), 84.8 (2-C), 126.7, 128.5, 128.9, 135.9 (Ph), 171.2 (1-C), 210.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{13}H_{16}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 259.0941; found: 259.0943.

IR(ATR): ν = 3472 (br, w), 3063 (w), 2975 (w), 2875 (w), 1715 (s), 1600 (w), 1494 (w), 1467 (w), 1449 (m), 1437 (w), 1382 (w), 1348 (w), 1256 (s), 1190 (w), 1174 (w), 1125 (m), 1068 (w), 1037 (w), 1006 (w), 979 (w), 938 (w), 804 (w), 750 (m), 700 (s), 624 (w), 542 (w), 489 (w) cm^{-1}.

9.9.22. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (296a)



α,β-Diketoester **283a** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.83 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.)and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 0.83 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **296a** (109 mg, 0.39 mmol, 79%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.25 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

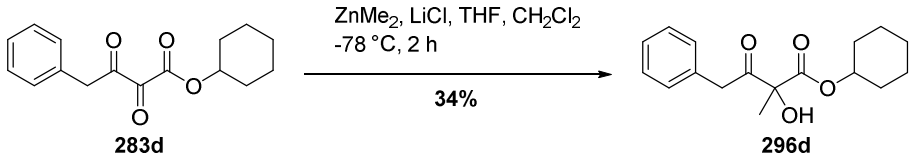
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.10-1.62 (m, 8H, 4'-H, 3'-H, 2'-H_a), 1.64-1.70 (m, 2H, 2'-H_b), 1.72 (s, 3H, CH_3), 4.36 (s, 1H, OH), 4.79-4.92 (m, 1H, 1'-H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 3-H-Ph), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 4-H-Ph), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.3, 23.3 (3'-C), 23.6 (Me), 25.2 (4'-C), 31.0, 31.1 (2'-C), 75.1 (1'-C), 79.6 (2-C), 128.7 (3-C-Ph), 129.5 (2-C-Ph), 133.6 (1-C-Ph), 133.6 (4-C-Ph), 172.1 (1-C), 196.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{16}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 299.1254; found: 299.1254.

IR(ATR): ν = 3463 (br, w), 3065 (w), 2936 (m), 2860 (w), 1733 (m), 1692 (s), 1598 (w), 1580 (w), 1450 (m), 1371 (w), 1273 (w), 1230 (s), 1150 (s), 1117 (w), 1034 (w), 1008 (m), 982 (w), 950 (w), 908 (w), 863 (w), 844 (w), 812 (w), 751 (w), 707 (m), 672 (w), 543 (w), 513 (w), 481 (w), 444 (w) cm^{-1}.

9.9.23. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-phenylbutanoate (296d)



α,β-Diketoester **283d** [M 274.32; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.83 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283d** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in heptane, 0.83 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1) **296d** (38 mg, 131 µmol, 34%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

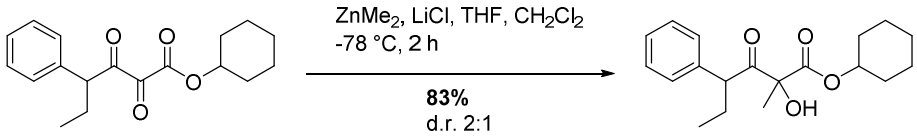
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.24-1.55, 1.64-1.83 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 1.60 (s, 3H, Me), 3.88 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, 4-H_a), 3.95 (d, *J* = 16.3 Hz, 4-H_b), 4.13 (s, 1H, OH), 4.74-4.85 (m, 1H, 1'-H), 7.16-7.21, 7.24-7.34 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 22.1 (Me), 23.5 (3'-C), 25.3 (4'-C), 31.2, 31.3 (2'-C), 43.4 (4-C), 75.6 (1'-C), 81.1 (2-C), 127.2, 128.7, 129.7, 133.4 (Ph), 171.3 (1-C), 204.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{17}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 313.1410; found: 313.1412.

IR(ATR): v = 3482 (br, w), 3031 (w), 2936 (m), 2860 (w), 1715 (s), 1496 (w), 1451 (m), 1404 (w), 1372 (w), 1332 (w), 1257 (s), 1162 (m), 1117 (w), 1076 (w), 1033 (m), 1008 (w), 957 (w), 928 (w), 907 (w), 843 (w), 824 (w), 724 (w), 698 (m), 479 (w) cm^{-1}.

9.9.24. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-phenylhexanoate (296e)



283e **296e**

α,β-Diketoester **283e** [M 302.37; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.55 mmol	1.10 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	1.10 mmol	0.92 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.55 mmol	1.10 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.10 mL, 0.55 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.10 mL, 0.55 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 0.92 mL, 1.10 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 12:1) **296e** (150 mg, 0.46 mmol, 83%,d.r. 2:1) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.50 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

Signal of major diastereomer are reported only:

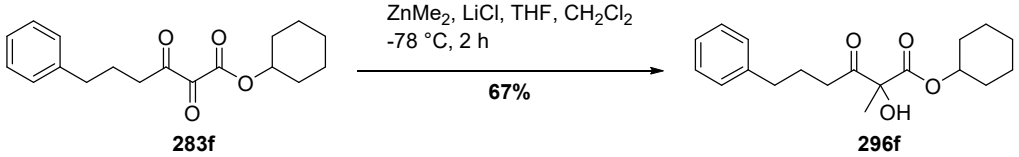
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.76-0.82 (m, 3H, 6-H), 1.12-1.39 (m, 6H, 4'-H, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.43 (s, 3H, Me), 1.54-1.80 (m, 5H, 2'-H_b, 3'-H_b, 5-H_a), 1.91-2.03 (m, 1H, 5-H_b), 4.06 (s, 1H, OH), 4.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 4-H), 4.50-4.57 (m, 1H, 1'-C), 7.20-7.30 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.0 (6-C), 22.4 (Me), 23.4 (3'-C), 25.3 (4'-C), 27.5 (5-C), 31.2 (3'-C), 54.2 (4-C), 75.5 (1'-C), 81.3 (2-C), 127.5 (4-C-Ph), 128.7 (3-C-Ph), 128.8 (2-C-Ph), 138.1 (1-C-Ph), 171.2 (1-C), 207.1 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{19}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 341.1723; found: 341.1724.

IR(ATR): ν =3483 (br, w), 3029 (w), 2937 (m), 2861 (w), 1716 (s), 1492 (w), 1452 (m), 1377 (w), 1348 (w), 1256 (m), 1164 (m), 1119 (w), 1032 (w), 1012 (w), 957 (w), 906 (w), 744 (w), 700 (w) cm^{-1}.

9.9.25. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (296f)



α,β-Diketoester **296f** [M 302.37; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.35 mmol	0.70 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	0.70 mmol	0.58 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.35 mmol	0.70 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 0.70 mL, 0.35 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 0.70 mL, 0.35 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 0.58 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **296f** (75 mg, 0.24 mmol, 67%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.29 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

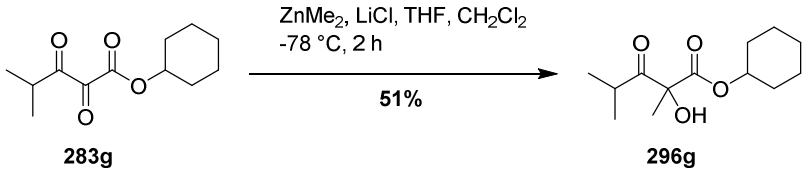
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.22-1.51 (m, 6H, 2'-H_a, 3'-H_a, 4'-H), 1.55 (s, 3H, Me), 1.61-1.78 (m, 4H, 2'-H_b, 3'-H_b), 1.87-2.00 (m, 2H, 5-H), 2.44-2.77 (m, 4H, 4-H, 6-H), 4.12 (s, 1H, OH), 4.81 (td, *J* = 3.83, 8.62 Hz, 1H, 1'-H), 7.12-7.32 (m, 5H, Ph) ppm

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.8 (Me), 23.5 (3'-C), 25.2 (4'-C), 25.3 (5-C), 31.25, 31.32 (2'-C), 35.1 (4-C), 35.8 (6-C), 75.3 (1'-C), 81.0 (2-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.5 (1-C-Ph), 171.2 (1-C), 206.9 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{21}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 341.1723; found: 341.1727.

IR(ATR): v = 3490 (br, w), 3026 (w), 2936 (m), 2860 (w), 1715 (s), 1603 (w), 1496 (w), 1451 (m), 1405 (w), 1368 (w), 1257 (s), 1162 (m), 1117 (w), 1032 (w), 1009 (m), 952 (w), 927 (w), 908 (w), 825 (w), 746 (m), 700 (s), 490 (w) cm^{-1}.

9.9.26. Cyclohexyl 2-hydroxy-2,4-dimethyl-3-oxopentanoate (296g)



283g **296g**

α,β-Diketoester **283g** [M 226.27; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.53 mmol	1.06 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	1.06 mmol	0.88 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0. 53 mmol	1.06 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283g** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.06 mL, 0.53 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.06 mL, 0.53 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 0.88 mL, 1.06 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **296g** (66 mg, 0.27 mmol, 51%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.56 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

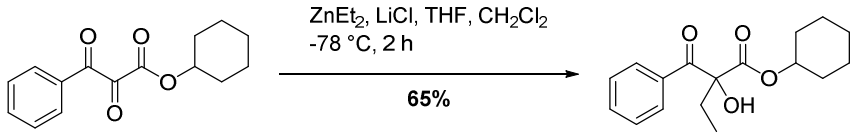
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H, 5-H_a), 1.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H, 5-H_b), 1.22-1.54 (m, 6H, 4'-H, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.57 (s, 3H, Me), 1.66-1.76 (m, 2H, 3'-H_b), 1.78-1.88 (m, 2H, 2'-H_b), 3.11 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, 4-H), 4.15 (s, 1H, OH), 4.75-4.91 (m, 1H, 1'-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.7 (5-C), 22.0 (Me), 23.6 (3'-C), 25.3 (4'-C), 31.4, 31.5 (2'-C), 35.2 (4-C), 75.4 (1'-C), 81.1 (2-C), 171.3 (1-C), 211.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{13}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 265.1410; found: 265.1413.

IR(ATR): v = 3485 (br, w), 2937 (m), 2861 (w), 1714 (s), 1451 (m), 1378 (w), 1256 (s), 1162 (w), 1117 (m), 1011 (s), 953 (w), 928 (w), 907 (w), 843 (w), 809 (w), 674 (w), 440 (w) cm^{-1}.

9.9.27. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (297a)



283a 297a

α,β-Diketoester **283a** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.40 mmol	0.80 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	0.80 mmol	0.80 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.40 mmol	0.80 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 0.80 mL, 0.40 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 0.80 mL, 0.40 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 0.80 mL, 0.80 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **297a** (75 mg, 0.26 mmol, 65%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.49 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

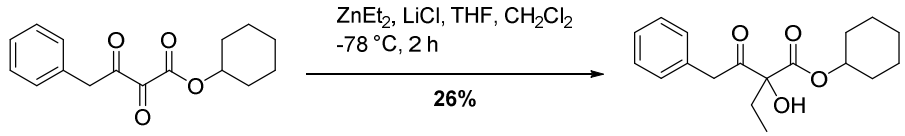
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.85 (t, *J* = 7.45 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.10-1.76 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 2.10-2.31 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.33 (s, 1H, OH), 4.78-4.93 (m, 1H, 1'-H), 7.37-7.49 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.50-7.62 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.89-8.14 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.3, 23.4 (3'-C), 25.2 (4'-C), 29.1 (CH_2CH_3), 31.0, 31.2 (2'-C), 75.0 (1'-C), 82.7 (2-C), 128.6 (3-C-Ph), 129.3 (2-C-Ph), 133.5 (4-C-Ph), 134.2 (1-C-Ph), 171.7 (1-C), 196.1 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{17}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 313.1410; found: 313.1413.

IR(ATR): ν = 3463 (br, w), 3065 (w), 2936 (m), 2860 (w), 1733 (m), 1692 (s), 1598 (w), 1580 (w), 1450 (m), 1371 (w), 1273 (w), 1230 (s), 1150 (s), 1117 (w), 1034 (w), 1008 (m), 982 (w), 950 (w), 908 (w), 863 (w), 844 (w), 812 (w), 751 (w), 707 (m), 672 (w), 543 (w), 513 (w), 481 (w), 444 (w) cm^{-1}.

9.9.28. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-4-phenylbutanoate (297d)



283d **297d**

α,β-Diketoester **283d** [M 274.32; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283d** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1) **297d** (28 mg, 92.0 µmol, 26%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.52 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

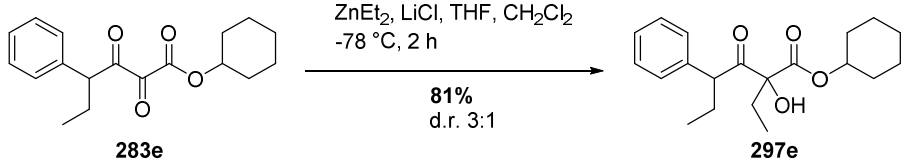
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.22-1.58, 1.62-1.83 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 1.98 (dq, *J* = 7.4, 14.5 Hz, 1H, CH_2CH_3), 2.14 (dq, *J* = 7.4, 14.8 Hz, 1H, CH_2CH_3), 3.88 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 4-H_a), 3.95 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 4-H_b), 4.08 (s, 1H, OH), 4.73-4.84 (m, 1H, 1'-H), 7.14-7.34 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.5 (CH_2CH_3), 23.5 (3'-C), 25.3 (4'-C), 28.5 (CH_2CH_3), 31.3, 31.4 (2'-C), 43.9 (4-C), 75.6 (1'-C), 84.5 (2-C), 127.2, 128.7, 129.8, 133.5 (Ph), 170.8 (1-C), 204.5 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{24}O_4Na[M+Na]^+$: 327.1567; found: 327.1569.

IR(ATR): v = 3485 (br, w), 3031 (w), 2936 (m), 2860 (w), 1715 (s), 1603 (w), 1496 (w), 1452 (w), 1381 (w), 1320 (w), 1285 (w), 1248 (s), 1161 (m), 1119 (w), 1090 (w), 1057 (w), 1034 (w), 1009 (m), 980 (w), 927 (w), 908 (w), 823 (w), 700 (m) cm^{-1}.

9.9.29. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-4-phenylhexanoate (297e)



283e 297e

α,β-Diketoester **283e** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.)and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 M in heptane, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **297e** (140 mg, 0.41 mmol, 81%,d.r. 3:1) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.44 (*n*-pentane/EtOAc 15:1).

Signal of major diastereomer are reported only:

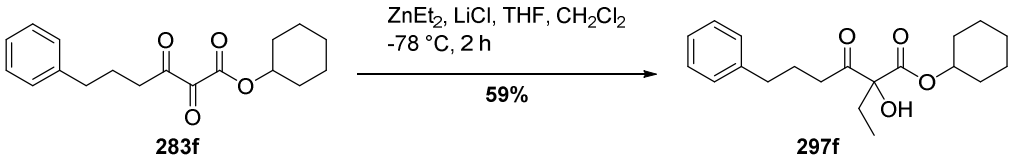
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.72-0.82 (m, 6H, 6-H, CH_2CH_3), 1.14-1.38 (m, 6H, 4'-H, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.59-1.94 (m, 6H, 2'-H_b, 3'-H_b, 5-H_a, CH_2CH_3), 1.94-2.17 (m, 2H, 5-H_b, CH_2CH_3), 3.99 (s, 1H, OH), 4.25 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4-H), 4.48-4.53 (m, 1H, 1'-H), 7.22-7.28 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.2 (CH_2CH_3), 11.9 (6-C), 23.2 (3'-C), 25.1 (4'-C), 27.1 (CH_2CH_3), 28.6 (5-C), 30.7 (2'-C), 54.1 (4-C), 75.4 (1'-C), 84.3 (2-C), 128.5 (4-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 128.7 (2-C-Ph), 137.9 (1-C-Ph), 170.6 (1-C), 207.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{20}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 355.1880; found: 355.1883.

IR(ATR): v = 3487 (br, w), 3029 (w), 2935 (m), 2860 (w), 1713 (s), 1600 (w), 1492 (w), 1453 (m), 1380 (w), 1338 (w), 1238 (s), 1161 (m), 1120 (w), 1075 (w), 1034 (w), 1010 (m), 927 (w), 907 (w), 829 (w), 812 (w), 741 (w), 700 (m), 666 (w), 545 (w), 497 (w) cm^{-1}.

9.9.30. Cyclohexyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (297f)



α,β-Diketoester **283f** [M 302.37; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.28 mmol	0.56 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	0.56 mmol	0.56 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.28 mmol	0.56 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 0.56 mL, 0.28 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 0.56 mL, 0.28 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 in heptane, 0.56 mL, 0.56 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **297f** (54 mg, 0.16 mmol, 59%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.38 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

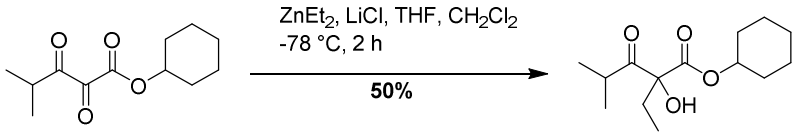
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.20-1.30 (m, 1H, 4'-H_a), 1.26 (t, *J* = 7.01 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.30-1.48 (m, 4H, 2'-H_a, 3'-H_a), 1.49-1.58 (m, 1H, 4'-H_b), 1.65-1.75 (m, 2H, 3'-H_b), 1.77-1.86 (m, 2H, 2'-H_b), 1.88-1.95 (m, 2H, 5-H), 2.59-2.67 (m, 4H, 4-H, 6-H), 3.47-3.55 (m, 1H, CH_2-CH_3), 3.62-3.70 (m, 1H, CH_2-CH_3), 4.32 (s, 1H, OH), 4.83-4.90 (m, 1H, 1'-H), 7.15-7.22 (m, 3H, Ph), 7.24-7.30 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 15.2 (CH_2CH_3), 23.6, 23.7 (3'-C), 24.7 (5-C), 25.3 (4'-C), 31.4, 31.5 (2'-C), 35.1 (6-C), 37.9 (4-C), 66.8 (CH_2CH_3), 74.5 (1'-C), 85.5 (2-C), 126.1 (4-C-Ph), 128.5, 128.6 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.6 (1-C-Ph), 167.0 (1-C), 204.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{20}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 355.1880; found: 355.1881.

IR(ATR): v = 3027 (br, w), 2936 (s), 2860 (w), 1742 (w), 1723 (s), 1651 (w), 1604 (w), 1496 (w), 1452 (m), 1400 (w), 1367 (w), 1328 (w), 1253 (w), 1190 (w), 1119 (s), 1036 (w), 1012 (w), 956 (w), 910 (w), 893 (w), 747 (w), 700 (m) cm^{-1}.

