

Transannulare Funktionalisierung an mittleren Kohlenstoffringen

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Oliver Czech geb. Born

aus Marburg

Marburg, Januar 2021

Die vorliegende Arbeit wurde am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert in der Zeit von April 2016 bis September 2019 und von September 2020 bis Dezember 2020 angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkenziffer 1180)
als Dissertation am 06.04.2021 angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gert Bange

Eingereicht am: 03.02.2021

Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.2021

Oliver Czech, geb. Born, am 20.08.1988 in Marburg

Erklärung

Hiermit versichere ich, Oliver Czech, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Transannulare Funktionalisierung an mittleren Kohlenstoffringen

eigenständig verfasst und keine anderen als die im Text angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Sämtliche Textstellen, die im Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen wurden, sind mit der entsprechenden Quellenangabe kenntlich gemacht. Die Dissertation wurde weder in dieser Form, noch in einer ähnlichen Form bei einer anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs eingereicht und hat noch keinen anderen Prüfungszwecken gedient.

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Marburg, 29.01.2021

Oliver Czech, geb. Born

*Ain't no mountain high,
ain't no valley low,
ain't no river wide enough, baby*

Nickolas Ashford, Valerie Simpson

Danksagung

Eine Promotion ist niemals eine Einzelleistung, sondern vielmehr das Ergebnis einer wissenschaftlichen Entwicklung in einem Netzwerk von Mentor*innen, Kolleg*innen und Partner*innen. Im Laufe dieser Arbeit haben viele Menschen meinen Fortschritt gefördert und mich dabei unterstützt, mich persönlich weiterzuentwickeln. **Prof. Dr. Ulrich Koert** danke ich für die vielen Diskussionen, die Freiheiten im Laboralltag und die großzügige Unterstützung mit Arbeitsmitteln im Labor. Außerdem danke ich **Prof. Dr. Gert Bange** für die Übernahme des zweiten Gutachtens und die interessanten Gespräche. **Prof. Dr. Andreas Seubert** danke ich für die freundliche Teilnahme an meiner Prüfungskommission. Für die vielen schönen Anekdoten und aufschlussreichen Diskussionen danke ich **Prof. Dr. Rainer W. Hoffmann**. **Prof. Dr. Erhard Bremer** danke ich für die Gelegenheit, wissenschaftlich zu kooperieren und für die Freiheiten in unserem Familienleben.

Der Arbeitsalltag wäre ohne **Martina Pfeiffer** niemals so geordnet verlaufen. In allen Anliegen für administrative und bürokratische Vorgänge hat sie uns allen über Jahre den Rücken frei gehalten. Dafür danke ich ihr herzlich. Was wäre unsere Arbeit ohne Kolleginnen und Kollegen? In der alpha-Box hatte ich das Glück, mit **Theodor Peez**, **Philipp Hofmann**, **Jannick Meinecke** täglich kluge und naive Gedanken zu diskutieren, unsere kleinen und großen Probleme gemeinsam zu lösen und musikalisch immer mit der Zeit zu gehen. Aber darüber hinaus waren es lehrreiche, spannende und lustige Jahre in der Arbeitsgruppe dank **Michel Blitz**, **Peter Sušnik**, **Frederick Wagner**, **Ahmed Merabet**, **Matthias Tripp**, **Lukas Zygalski**, **Christoph Middel**, **Eric Kerste**, **Timon Kurzawa**, **Nicklas Klangwart**, **Juliane Gaß**, **Stephan Weidemüller**, **Yvonne Grell**, **Veronika Schmalz**, **Ute Düregger**, **Lars Selter**, **Jan Roßbach**, **Niels Münster**, **Jonas Schwaben**, **Philipp Reiß**, **Marc Paul Beller**, **Paul Nikodemiak** und **Norbert Mbabi**. Ich bin stolz, viele von euch heute meine Freunde nennen zu dürfen. **Markus Müller** danke ich außerdem für seine fleißige Zusammenarbeit mit mir. Meinen Bachelorstudenten und Master-Vertiefern **Dominik Baran**, **Julian Zaccharias**, **Sven Löchte** und **Olaf Kleykamp** danke ich für ihre fleißigen Stunden im Labor, um meine Projekte zu unterstützen, ihre Selbstständigkeit und ihre Geduld mit meiner Person.

Dank der wirklich guten Arbeit der analytischen Service-Abteilungen für NMR-Spektroskopie (**Dr. Xiluan Xie**, **Cornelia Mischke**, **Gert Häde**, **Dr. Ronald Wagner**), Kristallstrukturanalyse (**Dr. Klaus Harms**, **Radostan Riedl**, **Dr. Sergei Ivlev**) und Massenspektrometrie (**Dr. Uwe Linne**, **Jan Bamberger**, **Anna-Lena Hemer**, **Tina Krieg**, **Nadja Braun**) konnte ich neue Erkenntnisse gewinnen und war bei Problemen stets gut beraten. Dafür danke ich ihnen sehr.

Für meine großen und kleinen Sorgen im Leben hatten meine Freundinnen und Freunde **Torsten Büch**, **Mathilda Diel**, **Stephan Altenburger**, **Bastian Kemmerich**, **Janis Kuhn**, **Christian Giese**, **Verena Blitz**, **Hannah Müller** und **Malte Sachs** stets ein offenes Ohr. Ich danke Euch für die schöne Zeit voller Jubel, Trubel und Heiterkeit.

Von ganzem Herzen danke ich meinen **Eltern**, **Großeltern**, meinen **Brüdern** und **Schwägerinnen** für eure bedingungslose Liebe und Hilfe in jeder Lage, die mich auch zu der Person machten, die ich heute bin. Der gesamten **Familie Czech** danke ich ebenso für ihre bedingungslose Unterstützung. **Laura**, dir danke ich für deine Liebe, aber auch deine Ausdauer und Mut, diesen Weg mit mir zu gehen. Ich danke **Moritz** für die Einladung, die Welt mit seinen Augen zu entdecken. Das treibt mich an, jeden Tag etwas Neues zu lernen, um daran ein Stück zu wachsen.

Abkürzungsverzeichnis

Elementsymbole aus dem Periodensystem und SI-Einheiten werden nicht gesondert aufgeführt.

Abs.	Absorption	DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
Ac	Acetyl	DIPA	<i>N,N</i> -Diisopropylamin
acac	Acetylaceton	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
APCI	<i>Atmospheric pressure chemical ionization</i>	DIPT	Diisopropyltartrat
ATR	<i>Attenuated total reflectio</i>	DMAP	Dimethylaminopyridin
Bn	Benzyl	DME	Dimethylethylenglycolether
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	DMF	Dimethylformamid
Bpy	2,2'-Bipyridin	DMSO	Dimethylsulfoxid
Bu	Butyl	dr	<i>diastereomeric ratio</i>
Bz	Benzoyl	dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
Cbz	<i>Carboxybenzyl group</i>	ee	<i>enantiomeric excess</i>
CFL	<i>Compact fluorescent light</i>	eq.	Äquivalente
Cp	Cyclopentadienyl	ESI	Elektrospray-Ionisation
CSA	Camphersulfonsäure	Et	Ethyl
DBPO	Dibenzoylperoxid	EWG	<i>Electron withdrawing group</i>
DBU	Diazabicycloundecen	FD	<i>field desorption</i>
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	FID	Flammenionisationsdetektor
DC	Dünnschichtchromatografie	Fppy	2-(4-flouorphenyl)pyridin
DCB	Dichlorbenzol	GC	Gaschromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	Gly	Glycin
DCE	1,2-Dichlorethan	HAT	<i>Hydrogen atom transfer</i>
DEAD	Diethylazodicarboxylat	HFIP	Hexafluor-isopropanol
DET	Dethyltartrat	HMDS	Hexamethyldisilazid
df(CF ₃)ppy	2-(2,4-difluorphenyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin	HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
dfppy	2-(2,4-difluorphenyl)pyridin	HRMS	<i>High resolution mass spectrometry</i>
DFT	Dichtefunktionaltheorie	i	iso
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	LED	<i>Light emitting diode</i>
LM	Lösungsmittel	SET	<i>single electron transfer</i>

m	meta	TBACl	Tetra-butylammoniumchlorid
mCPBA	<i>meta-chloroperbenzoic acid</i>	TBDMS	<i>Tert</i> -butyldimethylsilyl
Me	Methyl	TEA	Triethylamin
MEPY	Methyl 2-oxopyrrolidine-5-carboxylat	Tf	Triflat (Trifluormethansulfonsäure)
MOM	Methoxymethyl	TFA	Trifluoracetat
MS	Molsieb	TFDO	Trifluormethyldioxiran
mW	Mikrowelle	THF	Tetrahydrofuran
n.b.	nicht bestimmt	THP	Tetrahydropyran
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	^{TIPS} ecp	<i>N,N'</i> -diethyl <i>N,N'</i> -bis(2-pyridylmethyl)-1,2-trans-diamino cyclohexane
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	TLC	<i>Thin layer chromatography</i>
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidin	TMP	Tetramethylpiperidin
o	<i>ortho</i>	TMS	Trimethylsilyl
p	<i>para</i>	Ts	Tosyl (<i>para</i> -Tolylsulfonat)
PCET	<i>proton coupled electron transfer</i>	UV	Ultraviolett
pdp	2-((2-[1-(pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridine	VSEPR	Valence shell electron pair repulsion
PEG	Polyethylenglycol		
Ph	Phenyl		
ppm	<i>Parts per million</i>		
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -tolylsulfonat		
Pr	Propyl		
PTFE	Polytetrafluorethylen		
RCM	Ring closing metathesis		
RT	Raumtemperatur		
RVC	<i>Reticulated vitreous carbon</i>		
salen	<i>N,N'</i> -bis(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin		

Inhalt

1.	<i>Einleitung</i>	11
1.1.	<i>Eigenschaften mittlerer Kohlenstoffringe</i>	11
1.2.	<i>Transannulare Reaktionen in zehngliedrigen Kohlenstoffringen</i>	16
1.3.	<i>Methoden zur Funktionalisierung distaler, aliphatischer C-H-Bindungen</i>	20
2.	<i>Zielsetzung</i>	27
3.	<i>Ergebnisse und Diskussion</i>	29
3.1.	<i>Insertion von Nitrenoiden und Carbenoiden in transannulare C-H-Bindungen</i>	29
3.2.	<i>Synthese kovalenter Auxiliare für eine transannulare Carben-Insertion</i>	34
3.3.	<i>Funktionalisierung der Doppelbindung in (E)-Cyclodec-5-en-1-ol</i>	40
3.4.	<i>Transannulare Cyclopropanierung an mittleren Kohlenstoffringen</i>	45
3.5.	<i>Transannulare Funktionalisierung an Cyclodecan-Derivaten durch radikalische Ringöffnung</i>	49
4.	<i>Zusammenfassung</i>	55
5.	<i>Experimenteller Teil</i>	58
5.1.	<i>Allgemeine Anmerkungen</i>	58
5.1.1.	<i>Materialien und Methoden</i>	58
5.1.2.	<i>Chromatographie</i>	59
5.1.3.	<i>Physikalische Daten</i>	60
5.1.4.	<i>Sprache</i>	61
5.2.	<i>Versuchsbeschreibung</i>	62
5.2.1.	<i>Insertion of Nitrenoids and Carbenoids in transannular C-H-bonds</i>	62
5.2.2.	<i>Synthesis of Molecular Linker for a Transannular Carbenoid Insertion</i>	105
5.2.3.	<i>Double bond functionalisation of (E)-cyclodec-5-en-1-ols</i>	126
5.2.4.	<i>Transannular Cyclopropanation of Medium Sized Rings</i>	139
5.2.4.1.	<i>Experiments on a LEWIS acid catalysed, intramolecular methylene transfer</i>	151
5.2.4.2.	<i>Experiments on an intramolecular CRANDALL-LIN cyclopropanation</i>	153
5.2.5.	<i>Transannular Functionalization by Intramolecular Radical Reactions</i>	157
6.	<i>Literatur</i>	166
7.	<i>Kristallographischer Anhang</i>	177

7.1.	<i>11-Oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol (113)</i>	177
7.2.	<i>Octahydronaphthalen-4a(2H)-ol (139)</i>	179
7.3.	<i>Cyclodecyl 3,5-difluoro-4-hydroxybenzoate (93)</i>	181
7.4.	<i>Cyclodecyl sulfamate (80)</i>	183

1. Einleitung

1.1. Eigenschaften mittlerer Kohlenstoffringe

Mittlere Ringe werden ganz allgemein alle Ringe mit einer Größe von acht bis elf Atomen genannt. Mit zunehmender Ringgröße besitzen sie eine steigende Zahl an Freiheitsgraden. Dadurch nimmt die Anzahl der möglichen stabilen Konformationen zu und damit steigt wiederum auch die Anzahl energetisch niedriger Konformationen, die bei Normal-Bedingungen populiert sind.¹⁻³ Sie entstehen im Zusammenspiel aus (nicht idealen) Bindungswinkeln, der Torsionsspannung und nicht bindenden Wechselwirkungen benachbarter Atome am Ring.⁴ Unter den Cycloalkanen weisen kleine (drei, vier, fünf Kohlenstoffatome) aber auch mittlere Ringe solche nicht bindenden Wechselwirkungen durch Abstoßung mehrerer räumlich benachbarter Wasserstoffatome auf.^{5,6}

Die Wechselwirkungen einer Ring-Konformation summieren sich zu einem gesamten Wert, der die relative Abweichung von der Enthalpie des linearen Isomers angibt.^{7,8} Hinter dem allgemeinen Begriff „Ringspannung“ verbergen sich mehrere Effekte, namentlich die BAEYER-, PITZER- und PRELOG-Spannung. Abbildung 1 fasst den Anteil der einzelnen Effekte in Abhängigkeit der Ringgröße für Cycloalkane zusammen.

Die Bindungswinkel eines Kohlenstoffs in mittleren Ringen übersteigen 109.5° eines idealen Tetraeder (vgl. VSEPR-Modell), was zu der sogenannten BAEYER-Spannung (*large angle strain*) führt.^{9,10} Als Torsionsspannung (PITZER-Spannung) wird der Beitrag bezeichnet, der durch die (annähernd) ekliptische Anordnung der C-C-Bindungen im Ring erzeugt wird.¹¹ Die transannulare Spannung (PRELOG-Spannung) entsteht durch die Wechselwirkung nicht-bindender Atome über die Ring-Ebene hinweg, wenn ihr Abstand geringer ist als die Summe ihrer VAN-DER-WAALS-Radien ist.^{6,12}

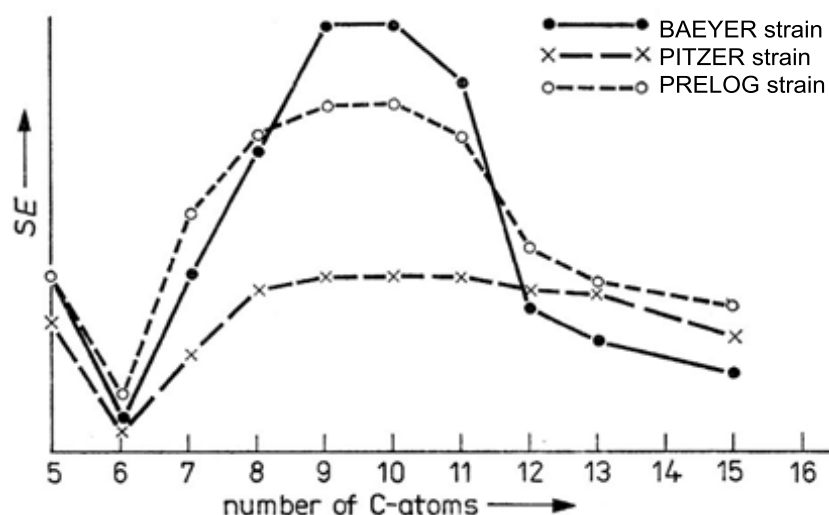
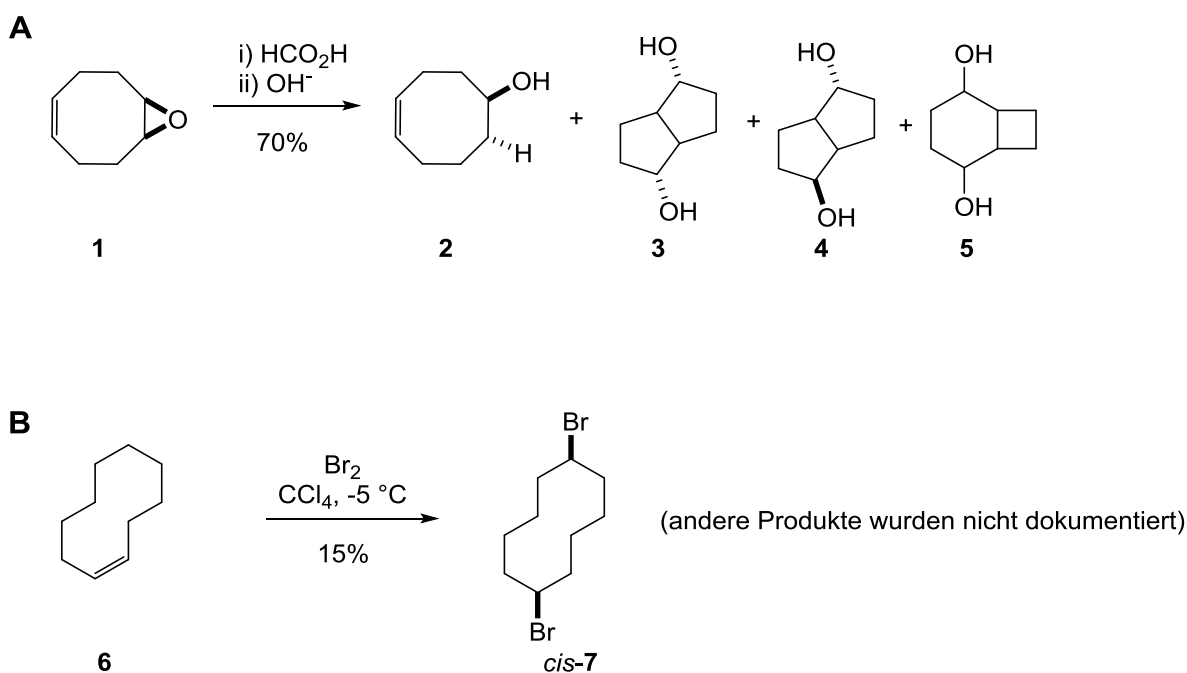


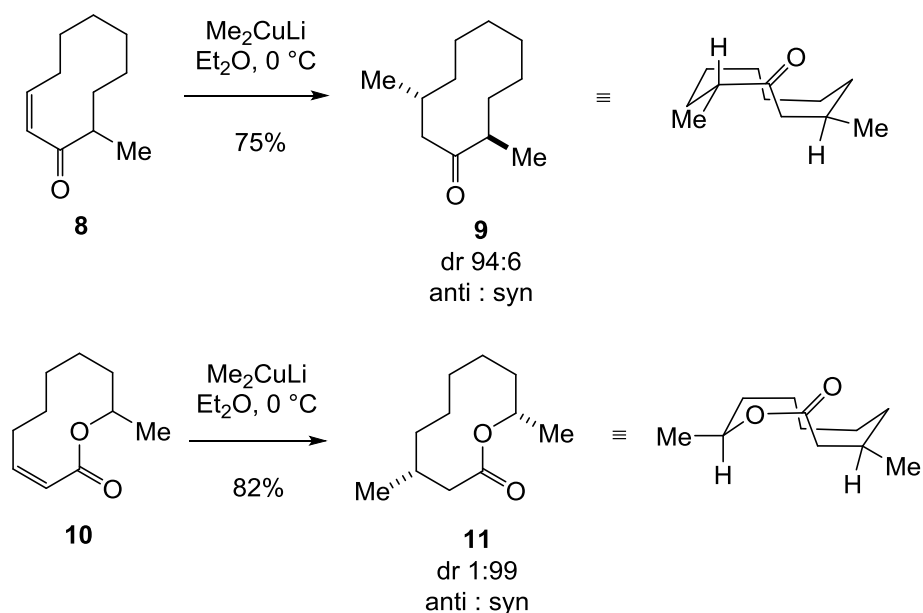
Abbildung 1: Vergleich der relativen Anteile von BAYER-, PITZER- und PRELOG-Spannung in Abhängigkeit zur Ringgröße in Cycloalkanen; SE =strain enthalpy; (übernommen und angepasst von P. Moor, 2006).^{13,14}

Mittlere Kohlenstoffringe, aber auch mittlere Ringe mit Heteroatomen unterscheiden sich durch diese transannulare Wechselwirkungen von den Makrocyclen, die mit steigender Ringgröße (und mit steigender Anzahl Freiheitsgrade) weitestgehend frei von Ringspannung sind.^{7,9} Die Übergänge dieser Eigenschaften sind jedoch fließend. Funktionelle Gruppen an und in mittleren Ringen zeigen eine ungewohnte Reaktivität und viele chemische Reaktionen führen an mittleren Ringen zu anderen Ergebnissen als an den entsprechenden linearen Isomeren.^{12,15,16} Zur Veranschaulichung zeigt Schema 1 A die insgesamt vier Produkte der Formolyse des Cycloocten-Oxirans **1**. Durch eine transannulare Reaktion des intermediären Carbokations mit der C-C-Doppelbindung werden die Bicyclen **3**, **4** und **5** gebildet.¹⁷ Analog zu diesem Beispiel dominiert eine transannulare Wechselwirkung auch den Verlauf der Bromierung von *cis*-Cyclodecen (**6**) (vgl. Schema 1 B). Aus der Reaktion konnte exklusiv, wenn auch in einer Ausbeute von nur 15%, kristallines *cis*-1,6-Dibromcyclodecan (**7**) isoliert werden.¹⁸ Interessanterweise verläuft die Bromierung stereoselektiv, so ergab die Bromierung von *trans*-Cyclodecen das entsprechende *trans*-1,6-Dibromcyclodecan in 20% Ausbeute.