9.9.31. Cyclohexyl 2-ethyl-2-hydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (297g)



283g 297g

α,β-Diketoester **283g** [M 302.37; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.52 mmol	1.04 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.04 mmol	1.04 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.52 mmol	1.04 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283g** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.06 mL, 0.53 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.06 mL, 0.53 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.0 M in heptane, 0.88 mL, 1.06 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **297g** (67 mg, 0.26 mmol, 50%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.70 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

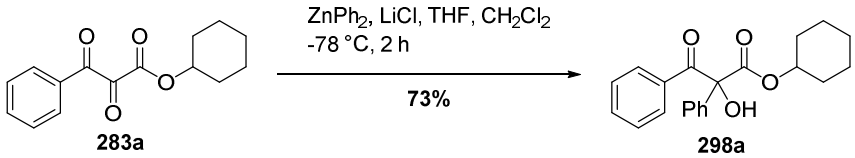
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.85 (t, *J* = 7.4, 3H, CH_2CH_3), 1.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, 5-C), 1.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, 5-C), 1.24-1.57 (m, 6H, 4'-H, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.64-1.97 (m, 5H, 3'-H_b, 2'-H_b, CH_2CH_3), 2.01-2.19 (m, 1H, CH_2CH_3), 3.11-3.23 (m, 1H, 4-H), 4.06 (s, 1H, OH), 4.80-4.91 (m, 1H, 1'-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.6 (CH_2CH_3), 19.4, 19.6 (5-C), 23.59, 23.61 (3'-C), 25.3 (4'-C), 28.4 (CH_2CH_3), 31.4, 31.5 (2'-C), 35.1 (4-C) 75.5 (1'-C), 84.5 (2-C), 171.0 (1-C), 211.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{14}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 279.1567; found: 279.1570.

IR(ATR): v = 3495 (br, w), 2971 (w), 2937 (m), 2861 (w), 1715 (s), 1452 (w), 1382 (w), 1338 (w), 1238 (s), 1163 (m), 1119 (w), 1037 (w), 1010 (m), 977 (w), 928 (w), 865 (w), 823 (w), 666 (w) cm^{-1}.

9.9.32. Cyclohexyl 2-hydroxy-3-oxo-2,3-diphenylpropanoate (298a)



283a 298a

α,β-Diketoester **283a** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in THF]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.50 mL, 0.75 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.50 mL, 0.75 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in THF, 1.50 mL, 1.50 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **298a** (184 mg, 0.54 mmol, 73%) was obtained as colourless solid.

TLC: R_f = 0.50 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

M.p.: 80.6 °C (Et_2O).

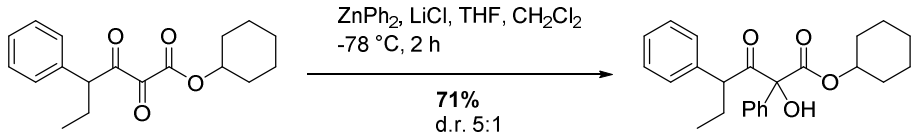
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19-1.50 (m, 6H, 4'-H, 3'H_a, 2'-H_a), 1.52-1.92 (m, 4H, 2'-H_b, 3'-H_b), 4.81(s, 1H, OH), 4.94 (tt, *J* = 3.4, 7.1 Hz, 1H, 1'-H), 7.22-7.48 (m, 6H, Ph', 4-H-Ph), 7.53-7.60 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.85-7.92 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.0, 23.1 (3'-C), 25.3 (4'-C), 30.9, 31.0 (2'-C), 76.0 (1'-C), 84.3 (2-C), 126.6 (3-C-Ph), 128.2 (3-C-Ph'), 128.3 (2-C-Ph'), 128.5 (4-C-Ph'), 130.8 (2-C-Ph), 133.1 (4-C-Ph), 133.8 (1-C-Ph'), 137.6 (1-C-Ph), 171.2 (1-C), 195.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{21}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 361.1410; found: 361.1413.

IR(ATR): v = 3461 (br, w), 3062 (w), 2936 (m), 2859 (w), 1718 (w), 1681 (s), 1597 (w), 1580 (w), 1494 (w), 1448 (m), 1335 (w), 1318 (w), 1235 (s), 1180 (m), 1118 (m), 1071 (w), 1030 (w), 1006 (m), 967 (w), 929 (w), 908 (m), 862 (w), 822 (w), 800 (w), 747 (w), 697 (s), 607 (m), 539 (w), 505 (w), 462 (w), 439 (w) cm^{-1}.

9.9.33. Cyclohexyl 2-hydroxy-3-oxo-2,4-diphenylhexanoate (298e)



283e **298e**

α,β-Diketoester **283e** [M 302.37; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in THF]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **298e** (110 mg, 0.48 mmol, 71%,d.r. 5:1) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.45 (*n*-pentane/EtOAc 15:1).

Signal of major diastereomer are reported only:

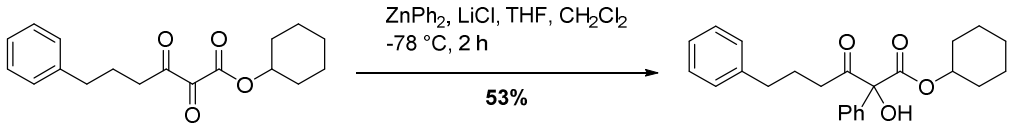
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.64 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, 6-H), 1.21-1.48 (m, 8H, 4'-H, 3'-H, 2'-H_a), 1.69-1.83 (m, 3H,3'-H_b, 5-H_a), 1.85-1.94 (m, 1H, 5-H_b), 4.11 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, 4-H), 4.33 (s, 1H, OH), 4.71-4.77 (m, 1H, 1'-H), 7.08-7.23 (m, 6H, Ph, Ph), 7.28-7.30 (m, 2H, Ph), 7.56-7.60 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.8 (6-C), 23.42 (3'-C), 25.3 (4'-C), 27.5 (5-C), 31.1 (2'-C), 55.0 (4-C), 76.1 (1'-C), 84.7 (2-C), 127.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.5 (Ph), 135.7 (Ph), 138.6 (Ph), 169.8 (1-C), 206.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{24}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 403.1880; found: 403.1879.

IR (ATR): ν = 3467 (br, w), 3062 (w), 3029 (w), 2935 (m), 2861 (w), 1715 (s), 1600 (w), 1493 (w), 1451 (m), 1339 (w), 1259 (s), 1177 (w), 1122 (m), 1070 (w), 1033 (w), 1009 (w), 971 (w), 928 (w), 905 (w), 828 (w), 736 (m), 698 (s), 627 (w), 561 (w), 507 (w) cm^{-1}.

9.9.34. Cyclohexyl 2-hydroxy-3-oxo-2,6-diphenylhexanoate (298f)



283f **298f**

α,β-Diketoester **283f** [M 302.37; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in THF]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **298f** (66 mg, 0.17 mmol, 53%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.42 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

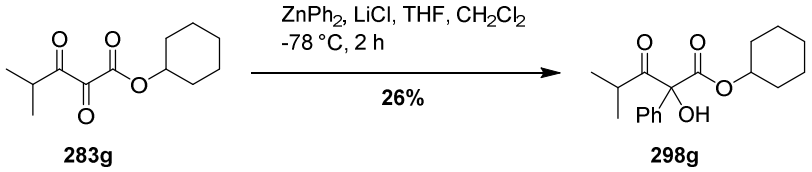
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.14-1.58 (m, 7H, 4'-H, 3'-H_a, 3'-H_b, 2'-H_a), 1.60-1.69 (m, 2H, 3-H_b, 2'-H_b), 1.70-1.80 (m, 3H, 2'-H_b, 5-H), 2.39-2.58 (m, 4H, 4-H, 6-H), 4.57 (s, 1H, OH), 4.80-4.86 (m, 1H, 1'-H), 6.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ph), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 7.11-7.17 (m, 2H, Ph), 7.24-7.31 (m, 3H, Ph), 7.47 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.4, 23.4 (3'-C), 25.3 (4'-C), 25.6 (5-C), 31.2, 31.2 (2'-C), 35.0 (6-C), 36.8 (4-C), 76.0 (1'-C), 84.4 (2-C), 126.0 (4-Ph-C), 126.6 (4''-C), 128.1, 128.4, 128.5, 128.7 (2-C-Ph, 3-C-Ph, 2-C-Ph', 3-C-Ph'), 136.3 (1-C-Ph), 141.6 (1-C-Ph'), 170.1 (1-C), 205.8 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{24}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 403.1880; found: 403.1879.

IR(ATR): v = 3465 (br, w), 3027 (w), 2935 (m), 2859 (w), 1714 (s), 1601 (w), 1494 (w), 1450 (m), 1402 (w), 1359 (w), 1257 (s), 1191 (w), 1119 (m), 1069 (w), 1032 (w), 1008 (m), 905 (w), 824 (w), 746 (m), 697 (s), 491 (w) cm^{-1}.

9.9.35. Cyclohexyl 2-hydroxy-4-methyl-3-oxo-2-phenylpentanoate (298g)



283g 298g

α,β-Diketoester **283g** [M 226.27; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.95 mmol	1.90 mL
$ZnPh_2$ [M 219.59; 1.0 M in THF]	2.00 eq.	1.90 mmol	1.90 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.95 mmol	1.90 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **283g** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.90 mL, 0.95 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.90 mL, 0.95 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnPh_2$ (1.0 M in THF, 1.00 mL, 1.90 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) **298g** (75 mg, 246 µmol, 26%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.70 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

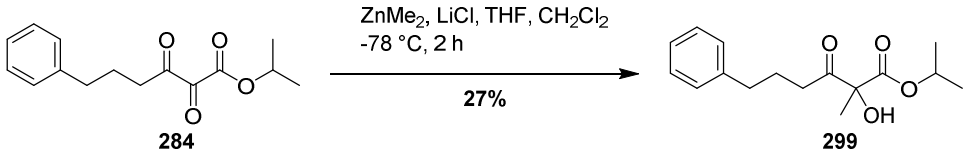
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5-H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 5-H), 1.23-1.67 (m, 6H, 4'-H, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.71-1.85 (m, 2H, 3'-H_b), 1.86-1.97 (m, 1H, 2'-H_b), 3.05-3.21 (m, 1H, 4-H), 4.71 (s, 1H, OH), 4.88-4.99 (m, 1H, 1'-H), 7.32-7.41 (m, 3H, Ph), 7.59 (dd, J = 1.6, 7.9 Hz, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.8, 20.5 (5-C), 23.5, 23.6 (3'-C), 25.4 (4'-C), 31.3, 31.4 (2'-C), 36.2 (4-C), 76.0 (1'-C), 84.6 (2-C), 126.8 (2-C-Ph), 128.3 (3-C-Ph), 128.7 (4-C-Ph), 136.2 (1-C-Ph), 170.3 (1-C), 210.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 327.1567; found: 327.1570.

IR(ATR): v = 3468 (br, w), 2936 (m), 2861 (w), 1713 (s), 1494 (w), 1467 (w), 1450 (m), 1380 (w), 1348 (w), 1258 (s), 1190 (w), 1175 (w), 1122 (m), 1068 (w), 1035 (w), 1009 (w), 988 (w), 929 (w), 904 (w), 823 (w), 750 (w), 700 (m), 625 (w) cm^{-1}.

9.9.36. Isopropyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (299)



284 299

α,β-Diketoester **284** [M 262.31; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.48 mmol	0.96 mL
$ZnMe_2$ [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	0.96 mmol	0.80 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.48 mmol	0.96 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **284** (0.5 M in CH_2Cl_2, 0.96 mL, 0.48 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 0.96 mL, 0.48 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnMe_2$ (1.2 M in toluene, 0.80 mL, 0.96 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **299** (36 mg, 129 µmol, 27%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.45 (*n*-pentane/EtOAc 15:1).

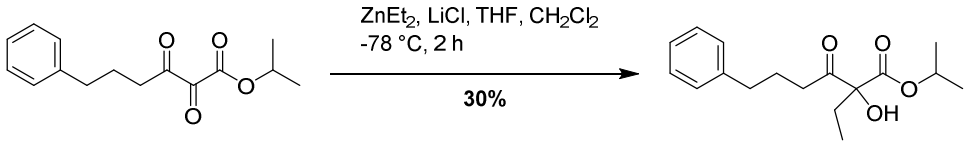
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ =1.22 (d, *J* = 3.44 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.54 (s, 3H, Me), 1.84-2.06 (m, 2H, 5-H), 2.43-2.75 (m, 4H, 4-H, 6-H), 4.11 (s, 1H, OH), 4.97-5.05 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 7.12-7.33 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.6, 21.7 ($CH(CH_3)_2$), 21. 8 (Me), 25.2 (5-C), 35.1 (4-C), 35.8 (6-C), 70.7 ($CH(CH_3)_2$), 80.9 (2-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.5, 128.6 (3-C-Ph, 2-C-Ph), 141.5 (1-C-Ph), 171.3 (1-C), 206.9 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{16}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 301.1410; found: 301.1414.

IR(ATR): v = 3479 (br, w), 3062 (w), 3027 (w), 2983 (w), 2937 (w), 1716 (s), 1603 (w), 1496 (w), 1452 (w), 1374 (m), 1260 (m), 1161 (w), 1099 (s), 1013 (w), 978 (w), 949 (w), 914 (w), 886 (w), 826 (w), 746 (m), 699 (s), 565 (w), 490 (w), 424 (w) cm^{-1}.

9.9.37. Isopropyl 2-hydroxy-2-ethyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (300)



284 **300**

α,β-Diketoester **284** [M 262.31; 0.5 M in CH_2Cl_2]	1.00 eq.	0.56 mmol	1.12 mL
$ZnEt_2$ [M 123.51; 1.0 M in heptane]	2.00 eq.	1.12 mmol	1.12 mL
LiCl [M 42.39; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.56 mmol	1.12 mL

Following **GP7** starting from α,β-diketoester **284** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.12 mL, 0.56 mmol, 1.00 eq.) with LiCl (0.5 M in THF, 1.12 mL, 0.56 mmol, 1.00 eq.) and reaction with $ZnEt_2$ (1.0 in heptane, 1.12 mL, 1.12 mmol, 2.00 eq.) after column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) **300** (49 mg, 168 µmol, 30%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.45 (*n*-pentane/EtOAc 15:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.80-1.99 (m, 3H, 5-H, CH_2CH_3), 2.01-2.23 (m, 1H, CH_2CH_3), 2.40-2.91 (m, 4H, 4-H, 6-H), 4.07 (s, 1H, OH), 4.99-5.16 (m, 1H, 4-H), 7.11-7.33 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.5 (CH_2CH_3), 21.6, 21.7 ($CH(CH_3)_2$), 25.2 (5-C), 28.3 (CH_2CH_3), 35.1 (4-C), 36.3 (6-C), 70.7 ($CH(CH_3)_2$), 84.4 (2-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.5, 128.6 (3-C-Ph, 2-C-Ph), 141.5 (1-C-Ph), 170.8 (1-C), 207.0 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{17}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 315.1567; found: 315.1572.

IR(ATR): ν =3490 (br, w), 3027 (w), 2981 (w), 2937 (w), 2880 (w), 1714 (s), 1603 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1375 (w), 1246 (m), 1162 (w), 1101 (s), 1030 (w), 1000 (w), 906 (w), 832 (w), 746 (m), 700 (s), 564 (w), 492 (w), 421 (w) cm^{-1}.

9.10. Alkenylation of α,β-diketoester

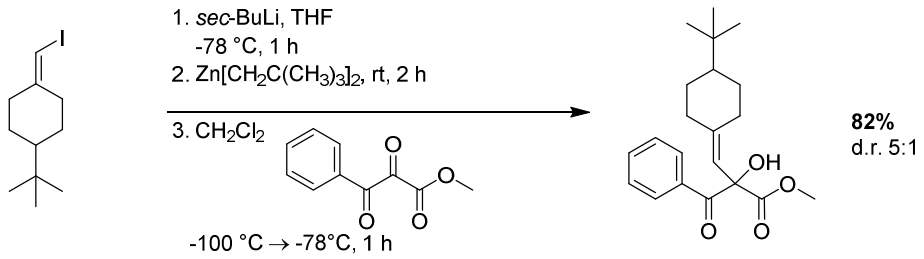
9.10.1. General procedure 8 (GP8): vinyl transfer with $Zn(CH_3)_2$

Under argon atmosphere a solution of the respective vinyl iodide (0.5 M in THF or 0.3 M in THF, 1.00 eq.) was cooled to -78 °C and a solution of *sec*-BuLi (2.00 eq.) in cyclohexane was added. It was stirred at -78 °C for 1 h, a solution of $Zn(CH_3)_2$ (1.2 M in toluene, 2.00 eq.) was added, it was warmed to r.t. and stirred for 2 h. The mixture was again cooled to -78 °C and a freshly prepared solution of the respective tricarbonyl compound (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 eq.) was added. It was stirred at-78 °C for 2 h, poured into a separatory funnel containing H_2O (10 mL), aq. HCl (2 M, 1.0 mL) and Et_2O (10 mL). The layers were separated; the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (mixture of solvents given below) the pure addition product was obtained.

9.10.2. General procedure 9 (GP9): vinyl transfer with $Zn[CH_2C(CH_3)_3]_2$

Under argon atmosphere a solution of the respective vinyl iodide (0.5 M in THF or 0.3 M in THF, 1.00 eq.) was cooled to -78 °C and a solution of *sec*-BuLi (2.00 eq.) in cyclohexane was added. It was stirred at -78 °C for 1 h, a solution of $Zn[CH_2C(CH_3)_3]_2$ (1.0 M in benzene, 2.00 eq.) was added, it was warmed to r.t. and stirred for 2 h. The mixture was cooled to -100 °C and a freshly prepared solution of the respective tricarbonyl compound (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 eq.) was added. It was stirred for 1 h at while slowly warming to -78 °C, poured into a separatory funnel containing H_2O (10 mL), aq. HCl (2 M, 1.0 mL) and Et_2O (10 mL). The layers were separated; the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (mixture of solvents given below) the pure addition product was obtained.

9.10.3. Methyl 2-((4-*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-3-phenylpropanoate (322a)



307 **282a** **322a**

Vinyl iodide**307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.60 mL
α,β-Diketoester **282a** [M 192.17; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 1.00 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in toluene, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **322a** (68 mg, 0.25 mmol, 82%, d.r. 5:1) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

Signals of major diastereomer are reported only:

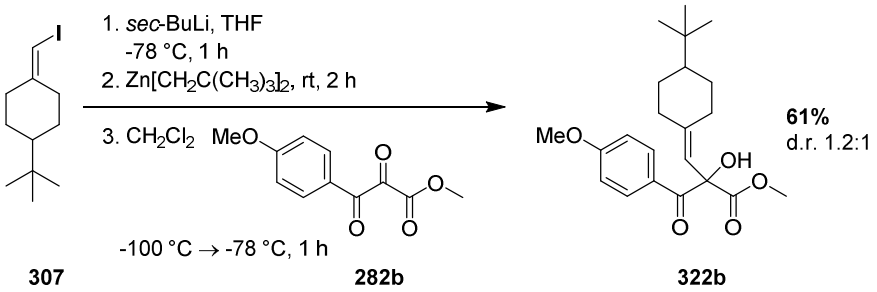
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.26 (ddd, *J* = 3.7, 12.8, 25.7 Hz, 1H, Cy), 0.64 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 0.81-0.92 (m, 2H, Cy), 0.98-1.12 (m, 1H, Cy), 1.36-1.85 (m, 3H, Cy), 2.24-2.43 (m, 2H, Cy), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 5.00 (s, 1H, OH), 6.16 (s, 1H, C=C*H*), 7.39-7.47 (m, 2H, Ph), 7.56 (t, *J* = 7.42 Hz, 1H, Ph), 8.06-8.12 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ =27.0 (Cy), 27.5 (*C*(CH_3)$_3$), 27.9 (Cy), 28.9 (Cy), 29.9 (Cy), 32.3 (*C*(CH_3)$_3$), 47.5 (4'-C), 53.5 (OCH_3), 80.8 (2-C), 118.3 (C=*C*H), 128.4 (Ph), 130.8 (Ph), 132.2 (Ph), 134.1 (Ph), 149.5 (*C*=CH), 171.5 (1-C), 196.8 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{21}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 367.1880; found: 367.1881.

IR(ATR): v = 3462 (br, w), 3062 (w), 2947 (m), 2864 (w), 1742 (m), 1681 (s), 1598 (w), 1581 (w), 1448 (m), 1392 (w), 1365 (m), 1260 (w), 1223 (s), 1167 (m), 1130 (m), 1087 (w), 1068 (w), 1031 (w), 1012 (w), 988 (w), 940 (w), 911 (w), 833 (w), 806 (w), 749 (w), 690 (m), 631 (w), 549 (w) cm^{-1}.

9.10.4. Methyl 2-((4-(tert-butyl)cylohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate (322b)



Vinyl iodide **307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.60 mL
α,β-Diketoester **282b** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 1.00 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282b** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **322b** (69 mg, 184 µmol, 61%, d.r. 1.2:1) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1 → *n*-pentane/ EtOAc 15:1).

TLC: R_f = 0.21 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

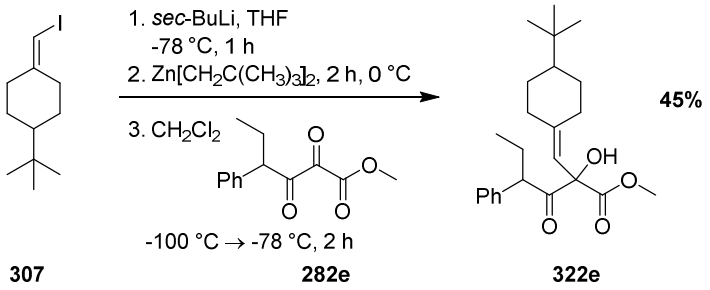
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.14-0.30 (m, 1H, 3-H_a), 0.64 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.78* (s, $C(CH_3)_3$), 0.80-0.86 (m, 1H, 4'-H), 0.87-1.14 (m, 2H, 4'-H*, 3'-H_b, 5'-H_a), 1.31-1.43 (m, 1H, 6'-H_a), 1.46-1.51 (m, 3-H_a*), 1.62-1.84 (m, 2H, 3'-H_b, 6-H_a*), 1.88-2.08 (m, 1H, 2'-H_a, 2'-H_a*), 2.26-2.52 (m, 2H, 2'-H_b, 2'-H_b*, 6'-H_b, 6'-H_b*), 3.69*, 3.70 (2 s, 3H, $COOCH_3$), 3.84, 3.85* (2 s, 3H, OCH_3), 5.07*, 5.16 (2 s, 1H, OH), 6.13*, 6.20 (2 s, 1H, C=CH), 6.89*, 6.90 (2 d, 2H, 3-H-Ph), 8.05*, 8.09 (2 d, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 26.9, 27.9* (3'-C), 27.5, 27.7* ($C(CH_3)_3$), 28.9, 29.0* (5'-C), 29.7*, 29.9 (6'-C), 32.3, 32.5* ($C(CH_3)_3$), 37.5*, 37.7 (2'-C), 47.4, 47.8* (4'-C), 53.4*, 53.4 ($COOCH_3$), 55.6*, 55.6 (OCH_3), 80.5, 80.5* (2-C), 113.6, 113.7* (3-C-Ph), 118.4*, 118.7 (C=*C*H), 124.7, 124.8* (1-C-Ph), 133.1*, 133.5 (2-C-Ph), 149.2*, 149.2 (*C*=CH), 164.2*, 164.3 (4-C-Ph), 171.7, 171.9* (1-C), 194.6*, 195.1 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{22}H_{30}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 397.1985; found: 397.1976.

IR(ATR): ν = 3434 (br, w), 2946 (m), 2865 (w), 2842 (w), 1740 (m), 1669 (m), 1598 (s), 1574 (w), 1511 (m), 1439 (w), 1392 (w), 1365 (w), 1311 (w), 1257 (s), 1227 (w), 1165 (s), 1129 (m), 1087 (w), 1064 (w), 1027 (m), 988 (w), 941 (w), 911 (m), 846 (m), 801 (w), 731 (s), 633 (w), 610 (m), 553 (w), 511 (w), 452 (w) cm^{-1}.

9.10.5. Methyl 2-((4-(*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (322e)



Vinyl iodide **307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.60 mL
α,β-Diketoester **282e** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 1.00 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **322e** (first diastereomer 25 mg, 65 µmol, 22%) as colourless foam and **322e** (second diastereomer 27 mg, 70 µmol, 23%) as colourless solid after column chromatography on silica (*n*-pentane/

EtOAc 25:1). Suitable crystals for x-ray analysis of the second diastereomer of **322e** were obtained by recrystallisation from CH_2Cl_2/ *n*-pentane.

Mixture of diastereomers:

HRMS: ESI$^+$ calcd. for$C_{24}H_{34}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 409.2349, found: 409.2352.

IR (ATR): v = 3477 (br, w), 3062 (w), 3030 (w), 2948 (s), 2869 (w), 2840 (w), 1744 (w), 1716 (s), 1659 (w), 1600 (w), 1453 (m), 1438 (w), 1365 (w), 1252 (w), 1237 (s), 1174 (w), 1145 (w), 1121 (w), 1073 (w), 1032 (w), 992 (w), 925 (w), 899 (w), 855 (w), 831 (w), 752 (w), 700 (m), 574 (w), 502 (w) cm^{-1}.

Analytical data of the 1. diastereomer:

TLC: R_f = 0.44 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.50 (m, 1H, 2'-H_a), 0.71-0.75 (m, 12H, 6-H, $C(CH_3)_3$), 0.80-0.87 (m, 2H, 4'-H, 3'-H_a), 0.94-1.04 (ddd, *J* = 3.8, 12.8, 25.3 Hz, 1H, 5'-H_a), 1.53-1.64 (m, 2H, 3'-H_b, 5'-H_b), 1.70-1.80 (m, 2H, 6'-H_a, 5-H_a), 1.90-1.98 (m, 1H, 5-H_b), 2.10-2.20 (m, 2H, 2'-H_b, 6'-H_b), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 4.39 (s, 1H, OH), 5.78 (br s, 1H, C=CH), 7.11-7.45 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.0 (6-C), 27.7 ($C(\mathit{C}H_3)_3$), 27.9 (3'-C), 28.3 (5-C), 28.9 (5'-C), 29.3 (2'-C), 32.5 ($\mathit{C}(CH_3)_3$), 37.2 (6'-C), 47.8 (4'-C), 53.4 (OCH_3), 55.4 (4-C), 83.4 (2-C), 115.3 (C=*C*H), 127.2 (4-C-Ph), 128.4 (2-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 138.9 (1-C-Ph), 151.4 (1'-C), 171.1 (1-C), 206.6 (3-C) ppm.

Analytical data of the 2.diastereomer:

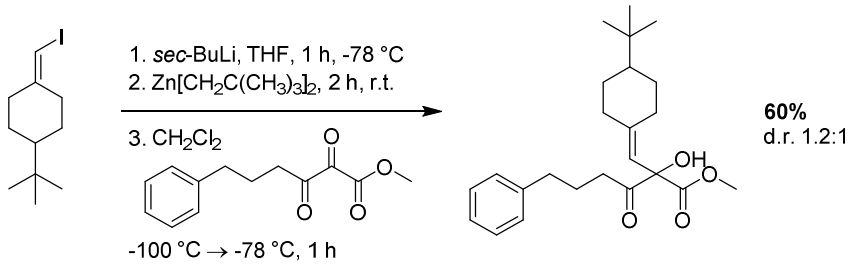
TLC: R_f = 0.42 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

M.p.: 99.5 °C.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.13 (ddd, *J* = 3.8, 12.8, 25.7 Hz, 1H, 3'-H_a), 0.65 (ddd, *J* = 3.9, 12.5, 25.5 Hz, 1H, 5'-H_a), 0.71 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.75 (m, 3H, 6-H), 0.89-0.94 (m, 1H, 4'-H), 1.43-1.49 (m, 1H, 3'-H_b), 1.60-1.66 (m, 2H, 5'-H_b, 2'-H_a), 1.71-1.78 (m, 1H, 5-H_a), 1.87-1.95 (m, 2H, 5-H_b, 6'-H_a), 2.17 (ddd, J = 3.0, 5.3, 13.7 Hz, 1H, 6'-H_b), 2.41 (ddd, *J* = 3.0, 5.2, 14.3 Hz, 1H, 2'-H_b), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 4.07-4.11 (m, 1H, 4-H), 4.35 (s, 1H, OH), 5.73 (br s, 1H, C=CH), 7.17-7.23 (m, 2H, Ph), 7.26-7.29 (m, 3H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.0 (6-C), 26.9 (3'-C), 27.8 ($C(CH_3)_3$), 28.1 (5'-C), 28.6 (5-C), 29.7 (2'-C), 32.3 ($C(CH_3)_3$), 37.5 (6'-C), 47.9 (1'-C), 53.4 (OCH_3), 54.9 (4-C), 83.6 (2-C), 115.6 (C=CH), 127.6 (4-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph), 128.8 (3-C-Ph), 138.7 (1-C-Ph), 149.4 (1'-C), 171.2 (1-C), 206.0 (3-C) ppm.

9.10.6. Methyl 2-((4-*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (322f)

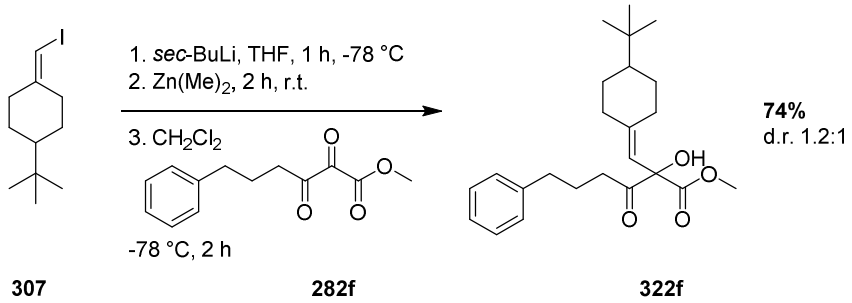


307 **282f** **322f**

Vinyl iodide **307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.60 mL
α,β-Diketoester **282f** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 1.00 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **322f** (50 mg, 181 µmol, 60%, d.r. 1.2:1) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1).

Alternative preparation using $ZnMe_2$:



Vinyl iodide **307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.43 mmol	0.86 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.86 mmol	0.61 mL
Dimethylzinc [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	0.86 mmol	0.72 mL
α,β-Diketoester **282f** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.86 mmol	1.72 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 0.86 mL, 0.43 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.61 mL, 0.86 mmol, 2.00 eq.), dimethylzinc (1.2 M in toluene, 0.72 mL, 0.86 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.72 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP8** to afford **322f** (first diastereomer, 70 mg, 0.17 mmol, 40%) and **322f** (second diastereomer, 60 mg, 0.14 mmol, 34%) separately as colourless oils after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

Analytical data of mixture of diastereomers

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{24}H_{34}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 409.2349; found: 409.2352.

Analytical data of the 1. diastereomer:

TLC: R_f = 0.26 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.83 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 0.97-1.08 (m, 1H, 3'-H_a), 1.08-1.17 (m, 2H, 5'-H_a, 4'-H), 1.53 (td, *J* = 4.3, 13.1 Hz, 1H, 6'-H_a), 1.77-1.83 (m, 1H, 3'-H_b), 1.83-1.88 (m, 1H, 5'-H_b), 1.91 (dt, *J* = 7.3, 14.7 Hz, 2H, 5-H), 1.98-2.06 (m, 1H, 2'-H_a), 2.26-2.32 (m, 1H, 2'-H_b), 2.56-2.61 (m, 3H, 6'-H_b, 6-H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 4-H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (s, 1H, OH), 5.74 (s, 1H, C=C*H*), 7.13-7.21 (m, 3H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 25.6 (5-C), 27.7 ($C(CH_3)_3$), 28.2 (2'-C), 29.2 (3'-C), 29.9 (6'-C), 32.6 ($C(CH_3)_3$), 35.0 (6-C), 36.5 (4-C), 37.6 (5'-C), 48.0 (4'-C), 53.5 (OCH_3), 82.9 (2-C), 116.6 (C=CH), 126.2 (4-C-Ph), 128.5 (3-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph), 141.5 (1-C-Ph), 150.0 (C=CH), 171.4 (1-C), 206.4 (3-C) ppm.

IR(ATR): v = 3472 (w), 3026 (w), 2945 (m), 2865 (w), 2841 (w), 1717 (s), 1660 (w), 1496 (w), 1451 (w), 1437 (w), 1394 (w), 1364 (m), 1253 (w), 1237 (s), 1172 (w), 1142 (w), 1098 (w), 1030 (w), 1011 (w), 990 (w), 925 (w), 830 (w), 744 (m), 700 (s), 652 (w), 491 (w) cm^{-1}.

Analytical data of the 2. diastereomer:

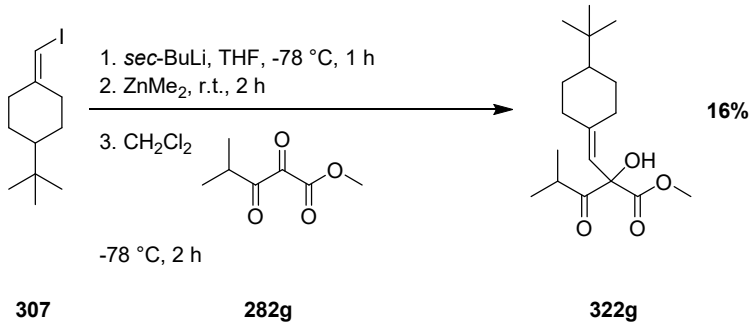
TLC: R_f = 0.21 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.91 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.94-1.00 (m, 1H, 3'-H_a), 1.09-1.19 (m, 1H, 5'-H_a), 1.19-1.28 (m, 1H, 4'-H),1.80-1.91 (m, 2H, 3'-H_b, 6'-H_a), 1.94-2.07 (m, 3H, 5'-H_b), 2.12-2.19 (m, 1H, 2'-H_a), 2.37-2.43 (m, 1H, 2'-H_b), 2.65-2.86 (m, 5H, 6'-H_b, 6-H, 4-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 1H, OH), 5.81 (s, 1H, C=CH), 7.24-7.31 (m, 3H, Ph), 7.35-7.39 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 25.8 (5-C), 27.6 ($C(CH_3)_3$), 27.9 (2'-C), 29.1 (3'-C), 29.7 (6'-C), 32.5 ($C(CH_3)_3$), 35.1 (6-C), 36.5 (4-C), 37.6 (5'-C), 47.8 (4'-C), 53.5 (OCH_3), 83.0 (2-C), 116.7 (C=CH), 126.2 (4-C-Ph), 128.5 (3-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph), 141.4 (1-C-Ph), 149.7 (C=CH), 171.4 (1-C), 206.3 (3-C) ppm.

IR(ATR): v = 3479 (br, w), 3063 (w), 3029 (w), 2965 (w), 2876 (w), 1742 (w), 1714 (s), 1600 (w), 1493 (w), 1452 (m), 1349 (w), 1254 (s), 1155 (w), 1105 (m), 1021 (m), 983 (w), 902 (w), 874 (w), 843 (w), 828 (w), 771 (w), 745 (m), 700 (s), 668 (w), 536 (w), 503 (w) cm^{-1}.

9.10.7. Methyl 2-((4-(*tert*-butyl)cylcohexylidene)methyl)-2-hydroxy-4-methyl-3-oxopentanoate (322g)



307 **282g** **322g**

Vinyl iodide **307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dimethylzinc [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.50 mL
α,β-Diketoester **282g** [M 158.15; 0.5 M in $CHCl_3$]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 1.00 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dimethylzinc (1.2 M in toluene, 0.50 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282g** (0.5 M in $CHCl_3$, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP8** to afford **322g** (15 mg, 48.3 µmol, 16%, d.r. 1:1) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

TLC: R_f = 0.75 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

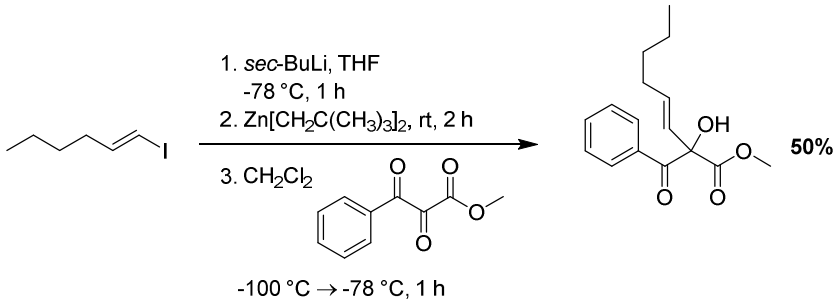
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.85 (2 s, 9H, C(CH_3)$_3$), 1.01-1.12 (m, 2H, 3'-H_a, 5'-H_a), 1.16-1.24 (m, 7H, 5-H, 4'-H), 1.84-1.97 (m, 3H, 3'-H_b, 5'-H_b, 2'-H_a), 2.01-2.11 (m, 1H, 6'-H_a), 2.24-2.33 (m, 1H, 6'-H_b), 2.57-2.69 (m, 1H, 4-H), 2.72-2.81 (m, 1H, 2'-H_b), 3.72, 374 (2 s, 3H, OCH_3), 5.19-5.24 (m, 1H, C=C*H*), 5.70 (dd, *J* = 4.9, 9.1 Hz, 1H, OH) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.9, 19.1 (5-C), 27.7, 27.7 (C(*C*H_3)$_3$), 28.4, 28.5 (5'-C), 28.9, 29.2 (3'-C), 29.7, 29.8 (2'-C), 32.6, 32.6 (*C*(CH_3)$_3$), 33.9 (4-C), 36.9, 37.0 (6'-C), 48.2 (4'-C), 52.5, 52.5 (OCH_3), 69.5, 69.5 (2-C), 113.5, 113.6 (C=*C*H), 149.4, 149.6 (*C*=CH), 170.4, 170.4 (1-C), 176.8, 176.8 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{18}H_{30}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 333.2036; found: 333.2047.