Schema 1: Beispiele für ungewöhnliche Produkte durch transannulare Interaktion **A** bei der Formolyse von Cyclooctenoxid (**1**) bzw. **B** bei der Bromierung von *cis*-Cyclodecen (**6**).^{17,18}

Die Anzahl stabiler Konformationen mittlerer Ringe übertrifft zwar die der kleinen Ringe - so wurden durch DFT-Kalkulationen z.B. für Cyclodecan achtzehn stabile Konformere gefunden - dennoch zeigten W.C. STILL und I. GALYNKER für mehrere Cycloalkane und Lactone, „dass hohe asymmetrische Induktion eine allgemeine Eigenschaft“ mittlerer und großer Ringe ist.¹⁹ In ihren Publikationen wurde die Stereoselektivität verschiedener Reaktionen durch ein erstes chirales Zentrum bzw. eine planare Chiralität dirigiert, so z.B. auch in der Totalsynthese des Periplanon B.^{20,21} Substituenten am Ring nehmen bevorzugt eine pseudo-äquatoriale Position ein – vergleichbar mit dem Modell am Cyclohexan, um Wechselwirkungen zu benachbarten Atomen zu minimieren. Eine Konformation des Rings wird dadurch hinreichend stabilisiert, die interne Seite der funktionellen Gruppe durch die Ring-Ebene räumlich abgeschirmt und die Reaktion findet bevorzugt an der peripheren Seite statt (*peripheral attack model*).¹⁹ An mittleren und großen Ringen wurden stereoselektive Additionen an Enolate,²² 1,4-Additionen,¹⁹ katalytische Hydrierungen,²³ Epoxidierung^{21,24} und Reduktionen²⁵ unter makrocyclischer Stereokontrolle berichtet. Aber auch intramolekulare Reaktionen, wie z.B. transannulare DIELS-ALDER-Reaktionen^{26,27} verlaufen stereoselektiv ohne externe Stereokontrolle. Schema 2 zeigt Beispiele einer diastereoselektiven Methylierungen an den Enonen **8** und **9** durch den bevorzugt peripheren Angriff des Lithiumdimethylcuprats. Die Diastereoselektivität dieser Methylierung, aber auch die der Hydrierung war mit einem dr von 94:6 (oder höher) auf dem Niveau von acyclischen Derivaten.



Schema 2: Zwei Beispiele an zehngliedrigen Enonen **8** und **10** demonstrieren stereoselektive, periphere Additionen von Lithiumdimethylcuprat. Gezeigt sind die Haupt-Produkte und eine Skizze ihrer energetisch minimalsten Konformationen (MM2 angepasst von STILL UND GALYNKER, 1981).¹⁹

Aus diesen Ergebnissen ließ sich jedoch der Verlauf der Methylierung an größeren Makrocyclen (>12 Atome) nicht vorhersagen. Das *peripheral attack* Modell berücksichtigt nicht alle Faktoren in Makrocyclen wie z. B. attraktive Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen und Reagenzien, 1,2- / 1,3-Allylspannung, Wasserstoffbrückenbindungen, *syn*-Pentan-Wechselwirkung und die wachsende Anzahl an Freiheitsgraden bei zunehmender Ringgröße. Für akkurate Vorhersagen der Stereoselektivität einer Reaktion an mittleren und großen Ringen können heute anhand von DFT Kalkulationen alle bekannten Faktoren berücksichtigt werden.

So grundlegend diese Ergebnisse von W.C. STILL und I. GALYNKER waren, so bedeutend waren sie bereits damals für die Synthese von mittleren Ringen in Naturstoffen. Nach heutiger Kenntnis sind mittlere Ringe mit acht bis elf Atomen ein häufig auftretendes Strukturmotiv in natürlichen Molekülen mit vielfältiger, biologischer Aktivität.^{28–30} Als Teil vieler mono- und polycyclischer Naturstoffe bilden sie das Rückgrat für deren strukturelle Diversität. Zu solchen acht- bis elfgliedrigen Ringen zählen polycyclische Sesquiterpenoide, Diterpenoide oder Terpene, ebenso wie Heterocyclen und cyclische Peptide.³¹ Darunter finden sich zahlreiche Wirkstoffe und Moleküle mit sehr potenter Wirksamkeit, wie z. B. Taxol (**12**, Paclitaxel®, Cytostatikum zur Behandlung einer Vielzahl an Tumoren),^{32,33} Germacranolide wie z.B. Eucannabinolid (**14**, cytotoxisch)^{25,34}, *ent*-Clavilacton B (**13**, Tyrosin-Kinase-Inhibitor)^{35,36} oder (–)-Vinigrol (**15**, Antikoagulans/Tumor-Nekrose-Faktor-Antagonist)^{37,38} (vgl. Abbildung 2).

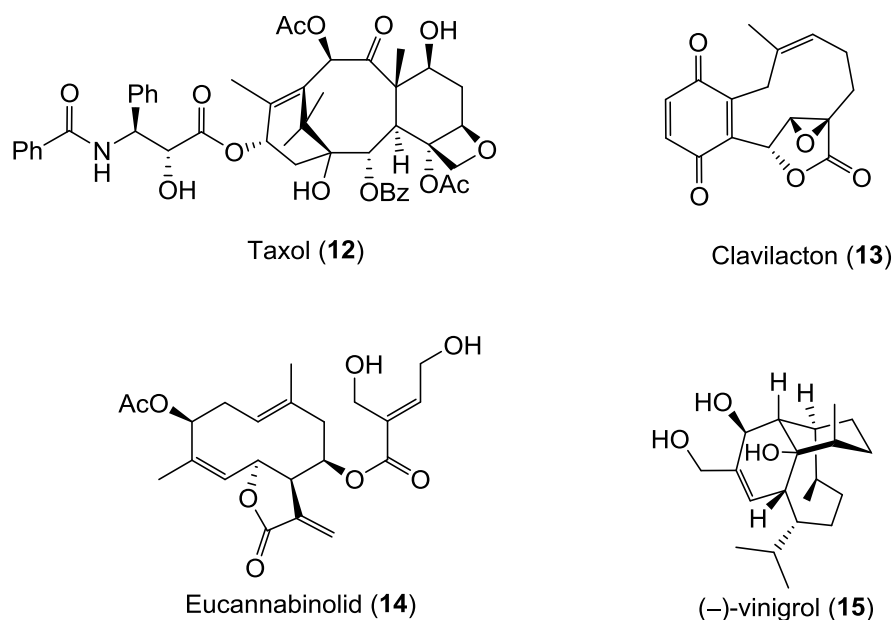


Abbildung 2: Beispiele von medizinisch interessanten Naturstoffen mit mittleren aliphatischen Ringen.

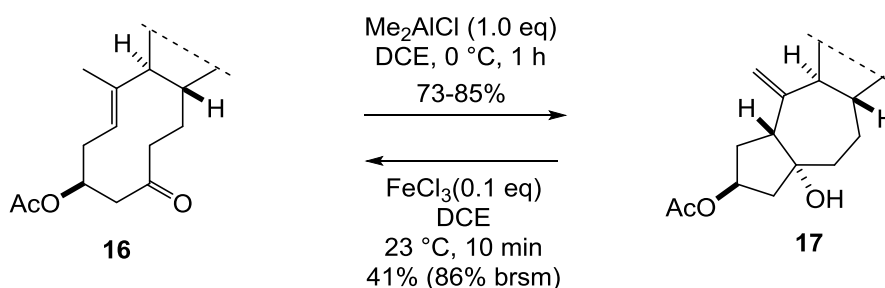
Diese kurze Übersicht hebt zur Veranschaulichung nur einige interessante Moleküle hervor, um einen Eindruck über die Diversität und die Bedeutung mittlerer Ringe in bewährten oder potenziellen Wirkstoffen zu vermitteln. Dank der vielseitigen, pharmakologisch vielversprechenden Eigenschaften und der komplexen Struktur motive rücken mittlere und größere Ringe weiter in den Fokus der medizinisch-chemischen Forschung³⁹⁻⁴¹- insbesondere im Hinblick auf das kontinuierliche Streben nach neuen Antibiotika, antiviralen Wirkstoffen sowie Chemotherapeutika mit neuartigen Wirkungsmechanismen.⁴²

Die Synthese mittlerer Ringe ist jedoch nicht unproblematisch. Während die Synthese kleiner Ringe und die Synthese von Makrocyclen (ab zwölf Atomen) durch Methoden wie *end-to-end* Cyclisierung, Ringerweiterung und auch Cycloadditionen gelingen, müssen in der Synthese mittlerer Ringe höhere Energiebarrieren überwunden werden.^{43,44} Die erhebliche Ringspannung und eine Abnahme der Entropie erschweren alle Ansätze zur direkten Cyclisierung linearer Vorläufer,⁴⁵⁻⁴⁷ beispielsweise durch Ringschlussmetathese (RCM, *ring closing metathesis*).⁴⁸ Auch die Vielfalt stabiler Konformationen in mittleren Ringen stellt eine große Herausforderung an die Entwicklung effizienter, selektiver Synthesen.^{49,50} Doch gerade weil das Problem komplex und die Lösung vermeintlich schwierig ist, birgt es das Potential, innovative synthetische Methoden zu entwickeln, neue Reaktionsmechanismen zu entdecken und dadurch technologischen Fortschritt indirekt zu ermöglichen.⁵¹ Im nächsten Kapitel wird eine Auswahl bekannter, effektiver Synthese-Strategien am Beispiel zehngliedriger Ringe beleuchtet.

1.2. Transannulare Reaktionen in zehngliedrigen Kohlenstoffringen

Seit Rudolf CRIEGEES Entdeckung eines transannularen Halbacetals des 6-Hydroxy-cyclodecanons sind eine Vielzahl transannularer Reaktionen an Cyclodecan-Derivaten dokumentiert worden.⁵² Neben der transannularen Cyclisierungen zu bicyclischen Oxetanen, Oxolanen, Oxanen oder Oxepanen,⁵³⁻⁵⁷ sind vor allem intramolekulare Cyclisierungen zweier gegenüberliegender Kohlenstoff-Atome zu [4.4.0]-, [5.3.0]- oder [6.2.0]-Bicyclen in der Literatur berichtet worden.⁵⁸⁻⁶²

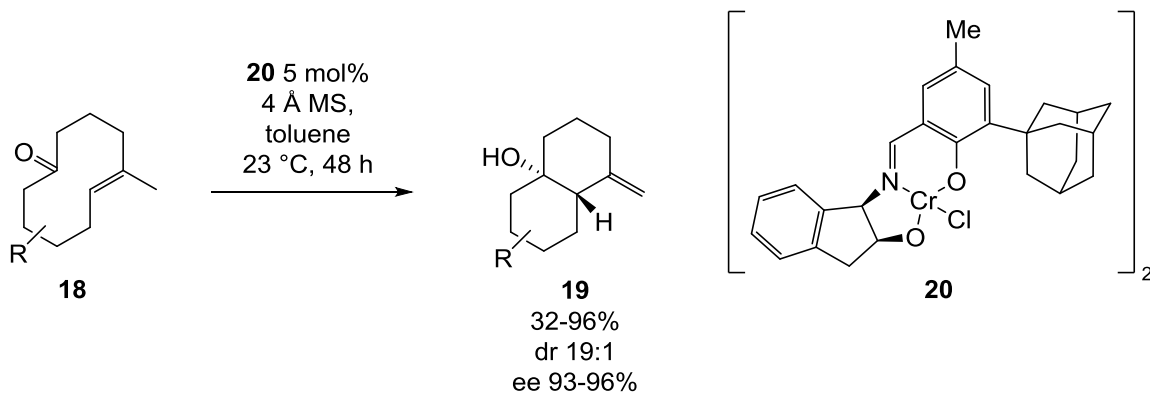
In allen transannularen Reaktionen stellt die Kontrolle der Stereoselektivität eine besondere Herausforderung dar. Nachdem die planare Chiralität einiger substituierter Cyclodecen-Derivate bereits früh genutzt wurde, um stereoselektive transannulare Cyclisierungen zu entwickeln,^{63,64} gibt es mehrere bemerkenswerte, jüngere Beispiele für stereoselektive Reaktionen in substituierten Cyclodecenen, wie z. B. PATERNO-BÜCHI-Reaktionen, MICHAEL-Additionen oder eine enantioselektive, transannulare MORITA-BAYLIS-HILMAN-Reaktion.^{61,65,66} Besonders interessant sind dabei chemisch-reversible Cyclisierungen, weil sie erlauben, die Stereochemie und Rigidität des Bicyclus für eine Reaktion vorübergehend zu nutzen und anschließend die mittlere Ringgröße wieder herzustellen.⁶⁰ Beispiele sind rar, jedoch publizierte die Gruppe von C. SCHINDLER kürzlich eine LEWIS-Säure katalysierte Carbonyl-En-Reaktion an Steroid-Derivaten (vgl. Schema 3).⁶⁷ Mit Dimethylaluminiumchlorid verlief die Cyclisierung des Cyclodecenons **16** in bis zu 85% Ausbeute, während die Reaktion mit Eisen(III)chlorid bei Raumtemperatur in 10 min umgekehrt werden konnte. Lief die Reaktion mit Eisen(III)chlorid länger (1-24 h), dann reagierte Enon **16** in einer Carbonyl-Olefin-Methathese weiter.



Schema 3: Eine LEWIS-Säure initiierte Carbonyl-En-Reaktion von 5-Cyclodecenonen **16** zu Steroid-Derivaten von C. Schindler *et al.*⁶⁷ Mit katalytischen Mengen Eisen(III)chlorid war die transannulare Cyclisierung teilweise reversibel.

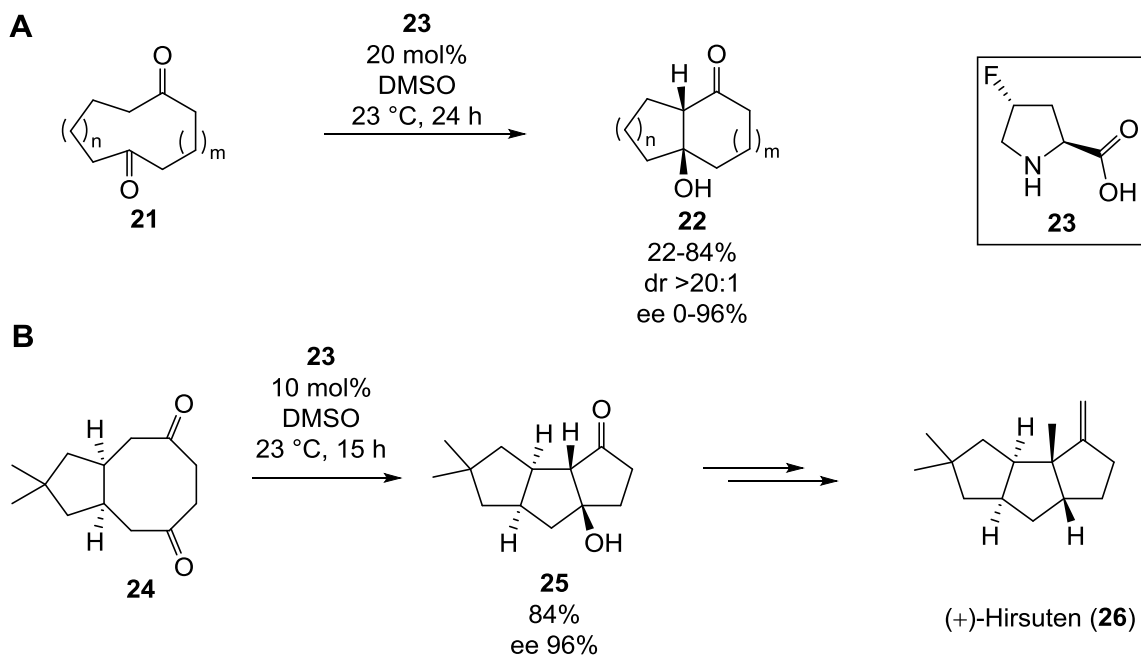
Weitere transannulare Carbonyl-En-Reaktionen an zehngliedrigen Ringen sind literaturbekannt. Eine enantioselektive, transannulare Carbonyl-En-Reaktion wurde von der Gruppe um E. JACOBSEN publiziert, um substituierte *trans*-Decalinole **19** zu synthetisieren (vgl. Schema 4).⁶⁸

Ein chiraler Chrom(III)-Schiff-Base-Komplex **20** katalysiert dabei den intramolekularen Angriff des Olefins **18** an das Keton.



Schema 4: Enantioselektive, transannulare Carbonyl-En-Reaktion an 5-Cyclodecenonen **18**.⁶⁸

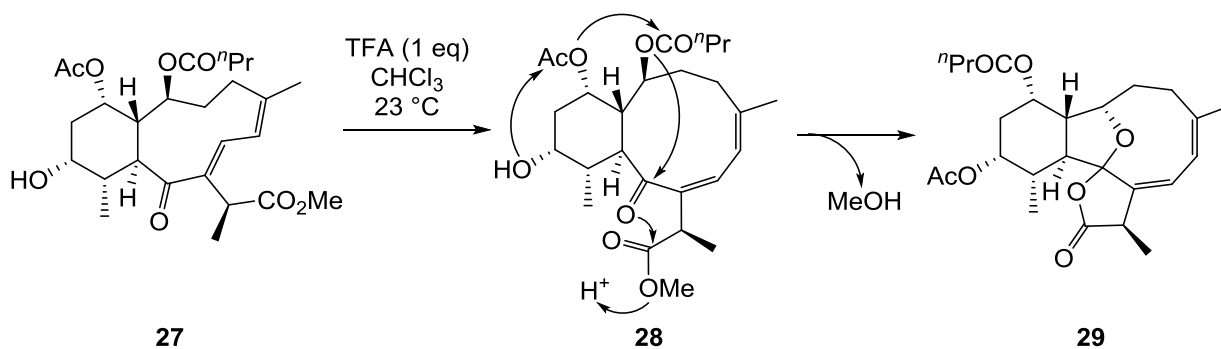
Die Gruppe von B. LIST entwickelte eine asymmetrische Aldol-Reaktion an mittleren cyclischen Diketonen mit teils hoher Enantio- und Diastereoselektivität durch Katalyse mit dem Fluor-substituierten Prolin **23** (vgl. Schema 5). Kleinere mittlere Ringe erreichten dabei höhere Enantiomerenüberschüsse als zeh- und elf-gliedrige Ringe. Außerdem wurde in einer neuen Totalsynthese von Hirsuten (**26**) das tricyclische Molekülgerüst aus einem achtgliedrigen Ring enantioselektiv aufgebaut.⁶⁹



Schema 5 A: Die transannulare Aldol-Reaktion an verschiedenen substituierten, mittleren Ringen **21**. Höchste Enantioselektivität wurde an Cyclooctan-Derivaten erreicht. B: Aufbau des tricyclischen Gerüsts in der Totalsynthese von Hirsuten (**26**).⁶⁹

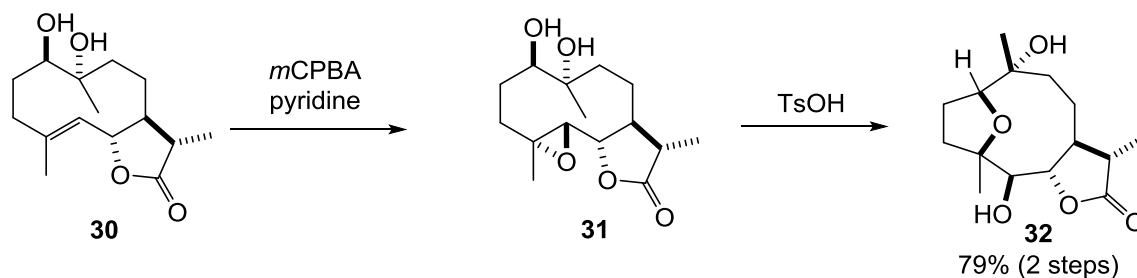
Interessante transannulare Reaktionen finden sich in einigen weiteren Totalsynthesen von Naturstoffen, wie z.B. in der Synthese des Grundgerüsts der Taxane,^{70,71} in der Synthese verschiedener Eudesmanolide,⁷² (\pm)-Parthenolid,⁷³ Malacitanolid,⁷⁴ sowie von 8α -Hydroxy-4-episonchucarpolide, Stoebenolid,⁷⁵ (-)- γ -Gurjunen⁶⁵ und dem δ -Amorphen-Grundgerüst.⁷⁶

Transannulare Reaktionen eignen sich dabei besonders für den Aufbau bi- oder tricyclischer Molekülgerüste, weil die räumliche Struktur des mittleren Rings für die Stereoselektivität der intramolekularen Reaktion genutzt werden kann. Anschaulich wird das an verschiedenen Naturstoffsynthesen. Mit hoher Effizienz wurde z. B. eine BRÖNSTED-Säure-katalysierte transannulare Cyclisierung des Ketons **27** genutzt, um nach einer Kaskade zweier aufeinanderfolgender Acyl-Transfers das Diterpenoid **29** in 92% Ausbeute freizusetzen (vgl. Schema 6).⁷⁷



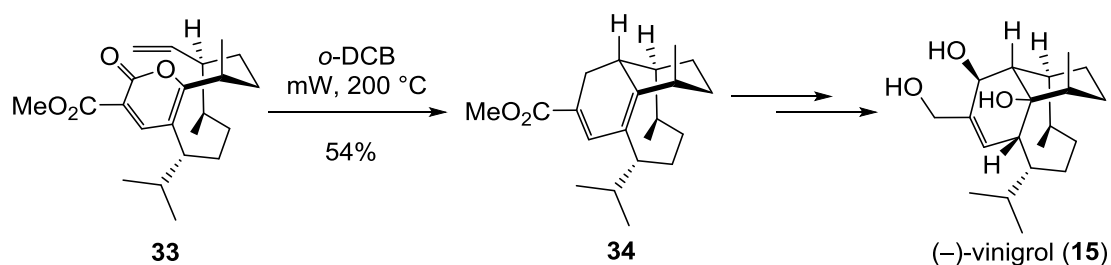
Schema 6: Transannulare Cyclisierung durch Säure-katalysierte Acetal-Bildung und einer Kaskade zweier Acyl-Transfere an dem Cyclodeca-dien **27**.⁷⁷

Ganz ähnlich wurden verschiedene transannulare Cyclisierungen von J. OLTRA *et al.* in der Synthese einiger Sauerstoff-verbrückter Terpenoide eingesetzt, wie z. B. für das Diol **30** (vgl. Schema 7).⁷⁸ Dabei wurde die transannulare Öffnung des Epoxids **31** durch eine Brönsted-Säure katalysiert und verlief regio- und diastereoselektiv zum (+)-Dihydroparthenoliddiol (**32**) in hoher Ausbeute.



Schema 7: Transannulare Öffnung des Epoxids **31** zum (+)-Dihydroparthenoliddiol (**32**).⁷⁸

In der Totalsynthese von (-)-Vinigrol setzte die Gruppe um T. LUO eine beeindruckende, transannulare, intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion ein, wie in Schema 8 gezeigt ist. Durch diese thermische [4+2]-Cyclisierung konnte das tricyclische Grundgerüst **34** diastereoselektiv aufgebaut werden und erlaubte eine asymmetrische Totalsynthese im Gramm-Maßstab ausgehend von kommerziell erhältlichem (*S*)-Limonen in 19 Stufen.⁷⁹



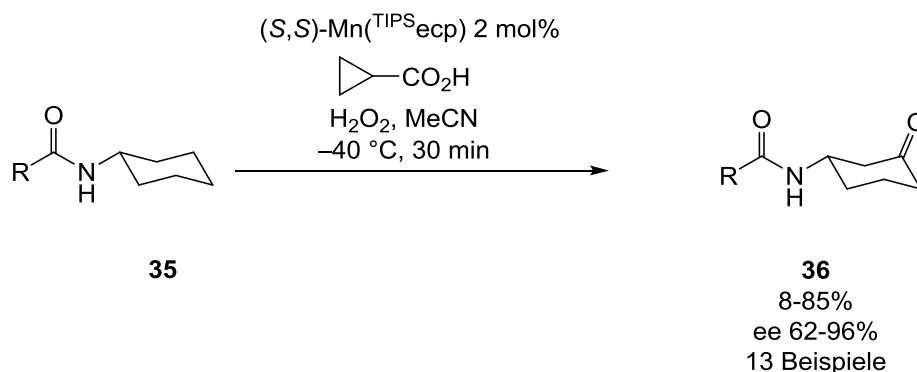
Schema 8: Einzigartige, transannulare Diels-Alder Reaktion zum Aufbau des Grundgerüsts in der Totalsynthese von (-)-Vinigrol (**15**).⁷⁹

In der Summe erweisen sich transannulare Reaktionen in zehngliedrigen Ringen als äußerst vielseitig und als sehr nützliche Transformationen zum Aufbau bi- und tricyclischer Kohlenstoff- oder Sauerstoff-verbrückter Gerüste in Sesquiterpenoiden und anderen Naturstoffen. Nicht nur in zehngliedrigen, sondern auch in anderen mittleren Ringen bestechen transannulare Reaktionen durch die Kontrolle der Stereoselektivität im Aufbau eines oder mehrerer Stereozentren, durch die Vielfalt an Reaktivität zum Aufbau verbrückter Bicyclen, und erlauben dadurch hoch effiziente Synthesen komplexer Molekülgerüste. Dank der Entwicklungen neuer Reaktionen an verschiedenen mittleren Kohlenstoffringen, werden transannulare Reaktionen in Zukunft deutlich häufiger in der Synthese von Natur- und Wirkstoffen eingesetzt werden.^{65,68,80} Die größte Herausforderung liegt dabei in der externen oder internen Kontrolle der Stereoselektivität an acht- bis zwölf-gliedrigen Ringen, die im Vergleich zu kleinen Kohlenstoffringen noch immer weniger untersucht sind.^{19,43}

1.3. Methoden zur Funktionalisierung distaler, aliphatischer C-H-Bindungen

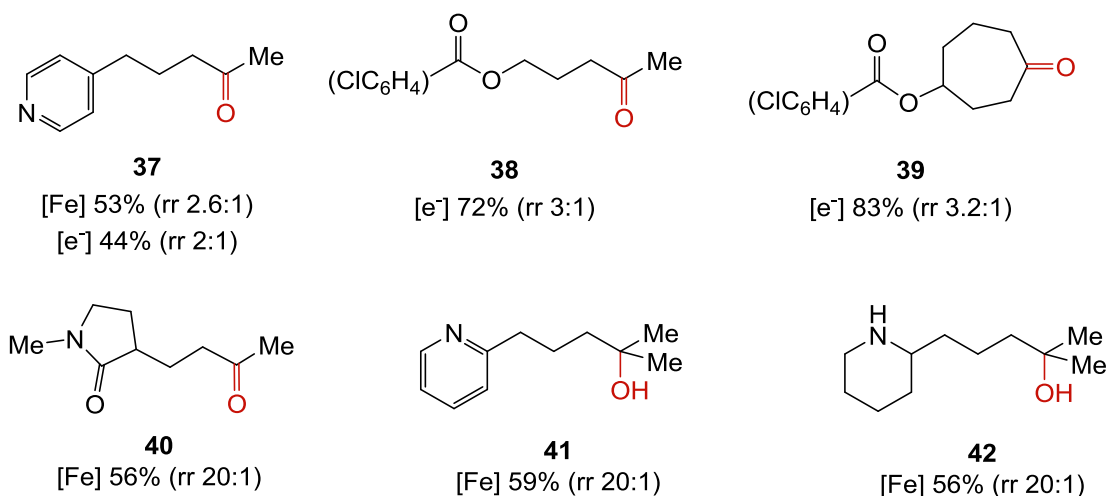
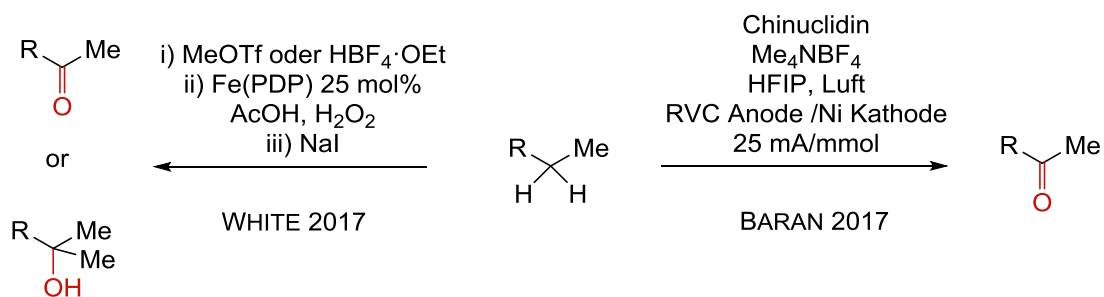
Grundsätzlich sind der Literatur viele Strategien und Reaktionen bekannt, um inter- oder intramolekular C-H-Bindungen ohne direkte Nachbarschaft zu einer aktiven chemischen Spezies, sei es ein Radikal, ein Nukleophil oder ein koordinierter aktiver Übergangsmetallkomplex, zu funktionalisieren.⁸¹⁻⁸⁴ Hier werden Methoden beleuchtet, die eine Funktionalisierung effektiv am vierten C-Atom (δ) oder größer erwirken. Methoden, die eine Funktionalisierung eines Wasserstoffs am ersten bis dritten C-Atom (α , β , γ) relativ zur ersten funktionellen Gruppe des Substrats erlauben, sind Gegenstand aktueller Forschung. Sie erreichen z.T. eine beeindruckende Regio- und Enantioselektivität,⁸⁵⁻⁹⁰ werden aber hier nicht berücksichtigt.

Besonders im Feld der Oxidation aliphatischer C-H-Bindungen sind in den letzten zwei Jahrzehnten entscheidende Fortschritte in der Substratbreite, in der Enantioselektivität und in der Regioselektivität zu verzeichnen.⁹¹⁻⁹⁶ Die Oxidation nicht aktivierter, aliphatischer C-H-Bindungen hat sich einerseits zur C-H-Funktionalisierung komplexer Natur- oder Wirkstoffe in den letzten Synthesestufen (*late stage*) entwickelt, andererseits hat die Methode bislang nur wenige Beispiele mit effektiver Kontrolle der Enantioselektivität hervorgebracht.⁹⁶⁻⁹⁸ Ein jüngeres Beispiel ist die Oxidation von Cyclohexyl-Amiden, katalysiert durch einen Mn-Komplex, der Gruppe um M. COSTAS (vgl. Schema 9), wobei die C-H-Bindung am γ -C-Atom regioselektiv oxidiert wurde.⁹⁹



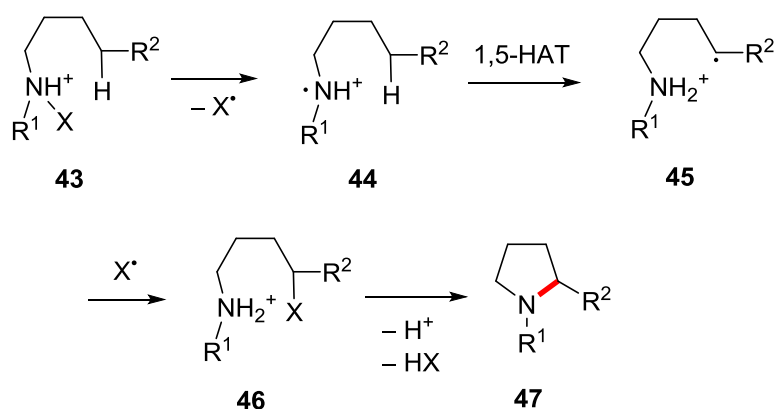
Schema 9: Enantioselective C-H-Oxidation am γ -C-Atom von Cyclohexyl-Amiden **35**.

Darüber hinaus wurden Methoden zur selektiven Oxidation aliphatischer C-H-Bindungen mit Trifluormethyldioxiran (TFDO),¹⁰⁰ durch Katalyse mit Fe- und Mn-Komplexen^{91,95,101} und durch elektrochemische Oxidation entwickelt.¹⁰² Die Chemo- und Regioselektivitäten sind vergleichbar, während die C-H-Oxidation mit Wasserstoffperoxid in Kombination mit Fe-Katalysatoren v.a. an stickstoffhaltigen Molekülen entwickelt worden sind (**37**, **40-42**, vgl. Schema 10).



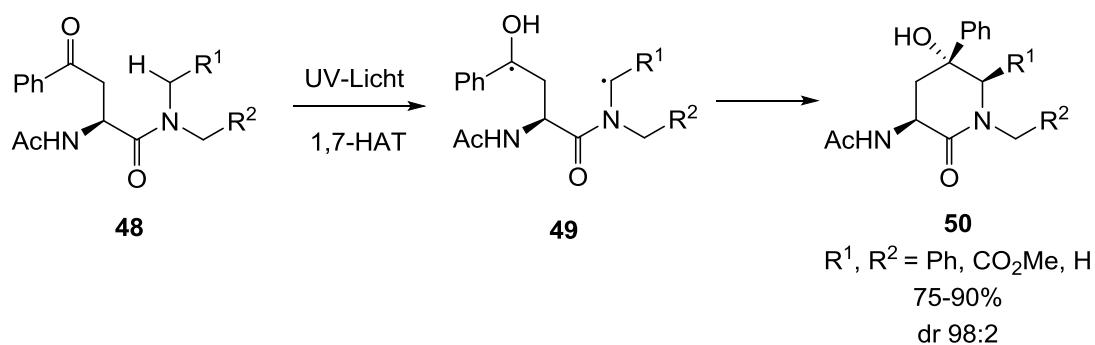
Schema 10: Vergleich einer Fe(PDP)-katalysierten (WHITE 2017)⁹⁷ mit einer elektrochemischen Oxidation (BARAN 2017)¹⁰² distaler sekundärer und tertiärer C-H-Bindungen an N-Heterocyclen und Estern. PDP = 2-((2-[1-(pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-yl]pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridin; RVC = *reticulated vitreous carbon*.

Historisch betrachtet, stellt die HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG-Reaktion die vermeintlich älteste intramolekulare, regioselektive Funktionalisierung einer distalen C-H-Bindung dar (vgl. Schema 11).^{81,103} Der Mechanismus der Reaktion beginnt mit der homolytischen Spaltung einer N-Br-Bindung (ursprünglich im sauren Milieu initiiert) und über einen sechsgliedrigen Übergangszustand wird anschließend durch einen 1,5-HAT ein Radikal **45** (δ -C-Atom) erzeugt.^{89,104–106} Die Reaktion mit einem freien Halogenid-Radikal bildet das δ -halogenierte Amin **46**. Durch Zusatz einer Base cyclisiert dieses Amin nukleophil zu einem 2-substituierten Pyrrolidin **47**, wie von LÖFFLER und FREYTAG später in der Totalsynthese von Nicotin demonstriert wurde.¹⁰⁷ Die originalen, harschen Bedingungen sind im Laufe der Zeit durch verschiedene Ansätze optimiert, auf primäre, tertiäre und benzyliche C-H-Bindungen ausgeweitet und z. T. stereoselektiv weiterentwickelt worden.^{108–110} Darüber hinaus wurden jüngst verschiedene substituierte Pyrrolidine durch eine elektrochemische HLF-Reaktion dargestellt und mit einem Flow-System weiterentwickelt.¹¹¹ Nicht nur mit der HLF-Reaktion zur C-H-Aminierung, auch mit C-H-Oxidation und weiteren Funktionalisierung bleibt der 1,5-HAT der mechanistisch am häufigsten angewandte Abstand zur intramolekularen Modifikation distaler, aliphatischer C-H-Bindungen.^{112–115}



Schema 11: Allgemein akzeptierter Mechanismus der Säure-initiierten HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG-Reaktion von N-halogenierten Aminen zu substituierten Pyrrolidinen **47**.

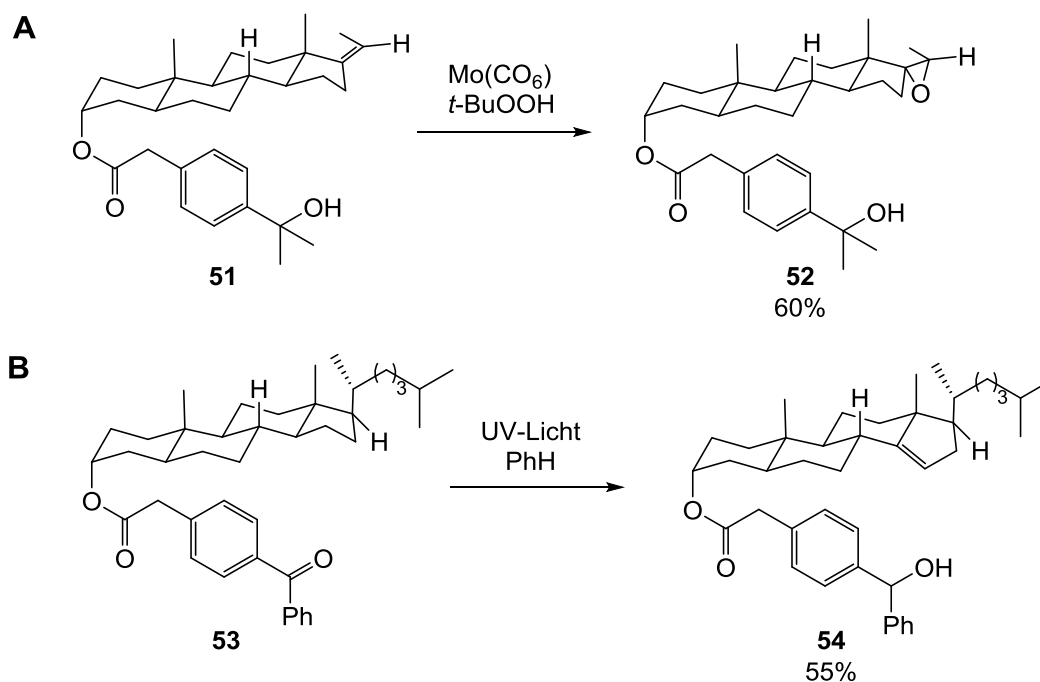
Durch 1,n-HAT mit $n > 5$ sind noch weiter entfernte C-H-Bindungen durch C-, N- und S-Radikale regioselektiv adressiert worden, um überwiegend intramolekulare Cyclisierungen zu erzielen.⁸² So wurde von der Gruppe um H. SCHMICKLER aus Carbonyl **48** durch UV-Licht in einer NORRISH-Typ-II-Reaktion (1,7-HAT) das 1,6-Biradikal **49** freigesetzt (vgl. Schema 12). Am Ende lieferte diese diastereoselektive 1,6-Photocyclisierung ausgehend von Aspartat-Derivaten **48** neue substituierte δ -Lactame **50**.¹¹⁶



Schema 12: Eine NORRISH-Type-II-Reaktion und anschließender 1,7-HAT an Aspartat-Derivaten **48** lieferte nach Cyclisierung des Biradikals **49** substituierte δ -Lactame **50** in hoher Diastereoselektivität.¹¹⁶

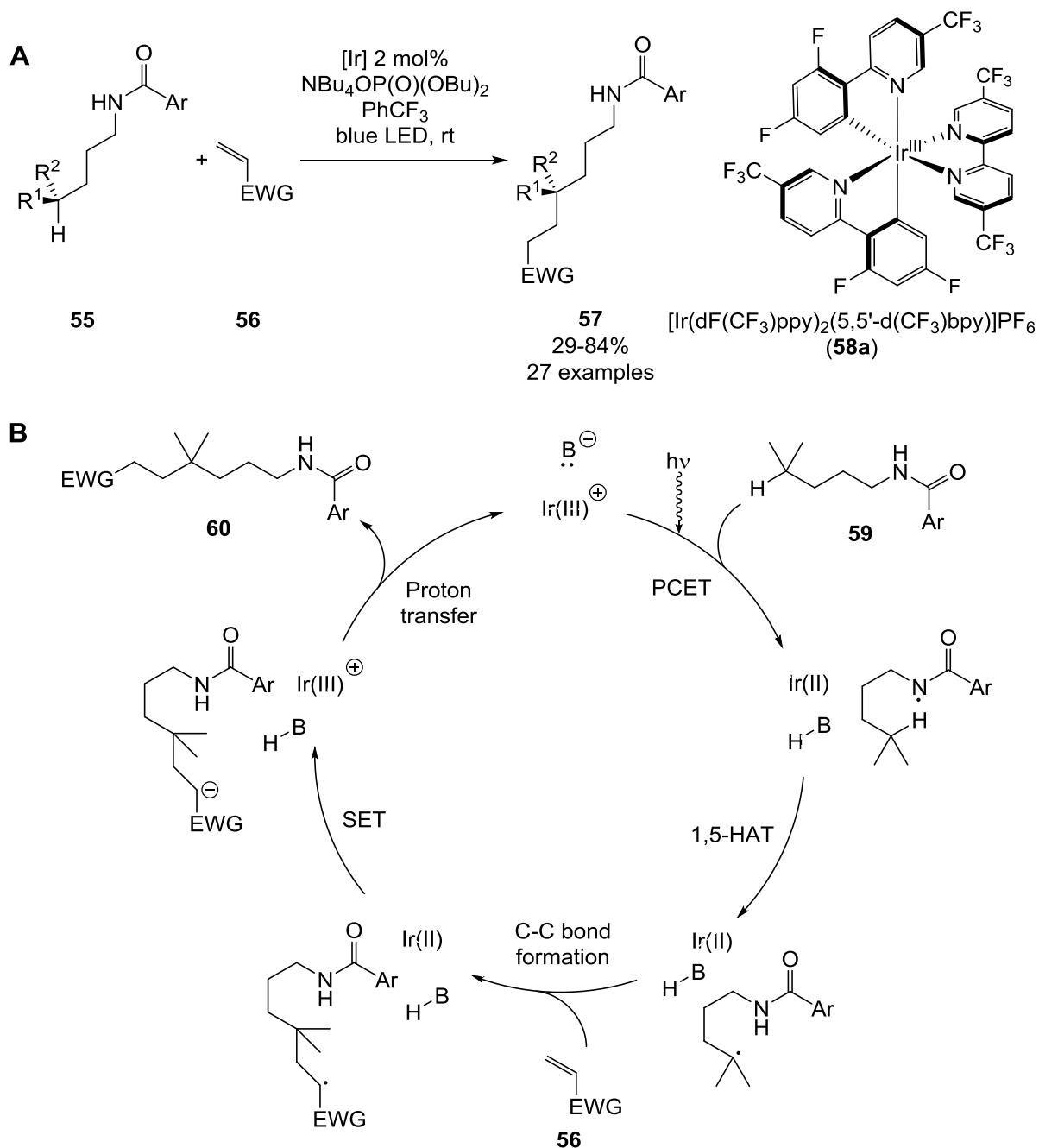
1,n-HAT von noch größerer Distanz sind interessante, wenn auch seltene Strategien zur regioselektiven Modifikation einer C-H-Bindung. Sie können in zwei Methoden unterteilt werden, in Makro-Cyclisierungen mit $n > 6$,^{82,117} und in C-H-Funktionalisierungen dirigiert durch starre Auxiliare (in der Literatur *rigid molecular scaffolds* genannt), die einen HAT in kürzeren Abständen unterbinden. Die von der Gruppe um R. BRESLOW entwickelten Auxiliare erlaubten v. a. die selektive Funktionalisierung distaler C-H-Bindungen an Steroiden, wie z.B. durch H-Abstraktion

am 3- α -Cholestanol **53** zum Olefin **54** mit einem Benzophenon-Chromophor.^{118–120} Die Ausbeuten der Steroid-Derivate waren nicht immer hoch, wohingegen die Regioselektivität gut kontrolliert werden konnte. Die Strategie wurde auch auf andere Reaktionen, wie z.B. auf die intramolekulare Epoxidierung von Olefin **51** mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$ übertragen, wodurch ein Steroid-Gerüst regio- und diastereoselektiv oxidiert werden konnte (vgl. Schema 13).¹²¹



Schema 13: Auxiliar-kontrollierte Epoxidierung (A) bzw. H-Abstraktion (B) an Steroiden durch *rigid molecular scaffolds*.