IR(ATR): ν = 2952 (m), 2869 (w), 1759 (w), 1741 (s), 1670 (w), 1469 (w), 1440 (w), 1388 (w), 1365 (w), 1263 (w), 1241 (w), 1189 (w), 1151 (m), 1107 (w), 1075 (w), 1032 (w), 987 (w), 921 (w), 838 (w), 802 (w), 765 (w), 735 (w) cm^{-1}.

9.10.8. Methyl (*E*)-2-benzoyl-2-hydroxyoct-3-enoate (323a)



309 **282a** **323a**

E-Vinyl iodide **309** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in toluene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **282a** [M 192.17; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from *E*-vinyl iodide **309** (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.71 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in toluene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **323a** (69 mg, 249 µmol, 50%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 12:1).

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

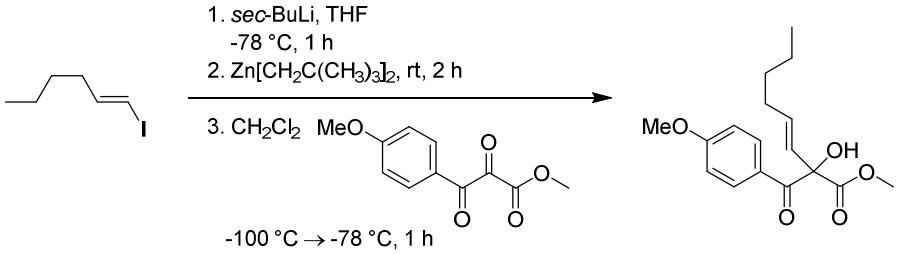
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ =0.84 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H, 8-H), 1.13-1.46 (m, 4H, 6-H, 7-H), 2.01-2.27 (m, 2H, 5-H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.70 (s, 1H, OH), 5.98 (dt, *J* = 6.63, 15.6 Hz, 1H, 4-H), 6.13 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, 3-H), 7.39-7.50 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.52-7.71 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.89-8.09 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ =13.9 (8-C), 22.2 (7-C), 30.9 (6-C), 32.1 (5-C), 53.5 (OCH_3), 82.1 (2-C), 126.3 (3-C), 128.6 (3-C-Ph), 130.2 (2-C-Ph), 132.3 (1-C-Ph), 133.8 (4-C-Ph), 135.4 (4-C), 171.8 (1-C), 194.8 (Ph*C*O) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{16}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 299.1254; found: 299.1253.

IR(ATR): v =3468 (br, w), 2956 (w), 2928 (w), 2857 (w), 1739 (m), 1682 (s), 1597 (w), 1580 (w), 1448 (m), 1365 (w), 1260 (w), 1229 (s), 1183 (w), 1154 (m), 1121 (w), 1075 (w), 1016 (w), 970 (m), 923 (w), 889 (w), 802 (m), 751 (w), 690 (s), 646 (w) cm^{-1}.

9.10.9. Methyl (*E*)-2-hydroxy-2-(4-methoxybenzoyl)oct-3-enoate (323b)



309 **282b** **323b**

E-Vinyl iodide **309** [M 210.06; 0.5 m in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 m in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 m in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **282b** [M 222.20; 0.5 m in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from *E*-vinyl iodide **309** (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.71 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282b** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **323b** (101 mg, 330 µmol, 66%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

TLC: R_f = 0.26 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

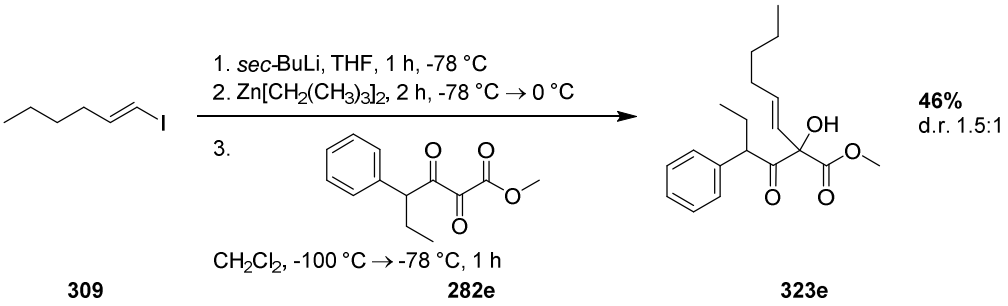
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8-H), 1.18-1.27 (m, 2H, 7-H), 1.29-1.36 (m, 2H, 6-H), 2.02-2.11 (m, 2H, 5-H), 3.74 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.88 (s, 1H, OH), 5.94 (dt, *J* = 6.9, 15.5 Hz, 1H, 4-H), 6.15 (dt, *J* = 1.4, 15.5 Hz, 1H, 3-H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 3-H-Ph), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0 (8-C), 22.2 (7-C), 30.9 (6-C), 32.1 (5-C), 53.4 ($COOCH_3$), 55.7 (OCH_3), 81.7 (2-C), 113.9 (3-C-Ph), 125.6 (1-C-Ph), 126.6 (3-C), 132.7 (2-C-Ph), 135.1 (4-C), 164.2 (4-C-Ph), 171.9 (1-C), 192.9 (C=O) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{17}H_{22}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 329.1359; found: 329.1340.

IR(ATR): v = 3465 (br, w), 2956 (w), 2929 (w), 2856 (w), 1738 (m), 1674 (m), 1598 (s), 1574 (w), 1511 (m), 1460 (w), 1437 (w), 1375 (w), 1311 (w), 1238 (s), 1155 (m), 1120 (w), 1063 (w), 1023 (m), 970 (w), 922 (w), 892 (w), 845 (m), 792 (w), 731 (w), 639 (w), 610 (m), 513 (w) cm^{-1}.

9.10.10. Methyl (*E*)-2-hydroxy-2-(2-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (323e)



E-Vinyl iodide **309** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **282e** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from *E*-vinyl iodide **309** (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.71 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP8** to afford **323e** (73 mg, 229 µmol, 46%, d.r. 1.5:1) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1 → 10:1).

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

Signals of major diastereomer are reported only:

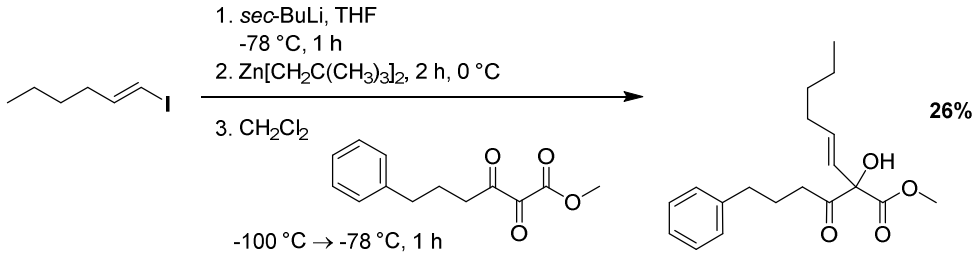
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 4'-H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8-H), 1.19-1.30 (m, 4H, 6-H, 7-H), 1.72-1.82 (m, 1H, 3'-H_a), 1.94-2.07 (m, 3H, 3'-H_b, 5-H), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (s, 1H, OH), 4.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 5.88-5.96 (m, 2H, 3-H, 4-H), 7.24-7.28 (m, 3H, Ph), 7.30-7.34 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.0 (4'-C), 14.0 (8-C), 22.3 (7-C), 27.3 (3'-C), 30.9 (6-C), 31.9 (5-C), 53.4 (OCH_3), 54.4 (2'-C), 83.8 (2-C), 124.7 (3-C), 127.4 (4-C-Ph), 128.7 (3-C-Ph, 2-C-Ph), 133.8 (4-C), 138.2 (1-C-Ph), 170.8 (1-C), 205.7 (1'-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{19}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 341.1723; found: 341.1731.

IR(ATR): ν = 3482 (br, w), 3029 (w), 2958 (m), 2929 (w), 2873 (w), 1718 (s), 1600 (w), 1492 (w), 1454 (m), 1436 (w), 1378 (w), 1346 (w), 1248 (s), 1203 (w), 1167 (w), 1121 (w), 1080 (w), 1024 (w), 973 (m), 934 (w), 899 (w), 831 (w), 743 (w), 699 (s), 656 (w), 562 (w), 506 (w), 431 (w) cm^{-1}.

9.10.11. Methyl (*E*)-2-hydroxy-2-(4-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (323f)



309 **282f** **323f**

E-Vinyl iodide **309** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	0.60 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **282f** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from *E*-vinyl iodide **309** (0.5 M in THF, 0.60 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester

282f(0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **323f** (25 mg, 78.5 µmol, 26%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

TLC: R_f = 0.45 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

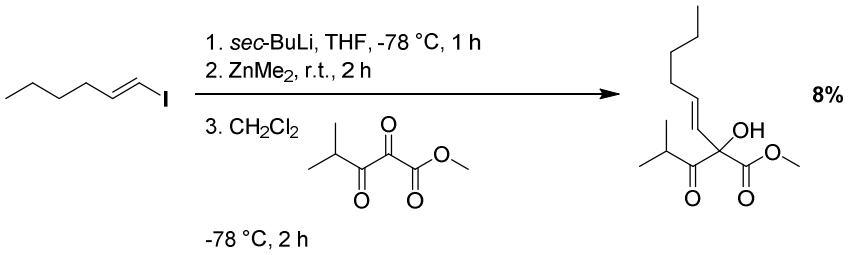
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 8-H), 1.25-1.38 (m, 4H, 6-H, 7-H), 1.88-1.95 (m, 2H, 3'-H), 2.08 (dt, *J* = 4.0, 7.9 Hz, 2H, 5-H), 2.57-2.62 (m, 2H, 4'-H), 2.63-2.75 (m, 2H, 2'-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.32 (s, 1H, OH), 5.98 (dt, *J* = 1.4, 15.4 Hz, 1H, 4-H), 6.13 (dt, *J* = 6.8, 15.4 Hz, 1H, 3-H), 7.13-7.21 (m, 3H, 4-H-Ph, 3-H-Ph), 7.25-7.31 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0 (8-C), 22.3 (7-C), 25.4 (3'-C), 31.1 (6-C), 31.9 (5-C), 35.0 (4'-C), 36.3 (2'-C), 53.5 (OCH_3), 83.8 (2-C), 124.7 (3-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.5 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 134.5 (4-C), 141.5 (1-C-Ph), 170.9 (1-C), 205.4 (2'-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{19}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 341.1723; found: 341.1724.

IR(ATR): v = 3483 (br, w), 3027 (w), 2955 (w), 2928 (m), 2859 (w), 1718 (s), 1603 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1437 (w), 1401 (w), 1365 (w), 1251 (s), 1204 (w), 1167 (w), 1097 (w), 1075 (w), 1027 (w), 974 (m), 930 (w), 820 (w), 745 (m), 699 (s), 563 (w), 491 (w), 434 (w) cm^{-1}.

9.10.12. Methyl (*E*)-2-hydroxy-2-isobutyryloct-3-enoate (323g)



309 **282g** **323g**

E-Vinyl iodide **309** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	0.60 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dimethylzinc [M 95.48; 1.2 M in toluene]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.50 mL
α,β-Diketoester **282g** [M 158.15; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from *E*-vinyl iodide **309** (0.5 M in THF, 0.60 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dimethylzinc (1.2 M in toluene, 0.50 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282g** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP8** to afford **323g** (6 mg, 24.8 µmol, 8%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

TLC: R_f = 0.70 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

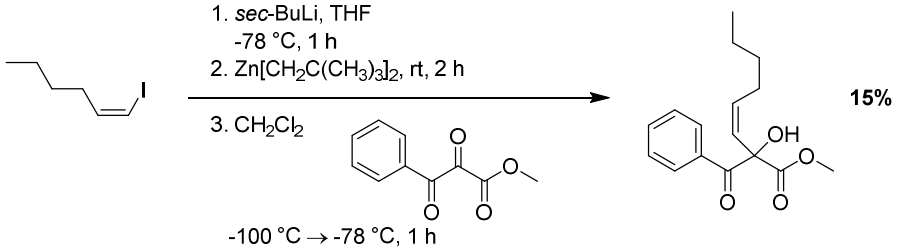
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 8-H), 1.20, 1.22 (2 d, *J* = 7.0 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.28-1.40 (m, 4H, 6-H, 7-H), 2.06-2.10 (m, 2H, 5-H), 2.61-2.70 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OH), 5.55 (ddt, *J* = 1.5, 7.2, 15.4 Hz, 1H, 3-H), 5.93 (ddd, *J* = 3.4, 6.8, 7.7 Hz, 1H, 4-H) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0 (8-C), 18.9, 19.0 ($CH(CH_3)_2$), 22.3 (7-C), 30.9 (6-C), 32.1 (5-C), 33.9 ($CH(CH_3)_2$), 52.5 (OCH_3), 73.1 (2-C), 122.0 (3-C), 138.0 (4-C), 169.9 (1-C), 176.5 (C=O) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{13}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 265.1410; found: 265.1418.

IR(ATR): ν = 2958 (w), 2930 (m), 2874 (w), 1743 (s), 1467 (w), 1437 (w), 1386 (w), 1340 (w), 1262 (w), 1188 (w), 1150 (s), 1105 (w), 1071 (w), 1024 (w), 971 (w), 932 (w), 802 (w), 759 (w) cm^{-1}.

9.10.13. Methyl (*Z*)-2-benzoyl-2-hydroxyoct-3-enoate (324a)



Z-Vinyl iodide **311** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in toluene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **282a** [M 192.17; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from *Z*-vinyl iodide **311** (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.71 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in toluene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **324a** (21 mg, 76.0 µmol, 15%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 11:1).

TLC: R_f = 0.35 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

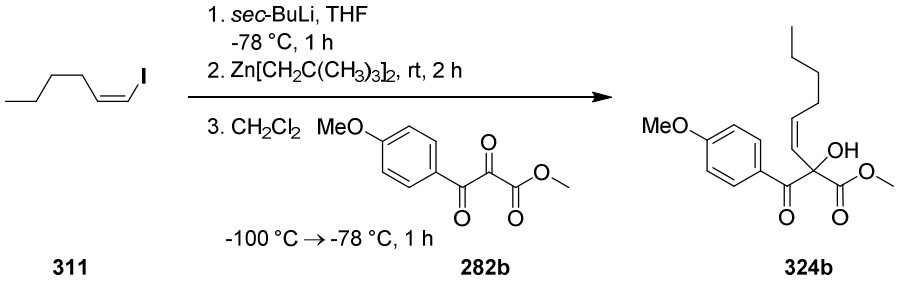
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ =0.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8-H), 1.07-1.25 (m, 4H, 6-H, 7-H), 1.82-1.97 (m, 1H, 5-H_a), 2.01-2.12 (m, 1H, 5-H_b), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.98 (s, 1H, OH), 5.69 (dt, *J* = 7.6, 11.4 Hz, 1H, 4-H), 6.34 (dt, *J* = 1.7, 11.4 Hz, 1H, 3-H), 7.41-7.47 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.54-7.61 (m, 1H, 4-H-Ph), 8.00-8.08 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ =14.0 (8-C), 22.4 (7-C), 28.4 (5-C), 31.2 (6-C), 53.5 (OCH_3), 81.2 (2-C), 125.4 (3-C), 128.6 (3-C-Ph), 130.4 (2-C-Ph), 132.1 (1-C-Ph), 134.2 (4-C-Ph), 138.9 (4-C), 171.4 (1-C), 195.5 (Ph*C*O) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{16}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 299.1254; found: 299.1253.

IR(ATR): v = 3455 (br, w), 2956 (m), 2928 (w), 2860 (w), 1741 (m), 1681 (s), 1597 (w), 1580 (w), 1449 (m), 1436 (w), 1362 (w), 1225 (s), 1184 (w), 1145 (m), 1101 (m), 1063 (w), 1020 (w), 961 (w), 920 (w), 890 (w), 813 (w), 732 (w), 690 (s) cm^{-1}.

9.10.14. Methyl (*Z*)-2-hydroxy-2-(4-methoxybenzoyl)oct-3-enoate (324b)



Z-Vinyl iodide **311** [M 210.06; 0.5 m in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 m in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 m in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **282b** [M 222.20; 0.5 m in CH2Cl2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from *Z*-vinyl iodide **311** (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.71 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282b** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **324b** (40 mg, 131 µmol, 13%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 11:1).

TLC: R_f = 0.26 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

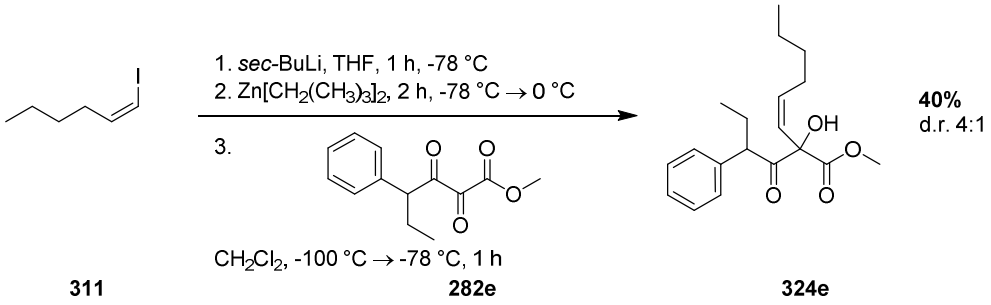
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8-H), 1.08-1.23 (m, 4H, 7-H, 6-H), 1.80-1.89 (m, 1H, 5-H_a), 2.01-2.10 (m, 1H, 5-H_b), 3.70 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.14 (s, 1H, OH), 5.67 (dt, *J* = 7.5, 11.3 Hz, 1H, 4-H), 6.38 (dt, *J* = 1.7, 11.3 Hz, 1H, 3-H), 6.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 3-H-Ph), 8.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0 (8-C), 22.4 (7-C), 28.2 (5-C), 31.2 (6-C), 53.4 (COOCH3), 55.7 (COCH3), 80.8 (2-C), 113.9 (3-C-Ph), 124.7 (1-C-Ph), 125.9 (3-C), 133.0 (2-C-Ph), 138.6 (4-C), 164.4 (4-C-Ph), 171.6 (1-C), 193.8 (C=O) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{17}H_{22}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 329.1359; found: 329.1358.

IR(ATR): ν = 3421 (br, w), 2956 (w), 2929 (w), 2859 (w), 1740 (m), 1671 (m), 1598 (s), 1574 (w), 1511 (m), 1460 (w), 1438 (w), 1362 (w), 1312 (w), 1255 (w), 1233 (s), 1173 (s), 1144 (w), 1102 (w), 1062 (w), 1024 (m), 962 (w), 920 (w), 891 (w), 845 (m), 789 (w), 728 (w), 656 (w), 612 (m), 514 (w) cm^{-1}.

9.10.15. Methyl (*Z*)-2-hydroxy-2-(2-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (324e)



Z-Vinyl iodide **311** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **282e** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from *Z*-vinyl iodide **311** (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.71 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 0.83 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **324e** (45 mg, 0.14 µmol, 40%, d.r. 4:1) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 25:1).