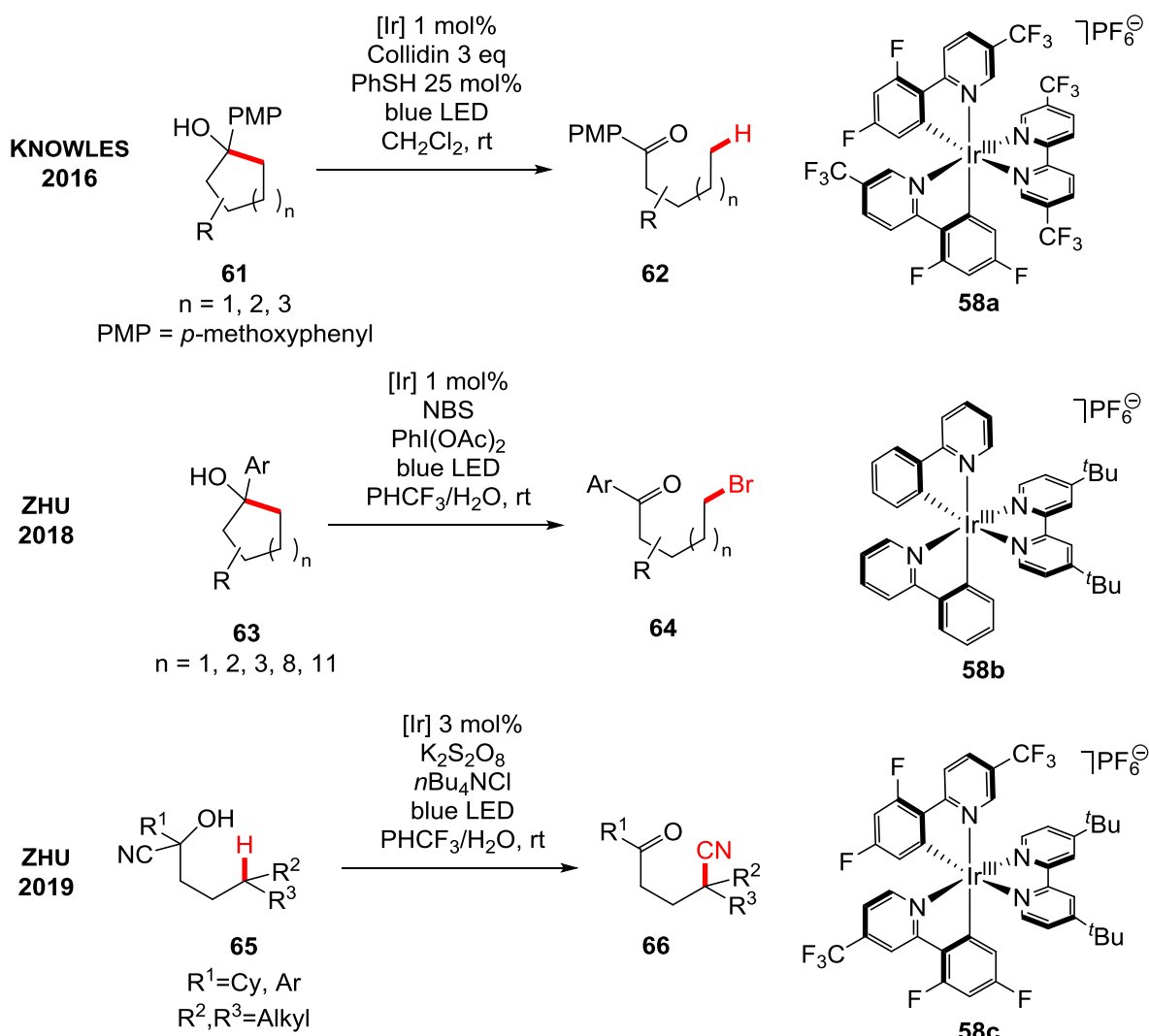
Unter den Radikal-chemischen Methoden wurde die Funktionalisierung entlegener C-H-Bindungen in jüngster Vergangenheit durch einen *proton coupled electron transfer* (PCET) initiiert.¹²² So wurden photoinduzierte, regioselektive C-Alkylierungen von den Gruppen R. KNOWLES und T. ROVIS zeitgleich unabhängig entwickelt.^{123,124} Die Reaktion wird durch einen Ir-Photosensitizer **58a** aktiviert und erlaubt die Umsetzung tertiärer und sekundärer alkyl-C-H-Bindungen mit einem Michael-Akzeptor **56** zu den C-alkylierten Amiden **57** (vgl. Schema 14). Mechanistisch am Beispiel des Amids **59** betrachtet, wird ein N-Radikal durch PCET mit dem Ir-Photokatalysator in Kombination mit einer Brønsted-Base erzeugt, dann wird durch einen 1,5-HAT selektiv ein C-Radikal freigesetzt, das mit dem MICHEAL-Akzeptor **56** reagiert. Anschließend wird durch einen *single electron transfer* (SET) von dem reduzierten Ir-Katalysator das C-alkylierte Produkt **60** freigesetzt (vgl. Schema 14 B).



Schema 14 **A**: Reaktionsbedingungen der C-H-Alkylierung mit einem Micheal-Akzeptor von R. KNOWLES *et al.* **B**: Vorschlag der Autoren eines plausiblen Reaktionsmechanismus mit PCET und 1,5-HAT.¹²³

Ein PCET kann außerdem zur indirekten Funktionalisierung eines C-Atoms verwendet werden: ein durch PCET erzeugtes O-Radikal spaltet dabei eine cyclische C-C-Bindung (vgl. Schema 15). Diese Methode erlaubt damit die Funktionalisierung des C-Atoms im Abstand von [1,n] ausgehend von einem n-gliedrigen Ring. Durch SET mit einem Ir-Photokatalysator wurden zuerst von R. KNOWLES *et al.* C-Radikale aus diversen cyclischen und acyclischen, tertiären Alkoholen wie **61** erzeugt. Darauf aufbauend gelang es der Gruppe um C. ZHU, das zuvor erzeugte C-Radikal mit *N*-Bromsuccinimid abzufangen (vgl. Schema 15).¹²⁵ Diese Methode ermöglichte, nach einer anschließenden Reaktion des Bromids **64**, den Zugang zu 1,n-funktionalisierten aromatischen

Ketonen, wobei ein maximaler Abstand von vierzehn Kohlenstoff zwischen Keton und Bromid erreicht wurde. Ganz ähnlich wurden auch Methoden für die distale Reaktion mit anderen funktionelle Gruppen wie Cyanide (siehe Schema 15) oder Azide veröffentlicht. Aber auch eine direkte 1,5-Alkinylierung eines Cycloalkanols konnte durch Abfangen des C-Radikals mit Phenylsulfon-substituierten Alkin erzielt werden.^{113,125–127}



Schema 15: Beispiele für die photochemisch-katalysierte Spaltung einer C-C-Bindung durch PCET (KNOWLES 2016), Bromierung des neuen C-Radikals (ZHU 2018) bzw. intramolekulare Cyanierung nach dem 1,5-HAT (ZHU 2019).

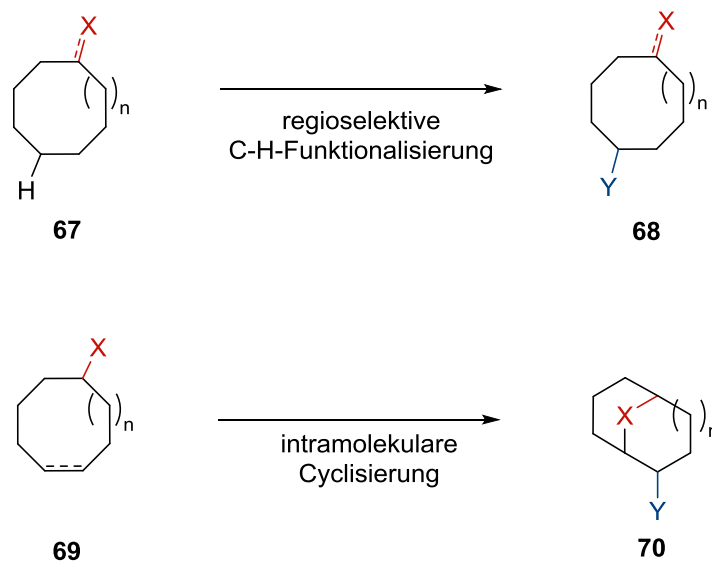
Es bleibt abzuwarten, welche neuen, kreativen Lösungen in naher Zukunft entwickelt werden, um aliphatische, nicht-aktivierte C-H-Bindungen gezielt zu funktionalisieren. Die hier präsentierten Methoden besitzen das Potential, die Synthese (a)cyclischer, organischer Moleküle durch Funktionalisierung in später Phase (*late stage*) nicht nur kürzer, sondern vor allem effizienter zu

gestalten. Dabei sind eine breite Toleranz funktioneller Gruppen, eine hohe ökonomische Effizienz, ebenso wie eine günstige Atomökonomie die entscheidenden Kriterien, die einer Methode zum Erfolg in der breiten Anwendung in der Totalsynthese oder im industriellen Maßstab verhelfen.^{50,81,128}

2. Zielsetzung

Mit dieser Arbeit sollten bestehende oder neue Methoden evaluiert werden, um eine transannulare C-H-Bindung in zehngliedrigen und ggf. anderen mittleren Ringen zu funktionalisieren. Bislang bekannte Methoden zur Funktionalisierung aliphatischer C-H-Bindungen sollten auf mittlere Ringe mit einer ersten funktionellen Gruppe - wenn möglich - übertragen werden, um so distale C-H-Bindungen regioselektiv zu erreichen. Grundlegend sollte dabei die erste funktionelle Gruppe als aktives Volumen genutzt und ihr Einfluss auf die Regio- und Stereoselektivität der Reaktion untersucht werden.

Auf dieser Grundlage sollten die gewonnenen Erkenntnisse genutzt werden, um mittlere Kohlenstoffringe wie **68** mit zwei gegenüberliegenden funktionellen Gruppen in wenigen Schritten synthetisch zugänglich zu machen.



Schema 16: Zwei Strategien zur transannularen Funktionalisierung mittlerer Ringe; durch C-H-Funktionalisierung (oben) oder durch intramolekulare Cyclisierung (unten).

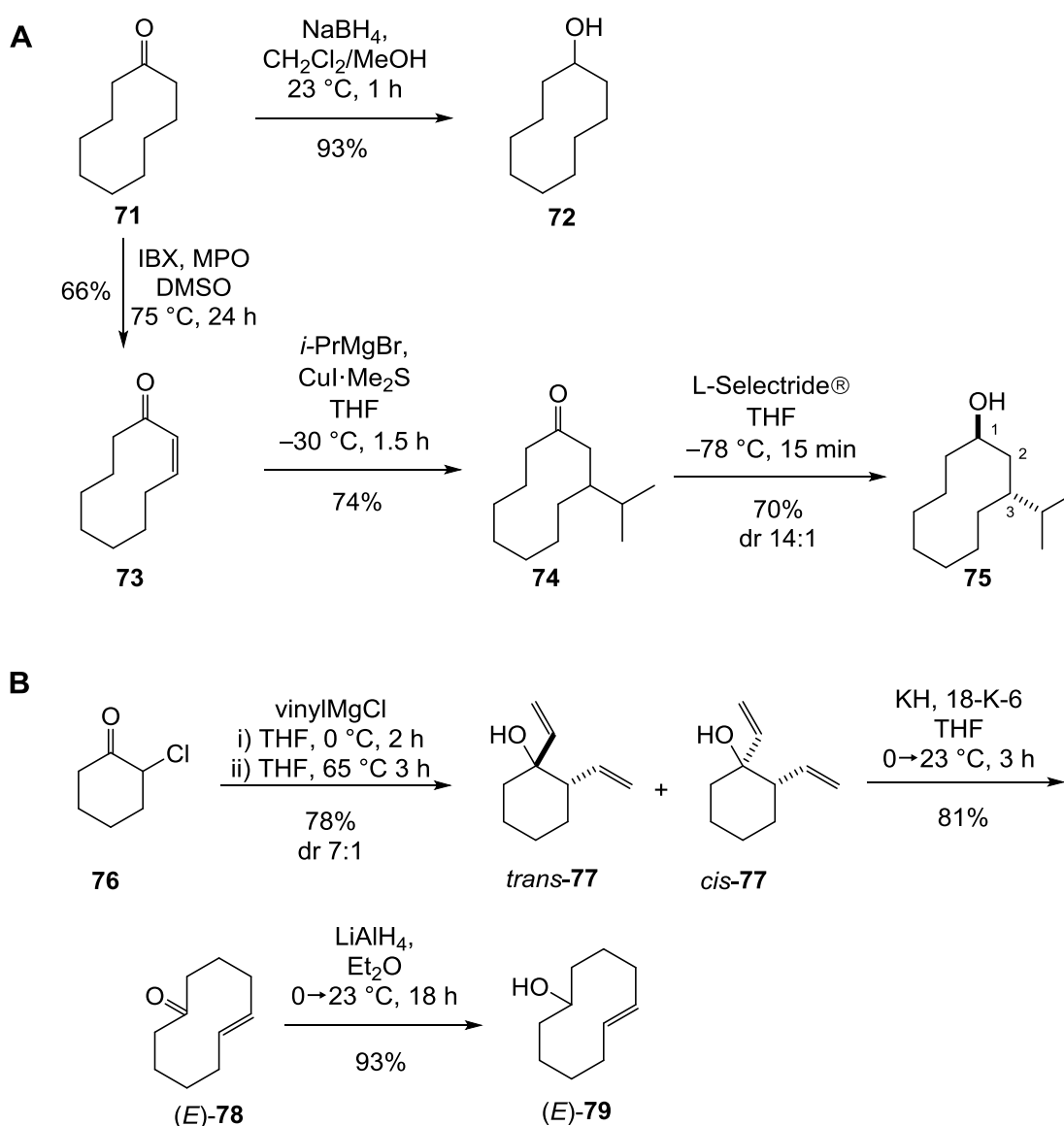
Mittlere Ringe sind als Strukturmotiv allein oder als Teil des polycyclischen Gerüsts vieler Sesquiterpenoide, Diterpenoide oder Terpene weit verbreitet. Diese Naturstoffe besitzen eine vielfältige biologische und/oder pharmakologische Aktivität, wie z.B. Cytotoxizität, antivirale oder anti-inflammatorische Eigenschaften. Weil die Synthese von mittleren Ringen auch immer hohe Hürden der Enthalpie/Entropie zu überwinden hat, wäre die direkte, gezielte Funktionalisierung einzelner Atome des Rings eine elegante Strategie, um diese Hürden zu umgehen. Die Auswahl an Methoden für eine solche selektive Funktionalisierung des Rings ist jedoch sehr begrenzt. Gerade weil mittlere Ringe eine hohe Prelog-Spannung aufweisen und gleichzeitig Teil vieler interessanter

Naturstoffe sind, haben neue Methoden zur stereoselektiven Funktionalisierung das Potential, die Synthesen solcher Natur- und Wirkstoffe kürzer und atomökonomischer zu gestalten.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Insertion von Nitrenoiden und Carbenoiden in transannulare C-H-Bindungen

Die selektive intramolekulare Insertion von Nitrenoiden und Carbenoiden in benachbarte C-H-Bindungen ist weitreichend bekannt.¹²⁹⁻¹³⁴ Mittlere Kohlenstoffringe, wie z.B. Cyclodecan, bieten die Gelegenheit mit ihrer hohen konformationellen Rigidität gegenüber linearen Kohlenwasserstoffen, noch weiter entfernte C-H-Bindungen für die Insertion von Nitrenoiden oder Carbenoiden räumlich zu erreichen.



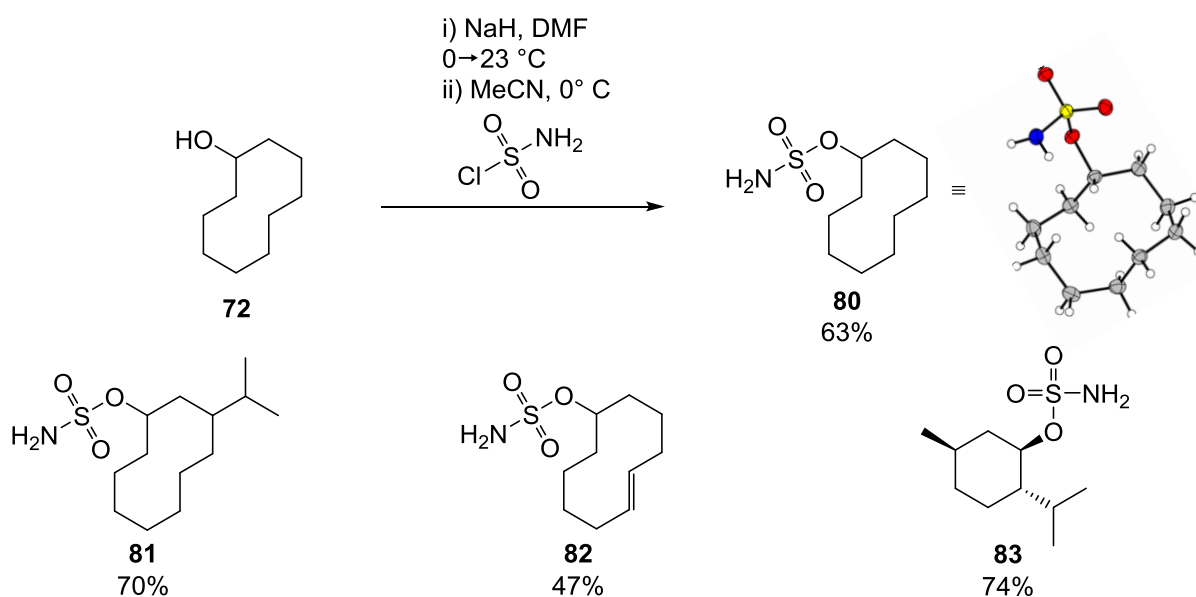
Schema 17: Synthese der verschiedenen Cyclodecanole und (*E*)-Cyclodec-5-enol als Substrate für die C-H-Insertionsreaktionen.

Diverse Cyclodecan-Derivate wurden für diesen Zweck synthetisiert (vgl. Schema 17 A). Aus Kommerziell erhältlichem Cyclodecanon (**71**) wurde durch Oxidation mit Iodoxybenzoesäure zum (*Z*)-Enon **73**, Kupfer-katalysierter 1,4-Addition eines Isopropyl-Rests und anschließender Reduktion des Ketons **74** mit L-Selectride® der Alkohol **75** in 34% (dr 10:1) über drei Stufen erhalten. Anhand der NOE-Signale 1-H/2-H_{eq} und 2-H_{eq}/3-H wurde *trans*-**75** als Hauptkomponente identifiziert (vgl. 5.2.1). Nach Veresterung mit *para*-Nitrobenzoesäure wurde ein dr von 14:1 (*trans/cis*) mittels HPLC bestimmt.

(*E*)-Cyclodec-5-en-1-ol (**79**) wurde in drei Stufen hergestellt (vgl. Schema 17 B): Durch eine Sequenz von Grignard-Addition an Keton **76**, 1,2-Umlagerung und erneuter Grignard-Addition in einem Schritt wurden die Alkohole *trans*-**77** bzw. *cis*-**77** in 78% (dr 7:1) im Gramm-Maßstab gewonnen. In einer Oxy-Cope-Umlagerung wurde aus *trans*-**77** exklusiv (*E*)-Cyclodec-5-en-1-on ((*E*)-**78**), aus *cis*-**77** hingegen ein Gemisch von (*E*)- und (*Z*)-Cyclodec-5-en-1-on (95:5) erhalten, das chromatographisch getrennt werden konnte. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab Alkohol **79** in insgesamt 58% Ausbeute über drei Stufen.

Die Synthese der entsprechenden Sulfamat-Ester gelang hingegen nicht konsequent für alle Cyclodecanole. Beste Ergebnisse wurden mit Sulfamoylchlorid erzielt, wenn es vorab als kristalliner Feststoff isoliert und gelagert wurde. Während das aliphatische Sulfamat **80** in 63% Ausbeute als weißer Feststoff isoliert werden konnte, wurde das Sulfamat **82** in nur 47% und das Sulfamat **81** in 70% als Feststoffe isoliert, die sich auf Kieselgel zersetzten. Das Sulfamat **80** wurde durch eine Einkristallstruktur bestätigt.

Mit *in situ* erzeugtem Sulfamoylchlorid wurden die Alkohole **75** und **79** zwar vollständig umgesetzt, jedoch wurden die entsprechende Cyclodecan-Derivate als Hauptkomponente gefunden, die durch Eliminierung des Sulfamat-Esters entstehen können (Details siehe 5.2.1). Die Methode war allerdings valide, um das literaturbekannte Menthyl-Sulfamat **83** in einer Ausbeute von 74% herzustellen (vgl. Schema 18).



Schema 18: Die Synthese der Sulfamat-Ester **80-83** unterlag sehr schwankenden Ausbeuten.

Anschließend wurden diverse literaturbekannte Methoden zur Generierung eines Nitrenoids an diesen Sulfamat-Estern getestet. Insgesamt konnte unter keinen Bedingungen eine C-H-Aminierung beobachtet werden (vgl. Tabelle 1). Die Sulfamate wurden jedoch sowohl unter Katalyse mit Rhodium-, als auch mit Silber-Komplexen zersetzt. Dabei wurde einmal der entsprechende Alkohol isoliert (Eintrag 2). Mittels GC-MS wurden die Massen der korrespondierenden Cyclodecene detektiert, die durch Eliminierung des Sulfamats und einem transannularen Ringschluss entstehen.¹⁷ Die Experimente zur intramolekularen C-H-Aminierung an Cyclodecan-Derivaten wurden damit eingestellt.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse verschiedener Methoden zur Nitrenoid-C-H-Insertion an den beschriebenen Sulfamaten.

Nr.	Sulfamat	Kat.	eq	Ox.	Solv.	T/°C	Ergebnis
1 ^a	80	Rh ₂ (esp) ₂	0.10	PhI(O ₂ <i>t</i> -Bu) ₂	Toluol	100	Zersetzung
2 ^a	81	Rh ₂ (esp) ₂	0.10	PhI(O ₂ <i>t</i> -Bu) ₂	CH ₂ Cl ₂	23	Zersetzung
3 ^a	80	Rh ₂ (tfa) ₄	0.50	PhI(O ₂ <i>t</i> -Bu) ₂	C ₆ H ₅ CF ₃	23	Zersetzung
4 ^b	82	Rh ₂ (<i>S</i> -nap) ₄	0.02	PhIO	CH ₂ Cl ₂	23	Zersetzung
5 ^c	82	[Ag(Py ₅ Me ₂)OTf] ₂	0.10	PhIO	CH ₂ Cl ₂	23	Zersetzung

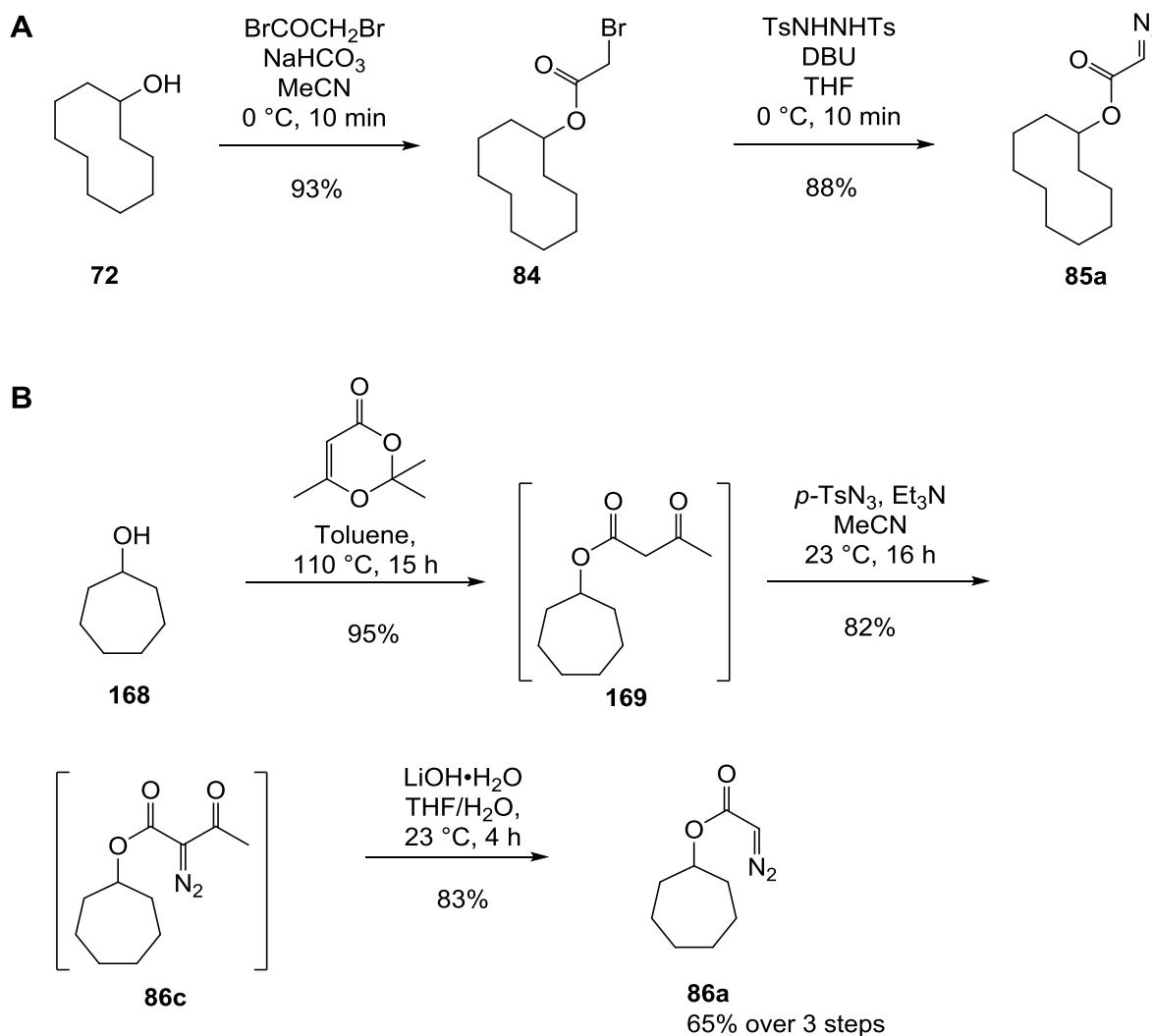
^a Methode: Substrat (0.10-0.30 mmol), MgO (2.30 eq), Oxidationsmittel (Ox., 2.00 eq), 3 Å Molsieb (50 mg) in dem entsprechenden Lösungsmittel (0.10 M) für 24 h bei der angegebenen Temperatur gerührt.

^b wie a, nur 1.10 eq Oxidationsmittel.

^c wie a, nur 3.50 eq Oxidationsmittel, 4 Å Molsieb.

Analog zu den Sulfamat-Estern wurden verschiedene Diazo-Ester zur Untersuchung einer intramolekularen C-H-Insertion eines Rhodium-Carbenoids synthetisiert. Das Diazoacetat **85a** wurde in 82% Ausbeute durch die Veresterung von Cyclodecanol (**72**) zum 2-Bromacetat **84** und anschließende Substitution/Diazotierung des Bromids mit Ditosylhydrazin und DBU erreicht (vgl. Schema 19 A).

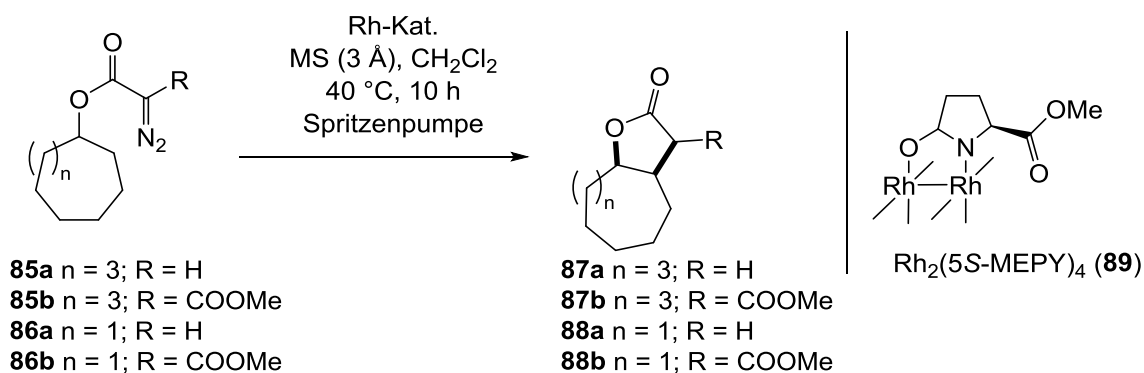
Alternativ wurde Cycloheptanol (**168**) zum Butanoat **169** verestert und anschließend durch einen REGITZ Diazo-Transfer in das entsprechenden 2-Diazo-Derivat überführt (vgl. Schema 19 B). Durch anschließende Verseifung mit Lithiumhydroxid wurde Diazoacetat **86a** in drei Stufen (one pot) in 65% Ausbeute erhalten. Eine Aufreinigung nach jedem einzelnen Schritt schmälerte die Ausbeute erheblich.



Schema 19: Synthese von Cycloheptyl- und Cyclodecyl-Diazo-Verbindungen für die intramolekulare Addition von Carbenoiden.

Alle Diazo-Verbindungen zeigten unterschiedliches Verhalten bei der Freisetzung der Rhodium-Carbenoide (vgl. Tabelle 2). Mit $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ (**89**) wurde am Cycloheptyl-diazoacetat (**86a**) eine diastereoselektive α -C-H-Insertion in literaturbekannter Ausbeute erzielt (dr 65:35 *cis/trans*, Eintrag 1).¹³⁰ Das Cyclodecyl-diazoacetat (**85a**) wurde unter diesen Bedingungen in das Lacton **87a** in 36% Ausbeute bei vergleichbarem dr (64:36 *cis/trans*) überführt (Eintrag 5). Die Diastereomere wurden anhand ihrer NOE-Signale identifiziert. Die Produkte einer anderen, distalen C-H-Insertion konnten nicht isoliert werden. Alle anderen Versuche zeigten geringen oder keinen Umsatz des Startmaterials oder führten zur Bildung von Olefin-Dimeren durch Kombination zweier Carbene (Eintrag 2). Das Lacton **87a** beweist, dass die Insertion in proximale C-H-Bindungen zwar möglich ist, jedoch konnte durch die vergleichsweise kurzen Diazo-Ester keine distale C-H-Bindung erreicht werden. Die Lösung könnten also längere Auxiliare zum Erreichen größerer Abstände im Ring sein und werden im nächsten Kapitel vorgestellt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Rhodium-katalysierten Carbenoid-C-H-Insertion.

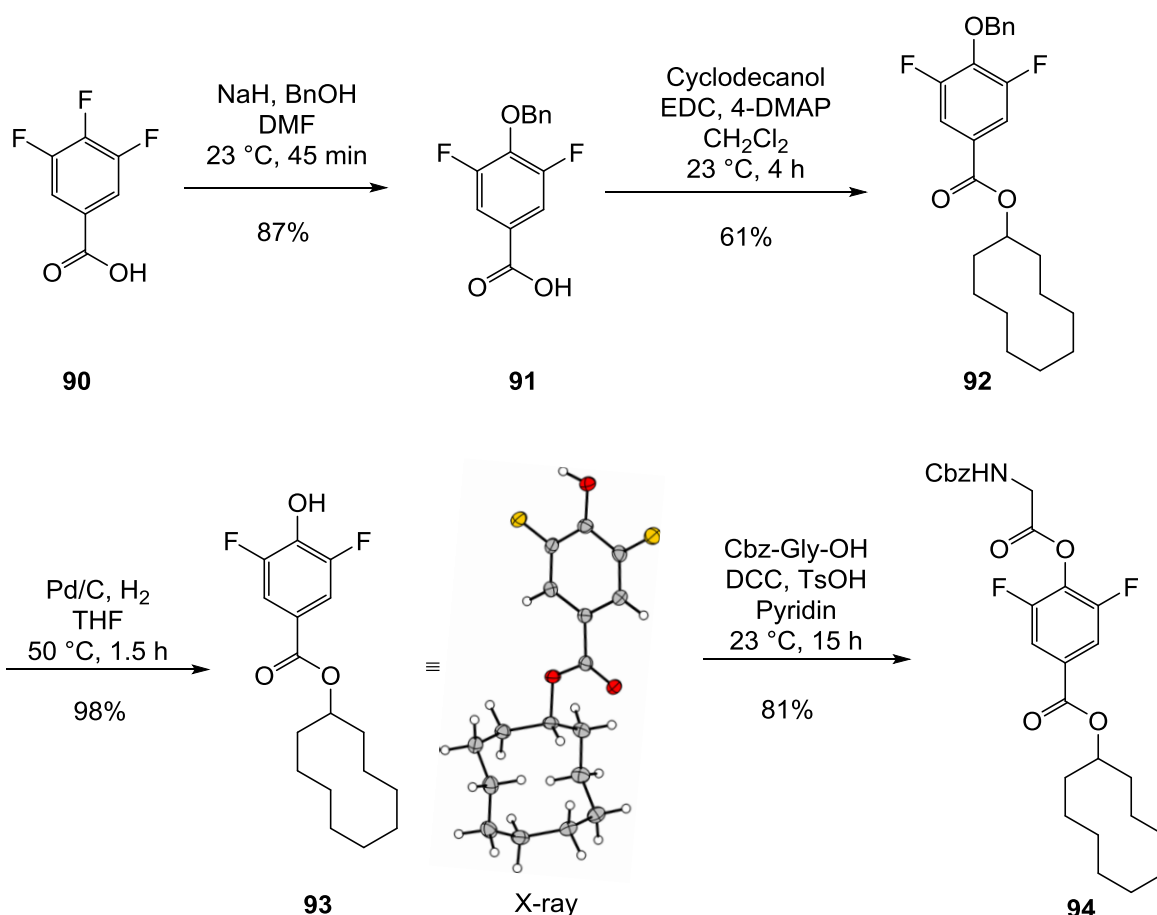


Nr.	sm	Kat.	eq	Solv.	T/°C	Ergebnis
1	86a	$\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$	0.005	CH_2Cl_2	40	88a 63%, dr 65:35 <i>cis/trans</i>
2	86a	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.10	CH_2Cl_2	40	Olefin-Dimer
3	86b	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	0.02	CH_2Cl_2	23	Zersetzung
4	85a	$\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$	0.01	CH_2Cl_2	40	87a 36% dr 64:36 <i>cis/trans</i>
5	85b	$\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$	0.02	CH_2Cl_2	40	kein Umsatz

3.2. Synthese kovalenter Auxiliare für eine transannuläre Carben-Insertion

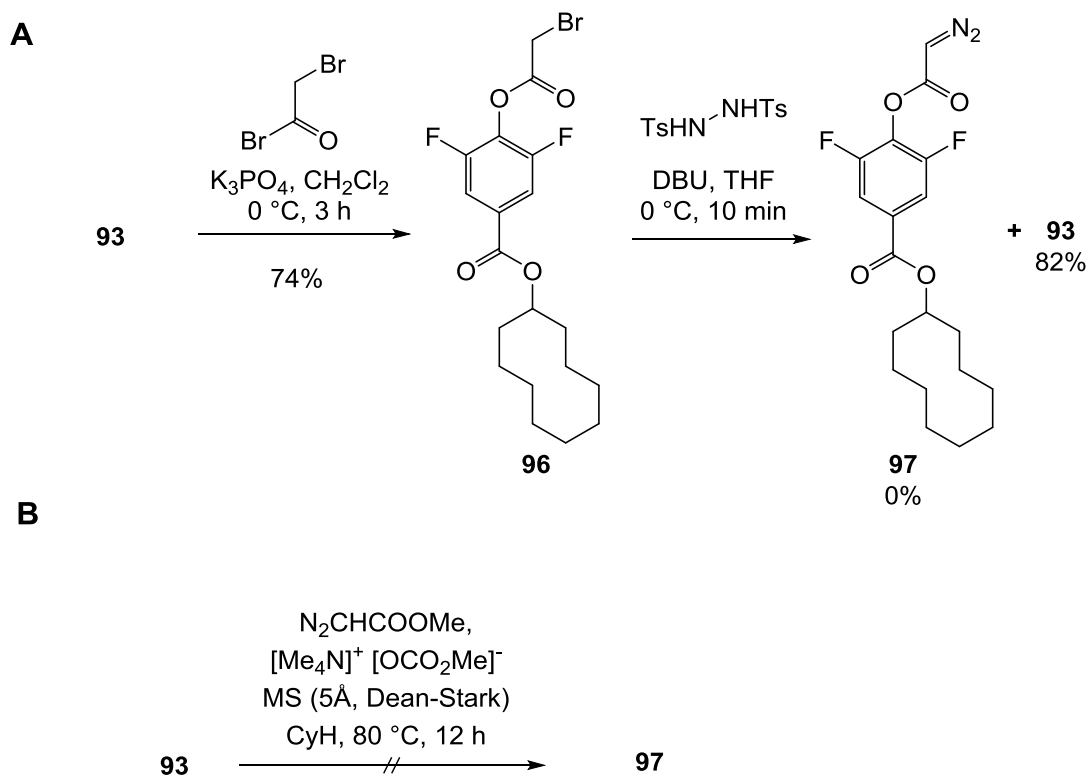
Konzeptionell sollte ein kovalent verknüpftes Auxiliar von geeigneter Größe, Form und Reaktivität die Möglichkeit bieten, – gebunden an eine erste funktionelle Gruppe am Kohlenstoffring – eine chemische Modifikation an einem gegenüberliegenden Kohlenstoffatom einzugehen. Die Größe, die Konformation und die chemische Verknüpfung am Substrat sind für den Effekt auf die Regioselektivität der Reaktion von entscheidender Bedeutung. Im Folgenden wird die Synthese verschiedener Auxiliare und die Ergebnisse der Versuche beschrieben, mit Ihnen eine intramolekulare Carben-Insertion in eine transannuläre C-H-Bindung an Cyclodecanen zu erreichen.

Benzoessäure **90** wurde mit Benzylalkohol und Natriumhydrid in den Benzylether **91** überführt. In einer Veresterung mit Cyclodecanol (**72**) wurde Ester **92** gewonnen. Durch Hydrogenolyse wurde Phenol **93** als kristalliner Feststoff (Einkristallstruktur) erhalten und anschließend mit Carboxy-



Schema 20: Synthese des Carbamats **94**.

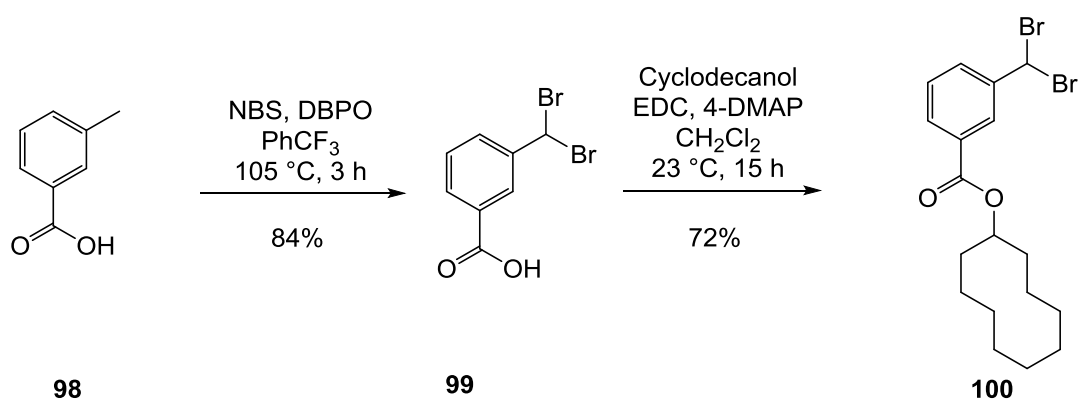
hinweist. Die Verwendung der Basen Triethylamin und Tetramethylguanidin führten ebenfalls zur gleichen Zersetzung. Zuletzt wurde die Synthese des Diazoacetats **97** durch eine direkte Umesterung von Methyl diazoacetat mit Tetramethylammoniumdimethylcarbonat am Phenol **93** versucht (vgl. Schema 21B).¹³⁵ Aber diese Reaktion zeigte nach 12 h bei 80 °C keinerlei Umsatz und wurde verworfen. Weitere Versuche zur Synthese des Diazoacetats **97** wurden an dieser Stelle eingestellt.



Schema 21 **A**: Die Diazotierung des Bromacetats **96** scheiterte durch die Hydrolyse des Esters zum Phenol **93**. **B**: Eine Umesterung mit Methyl diazoacetat zeigte keinen Umsatz des Phenols **93**.