TLC: R_f = 0.37 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

*Mixture of diastereomers 4:1. Signals of minor diastereomer indicated by *, if separated:*

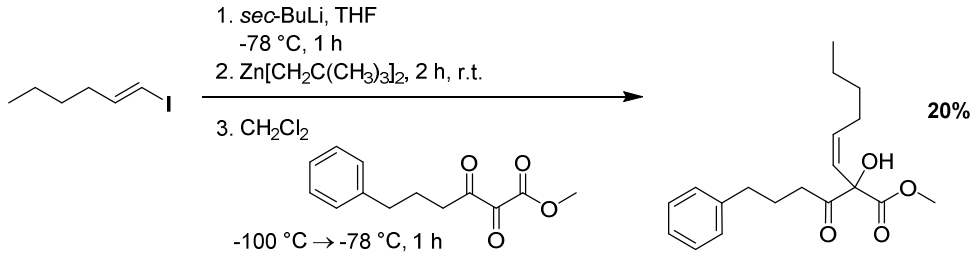
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.77 (dd, *J* = 6.9, 13.4 Hz, 6H, 8-H, 4'-H), 0.96-1.35 (m, 4H, 5-H, 7-H), 1.63-1.84 (m, 2H, 6-H_a, 3'-H_a), 1.88-2.06 (m, 2H, 6-H_b, 3'-H_b), 3.20* (s, OCH_3), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.99* (t, *J* = 7.5 Hz, 2'-H), 4.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 4.29 (s, 1H, OH), 4.42* (s, OH), 5.49 (dt, *J* = 7.4, 11.4 Hz, 1H, 4-H), 5.71-7.84* (m, 4-H), 5.93 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, 3-H), 6.14* (d, *J* = 11.4 Hz, 3-H), 7.16-7.30 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.9 (8-C), 13.9 (4'-C), 14.0* (4'-C), 22.4 (7-C), 22.5* (7-C), 28.0 (6-C), 28.2 (3'-C), 28.2* (6-C), 28.3* (3'-C), 31.3 (5-C), 31.6* (5-C), 52.8* (OCH_3), 53.4 (OCH_3), 54.9 (2'-C), 55.1* (2'-C), 83.7* (2-C), 83.8 (2-C), 123.0* (3-C), 123.4 (3-C), 127.4 (4-C-Ph), 127.5* (4-C-Ph), 128.6* (2-C-Ph), 128.6* (3-C-Ph), 128.7 (2-C-Ph), 128.7 (3-C-Ph), 138.1* (1-C-Ph), 138.5 (1-C-Ph), 138.9 (4-C), 139.3* (4-C), 170.3* (1-C), 171.0 (1-C), 204.4* (1'-C), 205.6 (1'-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{19}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 341.1723; found: 341.1726.

IR(ATR): v = 3480 (w), 3030 (w), 2958 (m), 2929 (w), 2873 (w), 1717 (s), 1650 (w), 1600 (w), 1492 (w), 1454 (m), 1436 (w), 1378 (w), 1347 (w), 1246 (s), 1158 (m), 1123 (w), 1077 (w), 1056 (w), 1028 (w), 938 (w), 897 (w), 847 (w), 828 (w), 797 (w), 744 (m), 699 (s), 585 (w), 509 (w) cm^{-1}.

9.10.16. Methyl (*Z*)-2-hydroxy-2-(4-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (324f)



Z-Vinyl iodide **311** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	0.60 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **282f** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from *Z*-vinyl iodide **311** (0.5 M in THF, 0.60 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **282f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **324f** (32 mg, 101 µmol, 20%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

TLC: R_f = 0.40 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

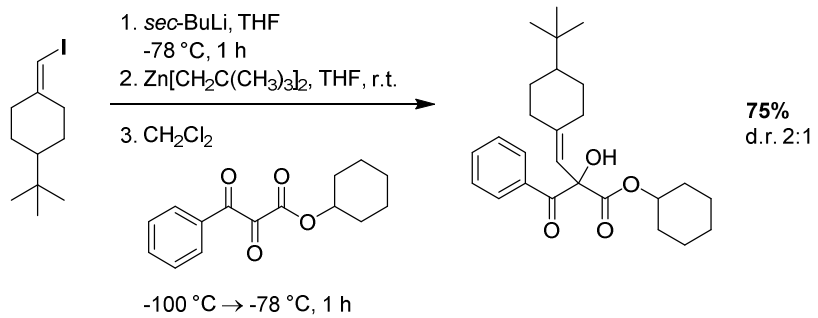
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8-H), 1.25-1.33 (m, 4H, 7-H, 6-H), 1.92 (dt, *J* = 1.4, 9.0 Hz, 2H, 3'-H), 1.97-2.21 (m, 2H, 5-H), 2.58-2.63 (m, 2H, 4'-H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2'-H), 3.77 (s, 3H, OCH3), 4.43 (s, 1H, OH), 5.70 (dt, *J* = 7.5, 11.4 Hz, 1H, 4-H), 5.93 (dt, *J* = 1.7, 11.4 Hz, 1H, 3-H), 7.14-7.21 (m, 3H, Ph), 7.26-7.30 (m, 3H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0 (8-C), 22.5 (7-C), 25.6 (3'-C), 28.2 (5-C), 31.6 (6-C), 35.0 (4'-C), 36.4 (2'-C), 53.5 (OCH3), 83.7 (2-C), 124.0 (3-C), 126.2 (4-C-Ph), 128.5 (3-C-Ph), 128.6 (2-C-Ph), 138.8 (4-C), 141.4 (1-C-Ph), 171.1 (1-C), 205.5 (1'-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{19}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 341.1723; found: 341.1716.

IR(ATR): v = 3474 (br, w), 3027 (w), 2955 (m), 2928 (w), 2860 (w), 1718 (s), 1496 (w), 1454 (w), 1436 (w), 1403 (w), 1362 (w), 1246 (s), 1210 (w), 1159 (w), 1091 (w), 1014 (w), 975 (w), 911 (w), 801 (w), 744 (m), 699 (s), 491 (w) cm^{-1}.

9.10.17. Cyclohexyl 2-((4-*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-3-phenylpropanoate (325a)



307 **283a** **325a**

Vinyl iodide**307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in toluene]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.60 mL
α,β-Diketoester **283a** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 1.00 mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in toluene, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **283a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **325a** (78 mg, 0.23 mmol, 75%, d.r. 2:1) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 11:1).

TLC: R_f = 0.76 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

Signals of the major diastereomer are reported only:

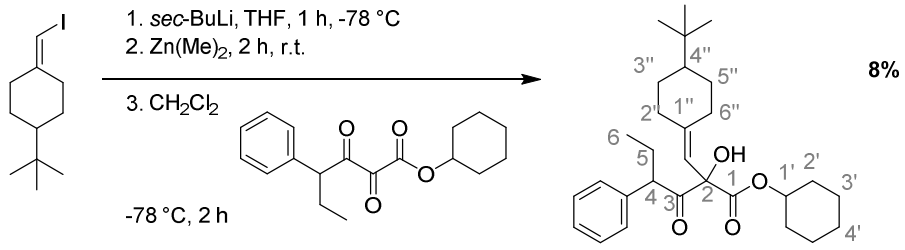
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.33 (ddd, *J* = 3.7, 12.8, 25.7 Hz, 1H, Cy), 0.65 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 0.77* (s, C(C*H*$_3$)$_3$), 0.78-0.91 (m, 1H, Cy), 0.98-1.12 (m, 1H, Cy), 1.17-1.38 (m, 4H, Cy), 1.38-1.85 (m, 10H, Cy), 1.89-2.08 (m, 1H, Cy), 2.28-2.60 (m, 2H, Cy), 4.77-4.84 (m, 1H, Cy), 4.81* (s, 1H, OH), 4.91 (s, 1H, OH), 6.06* (br s, C=C*H*), 6.13 (br s, 1H, C=C*H*), 7.39-7.44 (m, 2H, Ph), 7.51-7.56 (m, 1H, Ph), 8.02-8.09 (m, 2H, Ph) ppm. Two signals of the minor diastereomer are indicated by *.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.4 (Cy), 25.3 (Cy), 27.1 (Cy), 27.5 (C(*C*H$_3$)$_3$), 27.7 (Cy), 28.9 (Cy), 29.9 (Cy), 31.0 (Cy), 31.1 (Cy), 32.3 (*C*(CH$_3$)$_3$), 37.7 (Cy), 47.6 (4''-C), 75.0 (1'-C), 80.9 (2-C), 118.3 (C=*C*H), 128.3 (Ph), 130.6 (Ph), 132.6 (Ph), 133.8 (Ph), 149.3 (*C*=CH), 170.3 (1-C), 196.9 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{26}H_{36}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 435.2506; found: 435.2513.

IR(ATR): v = 3456 (br, w), 3061 (w), 2938 (s), 2861 (w), 2125 (w), 1735 (m), 1681 (s), 1597 (w), 1581 (w), 1449 (m), 1365 (m), 1317 (w), 1258 (w), 1240 (w), 1221 (s), 1167 (m), 1124 (m), 1088 (w), 1067 (w), 1034 (w), 1009 (m), 985 (w), 957 (w), 934 (m), 915 (w), 830 (w), 810 (w), 744 (w), 689 (s), 631 (w), 595 (w), 564 (w), 541 (w), 439 (w) cm^{-1}.

9.10.18. Cyclohexyl 2-((4-(*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (325e)



307 **283e** **325e**

Vinyl iodide **307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.67 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dimethylzinc [M 95.48; 1.2 m in toluene]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.83 mL
α,β-Diketoester **282e** [M 302.37; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 1.40 mL, 0.42 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.60 mL, 0.84 mmol, 2.00 eq.), dimethylzinc (1.2 M in toluene, 0.70 mL, 0.84 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **283e** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP8** to afford **325e** (20 mg, 44.0 µmol, 8%, mixture of diastereomers) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1 → 10:1).

TLC: R_f = 0.51 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

All 4 diastereomers could be obtained, 2 diastereomers were preferred in a d.r. 2:1.

Signals of the main diastereomers are reported:

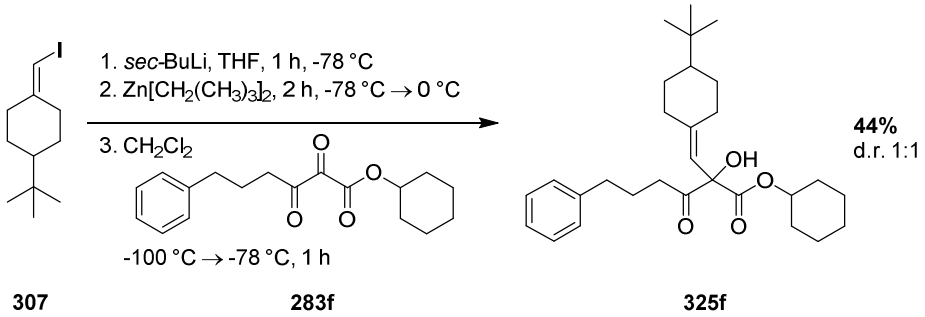
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.71 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 0.83-0-84 (m, 3H, 6-H), 0.88-0.92 (m, 1H, 4''-H), 1.22-1.53 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 1.58-1.96 (m, 9H, 5-H_a, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 2.13-2.19 (m, 1H, 5-H_b), 4.00-4.08 (m, 1H, 4-H), 4.32 (s, 1H, OH), 4.67-4.74 (m, 1H, 1'-H), 5.73 (s, 1H, C=C*H*), 7.23-7.29 (m, 5H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.9 (6-C), 23.7, 25.3, 26.9, 28.4, 28.9, 29.6, 31.2, 31.4, 37.4 (Cy), 27.8 (C(CH_3)$_3$), 28.1 (5-C), 32.3 (*C*(CH_3)$_3$), 47.9 (4''-C) 54.9 (4-C), 75.6 (1'-C), 83.7 (2-C), 115.9 (C=*C*H), 127.5 (4-C-Ph), 128.6 (3-C-Ph), 128.7 (2-C-Ph), 138.7 (1-C-Ph), 148.9 (*C*=CH), 170.1 (1-C), 206.2 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for$C_{29}H_{42}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 477.2981; found: 477.2975.

IR(ATR): v = 3478 (br, w), 3062 (w), 3029 (w), 2937 (s), 2862 (w), 1713 (s), 1600 (w), 1452 (m), 1364 (m), 1252 (w), 1233 (s), 1173 (w), 1146 (w), 1120 (w), 1077 (w), 1034 (w), 1011 (m), 984 (w), 928 (w), 908 (w), 830 (w), 750 (w), 699 (s), 670 (w), 565 (w), 507 (w), 439 (w) cm^{-1}.

9.10.19. Cyclohexyl 2-((4-*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (325f)



307 **283f** **325f**

Vinyl iodide **307** [M 278.17; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.30 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.43 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	0.60 mmol	0.60 mL
α,β-Diketoester **283f** [M 234.25; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.60 mmol	1.20 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 001. mL, 0.30 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **283f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **325f** (60 mg, 0.13 mmol, 44%, d.r. 1:1) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

TLC: R_f = 0.68 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

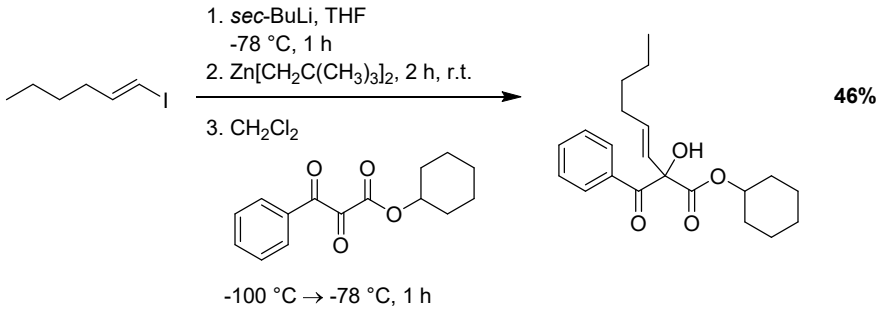
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.82, 0.83 (2 s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.00-1.17 (m, 2H, 4''-H, 5''-H$_a$), 1.23-1.60 (m, 7H, 4'-H$_a$, 4'-H$_b$, 2'-H$_a$, 3'-H$_a$, 3''-H$_a$), 1.63-1.83 (m, 6H, 2'-H$_b$, 3'-H$_b$, 3''H$_b$, 5''-H$_b$), 1.84-1.96 (m, 3H, 5-H, 2''-H$_a$), 1.98-2.10 (m, 1H, 6''-H$_a$), 2.27-2.34 (m, 1H, 6''-H$_b$), 2.56-2.73 (m, 5H, 4-H, 6-H, 2''-H$_b$), 4.36, 4.37 (2 s, 1H, OH), 4.75-4.90 (m, 1H, 1'-H), 5.72, 5.75 (2 s, 1H, C=C*H*), 7.13-7.20 (m, 3H, Ph), 7.25-7.29 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.6, 23.7 (3'-C), 25.3 (4'-C), 25.7, 25.8 (C(*C*H$_3$)$_3$), 27.7, 27.7 (5-C), 27.9 (3''-C), 28.2 (5''-C), 29.8, 29.9 (2''-C), 31.3, 31.3 (2'-C), 31.3, 31.4 (6''-C), 32.5, 32.6 (*C*(CH$_3$)$_3$), 35.1, 35.2 (6-C), 36.6 (4-C), 37.5, 35.6 (6''-C), 47.8, 48.0 (4''-C), 75.27, 75.34 (1'-C), 82.8, 82.9 (2-C), 116.7, 116.8 (C=*C*H), 126.1, 126.1 (1-C-Ph), 128.49, 128.51, 128.52 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 141.46, 141.52 (4-C-Ph), 149.4, 149.7 (*C*=CH), 170.3, 170.3 (1-C), 206.4, 206.5 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{29}H_{42}O_4Na$ [M+Na]$^+$: 477.2975; found: 477.2977.

IR(ATR): v = 3475 (br, w), 3026 (w), 2937 (s), 2861 (w), 1714 (s), 1661 (w), 1496 (w), 1451 (m), 1393 (w), 1364 (m), 1253 (w), 1233 (s), 1172 (w), 1142 (w), 1121 (w), 1099 (w), 1034 (w), 1010 (m), 983 (w), 927 (w), 908 (w), 839 (w), 745 (w), 699 (s), 668 (w), 491 (w), 443 (w) cm^{-1}.

9.10.20. Cyclohexyl (*E*)-2-benzoyl-2-hydroxyoct-3-enoate (326a)



309 **283a** **326a**

E-Vinyl iodide **309** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.24 mmol	0.48 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.48 mmol	0.34 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	0.48 mmol	0.48 mL
α,β-Diketoester **283a** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.48 mmol	0.96 mL

The title compound was prepared from *E*-vinyl iodide **309** (0.5 M in THF, 0.48 mL, 0.24 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.34 mL, 0.48 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in toluene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **283a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **326a** (38 mg, 0.11 mmol, 46%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

TLC: R_f = 0.67 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

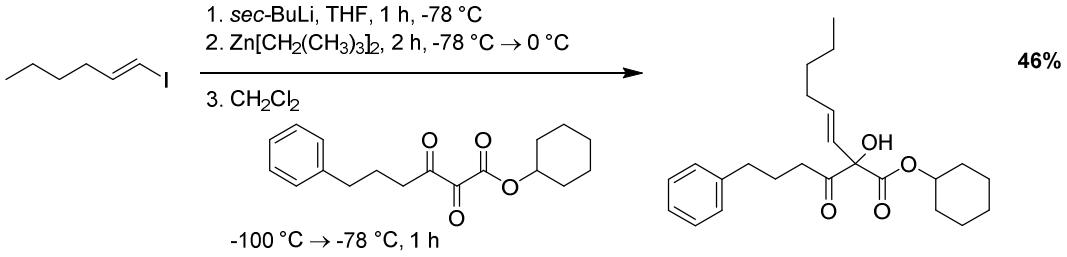
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.84 (t, *J* = 7.26 Hz, 3H, 8-H), 1.16-1.79 (m, 14H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 6-H, 7-H), 2.09 (dt, *J* = 6.23, 7.33 Hz, 2H, 5-H), 4.60 (s, 1H, OH), 4.85 (m, 1H, 1'-H), 5.96 (dt, *J* = 6.87, 15.6 Hz, 1H, 4-H), 6.13 (dt, *J* = 1.41, 15.6 Hz, 1H, 3H), 7.40-7.46 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.52-7.59 (m, 1H, 4-H-Ph), 7.97-8.04 (m, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0 (8-C), 22.2 (3'-C), 23.3 (4'-C), 25.3 (2'-C), 31.0, 31.1 (6-C, 7-C), 32.1 (5-C), 75.2 (1'-C), 82.0 (2-C), 126.5 (3-C), 128.5 (3-C-Ph), 130.0 (2-C-Ph), 133.5 (1-C-Ph), 133.7 (4-C-Ph), 135.0 (4-C), 170.7 (1-C), 194.9 (Ph*C*O) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{21}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 367.1880; found: 367.1881.