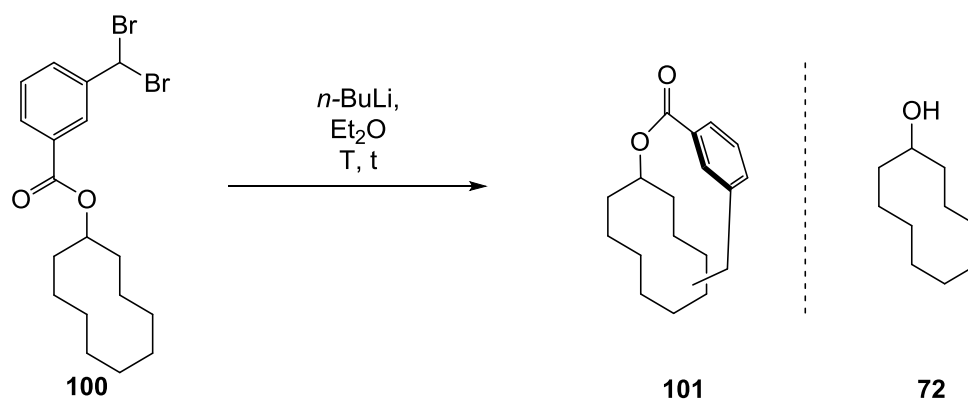
Ein neuer Entwurf zur Carben-Insertion in eine transannulare C-H-Bindung sah vor, ein Lithium/Halogen-Carbenoid aus einer Dibrommethyl-Gruppe an einem Auxiliar freizusetzen. Die Erzeugung eines Lithium/Brom-Carbenoids durch Lithium-Brom-Austausch an substituierten Benzaldehyden fand bereits vielfach Anwendung in der Literatur.^{136–138} Auch die intramolekulare Reaktion eines so erzeugten Lithium/Brom-Carbenoids mit Elektrophilen¹³⁹ und die Insertion in C_{sp3}-H-Bindungen war bekannt, wenn auch nur in wenigen Beispielen.¹⁴⁰

Die Synthese dieses Auxiliars gelang in nur zwei Stufen, beginnend mit der zweifachen, radikalischen Bromierung von 3-Methylbenzoesäure zum Dibromid **98**, und eine anschließende Veresterung mit Cyclodecanol (**72**) zum Ester **100** (vgl. Schema 22). Unter verschiedenen Bedingungen wurde versucht, aus dem Dibromid **100** das entsprechende Lithium/Brom-Carbenoid freizusetzen und eine intramolekulare Reaktion mit einer C-H-Bindung zu erzielen. Die Zusammenfassung der Versuche in Tabelle 4 zeigt, dass unter keiner der getesteten Bedingungen eine Insertion in eine C-H-Bindung, sondern ausschließlich die Zersetzung des Esters zu Cyclodecanol (**72**) beobachtet werden konnte. Andere Produkte konnten nicht isoliert werden.



Schema 22: Synthese des Dibromids **100** für die Freisetzung eines Lithium/Brom-Carbenoids.

Tabelle 4: Untersuchte Bedingungen zur Freisetzung eines Lithium/Brom-Carbenoids aus Dibromid **100**. Eine Insertion in eine C-H-Bindung am Cyclodecan-Ring wurde nie beobachtet.



Nr.	c / M	initiale T/°C	Verlauf	Ausbeute ^a
1	0.01	-100	1 min, dann -78 °C, 3 h	100 60%, 72 39%
2	0.01	-78	10 min (sp) ^b , + 1 h	72 67%
3	0.01	-78	60 min (sp), + 1 h	72 81%
4	0.01	-78	60 min (sp), + 2 h, dann →23 °C	100 49%, 72 51%
5	0.01	-78	10 min (sp), + 3 h, -50 °C	72 67%

^a Alle Experimente wurden im Maßstab von 0.23-0.50 mmol in trockenem Diethylether durchgeführt. Die Ausbeute wurde anhand des ¹H NMR Spektrums kalkuliert.

^b Dosierung mittels Spritzenpumpe (sp).

Nach diesen Ergebnissen blieb unklar, ob ein Lithium/Brom-Carbenoid überhaupt gebildet wurde, oder ob der Cyclodecyl-Ester in **100** basisch gespalten wurde, bevor ein Lithium-Brom-Austausch stattfinden konnte.

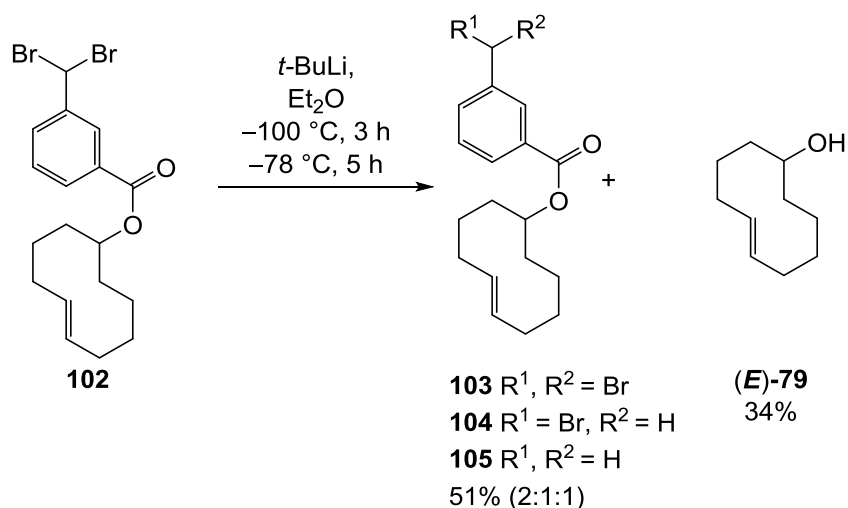
Das gleiche Auxiliar wurde im Ester **102** auf seine Reaktivität untersucht. Nach Freisetzung des Lithium-Brom-Carbenoids könnte es mit der C-C-Doppelbindung zu einem Cyclopropan reagieren oder durch Insertion in eine allylische (transannulare) C-H-Bindung ein tri-cyclisches Produkt bilden. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Experimente zusammengefasst. Während mit *tert*-Butyllithium bei -100 °C ein Gemisch aus Brommethyl-, Dibrommethyl- und Methyl-Benzoessäureester **103/104/105** neben Dimer **106** isoliert werden konnte (Eintrag 1), führte jede Variation von Temperatur, Art der Base und Zeit zur Zersetzung bzw. keiner beobachteten Reaktion (Einträge 2-4). Ein Lithium-Brom-Austausch war damit zwar indirekt bewiesen, jedoch wurde eine Reaktion des Carbenoids weder mit der (*E*)-Doppelbindung noch mit einer C-H-Bindung beobachtet.

In der Literatur sind andere Reagenzien und Methoden bekannt, um Carbenoide aus Dibrommethan freizusetzen und damit, z. T. regioselektiv, C-C-Doppelbindungen in die entsprechenden Cyclopropane zu überführen.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Dibromid **102** zeigte jedoch mit katalytischen

Mengen Eisen(III)chlorid und 3.5 eq Tri-(isobutyl)aluminium bei 5 °C keinerlei Umsatz (Eintrag 5). Auch unter Einfluss von 4.0 eq *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wurde keine Reaktion beobachtet (Eintrag 6).

Die Versuche zur intramolekularen Reaktion von Lithium/Brom-Carbenoiden wurden anschließend eingestellt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Experimente zur transannularen Reaktion des Dibromids **102**.



Nr.	c / M	Reagenz	Verlauf	Ergebnis
1	0.01	<i>t</i> -BuLi	-100 °C 5 min (sp), +3 h, -78 °C, 5 h	103+104+105 51% 79 34%
2	0.01	<i>t</i> -BuLi	-100 °C, 5 min (sp), +30 min, 23 °C	Zersetzung
3	0.01	<i>t</i> -BuLi	-100 °C, 60 min (sp)	keine Reaktion
4	0.01	<i>n</i> -BuLi	-100 °C 5 min (sp), +3 h	Zersetzung
5 ^a	0.02	Al(<i>i</i> Bu) ₃ 3.5 eq, FeCl ₃ 0.06 eq	50 °C, 6 h	keine Reaktion
6 ^b	0.10	<i>t</i> -BuMgCl 4.0 eq	10→23 °C, 18 h	keine Reaktion

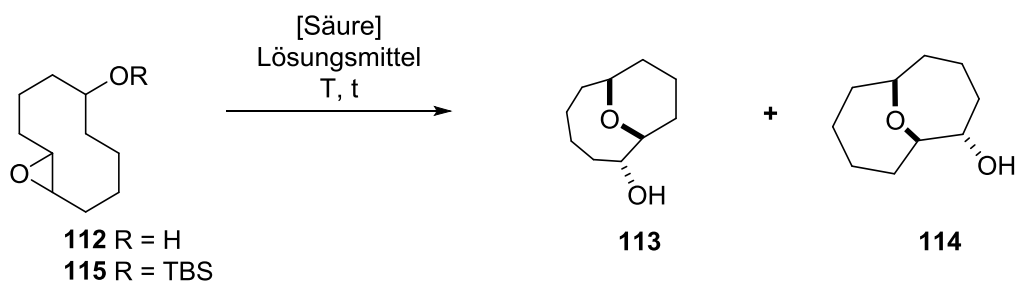
^a Methode beschrieben von BRUNNER *et al.* ¹⁴²

^b Methode beschrieben von BRUNNER *et al.* ¹⁴¹

Eine Variation der Bedingungen bestätigte den ersten Verdacht, dass das Epoxid **112** in einer Folgereaktion geöffnet wurde und zu den beiden regioisomeren Alkoholen **113** und **114** reagierte (vgl. Tabelle 6). Die Ausbeute der Reaktion war weniger abhängig von der Temperatur (Eintrag 2 und 4), als vielmehr von der Qualität der *t*-BuOOH-Lösung (Eintrag 4) und der Konzentration des Katalysators (Eintrag 1 und 3).

Epoxid **112** konnte mit verschiedenen BRÖNSTED- und LEWIS-Säuren in ein Gemisch der Alkohole **113** und **114** überführt werden (vgl. Tabelle 7).¹⁵⁹⁻¹⁶² Dabei wurde kein Einfluss der Reaktionsbedingungen oder Art der BRÖNSTED-/LEWIS-Säure auf die Regioselektivität der intramolekularen Epoxidöffnung beobachtet. Die Cyclisierung führte nach den BALDWIN-Regeln entweder durch 6-*exo-tet* zum [5.3.1]undecan-1-ol **113** oder durch 7-*endo-tet* zum [4.4.1]undecan-1-ol **114**. Zum Beispiel wurde aus dem TBS-Ether **115** mit (-)-Camphersulfonsäure bei -20 °C ebenso ein 1:1 Gemisch dieser beiden Regioisomere erhalten (Eintrag 3), wie auch mit racemischer Camphersulfonsäure (Eintrag 2).¹⁵⁹ Mechanistisch betrachtet wurde dadurch ein Einfluss der Säure auf die Regioselektivität der Epoxid-Öffnung ausgeschlossen.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse aller Säure-katalysierten Epoxidöffnungen.

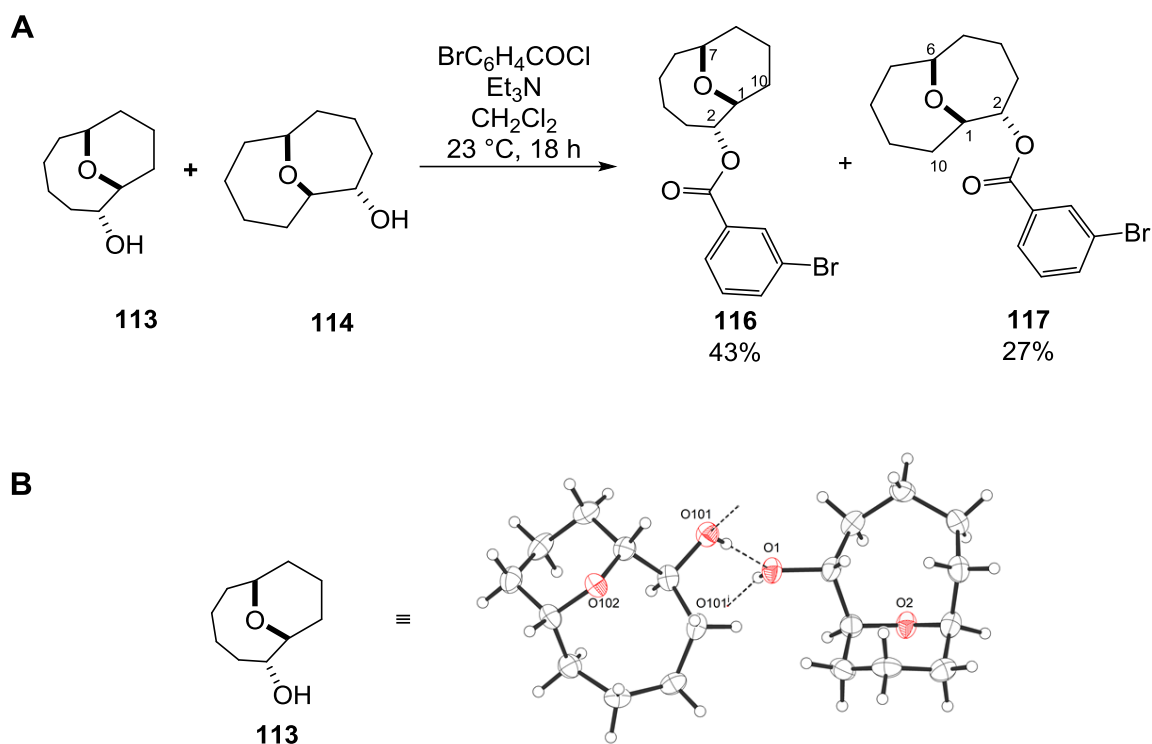


Nr. ^a	Säure	eq	Lösungsmittel	T/ °C	t	Ergebnis
1	<i>p</i> -TsOH	0.05	Toluol	23	18 h	113+114 (rr 1:1, 96%)
2	(±)-CSA	0.05	CH ₂ Cl ₂	23	8 h	113+114 (rr 1:1, 99%)
3 ^b	(-)-CSA	0.01	CH ₂ Cl ₂	-20	24 h	113+114 (rr 1:1, 84%)
4	BF ₃ OEt ₂	0.10	CH ₂ Cl ₂	-78	8 h	113+114 (rr 1:1, 40%)
5	Bu ₂ SnO / Zn(OTf) ₂	0.60	Toluol	90	24 h	Zersetzung
6	PhCOCF ₃ / H ₂ O ₂	1.00	MeCN/ <i>t</i> -BuOH	23	1 h	113+114 (rr 1:1, 66%)

^a Alle Experimente wurden im Maßstab von 0.30 mmol Substrat in dem entsprechenden Lösungsmittel (0.05 M) und der genannten Temperatur durchgeführt.

^b Substrat war der TBS-Ether **115**.

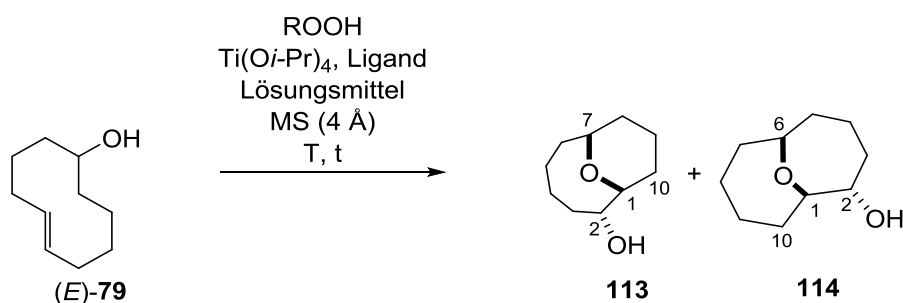
Aus **113/114** konnten nach Veresterung mit 3-Brombenzoesäure die entsprechenden Ester chromatographisch getrennt und ihre Konstitution anhand von 2D-NMR Experimenten aufgeklärt werden (vgl. Schema 23A). Die relative Konfiguration des 11-Oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ols (**113**) wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt (Schema 23B).



Schema 23 A: Die Konstitution der beiden isomeren Alkohole konnte anhand von 2D-NMR-Spektren aufgeklärt werden. B: Die relative Konfiguration des 11-Oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ols (**113**) wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt. Hier dargestellt ist ein Paar der beiden Enantiomere $(1R,2S,7R)$ links bzw. $(1S,2R,7S)$ rechts.

SHARPLESS' Bedingungen zur asymmetrischen Epoxidierung von primären Allyl-Alkoholen erlauben eine kinetische Racematspaltung von sekundären Allyl-Alkoholen.¹⁴⁶ Darüber hinaus war ein Beispiel für die asymmetrische Epoxidierung eines tertiären *tris*-Homoallylalkohols mit einem Komplex aus $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ /Trityl-hydroperoxid bekannt.¹⁵⁸ Deshalb wurde mit diesen Bedingungen experimentiert, um eine stereoselektive Synthese des Epoxids **112** zu untersuchen. Alle bis auf einen Versuch (Eintrag 5) führten exklusiv zur Bildung des bekannten Regioisomerengemischs **113/114**, während das Epoxid **112** nie isoliert werden konnte (vgl. Tabelle 8). Der Titan-Komplex stellte damit seine Fähigkeit unter Beweis, die Öffnung des Epoxids als LEWIS-Säure zu katalysieren. Das Verhältnis der Regioisomere betrug durchweg 1:1. Der Umsatz lag bei maximal 60%.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Versuche zu SHARPLESS' asymmetrischer Epoxidierung.



Nr.	Ligand ^a	Peroxid (eq)	T/°C	Zeit/h	%Umsatz ^b	Ergebnis
1	(-)-DET	<i>t</i> -BuOOH (3)	-40	22	10	113/114 (rr 1:1, 10%)
2	(+)-DET	<i>t</i> -BuOOH (2)	-20	18	3	113/114 (rr 1:1, 3%)
3 ^c	(+)-DET	<i>t</i> -BuOOH (2)	-20	18	40	113/114 (rr 1:1, 40%)
4	(-)-DIPT	<i>t</i> -BuOOH (4)	-20→23	18	50	113/114 (rr 1:1, 50%)
5	(-)-DET	tritylOOH (2)	-20	48	0	-
6	(-)-DET	tritylOOH (2)	23	24	60	113/114 (rr 1:1, 59%)
7	(-)-DET	cumylOOH (2)	0→23	24	16	113/114 (rr 1:1, 16%)

^a Maßstab: 0.32 mmol Olefin, 0.10 eq Ti(O*i*-Pr)₄ und 0.20 eq Ligand.

^b anhand des ¹H-NMR Spektrums kalkuliert.

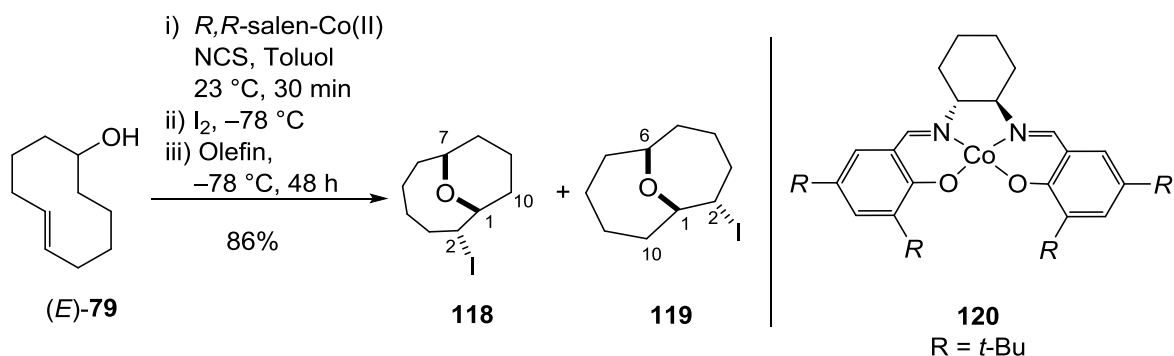
^c Stöchiometrische Menge Ti(O*i*-Pr)₄.

Neben der Oxidation wurde auch eine Iodo-Cyclisierung des Olefins (*E*)-**79** durchgeführt. Dabei wurde der Einfluss eines chiralen Kobalt-salen-Komplexes **120** auf die Stereoselektivität der Iodo-Cyclisierung untersucht.¹⁶³ In durchweg hohen Ausbeuten konnte jeweils ein Gemisch zweier Regioisomere **118** und **119** isoliert, jedoch nicht chromatographisch getrennt werden (vgl. Tabelle 9). Der Einfluss des Katalysators auf die Regioselektivität der Cyclisierung war nur gering (Eintrag 2). Die Kombination von Iod und Natriumhydrogencarbonat bei Raumtemperatur führte zur höchsten gemessenen Regioselektivität von 60:40 (Eintrag 3). Andere Isomere wurden nicht gefunden. Da die intramolekulare Öffnung des entsprechenden Iodoniumions mechanistisch wahrscheinlich analog zur Öffnung des Epoxids **112** verläuft,^{164–166} sind die beiden Regioisomere **118** und **119** die logisch nachvollziehbaren Produkte. Die relative Konfiguration konnte anhand der 2D-NMR-Spektren nicht zweifelsfrei zugeordnet werden.

Die Herausforderung einer solchen Cyclisierung liegt in der Kontrolle der Regioselektivität. Für andere (a)cyclische Substrate wurde die Selektivität dieser 5-*exo-tet* Halo-Cyclisierung durch asymmetrische Erzeugung des Iodoniumions^{166,167} oder z.B. durch chirale Organokatalysatoren^{168,169} erreicht. 6-*exo-tet* Halo-Cyclisierungen sind mit asymmetrischen

Übergangsmetall-Katalysatoren bekannt.¹⁷⁰ Hier müssen die Untersuchungen fortgesetzt werden. Wäre durch eine selektive Reaktion ein einziges Regioisomer zugänglich, dann könnte es weiter substituiert und zu einem transannular bi-funktionalisierten Cyclodecanol geöffnet werden, was formal dem kontrollierten Aufbau zweier Stereozentren an einem zehngliedrigen Ring entspricht.

Tabelle 9: Untersuchung der Regioselektivität in der Iodo-Cyclisierung von (*E*)-Cyclodec-5-en-1-ol ((*E*)-79) unter verschiedenen Bedingungen.



Nr. ^a	Kat.	Reagenzien	Lösungsm.	T/°C	Ausbeute/%	rr 118/119
1	(<i>R,R</i>)-salen-Co(II)	I ₂ , NCS	Toluol	-78	86	45:55
2	-	I ₂ , NCS	Toluol	-78	96	55:45
3 ^b	-	I ₂ (3 eq), NaHCO ₃	THF	23	84	60:40

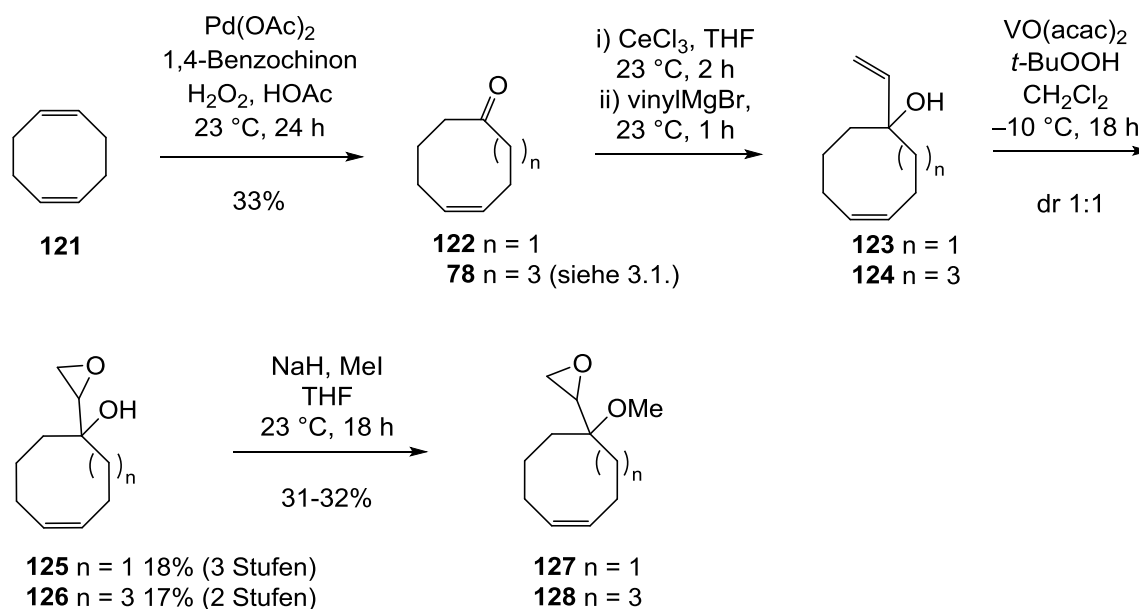
^a Alle Experimente wurden mit 0.65 mmol Olefin in dem entsprechenden Lösungsmittel (0.01 M) durchgeführt.

^b Nach einer Methode von McDonald *et al.*¹⁷¹

3.4. Transannulare Cyclopropanierung an mittleren Kohlenstoffringen

Eine intramolekulare Synthese von Cyclopropanen besitzt ein enormes Potential, in nur einem Schritt eine hohe molekulare Komplexität und mehrere Stereozentren kontrolliert aufzubauen.¹⁷² Verschiedene inter- und intramolekulare Methoden wurden deshalb an acht- und zehngliedrigen Kohlenstoffringen im Rahmen dieser Dissertation und in einer betreuten Bachelorarbeit getestet, so auch eine CRANDALL-LIN Cyclopropanierung.

Die Synthese der Substrate begann mit der Oxidation von *cis*-1,5-Cyclooctadien (**121**) zum Keton **122**,¹⁷³ Addition eines Vinyl-GRIGNARDS an das Keton **122** und Epoxidierung des tertiären Allylalkohols **123** mit Vanadylacetoacetonat (vgl. Schema 24). Damit stand der tertiäre Alkohol **125** nach drei Stufen in insgesamt 18% bzw. sein Methylether **127** in 6% nach vier Stufen zur Verfügung. Die Installation der Methyl-Schutzgruppe erwies sich als schwierig. Vermutlich war die räumliche Abschirmung des tertiären Alkohols hier limitierend. Analog zu dieser Sequenz wurden die Cyclodecen-Derivate **126** und **128** ausgehend von Keton (*E*)-**78** in 17% bzw. 5% Ausbeute synthetisiert.



Schema 24: Synthese der verschiedenen Cycloocten- und Cyclodecen-Substrate für die intramolekulare Cyclopropanierung.

Das terminale Epoxid wurde nun verwendet, um mit Lithium-Tetramethylpiperidin das entsprechende Lithium-Carbenoid freizusetzen (siehe Tabelle 10). Die intramolekulare Addition dieses Carbenoids an das Olefin gelang mit dem achtgliedrigen Methylether **127** und

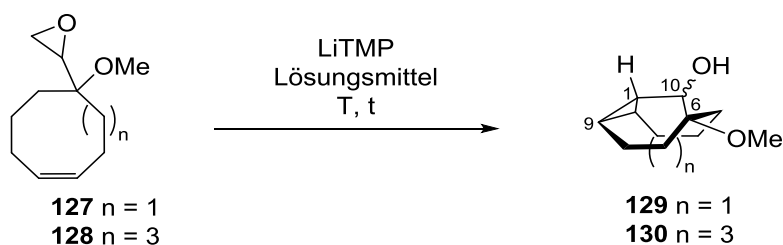
(1*S**,2*S**,6*S**,9*R**)-6-methoxytricyclo[4.3.1.0^{2,9}]decan-10-ol (**129**) wurde als Gemisch zweier Epimere an C10 (dr 55:45) isoliert.

Diese Reaktion ist das bislang erste Beispiel einer transannularen CRANDALL-LIN-Cyclopropanierung an einem mittleren Kohlenstoffring. Während an kleinen Kohlenstoffringen bisher neue fünf- und sechsgliedrige Ringe aufgebaut wurden,^{174,175} blieben jedoch größere Distanzen zwischen Epoxid und Olefin eine Hürde dieser Cyclopropanierung.¹⁷⁶ Die Methylschutzgruppe am tertiären Alkohol und das Lösungsmittel *tert*-Butylmethylether waren essentiell für das Gelingen der Cyclopropanierung (Eintrag 2, 4). Die Cyclodecenylderivate **126** und **128** waren unter diesen Bedingungen nicht stabil (Eintrag 5, 6).

Diese Ergebnisse zeigen nun, dass die intramolekulare Addition eines terminalen Carbenoids an achthgliedrigen Ringen möglich ist, während sie am zehngliedrigen Ring mit größerem Abstand zwischen Epoxid und Olefin nicht gelang. Ohne die Isolation eines (Neben-)Produkts bleibt offen, ob die Carbenoide der Epoxide **126** /**128** durch eine intermolekulare Addition, durch Dimerisierung oder durch C-H-Insertion zersetzt wurden.¹⁷⁵

Interne Epoxide hingegen wurden von HODGSON et al. bereits erfolgreich in acht-, neun- und zehngliedrigen Ringen verwendet, um nach α -Deprotonierung/Lithiierung eine transannulare C-H-Insertion zu erreichen.¹⁷⁷ Eine Addition des Carbenoids an eine Doppelbindung innerhalb des Rings scheint also theoretisch möglich. Zukünftige Experimente müssten deshalb zeigen, ob auch neun-, elfgliedrige oder noch größere Ringe als Substrate für eine CRANDALL-LIN-Cyclopropanierung geeignet sind.

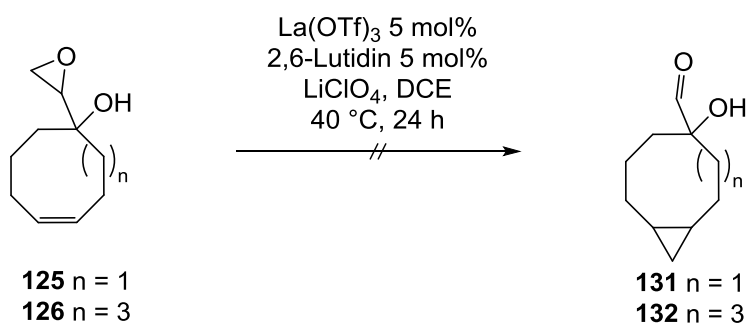
Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse zur CRANDALL-LIN Cyclopropanierung an verschiedenen Epoxiden.



Nr. ^a	Substrat	n	eq LiTMP	T/°C	Lösungsmittel	Ausbeute
1	127	1	2	0→23	MTBE	129 36% (dr 55:45)
2	127	1	2	0→23	Toluol	Zersetzung
3	127	1	2	-78	MTBE	keine Reaktion
4	125	1	2	0→23	MTBE	Zersetzung
5	126	3	2	0→23	MTBE	Zersetzung
6	128	3	2	0→23	MTBE	Zersetzung

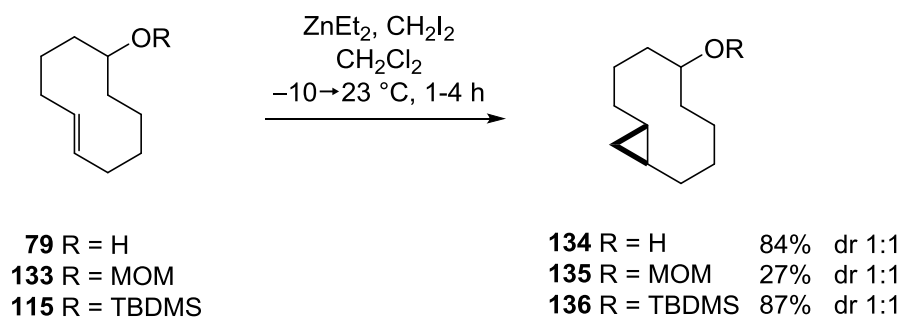
^a Methode: LiTMP wurde über 2 h (Spritzenpumpe) bei 0 °C bzw. -78 °C zu einer Lösung des Substrats (0.59 mmol) in dem entsprechenden Lösungsmittel (0.08 M) gegeben und anschließend für 15 h bei 23 °C gerührt.

Die Epoxide **125** und **126** wurden auch einer Lewis-Säure-katalysierten Öffnung unterzogen, um einen intramolekularen Methyltransfer des terminalen Kohlenstoffs des Epoxids auf das Olefin zu erzielen.^{178,179} Mit Lanthan-Triflat, 2,6-Lutidin als Base (5 mol%) und unter Zusatz von Lithiumperchlorat (0.75 eq) wurde weder beim Cycloocten **125** noch beim Cyclodecen **126** ein Umsatz festgestellt (vgl. Schema 25). Andere Substrate wurden hier nicht untersucht. Diese Reaktionsbedingungen wurden ursprünglich für den Methyltransfer an linearen Olefinen in einem Abstand von 5 Kohlenstoffatomen zum Epoxid entwickelt.¹⁷⁸ Auch wenn dieser Abstand in den Cyclooctenen **125** / **126** formal besteht, verhindert wahrscheinlich die höhere Rigidität des Rings eine hinreichende Annäherung von Olefin und Epoxid.



Schema 25: Ein intramolekularer, Lewis-Säure katalysierter Methyltransfer konnte nicht erzielt werden.

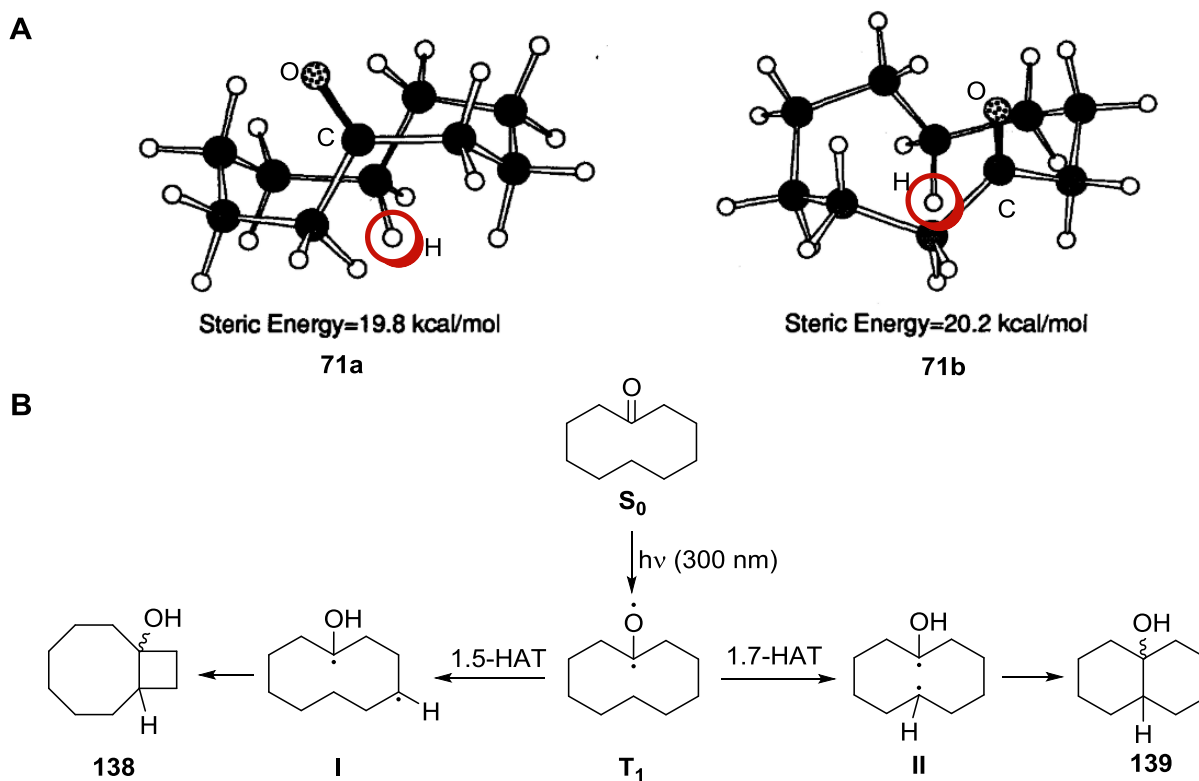
Neben diesen intramolekularen Methoden wurde ebenfalls eine SIMMONS-SMITH-Cyclopropanierung als intermolekulare Reaktion an verschiedenen Cyclodecen-Derivaten getestet. Die Cyclopropanierung von Allyl- und Homoallylalkoholen mit Zink-Carbenoiden ist diastereoselektiv und (durch die Wahl geeigneter Auxiliare) auch enantioselektiv möglich.¹⁸⁰⁻¹⁸² Aber auch allein mit Methoxymethylether- (MOM) oder verschiedenen Tri-Alkylsilyl-Schutzgruppen wurde in der Cyclopropanierung von primären und sekundären Allylalkoholen eine Diastereoselektivität von bis zu 99:1 erzielt.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Die Schutzgruppe blockierte dabei die Rückseite der C-C-Doppelbindung räumlich, während der Angriff des Zink-Carbenoids von der Vorderseite stattfand. Um diesen Effekt an Cyclodecenen zu testen, wurde die Cyclopropanierung an Substraten mit und ohne Schutzgruppe durchgeführt. Wie Schema 26 zusammenfasst, verlief die Cyclopropanierung an dem nicht-geschützten Alkohol **79** ebenso wie an dem MOM-Ether **133** und dem Silylether **134** ohne Diastereoselektivität. Der Abstand zwischen der Schutzgruppe und dem Olefin im Ring scheint einerseits zu groß, um den Angriff des Carbenoids von einer Seite zu blockieren. Andererseits wurde aber mit der freien Hydroxy-Gruppe keine Koordination des Zink-Carbenoids erreicht, um dessen Angriff an das Olefin zu lenken, wie es von Allylalkoholen literaturbekannt ist.^{172,186} Da kein Effekt auf die Selektivität beobachtet werden konnte, wurden weitere Variationen dieser Cyclopropanierung nicht in Betracht gezogen.



Schema 26: SIMMONS-SMITH-Cyclopropanierung an Cyclodecen-Derivaten. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der ¹H-NMR Spektren ermittelt.

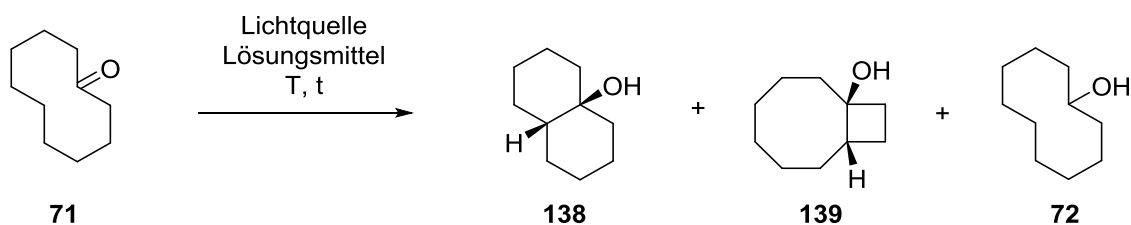
3.5. Transannulare Funktionalisierung an Cyclodecan-Derivaten durch radikalische Ringöffnung

Radikalische Reaktionen laufen an mittleren Kohlenstoffringen mit z.T. überraschenden Ergebnissen ab. Die beiden energetisch minimalen Konformationen des Cyclodecanons (**71**) in Schema 27A weisen je ein Wasserstoffatom auf, das mit einem Abstand von weniger als 2.54 Å in der räumlichen Nähe des Carbonyl-Kohlenstoffs liegt (rote Markierung).¹⁸⁷ Insbesondere die Konformation **71a** zeigt laut SAUERS *et al.* eine passende Geometrie des σ -Orbitals am Wasserstoff 6-H_a zum π -Orbital der Carbonyl-Gruppe für den Übergang von Elektronendichte – eine Eigenschaft, die bereits zur selektiven Reaktion am C6 genutzt wurde: N. C. YANG beobachtete 1958 die Photocyclisierung von Cyclodecanon zum *cis*-Decalinol **139**, wie Schema 27B zeigt.



Schema 27 **A**: Energieminimierte Konformationen des Cyclodecanons (**71**). Die eingekreisten Wasserstoffatome liegen in einem Abstand von unter 2.54 Å (siehe SAUERS *et al.*); **B**: Verlauf der Photocyclisierung von **71** unter UV-Licht (300 nm) zu den Regioisomeren **138** und **139** (angepasst von Sauer *et al.*).¹⁸⁷

Tabelle 11: Variation der Bedingungen zur Optimierung der Photocyclisierung von Cyclodecanon (**71**).



Nr	Lösungsm.	c / M	T / °C	t / h	Lichtquelle	Umsatz / %	Ausbeute / % ^c	
							139	138
1	CyH	0.10	23	48	2x23 W cfl ^a	89	49	20
2	CyH	0.10	23	48	23 W cfl, flow System ^b	85	41	11
3	CyH	0.10	23	72	weiße LED	0	-	-
4	CyH	0.10	40	48	23 W cfl	100	29	31 ^d
5	MeCN	0.10	23	48	23 W cfl	19	10	-

^a ExoTerra® Reptile 23 W compact fluorescent light (cfl); luftgekühlt.

^b Spiral-Reaktor: 10 m PTFE Schlauch (d_i = 0.50 mm) auf einen 100 mL Erlenmeyer-Kolben (Borosilikat-Glas) gewickelt; Spritzenpumpe mit 0.018 mL/min (2 h residence time); entgastes Cyclohexan.

^c isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

^d Cyclodecanol **72** wurde in 25% Ausbeute isoliert.

Eine mechanistische Erklärung der Regioselektivität der Reaktion folgte 1981 aus dem Labor von RONALD R. SAUERS: in der Konformation **71a** ist ein 1,7-HAT geometrisch und energetisch gegenüber einem 1,5-HAT (NORRISH-type-II) bevorzugt.¹⁸⁷ Weil die in der Literatur dokumentierten Synthesen wichtige Details offen ließen, wurde in dieser Arbeit die Photocyclisierung unter Variation verschiedener Faktoren optimiert und bis hin zum Gramm-Maßstab skaliert. Tabelle 11 fasst die wichtigsten Variationen und ihre Auswirkung auf das Ergebnis der Reaktion zusammen.

Die höchste Selektivität und Ausbeute für *cis*-Decalinol (**139**) zeigte sich unter Verwendung von Cyclohexan als Lösungsmittel, in hoher Verdünnung (0.10 M), bei 23 °C im 3-Gramm-Maßstab im Kolben (Eintrag 1). Durch die Bestrahlung mit zwei CFL-Lampen (*compact fluorescent light*; 23 W UV-B 200, ExoTerra®) wurde die höchste Ausbeute erzielt (Eintrag 1). Der Versuch, den Maßstab durch einen einfachen Flow-Prozess zu steigern, resultierten in einem geringeren Umsatz und einer geringerer Selektivität für **139** gegenüber Bicyclo[6.2.0]decan-1-ol **138** – selbst bei Steigerung der Bestrahlungsdauer (*residence time*) im Flow-System, unter Ausschluss von Sauerstoff durch Entgasen der Lösung und durch Verwendung eines gasdichten Systems (Eintrag 2). Die Regioselektivität der Photocyclisierung war außerdem von der Art des Lösungsmittels abhängig. Während von SAUERS

et al. eine Verteilung der Produkte **139/138/72** mit 49:30:17 (%) in *tert*-Butanol angegeben wurde, konnte in den eigenen Versuchen die höchste Ausbeute des *cis*-Decalinols **139** in Cyclohexan (49%) erzielt werden. Andere Lösungsmittel wie Wasser, Chloroform und Ethylacetat führten zur Zersetzung des Startmaterials. Insgesamt ist damit eine technisch einfache Methode mit reproduzierbarer Ausbeute zur Synthese des *cis*-Decalinols **139** im Gramm-Maßstab erreicht worden. Die Struktur des *cis*-Decalinols **139** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bestätigt (vgl. Abbildung 3).