IR(ATR): v = 3467 (br, w), 2932 (s), 2859 (w), 1728 (s), 1686 (m), 1598 (w), 1581 (w), 1450 (m), 1375 (w), 1259 (w), 1228 (s), 1159 (m), 1121 (w), 1072 (w), 1034 (w), 1009 (m), 972 (w), 932 (w), 908 (w), 832 (w), 708 (w), 691 (m), 649 (w) cm^{-1}.

9.10.21. Cyclohexyl (*E*)-2-hydroxy-2-(-4-phenylbutanoyl)oct-3-enoate (326f)



309 **282f** **326f**

E-Vinyl iodide **309** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **283f** [M 302.37; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from *E*-vinyl iodide **309** (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.71 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in benzene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **283f** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **326f** (89 mg, 0.23 mmol, 46%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1).

TLC: R_f = 0.60 (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

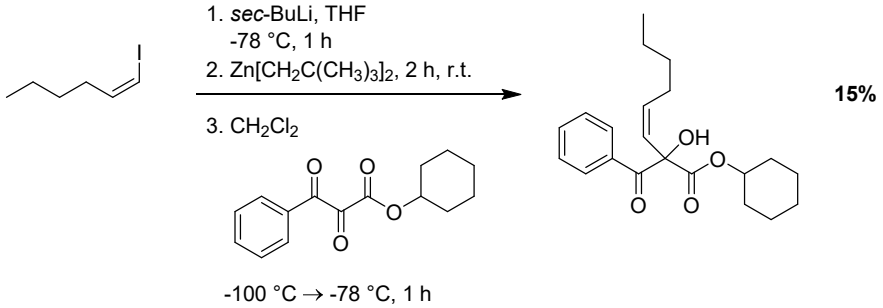
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 8-H), 1.35-1.50 (m, 7H, 3''-H_a, 4''-H_a, 6-H, 7-H), 1.50-1.60 (m, 2H, 2''-H_a), 1.59-1.65 (m, 1H, 4''-H_b), 1.76-1.83 (m, 2H, 3''-H_b), 1.87-1.93 (m, 2H, 2''-H_b), 1.96-2.06 (m, 2H, 3'-H), 2.16-2.21 (m, 2H, 5-H), 2.67-2.84 (m, 4H, 6-H, 4-H), 4.35 (s, 1H, OH), 4.90-4.97 (m, 1H, 1''-H), 5.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 3-H), 6.09 (dt, *J* = 6.8, 15.4 Hz, 1H, 4-H), 7.23-7.31 (m, 3H, Ph), 7.34-7.41 (m, 2H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0 (8-C), 22.3 (7-C), 23.6 (3''-C), 25.3 (4''-C), 25.4 (3'-C), 31.1 (6-C), 31.3 (2''-C), 31.9 (5-H), 35.1 (4'-C), 36.4 (2'-C), 75.5 (1''-C), 83.7 (2-C), 124.9 (3-C), 126.1 (4-C-Ph), 128.5, 128.6 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 134.1 (4-C), 141.5 (1-C-Ph), 169.9 (1-C), 205.5 (1'-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{24}H_{34}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 409.2349; found: 409.2352.

IR(ATR): v = 3482 (br, w), 3027 (w), 2932 (s), 2859 (w), 1717 (s), 1604 (w), 1496 (w), 1452 (m), 1363 (w), 1255 (s), 1199 (w), 1170 (w), 1120 (w), 1097 (w), 1033 (w), 1011 (w), 976 (w), 928 (w), 908 (w), 838 (w), 804 (w), 745 (w), 700 (m), 491 (w) cm^{-1}.

9.10.22. Cyclohexyl (*Z*)-2-benzoyl-2-hydroxyoct-3-enoate (327a)



311 **283a** **327a**

Z-Vinyl iodide **311** [M 210.06; 0.5 M in THF]	1.00 eq.	0.50 mmol	1.00 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	1.00 mmol	0.71 mL
Dineopentylzinc [M 207.67; 1.0 M in benzene]	2.00 eq.	1.00 mmol	1.00 mL
α,β-Diketoester **283a** [M 260.29; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	1.00 mmol	2.00 mL

The title compound was prepared from *Z*-vinyl iodide **311** (0.5 M in THF, 1.00 mL, 0.50 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.71 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.), dineopentylzinc (1.0 M in toluene, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **283a** (0.5 M in CH_2Cl_2, 2.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 eq.) according to **GP9** to afford **327a** (25 mg, 72.6 µmol, 15%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 30:1).

TLC: R_f = 0.68 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

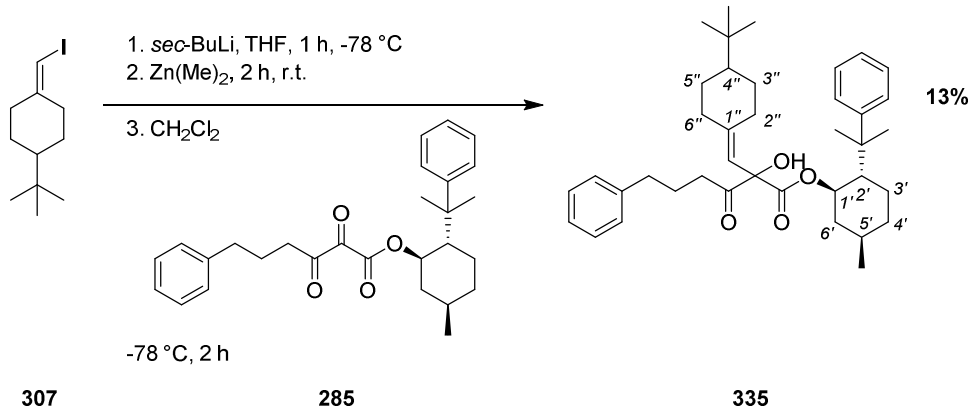
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8-H), 1.10-1.25 (m, 7H, 7-H, 3'-H_a, 4'-H_a, 2'-H_a, 6-H), 1.27-1.36 (m, 1H, 3'-H_a), 1.38-1.48 (m, 3H, 2'-H_a, 3'-H_b, 4'-H_b), 1.54-1.60 (m, 1H, 2'-H_b), 1.61-1.67 (m, 1H, 3-H_b), 1.73-1.80 (m, 1H, 2-H_b), 1.86-1.96 (m, 1H, 5-H_a), 2.05-2.14 (m, 1H, 5-H_b), 4.78-4.85 (m, 1H, 1'-H), 4.88 (s, 1H, OH), 5.69 (dt, *J* = 7.5, 11.4 Hz, 1H, 4-H), 6.32 (dt, *J* = 1.7, 11.4 Hz, 1H, 3-H), 7.40-7.45 (m, 2H, 3-H-Ph), 7.52-7.59 (m, 1H, 4-H-Ph), 8.03 (dd, *J* = 1.2, 8.5 Hz, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0 (8-C), 22.4 (7-C), 23.3, 23.4 (3'-C), 25.3 (4'-C), 28.3 (5-C), 31.0, 31.1 (2'-C), 31.3 (6-C), 75.1 (1'-C), 81.4 (2-C), 125.5 (3-C), 128.5 (3-C-Ph), 130.3 (2-C-Ph), 132.6 (1-C-Ph), 133.9 (4-C-Ph), 138.7 (4-C), 170.3 (1-C), 195.7 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{21}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 367.1880; found: 367.1879.

IR(ATR): v = 3459 (br, w), 2933 (m), 2859 (w), 1735 (m), 1682 (s), 1597 (w), 1580 (w), 1450 (m), 1359 (w), 1318 (w), 1257 (w), 1223 (s), 1184 (w), 1146 (w), 1122 (w), 1100 (w), 1060 (w), 1034 (w), 1010 (m), 964 (w), 925 (m), 827 (w), 802 (w), 690 (s) cm^{-1}.

9.10.23. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl)cyclohexyl 2-((4-(*tert*-butyl)cyclohexylidene)methyl)-2-hydroxy-3-oxo-6-phenylhexanoate (335)



307 **285** **335**

Vinyl iodide **307** [M 434.58; 0.3 M in THF]	1.00 eq.	0.18 mmol	0.60 mL
sec-Butyl lithium [M 64.05; 1.4 M in cyclohexane]	2.00 eq.	0.36 mmol	0.26 mL
Dimethylzinc [M 95.48; 1.2 m in toluene]	2.00 eq.	0.36 mmol	0.30 mL
α,β-Diketoester **285** [M 434.58; 0.5 M in CH_2Cl_2]	2.00 eq.	0.36 mmol	0.72 mL

The title compound was prepared from vinyl iodide **307** (0.3 M in THF, 0.60 mL, 0.18 mmol, 1.00 eq.), *sec*-butyl lithium (1.4 M in cyclohexane, 0.43 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.), dimethylzinc (1.2 M in toluene, 0.50 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) and α,β-diketoester **285** (0.5 M in CH_2Cl_2, 1.20 mL, 0.60 mmol, 2.00 eq.) according to **GP8** to afford **335** (14 mg, 23.9 µmol, 13%) as colourless oil after column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1). Methyltransfer **336** was isolated as sideproduct (30 mg, 0.07 mmol, 37%).

TLC: R_f = 0.50 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

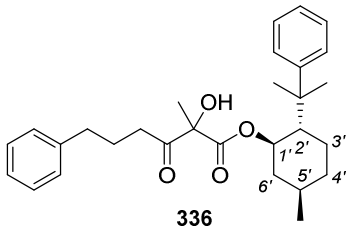
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.74-0.79 (m, 1H, 3'-H_a), 0.81 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me), 0.88-0.90 (m, 1H, 5''-H_a), 0.96-1.02 (m, 2H, 4'-H_a, 6'-H_a), 1.03-1.07 (m, 1H, 5''-H_b), 1.09-1.13 (m, 1H, 4''-H), 1.20 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.24-1.26 (m, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.40-1.46 (m, 2H, 4'-H_b, 5'-H), 1.53-1.55 (m, 2H, 3'-H_b, 2''-H_a), 1.65-1.71 (m, 1H, 2''-H_b), 1.76-1.79 (m, 1H, 3''-H_a), 1.83-1.85 (m, 1H, 3''-H_b), 1.88-2.02 (m, 5H, 4-H, 2'-H, 6'-H_b, 6''-H_a), 2.23-2.26 (m, 1H, 6''-H_b), 2.58-2.71 (m, 4H, 5-H, 6-H), 3.88 (s, 1H, OH), 4.85 (dt, *J* = 3.7 Hz, 10.4 Hz, 1H, 1'-H), 5.54 (s, 1H, C=C*H*), 7.15-7.25 (m, 6H, Ph), 7.27-7.30 (m, 4H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.9 (Me), 25.3 (C(*C*H_3)$_2$), 25.8 (4-C), 27.3 (4'-C), 27.7 (C(*C*H_3)$_3$), 27.9 (3''-C), 28.9 (C(*C*H_3)$_2$), 29.0 (5''-C), 29.8 (2''-C), 31.5 (5'-C), 32.5 (*C*(CH$_3$)$_3$), 34.5 (3'-C), 35.3 (6-C), 36.7 (6-C), 37.6 (6''-C), 40.2 (*C*(CH$_3$)$_2$), 41.3 (6'-C), 47.8 (4''-C), 50.3 (2'-C), 78.2 (1'-C), 83.2 (2-C), 116.9 (C=*C*H), 125.6 (Ph), 125.7 (Ph), 126.2 (Ph), 128.3 (Ph), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 141.6 (Ph), 149.0 (*C*=CH), 150.7 (Ph), 170.4 (1-C), 206.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for $C_{39}H_{54}O_4Na$ [M+Na]$^+$: 609.3914; found:609.3919.

IR(ATR): v = 3482 (w), 3086 (w), 3059 (w), 3025 (w), 2951 (s), 2867 (w), 2366 (w), 2231 (w), 2134 (w), 2071 (w), 2055 (w), 2020 (w), 1942 (w), 1714 (s), 1601 (w), 1496 (w), 1453 (w), 1391 (w), 1366 (w), 1254 (m), 1238 (w), 1173 (w), 1142 (w), 1092 (w), 1049 (w), 1032 (w), 981 (w), 955 (w), 848 (w), 765 (w), 745 (w), 700 (m), 564 (w), 487 (w), 470 (w), 446 (w) cm^{-1}.

(1R,2S,5R)-5-Methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl)cylohexyl 2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-6-phenylhexanoate (**336**)



336

TLC: R_f = 0.40 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

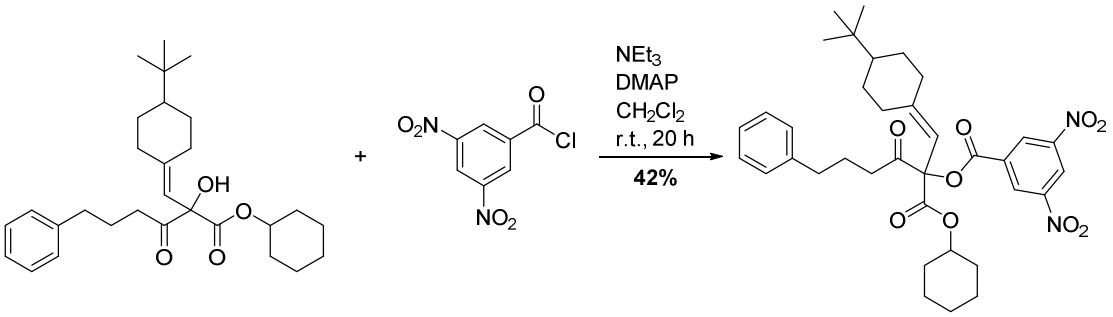
^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.76-0.82 (m, 1H, *H*4'a), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH(C*H*$_3$)), 0.89-0.94 (m, 1H, *H*6'a), 0.98-1.07 (m, 1H, *H*3'a), 1.21 (s, 3H, C(C*H*$_3$)$_2$), 1.28 (s, 3H, C(C*H*$_3$)$_2$), 1.41 (s, 3H, *Me*), 1.44-1.48 (m, 1H, *H*5'), 1.50-1.60 (m, 2H, *H*3'b, *H*4'b), 1.85-1.93 (m, 3H, *H*5, *H*6'b), 1.96-2.01 (m, 1H, *H*2'), 2.41-2.47 (m, 1H, *H*4a), 2.54-2.64 (m, 3H, *H*4b, *H*6), 3.39 (s, 1H, O*H*), 4.80 (dt, 1H, *J* = 4.3 Hz, 10.7 Hz, *H*1'), 7.15-7.21 (m, 5H, *Ph*), 7.27-7.29 (m, 5H, *Ph*) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.7 (Me), 21.9(CH(*C*H$_3$)), 25.1 (5-C), 26.4 (C(*C*H$_3$)$_2$), 27.1 (3'-C), 27.6 (C(*C*H$_3$)$_2$), 31.4 (5'-C), 34.5 (4'-C), 35.2 (6-C), 36.0 (4-C), 40.1 (*C*(CH$_3$)$_2$), 41.2 (6'-C), 50.1 (2'-C), 77.7 (1'-C), 81.3 (2-C), 125.6 (Ph), 125.7 (Ph), 126.2 (Ph), 128.3 (Ph), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 141.5 (Ph), 150.9 (Ph), 170.1 (1-C), 207.3 (3-C) ppm.

HRMS: ESI$^+$ calcd. for$C_{29}H_{38}O_4Na$ [M+Na]$^+$: 473.2662; found:473.2667.

IR(ATR): v = 3480 (w), 3085 (w), 3059 (w), 3026 (w), 2953 (m), 2924 (w), 2869 (w), 2360 (w), 2131 (w), 1963 (w), 1944 (w), 1716 (s), 1601 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1389 (w), 1370 (w), 1256 (m), 1160 (w), 1112 (w), 1094 (w), 1030 (w), 977 (w), 957 (w), 908 (w), 848 (w), 765 (w), 747 (w), 700 (s), 564 (w), 428 (w) cm^{-1}.

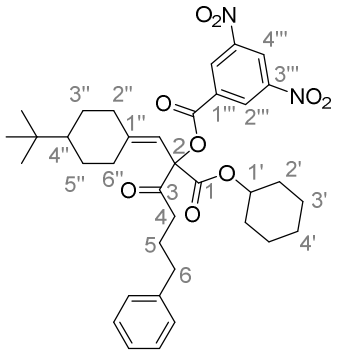
9.10.24. 2-((4-(*tert*-butyl)cylohexylidene)methyl)-1-(cyclohexyloxy)-1,3-dioxo-6-phenylhexan-2-yl 3,5-dinitrobenzoate (322)



325f **331** **332**

325f [M 454.31]	1.00 eq.	0.22 mmol	100 mg
3,5-Dinitrobenzoylchloride **331** [M 230.56]	2.00 eq.	0.44 mmol	102 mg
DMAP [M 122.17]	2.00 eq.	0.44 mmol	54 mg
Triethylamine [M 101.19; ρ 0.73]	3.00 eq.	0.66 mmol	0.09 mL

Under argon atmosphere **325f** (100 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL), NEt_3(0.09 mL, 0.66 mmol, 3.00 eq.), DMAP (54 mg, 0.44 mmol, 2.00 eq.) and 3,5-Dinitrobenzoylchloride (**331**) (102 mg, 0.44 mmol, 2.00 eq.) were added and it was stirred at r.t. for 20 h. It was dilluted with CH_2Cl_2 (5 mL), poured into a separatory funnel containing brine (5 mL) and both layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL) dried with $MgSO_4$and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1 → 5:1) **332** (60 mg, 92.5 µmol, 42%) was obtained as colourless foam.



TLC: R_f = 0.18 (*n*-pentane/EtOAc 20:1).

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.80, 0.81 (2 s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.04-1.15 (m, 2H, 4''-H, 5''-H_a), 1.19-1.21 (m, 1H, 4'-H_a), 1.30-1.46 (m, 5H, 3''-H_a, 3'-H_a, 2'-H_a), 1.49-1.55 (m, 1H, 4'-H_b), 1.60-1.72 (m, 3H, 6''-H_a, 3'-H_b), 1.78-1.87 (m, 3H, 5''-H_b, 2'-H_b), 1.87-2.03 (m, 3H, 5-H, 3''-H_b), 1.98-2.10 (m, 1H, 2''-H_a), 2.30-2.42 (m, 1H, 2''-H_b), 2.57-2.86 (m, 5H, 4-H, 6-H, 6''-Hb), 4.87-4.95 (m, 1H, 1'-H), 5.81, 5.89 (2 s, 1H, C=CH), 7.12-7.20 (m, 3H, Ph), 7.24-7.29 (m, 2H, Ph), 9.17-7.21 (m, 2H, 2'''-H), 9.24-9.27 (m, 1H, 4'''-H) ppm.

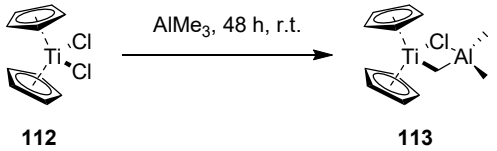
^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.6 (3'-C), 25.2, 25.2 (4'-C), 25.8, 25.9 (5-C), 27.6 ($C(CH_3)_3$), 27.8 (3''-C), 28.4 (5''-C), 29.1, 29.3 (2''-C), 29.8, 30.1 (2'-C), 31.2, 31.3 (6''-C), 32.5, 32.5 ($C(CH_3)_3$), 35.0, 35.1 (6-C), 37.5, 37.5 (4-C), 37.8, 38.1 (6''-C), 47.6, 47.8 (4''-C), 75.8, 75.9 (1'-C), 88.0, 88.1 (2-C), 114.0, 114.3 (C=CH), 122.9 (4'''-C), 126.1, 126.1 (4-C-Ph), 128.5, 128.5, 128.5, 128.6 (2-C-Ph, 3-C-Ph), 129.7, 129.7 (2'''-C), 133.2, 133.3 (1'''-C), 141.4, 141.5 (1-C-Ph), 148.8 (3'''-C), 151.3, 152.1 (1''-C), 160.8, 161.0 (PhCOO), 166.0, 166.2 (1-C), 198.5, 198.8 (3-C) ppm.

HRMS: ESI^+ calcd. for $C_{36}H_{44}N_2O_9Na$ $[M+Na]^+$: 671.2939; found: 671.2943.

IR(ATR): v = 3105 (w), 2938 (m), 2861 (w), 1731 (s), 1656 (w), 1629 (w), 1600 (w), 1546 (s), 1496 (w), 1452 (m), 1394 (w), 1364 (w), 1343 (s), 1281 (m), 1257 (w), 1236 (w), 1159 (m), 1121 (w), 1097 (w), 1076 (w), 1037 (w), 1009 (w), 985 (w), 921 (w), 840 (w), 769 (w), 745 (w), 722 (s), 700 (w), 491 (w)cm^{-1}.

9.11. Preparation of reagents

9.11.1. TEBBE'S reagent (μ-Chlorobis(cyclopentadienyl)-(dimethylaluminium)-μ-methylentitan) (113)

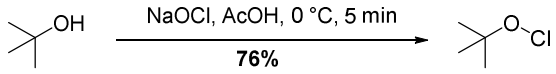


112 **113**

Titanocendichloride (**112**)[M 248.96]	1.00 eq.	20.1 mmol	5.00 g
Trimethyl aluminium [M 215.56]	2.20 eq.	44.2 mmol	22.1 mL

Under argon atmosphere $AlMe_3$ (22.1 mL, 44.2 mmol, 2.20 eq.) was added to titanocene dichloride (**112**) (5.00 g, 20.1 mmol, 1.00 eq.) and the resulting mixture was allowed to stand for 48 h at r.t. All volatiles were removed carefully in HV. The resulting dark red-brown residue was dissolved in toluene (30 mL) and used without purification.

9.11.2. *tert*-Butylhypochlorite (277)



276 **277**

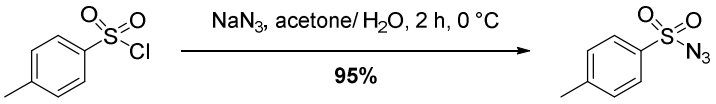
tert-Butanol (**276**) [M 74.12; ρ 0.776]	1.00 eq.	194 mmol	18.5 mL
Sodium hypochlorite-sol. [M 60.05; ρ 1.05]	1.00 eq.	194 mmol	105 mL
Acetic acid [M 60.05; ρ 1.05]	1.10 eq.	219 mmol	12.5 mL

A mixture of *tert*-butanol (**276**) (18.5 mL, 194 mmol, 1.00 eq.) and acetic acid (12.5 mL, 219 mmol, 1.10 eq.) was added to a aqueous sodium hypochlorite solution (13%, 194 mmol, 1.00 eq.) at 0 °C. After stirring vigorously at the same temperature for 5 min the organic layer was separated and washed with water (25 mL) and aqueous sodium carbonate solution (10%, 25 mL). The crude product was filtered over calcium chloride to yield hypochlorite **277** (16.4 g, 151 mmol, 76%) as yellow liquid.

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.33 (s, 9H, $C(CH_3)_3$) ppm.

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 27.0 ($C(\mathit{C}H_3)_3$), 84.1 (-$\mathit{C}(CH_3)_3$) ppm.

9.11.3. Tosylazide (345)



344 345

Tosyl chloride **344** [M 190.64]	1.00 eq.	172 mmol	32.0 g
Sodium azide [M 65.00]	1.00 eq.	172 mmol	10.9 g

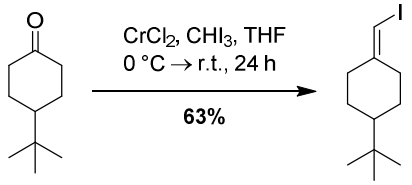
Tosyl chloride **344** (32.0 g, 172 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in a mixture of acetone/ H_2O (1:1, 500 mL), it was cooled to 0 °C, sodium azide (10.9 g, 172 mmol, 1.00 eq.) was added and it was stirred for 2 h. Acetone was removed under reduced pressure and the residue was extracted with Et_2O (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) dried with $MgSO_4$and the solvent was removed to obtain **345** (31.5 g, 163 mmol, 95%) as colourless oil.

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.48 (s, 3H, CH_3), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 3-H-Ph), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2-H-Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.8 (CH_3), 127.6 (3-C-Ph), 130.4 (2-C-Ph), 135.7 (4-C-Ph), 146.3 (1-C-Ph) ppm.

Analytical data are in accordance with the literature.[157]

9.11.4. 1-(*tert*-butyl)-4-(iodomethylene)cyclohexane (307)



306 307

Cyclohexanone **306** [M 154.25]	1.00 eq.	10.4 mmol	1.60 g
Chromium(II) chloride [M 122.90]	4.00 eq.	41.5 mmol	5.10 g
Triiodomethane [M 393.73]	2.00 eq.	20.7 mmol	8.17 g

Under argon atmosphere chromium(II) chloride (5.10 g, 41.5 mmol, 4.00 eq) was cooled to 0 °C, THF (50 mL) and triiodomethane (8.17 g, 20.7 mmol, 2.00 eq) were added. Under vigorous stirring a solution of **306** (1.60 g, 10.4 mmol, 1.00 eq) in THF (25 mL) was added. The reaction mixture was warmed to r.t. and stirred for 24 h. Afterwards the reaction mixture was diluted with Et_2O (60 mL) and H_2O (150 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (60 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane). Afterwards the combined organic layers were washed with sodium thiosulphate solution, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, yielding vinyl iodide **307** (1.89 g, 6.79 mmol, 65%) as colourless oil.

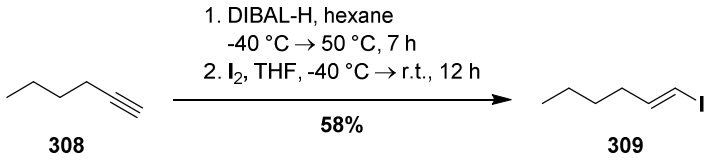
TLC: R_f = 0.80 (*n*-pentane).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.86 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 0.97-1.23 (m, 3H, 1-H, 2-H_a, 6-H_a), 1.76-1.92 (m, 3H, 2-H_b, 6-H_b, 3-H_a), 2.03-2.13 (m, 1H, 5-H_a), 2.50-2.58 (m, 1H, 5-H_b), 2.74-2.82 (m, 1H, 3-H_b), 5.76 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, C*H*I) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 27.8 (C(*C*H_3)$_3$), 27.9 (2-C), 28.9 (6-C), 32.5 (*C*(CH_3)$_3$), 36.0 (3-C), 37.2 (5-C), 48.0 (1-C), 70.8 (CHI), 151.5 (4-C) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[158]

9.11.5. (*E*)-1-iodohex-1-ene (309)



1-Hexyne (**308**) [M 82.15]	1.00 eq.	60.9 mmol	5.00 g
DIBAL-H [M 122.90; 1.2 M in cyclohexane]	1.05 eq.	63.9 mmol	53.3 mL
Iodine [M 253.81]	1.05 eq.	63.9 mmol	16.2 g

Under argon atmosphere a solution of 1-hexyne (**308**) (5.00 g, 60.9 mmol, 1.00 eq.) in hexane (40 mL) was cooled to -40 °C, DIBAL-H (1.2 M in cyclohexane, 53.3 mL, 63.9 mmol, 1.05 eq.) was added slowly and it was stirred for 3 h while slowly warming to r.t. It was warmed to 50 °C and stirred for 3 h. It was cooled to -40 °C and a solution of I_2 (16.2 g, 63.9 mmol, 1.05 eq.) in THF (15 mL) was added slowly. It was stirred for 16 h while slowly warming to r.t. It was poured into a separatory funnel containing H_2SO_4 (80 mL, 20%), and ice. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with *n*-pentane (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with $Na_2S_2O_3$ solution (1 M, 20 mL), sat. $NaHCO_3$ solution (20 mL) and brine (20 mL). It was dried with $MgSO_4$and the solvent was removed under reduced pressure. After column chromatography on silica (*n*-pentane) **309** (7.38 g, 35.1 mmol, 58%) was obtained as colourless oil.

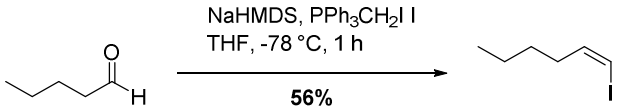
TLC: R_f = 0.83 (*n*-pentane).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 6-H), 1.25-1.50 (m, 4H, 4-H, 5-H), 2.00-2.12 (m, 2H, 3-H), 5.97 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 1-H), 6.52 (dt, *J* = 7.1, 14.3 Hz, 1H, 2-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.9 (6-C), 22.1 (5-C), 30.6 (4-C), 35.9 (3-C), 74.4 (1-C), 146.9 (2-C) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[145]

9.11.6. (*Z*)-1-iodohex-1-ene (311)



310 311

Valeraldehyde (**310**) [M 86.13]	1.00 eq.	23.2 mmol	2.00 g
NaHMDS [M 183.37; 2.0 M in THF]	1.50 eq.	34.8 mmol	17.4 mL
(iodomethyl)triphenylphosphonium iodide [M 530.12]	1.50 eq.	34.8 mmol	18.5 g

Under argon atmosphere (iodomethyl)triphenylphosphonium iodide (18.5 g, 34.8 mmol, 1.50 eq.) was suspended in THF (50 mL) and NaHMDS (2.0 M in THF, 17.4 mL, 34.8 mmol, 1.50 eq.) was added. It was stirred for 30 min, then cooled to -78 °C and a solution of valeraldehyde (**310**) (2.00 g, 23.2 mmol, 1.00 eq.) in THF (50 mL) was added. It was stirred for 1 h, quenched by addition of NH_4Cl solution and warmed to r.t. It was diluted with Et_2O (50 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, sodium thiosulphate solution and dried with $MgSO_4$. After column chromatography on silica (*n*-pentane) and bulb-to-bulb distillation (r.t., 0.5 mbar) **311** (2.73 g, 13.0 mmol, 56%) was obtained as colourless oil.

TLC: R_f = 0.90 (*n*-pentane).

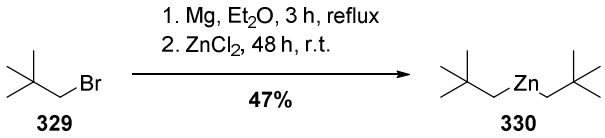
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-H), 1.26-1.49 (m, 4H, 5-H, 4-H), 2.07-2.23 (m, 3H, 3-H), 6.07-6.27 (m, 2H, 2-H, 1-H) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.18 (6-C), 22.4 (5-C), 30.3 (4-C), 34.6 (3-C), 82.2 (1-C), 141.6 (2-C) ppm.

HRMS: Could not be obtained due to easy fragmentation.

IR(ATR): ν = 3067 (w), 2956 (w), 2926 (s), 2857 (w), 1700 (w), 1609 (w), 1460 (m), 1378 (w), 1330 (w), 1278 (s), 1243 (w), 1180 (w), 1102 (w), 949 (w), 923 (w), 845 (w), 819 (w), 789 (w), 736 (w), 716 (w), 685 (s), 624 (m), 516 (w) cm-1.

9.11.7. Dineopentylzinc (330)



329 330

Neopentyl bromide (**329**) [M 151.05; ρ 1.20]	1.00 eq.	79.4 mmol	12.0 mL
Magnesium [M 24.31]	1.10 eq.	87.4 mmol	2.12 g
Zinc chloride [M 136.29]	0.50 eq.	39.7 mmol	5.41 g

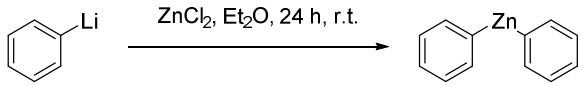
Under argon atmosphere to a mixture of Mg (2.12 g, 87.4 mmol, 1.10 eq.) in Et_2O (22 mL) was added neopentyl bromide (**329**) (12.0 mL, 79.4 mmol, 1.00 eq.) and it was stirred under reflux for 3 h. It was cooled to r.t., $ZnCl_2$ (5.41 g, 39.7 mmol, 0.50 eq.) was added and it was stirred for 48 h. It was filtered, the solvent was removed and after vacuum distillation **330** (3.84 g, 18.5 mmol, 47%) was obtained as colourless liquid.

^{1}H-NMR: (300 MHz, C_6D_6) δ = 0.46 (s, 2H, CH_2), 1.08 (s, 9H, C(CH_3)$_3$) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, C_6D_6) δ = 35.7 (*C*(CH$_3$)$_3$), 35.8 (C(*C*H$_3$)$_3$), 37.1 (*C*H$_2$) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[159]

9.11.8. Diphenylzinc (346)



346

$ZnCl_2$ [M 133.87]	1.00 eq.	14.9 mmol	2.00 g
Phenyl lithium [M 84.06, 1.90 M in Et_2O]	2.00 eq.	29.9 mmol	15.7 mL

Under argon atmosphere to a suspension of $ZnCl_2$ (2.00 g, 14.9 mmol, 1.00 eq.) in Et_2O (22 mL) was slowly added PhLi (1.9 M in Et_2O, 7.72 mL, 15.7 mmol, 2.00 eq.) and it was stirred at r.t. for 24 h. It was filtered, the solvent was removed and a 1.0 M solution of **346** in benzene was prepared and used as received.

^{1}H-NMR: (300 MHz, C_6D_6) δ = 7.21-7.34 (m, 10H, Ph) ppm.

^{13}C-NMR: (75 MHz, C_6D_6) δ = 128.2 (2-C-Ph), 128.8 (4-C-Ph), 138.1 (3-C-Ph), 144.6 (1-C-Ph) ppm.

The spectroscopic data are in accordance with the literature.[160]

10. Literaturverzeichnis

[1] R. Nakai, S. Kakita, A. Asai, S. Cniba, S. Akinaga, T. Mizukami, Y. Yamashita, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 836–839.

[2] M. Iorio, S. I. Maffioli, E. Gaspari, R. Rossi, P. Mauri, M. Sosio, S. Donadio, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1991–1993.

[3] H. Imai, H. Kamwa, T. Tokunaga, S. Fujita, T. Furuya, H. Matsumoto, M. Shimizu, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1483–1489.

[4] L. Vieweg, S. Reichau, R. Schobert, P. F. Leadlay, R. D. Sussmuth, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1554–1584.

[5] M. H. Lacoske, E. A. Theodorakis, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 562–575.

[6] C. Zhang, J. G. Ondeyka, D. L. Zink, A. Basilio, F. Vicente, O. Salazar, O. Genilloud, K. Dorso, M. Motyl, K. Byrne et al., *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 55–61.

[7] D. Niu, T. R. Hoye, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 828–831.

[8] A. B. Smith, K. Basu, T. Bosanac, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14872–14874.

[9] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493–5495.

[10] D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116.

[11] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.

[12] P. A. Grieco, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1717–1720.

[13] A. G. Godfrey, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4825–4826.

[14] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.

[15] J. M. Tenenbaum, W. J. Morris, D. W. Custar, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5892–5895.

[16] J. M. Tenenbaum, W. J. Morris, D. W. Custar, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6014–6017.

[17] W. J. Morris, D. W. Custar, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1113–1116.

[18] J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837–838.

[19] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.

[20] F. R. Japp, W. Maitland, *J. Chem. Soc., Trans.* **1904**, *85*, 1473–1489.

[21] H. Imai, K.-I. Suzuki, M. Moto, N. Yousou, K. Shigenobu, N. Koji, S. Tsutomu, I. Masaru, S. Takeshi, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1475–1482.

[22] M. Iwatsuki, K. Otoguro, A. Ishiyama, M. Namatame, A. Nishihara-Tukashima, J. Hashida, T. Nakashima, R. Masuma, Y. Takahashi, H. Yamada et al., *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 619–622.

[23] R. Nakai, H. Ishida, A. Asai, H. Ogawa, Y. Yamamoto, H. Kawasaki, S. Akinaga, T. Mizukami, Y. Yamashita, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 183–190.

[24] J. L.-Y. Chen, J. Sperry, N. Y. Ip, M. A. Brimble, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 229.

[25] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, W. Forth, Aktories-Förstermann-Hofmann-Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Elsevier Urban & Fischer, München, **2008**.

[26] I. Ott, R. Gust, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 124–133.

[27] S. Ayla, I. Seckin, G. Tanriverdi, M. Cengiz, M. Eser, B. C. Soner, G. Oktem, *Int. J. Cell Biol.* **2011**, *2011*, 390238.

[28] M. Delepierre, C. van Heijenoort, J. Igolen, J. Pothier, M. Le Bret, B. P. Roques, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1989**, *7*, 557–589.

[29] A. Moore, R. Pinkerton, *Pediatr. Blood Cancer* **2009**, *53*, 1180–1187.

[30] E. Leistner, *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 98–103.

[31] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, **2008**.

[32] C. W. Greider, E. H. Blackburn, *Cell* **1985**, *43*, 405–413.

[33] A. Agrawal, S. Dang, R. Gabrani, *Recent. Pat. Anticancer Drug. Discov.* **2012**, *7*, 102–117.

[34] J. A. Baumeister, *Dissertation Marburg* **2015**.

[35] T. J. Brocksom, F. Coelho, J.-P. Deprés, A. E. Greene, Freire de Lima, Marco E., O. Hamelin, B. Hartmann, A. M. Kanazawa, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313–15325.

[36] D. Giomi, M. Piacenti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4649–4653.

[37] M. E. Jung, N. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3529–3530.

[38] M. W. Rathke, A. Lindert, *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 9–14.

[39] E.-i. Negishi, S. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1341–1344.

[40] T. Umemoto, K. Adachi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5692–5699.

[41] a) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, A. González, J. M. García, C. Landa, A. Lecumberri, A. Linden, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3249–3252; b) R. García-Fandiño, M. J. Aldegunde, E. M. Codesido, L. Castedo, J. R. Granja, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8281–8290;

[42] G. Stork, S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178–2180.

[43] E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337–1361.

[44] a) D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 549–551; b) D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 579–581; c) A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329;

[45] E. J. Lenardão, G. V. Botteselle, F. de Azambuja, G. Perin, R. G. Jacob, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6671–6712.

[46] R. Noyori, *Green Chem.* **2003**, *5*, G37.

[47] G. Heydrich, G. Gralla, M. Rauls, J. Schmidt-Leithoff, K. Ebel, W. Krause, S. Oehlenschläger, C. Jäkel, M. Friedrich, E. J. Bergner, N. Kashani-Shirazi, R. Paciello, US 2010/0249467 A1, **2010**.

[48] a) K. Takabe, T. Katagiri, J. Tanaka, T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, *Org. Synth.* **1989**, *67*, 44; b) K. Takabe, T. Katagiri, J. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1973**, *46*, 222–225;

[49] S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897–4905.

[50] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613.

[51] R. Thompson, E. Nakamaru-Ogiso, C.-H. Chen, M. Pink, D. J. Mindiola, *Organometallics* **2014**, *33*, 429–432.

[52] S. Nakamura, F. Kikuchi, S. Hashimoto, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7199–7202.

[53] S. Nakamura, F. Kikuchi, S. Hashimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7091–7094.

[54] M. Kawasaki, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16482–16483.

[55] C. D. Vanderwal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14724–14725.

[56] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.

[57] S. Müller, T. Mayer, F. Sasse, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3940–3943.

[58] J. Uenishi, T. Iwamoto, J. Tanaka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3262–3265.

[59] H. Helmboldt, D. Köhler, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1573–1576.

[60] a) A. Giannis, P. Heretsch, V. Sarli, A. Stößel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8052–8055; b) A. Giannis, P. Heretsch, V. Sarli, A. Stössel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7911–7914;

[61] H. Erdbrink, I. Peuser, U. I. M. Gerling, D. Lentz, B. Koksch, C. Czekelius, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8583–8586.

[62] R. de Neufville, H. v. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3375–3387.

[63] P. W. Abenius, H. G. Söderbaum, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 3033–3034.

[64] a) R. Gleiter, G. Krennrich, M. Langer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 999; b) R. Gleiter, G. Krennrich, M. Langer, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1019–1020;

[65] B. C. Loosley, R. J. Andersen, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1152–1154.

[66] J. Schütte, F. Kilgenstein, M. Fischer, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5302–5311.

[67] T. Seitz, K. Harms, U. Koert, *Synthesis* **2014**, *46*, 381–386.

[68] L. Selter, L. Zygalski, E. Kerste, U. Koert, *Synthesis* **2017**, *49*, 17–28.

[69] a) P. Ehrlich, F. Sachs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2341–2346; b) F. Sachs, H. Barschall, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 3047–3054;

[70] R. V. Hoffman, H. O. Kim, A. L. Wilson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2820–2822.

[71] F. Dayer, H. L. Dao, H. Gold, H. Rodé-Gowal, H. Dahn, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2201–2209.

[72] S. N. Pardo, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2598–2599.

[73] M. R. Mahran, W. M. Abdou, M. M. Sidky, H. Wamhoff, *Synthesis* **1987**, *1987*, 506–508.

[74] A. V. Rama Rao, T. K. Chakraborty, K. Laxma Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1439–1442.

[75] H. H. Wasserman, W. T. Han, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3743–3746.

[76] K. Schank, C. Schuhknecht, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3032–3041.

[77] K. Schank, C. Lick, *Synthesis* **1983**, *1983*, 392–395.

[78] H. H. Wasserman, C. M. Baldino, S. J. Coats, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8231–8235.

[79] H. J. Bestmann, W. Kloeters, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3343–3344.

[80] H. H. Wasserman, C. B. Vu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5205–5208.

[81] M. Regitz, H.-G. Adolph, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *723*, 47–60.

[82] A. Duschek, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10713–10717.

[83] A. Sivan, A. Deepthi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1890–1893.

[84] Z.-L. Wang, H.-L. Li, L.-S. Ge, X.-L. An, Z.-G. Zhang, X. Luo, J. S. Fossey, W.-P. Deng, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1156–1165.

[85] H. Asahara, N. Nishiwaki, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11735–11739.

[86] a) H. H. Wasserman, J. Parr, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 687–701; b) M. B. Rubin, R. Gleiter, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1121–1164;

[87] C. A. Crown, *Criminology & Police Sci* **1969**, *60*, 258–264.

[88] J. E. Na, S. GowriSankar, S. Lee, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 569–572.

[89] H. N. Song, J. S. Son, M. R. Seong, J. N. Kim, *Synthetic Communications* **1998**, *28*, 687–692.

[90] M. B. Rubin, S. Inbar, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 5021–5024.

[91] R. A. Ruden, R. Bonjouklian, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6892–6893.

[92] H. H. Wasserman, C. A. Blum, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9787–9790.

[93] J. Roßbach, J. Baumeister, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 662–665.

[94] J. Rossbach, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3122–3125.

[95] P. Truong, C. S. Shanahan, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3608–3611.

[96] a) P. M. Truong, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6586–6590; b) P. M. Truong, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6468–6472;

[97] J. Roßbach, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 993–1006.

[98] P. M. Truong, M. D. Mandler, M. P. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3042–3045.

[99] Q. Sha, H. Arman, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3876–3879.

[100] M. Wohlfahrt, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2260–2265.

[101] a) J. Bacsa, F. Hanke, S. Hindley, R. Odedra, G. R. Darling, A. C. Jones, A. Steiner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11889–11891; b) J. Bacsa, F. Hanke, S. Hindley, R. Odedra, G. R. Darling, A. C. Jones, A. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11685–11687;

[102] C. Elschenbroich, *Organometallchemie*, Teubner, Wiesbaden, **2008**.

[103] A. d. Meijere, F. Diederich (Eds.) *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

[104] T. Sammakia, E. L. Stangeland, M. C. Whitcomb, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2385–2388.

[105] a) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, *1989*, 571–590; b) R. Ocampo, W. R. Dolbier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325–9374;

[106] a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323–5324; b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264;

[107] E. Levesque, S. R. Goudreau, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1490–1493.

[108] a) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 464–503; b) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456–494;

[109] R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2431–2435.

[110] C. R. Hauser, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6360–6363.

[111] R. R. Nani, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7304–7311.

[112] J. Roßbach, *Dissertation Marburg* **2015**.

[113] H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785–2812.

[114] J. Clayden in *Tetrahedron Organic Chemistry Series* (Ed.: J. Clayden), Elsevier, **2002**.

[115] H. M. Walborsky, R. B. Banks, *Bull. Soc. Chim. Belges* **1980**, *89*, 849–868.

[116] H.-J. Liu, K.-S. Shia, X. Shang, B.-Y. Zhu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803–3830.

[117] C. R. Johnson, B. D. Tait, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281–283.

[118] X.-M. Zhang, H. Shao, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, S.-H. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8174–8181.

[119] G. W. Breton, J. H. Shugart, C. A. Hughey, B. P. Conrad, S. M. Perala, *Molecules* **2001**, *6*, 655–662.

[120] a) H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355–8361; b) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197–5200;

[121] a) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170–173; b) G. R. Stanton, G. Koz, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7969–7976;

[122] a) J. A. Marshall, P. Eidam, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 445–448; b) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777–5780;

[123] B. M. Trost, B. Biannic, C. S. Brindle, B. M. O'Keefe, T. J. Hunter, M.-Y. Ngai, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11594–11597.

[124] K. Aikawa, Y. Hioki, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13922–13923.

[125] K. Aikawa, Y. Hioki, K. Mikami, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2346–2350.

[126] K. Aikawa, Y. Asai, Y. Hioki, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1104–1115.

[127] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181.

[128] K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284.

[129] H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646.

[130] A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349–12357.

[131] G. R. Ganci, J. D. Chisholm, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8266–8269.

[132] a) D. W. Brooks, L. D.-L. Lu, S. Masamune, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 72–74; b) D. W. Brooks, L. D.-L. Lu, S. Masamune, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 76–77;

[133] N. Klangwart, *Bachelorarbeit Marburg* **2016**.

[134] J. Glaum, *Bachelorarbeit Marburg* **2016**.

[135] F. Wagner, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5670–5673.

[136] S. Ye, Y. Tang, L.-X. Dai, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5717–5722.

[137] J. K. Whitesell, C. M. Buchanan, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5443–5445.

[138] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908–6909.

[139] J. Hille, *Bachelorarbeit Marburg* **2016**.

[140] J. Roßbach, *Dissertation Marburg* **2015**.

[141] N. T. T. Chau, M. Meyer, S. Komagawa, F. Chevallier, Y. Fort, M. Uchiyama, F. Mongin, P. C. Gros, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12425–12433.

[142] S.-M. Yu, K. Cui, F. Lv, Z.-Y. Yang, Z.-J. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2818–2821.

[143] H.-L. Li, X.-L. An, L.-S. Ge, X. Luo, W.-P. Deng, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3247–3252.

[144] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.

[145] J. K. Stille, J. H. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2138–2152.

[146] R. C. Larock, S. Varaprath, H. H. Lau, C. A. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5274–5284.

[147] B. E. Coleman, V. Cwynar, D. J. Hart, F. Havas, J. M. Mohan, S. Patterson, S. Ridenour, M. Schmidt, E. Smith, A. J. Wells, *Synlett* **2004**, 1339–1342.

[148] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173–2174.

[149] L. Zygalski, *Masterarbeit Marburg* **2016**.

[150] W. Tückmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581–1593.

[151] R. R. Schrock, J. D. Fellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3359–3370.

[152] a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; b) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524;

[153] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

[154] O. S. Ascenso, J. C. Marques, A. R. Santos, K. B. Xavier, M. R. Ventura, C. D. Maycock, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1236–1241.

[155] T. R. Burke, D.-G. Liu, Y. Gao, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6288–6291.

[156] a) T. Taniguchi, Y. Sugiura, H. Zaimoku, H. Ishibashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10154–10157; b) T. Taniguchi, Y. Sugiura, H. Zaimoku, H. Ishibashi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 10352–10355;

[157] M. Y. Stevens, R. T. Sawant, L. R. Odell, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4826–4831.

[158] Y.-Y. Lin, Y.-J. Wang, C.-H. Lin, J.-H. Cheng, C.-F. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6100–6106.

[159] J. M. Huggins, D. Whitt, L. Lebioda, *Journal of Organometallic Chemistry* **1986**, *312*, C15-C19.

[160] a) J. J. Dunsford, E. R. Clark, M. J. Ingleson, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5780–5784; b) J. J. Dunsford, E. R. Clark, M. J. Ingleson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5688–5692;

[161] *APEX3*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2015**.

[162] *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2015**.

[163] *SADABS*. *Bruker AXS area detector scaling and absorption correction*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2014**.

[164] S. Parsons, H. D. Flack, T. Wagner, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2013**, *69*, 249–259.

[165] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr A Found Adv* **2015**, *71*, 3–8.

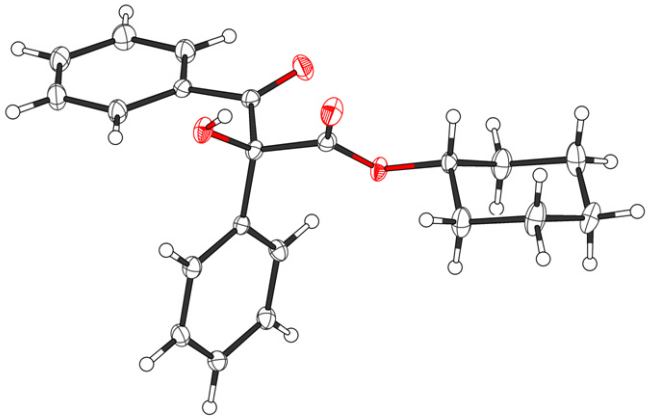
[166] G. M. Sheldrick, *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry* **2015**, *71*, 3–8.

[167] K. Brandenburg, *Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization*, Crystal Impact - Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Bonn, Germany, **2014**.

[168] C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich, *Journal of applied crystallography* **2011**, *44*, 1281–1284.

11. Kristallographischer Anhang

11.1. Cyclohexyl 2-hydroxy-3-oxo-2,3-diphenylpropanoate (298a)



Crystal data:

Habitus, colour	nugget, colourless	
Crystal size	0.46 x 0.29 x 0.29 mm^3	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P1	Z = 1
Unit cell dimensions	a = 6.2748(3) Å	□= 98.294(1)°.
	b = 8.6213(4) Å	□= 104.917(1)°.
	c = 9.2071(4) Å	□ = 109.782(1)°.
Volume	437.98(4) $Å^3$	
Cell determination	9886 peaks with Theta 2.6 to 31.4°.	
Empirical formula	C_{21} H_{22} O_4	
Moiety formula	C_{21} H_{22} O_4	
Formula weight	338.38	
Density (calculated)	1.283 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.088 mm^{-1}	
F(000)	180	

Data collection:

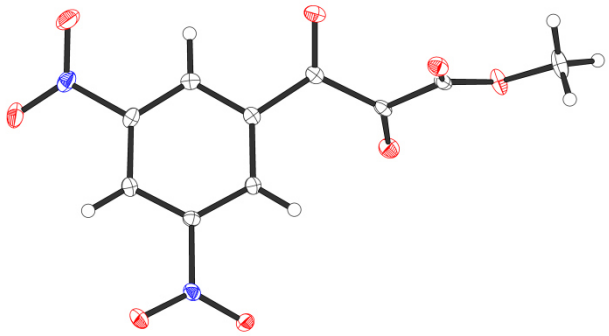
Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.367 to 31.786°.
Index ranges	-9<=h<=9, -12<=k<=12, -13<=l<=11
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015)[161]
Cell refinement software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)[162]
Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)

Solution and refinement:

Reflections collected	14952
Independent reflections	4439 [R(int) = 0.0193]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %

Observed reflections	4231[I > 2(I)]
Reflections used for refinement	4439
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents[163]
Max. and min. transmission	0.97 and 0.94
Flack parameter (absolute struct.)	-0.10(19)[164]
Largest diff. peak and hole	0.264 and -0.213 e.Å^{-3}
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated pos.., constr. ref., OH located, isotr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014)[165] SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)[166] DIAMOND (Crystal Impact)[167] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)[168]
Data / restraints / parameters	4439 / 3 / 230
Goodness-of-fit on F^2	1.034
R index (all data)	wR2 = 0.0821
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0337

11.2. Methyl 3-(3,5-dinitrophenyl)-2,3-dioxopropanoate (282c)



Crystal data:

Habitus, colour	prism, colourless	
Crystal size	0.45 x 0.14 x 0.10 mm^3	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1/c$	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 11.8611(5) Å	□= 90°.
	b = 5.3267(2) Å	□= 104.375(1)°.
	c = 18.0828(8) Å	□ = 90°.
Volume	1106.71(8) $Å^3$	
Cell determination	9917 peaks with Theta 2.3 to 27.5°.	
Empirical formula	C_{10} H_6 N_2 O_8	
Moiety formula	C_{10} H_6 N_2 O_8	
Formula weight	282.17	
Density (calculated)	1.693 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.151 mm^{-1}	
F(000)	576	

Data collection:

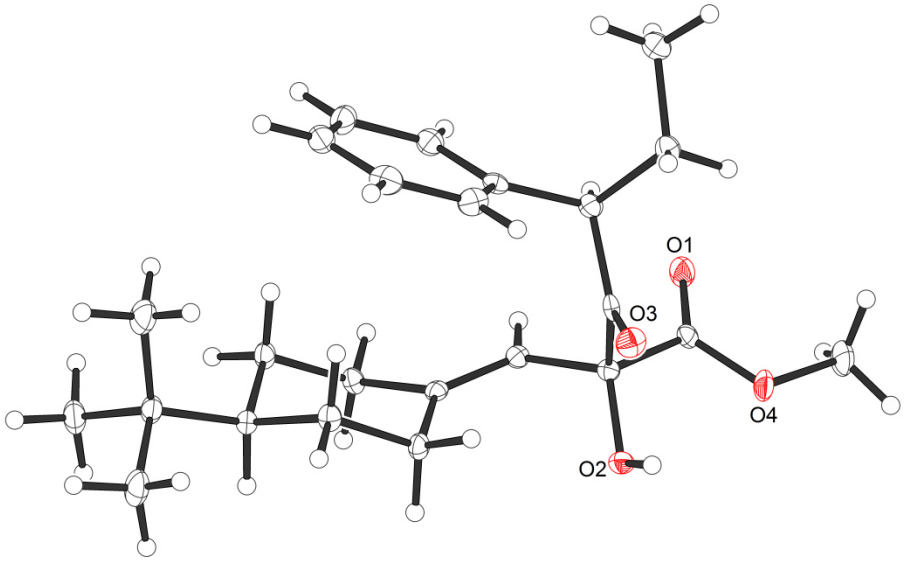
Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.325 to 27.528°.
Index ranges	-15<=h<=15, -6<=k<=6, -23<=l<=23
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015)[161]
Cell refinement software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)[162]
Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)

Solution and refinement:

Reflections collected	24251
Independent reflections	2543 [R(int) = 0.0267]
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %
Observed reflections	2323[I >2σ(I)]

Reflections used for refinement	2543
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents[163]
Max. and min. transmission	0.98 and 0.94
Largest diff. peak and hole	0.392 and -0.323 e.Å^{-3}
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014)[165] SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)[166] DIAMOND (Crystal Impact)[167] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)[168]
Data / restraints / parameters	2543 / 0 / 182
Goodness-of-fit on F^2	1.090
R index (all data)	wR2 = 0.0841
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0313

11.3. Methyl 2-((4-(*tert*-butyl)cylohexylidene)methyl-2-hydroxy-3-oxo-4-phenylhexanoate (322e)



Crystal data

Habitus, colour	needle, colourless	
Crystal size	0.38 x 0.08 x 0.05 mm^3	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1/n$	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 5.9742(3) Å	□= 90°.
	b = 27.6109(14) Å	□= 91.631(2)°.
	c = 13.1710(7) Å	□ = 90°.
Volume	2171.72(19) $Å^3$	
Cell determination	9920 peaks with Theta 2.7 to 25.3°.	
Empirical formula	C_{24} H_{34} O_4	
Moiety formula	C_{24} H_{34} O_4	
Formula weight	386.51	
Density (calculated)	1.182 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.079 mm^{-1}	
F(000)	840	

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.138 to 25.285°.
Index ranges	-7<=h<=7, -33<=k<=33, -15<=l<=15
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015)[161]

Cell refinement software	SAINT V8.37A (Bruker AXS Inc., 2015)[162]
Data reduction software	SAINT V8.37A (Bruker AXS Inc., 2015)

Solution and refinement:

Reflections collected	41057
Independent reflections	3943 [R(int) = 0.0459]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	3330[I >2σ(I)]
Reflections used for refinement	3943.
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents[163]
Max. and min. transmission	1.00 and 0.93
Largest diff. peak and hole	0.230 and -0.223 e.Å^{-3}
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Treatment of hydrogen atoms	CH calc., constr., OH located, isotr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014)[165] SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)[166] DIAMOND (Crystal Impact)[167] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)[168]
Data / restraints / parameters	3943 / 0 / 262
Goodness-of-fit on F^2	1.084
R index (all data)	wR2 = 0.0945
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0380