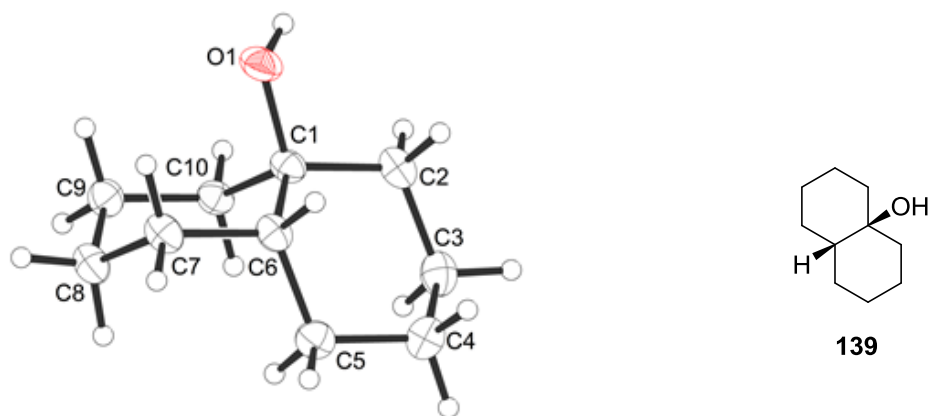
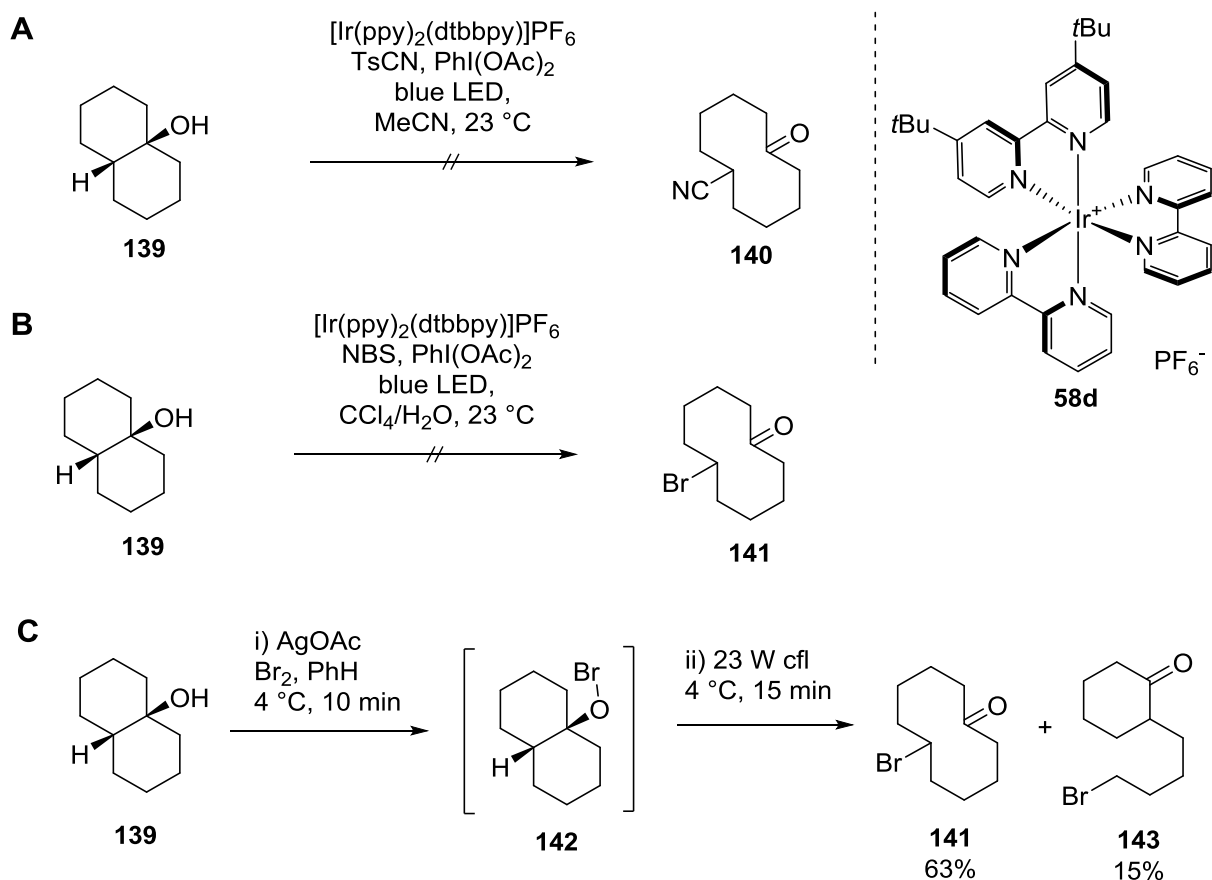


Abbildung 3: Zeichnung der Kristallstruktur des *cis*-Decalinols **139**.

Die Spaltung der verbrückenden C-C-Bindung und die gleichzeitige Funktionalisierung am Kohlenstoffgerüst des *cis*-Decalinols **139** bot nun Zugang zu bi-funktionalen, zehngliedrigen Kohlenstoffringen. Die Spaltung von C-C-Bindungen an tertiären Alkoxy-Radikalen ist lange bekannt und wurde in den letzten Jahren um photochemische Methoden z.B. durch die Gruppe von ROBERT R. KNOWLES ergänzt (Stichwort: *alkoxy-radical fragmentation*).¹²⁶ Der Einsatz von Iridium- und Ruthenium-Komplexen als *photosensitizer* erlauben durch einen proton-gekoppelten Elektronen-Transfer (PCET) die selektive Katalyse von diversen Radikalreaktionen.^{113,123,125}

Unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht (blaue LED, Kessil A180M®) in Anwesenheit des Ir-Komplex **58d** und Tosyl-Cyanid zeigte der Alkohol **139** jedoch keinerlei Umsatz zum entsprechenden bi-funktionalen Cyclodecan **140** (vgl. Schema 28A). Auch in Anwesenheit von *N*-Bromsuccinimid konnte kein Umsatz zum Bromid **141** verzeichnet werden (vgl. Schema 28B). Unter Verwendung von Brom mit Silber(I)acetat konnte durch Bestrahlung des so erzeugten Bromhydrins **142** mit einer Kompaktleuchtstofflampe (cfl, 23 W ExoTerra®) 6-Bromocyclodecan-1-on (**141**) in 65% Ausbeute gewonnen werden (vgl. Schema 28C). Eine Reaktionstemperatur von

4 °C und eine hohe Verdünnung bevorzugten die Bildung des Bromids **141**. In Konkurrenz zu dieser C9-C10-Bindungsspaltung führte die Spaltung der C9-C1-Bindung zum isomeren Keton **143** in 15% Ausbeute.

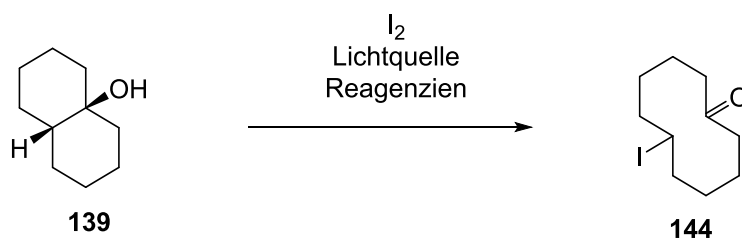


Schema 28: (A) Unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht in Anwesenheit eines Ir-Photokatalysators zeigte der Alkohol **139** weder einen Umsatz zum Cyanid **140**, noch (B) zum Bromid **141**.¹²⁵ (C) Die Ringerweiterung zum Bromid **141** gelang über das Bromhydrin **142** unter Bestrahlung mit einer Kompaktleuchtstofflampe (cfl, 23 W ExoTerra®).¹⁸⁸

Auch andere Versuche zur Ringerweiterung des Decalinols **139** durch homolytische Spaltung der C9-C10 Bindung waren erfolgreich. Für höher substituierte Decalinole ist die Fragmentierung durch ein Alkoxy-Radikal in die entsprechenden 6-Iodocyclodecan-1-one bekannt.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Unter Verwendung von Diacetoxyiodobenzol und Iod unter sichtbarem Licht (23 W cfl) konnte das Decalinol **139** jedoch in nur 18% (31% brsm) in das Keton **144** überführt werden (vgl. Eintrag 2, Tabelle 12). Die Variation von Temperatur und Lichtquelle führten zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Mit dem Einsatz von rotem Quecksilber(II)oxid, Iod und Pyridin gelang die Ringerweiterung zum Iod-substituierten Keton **144** in 86% Ausbeute durch eine Variante der

DOWD-BECKWITH-Reaktion (vgl. Eintrag 3).^{188,192,193} Um die Toxizität des Quecksilber(II)oxids und Benzols zu vermeiden, wurde mit dem BARLUENGA'S Reagenz IPy_2BF_4 ein Kompromiss zwischen Ausbeute und Selektivität erreicht (Eintrag 4)^{194,195}. Keton **144** wurde auf diesem Weg in 50% brsm neben dem 2-(iodobutyl)cyclohexan-1-on (23% brsm) isoliert.

Tabelle 12: Erzielte Ausbeuten in der Ringerweiterung des Decalinols **139** zum Iodo-Keton **144**.

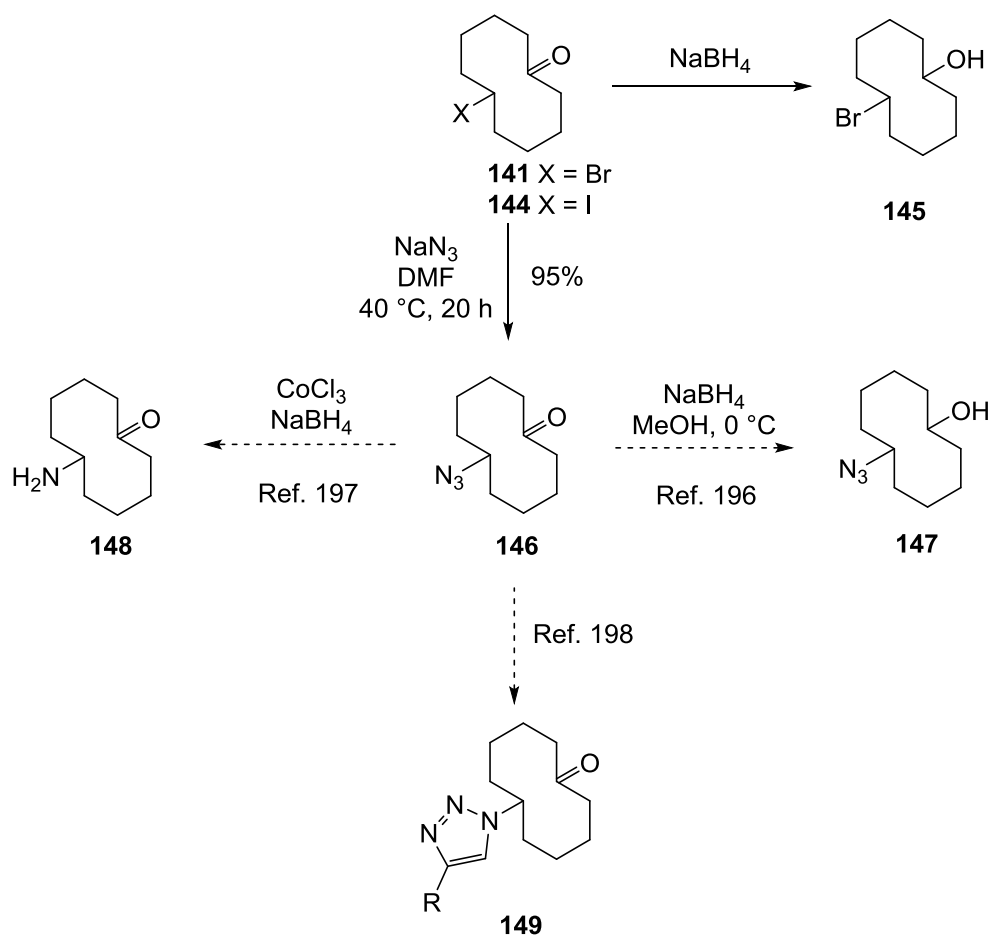


Nr.	Reagenzien	T/ °C	t / h	Lösungsmittel	Lichtquelle	144 /%
1	$\text{PhI}(\text{OAc})_2, \text{I}_2$	0	18	CyH	LED weiß	-
2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2, \text{I}_2$	30	2	CyH	23 W cfl	18 (31 brsm)
3	HgO, I_2	23	2	PhH	LED weiß	86
4	IPy_2BF_4	0	12	CH_2Cl_2	LED 435 nm	50 brsm

Das Iodid **144** konnte anschließend mit Natriumazid in Dimethylformamid in 95% Ausbeute in das Azid **146** überführt werden (siehe Schema 29). Damit gelang in insgesamt drei Stufen die Transformation des kommerziell erhältlichen Cyclodecanons (**71**) zu einem Cyclodecan mit zwei transannularen, funktionellen Gruppen von orthogonaler Reaktivität.

Schema 29 fasst darüber hinaus verschiedene Wege zur weiteren Funktionalisierung zusammen. Die Keto-Gruppe in **146** kann, formal, mit Natriumborhydrid chemoselektiv zum Alkohol **147** reduziert werden.¹⁹⁶ Andererseits kann das Azid unter Lewis-Säure-Katalyse oder Triphenylphosphin selektiv zum Amin **148** reduziert werden.¹⁹⁷ Aber auch eine Azid-Alkin-Cycloaddition (Click-Reaktion) kommt hiermit in Frage und erweitert damit das chemische Potential des Azids **146**.¹⁹⁸

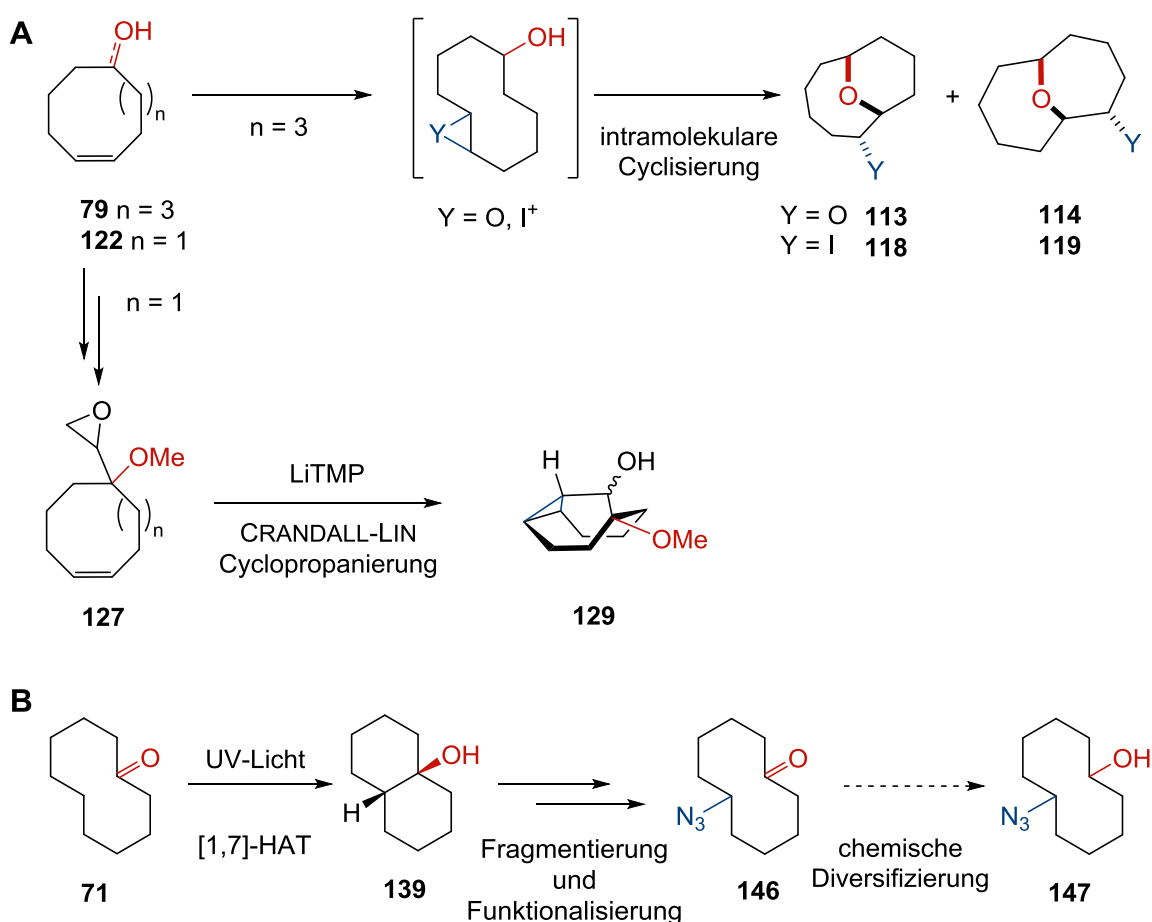
Damit sind die Voraussetzungen geschaffen, um transannular bi-funktionalisierte zehngliedrige Kohlenstoffringe als Strukturmotiv in größere Moleküle einzubinden. Gerade für die Molekülbibliotheken zum Hoch-Durchsatz-Verfahren (*High-Throughput*) der kombinatorischen Chemie stehen damit neue Bausteine zur Verfügung, um mittlere Kohlenstoffringe in die Erforschung und Entwicklung von Wirkstoff-Kandidaten einzubinden.¹⁹⁹



Schema 29: Die Substitution des Iodids **144** durch eine Azid-Gruppe, erlaubt eine sequentielle, chemoselektive Modifikation an C1 und C6 des zehngliedrigen Kohlenstoffrings. Literaturbekannte Methoden erlauben formal eine chemoselektive Reduktion des Azids oder des Ketons in **146** und z.B. eine Click-Reaktion zu substituierten Triazolen wie **149**.

4. Zusammenfassung

Im Laufe dieser Arbeit wurden unterschiedliche Strategien herangezogen, um acht- und zehngliedrige Kohlenstoffringe transannular zu funktionalisieren. Zu diesem Zweck wurden sowohl intramolekulare, als auch intermolekulare Reaktionen untersucht. Aus Cyclodec-5-enol ((*E*)-**79**) wurden die Bicyclen **113** und **114** durch intramolekulare Öffnung des entsprechenden Oxirans bzw. Iodoniumions synthetisiert (vgl. Schema 30 A). Die relative Konfiguration des [5.3.1]undecan-1-ols **113** wurde durch eine Kristallstruktur bestätigt. Es wurde jedoch kein wirksamer Einfluss der Hydroxyl-Gruppe auf die Stereoselektivität der ersten Epoxidierung oder Iodierung der C-C-Doppelbindung festgestellt. Eine intramolekulare Crandall-Lin Cyclopropanierung wurde erstmalig auf einen mittleren Ring übertragen. Aus dem Cycloocten-Derivat **127** wurde der tricyclische Alkohol **129** in 36% Ausbeute (dr 55:45) erzielt. An dem größeren Cyclodecen-Derivat wurde keine solche transannulare Cyclopropanierung beobachtet.



Schema 30: Übersicht der erfolgreichen synthetischen Strategien an mittleren Ringen in dieser Arbeit.

Mit der Photocyclisierung des Ketons **71** und anschließender, radikalischer Fragmentierung wurde ein Zugang zu neuartigen, 1,6-bifunktionalisierten Cyclodecanen geschaffen (vgl. Schema 30 B). Chemische Diversifizierung wird z.B. mit dem Cyclodecanol **147** erreicht, indem es chemoselektiv an dem Azid (z.B. Click-Reaktion, Reduktion) oder an der Hydroxyl-Gruppe (z.B. Ester- oder Ether-Synthese) weiter umgesetzt wird. Mittlere Ringe können auf diese Weise als Synthesebausteine in der kombinatorischen Chemie verwendet werden.

Die Insertion von Carbenoiden und Nitrenoiden in C-H-Bindungen führte unter keiner der hier untersuchten Bedingungen zu einer transannularen Reaktion, sondern war in der überwiegenden Anzahl der Experimente durch die geringe Stabilität der intermediären Carbene/Nitrene limitiert. Darüber hinaus wurden zwei verschiedene Auxiliare synthetisiert, um zehngliedrige Kohlenstoffringe zu überbrücken und dadurch selektiv eine gegenüberliegende C-H-Bindung zu adressieren. Dabei blieb die Addition eines Carbens an eine C-C-Doppelbindung ebenso wie die Insertion in eine distale C-H-Bindung mit und ohne diese Auxiliare erfolglos. In zukünftigen Experimenten sollte der Fokus auf Auxiliare gelegt werden, die einerseits einen 1,n-HAT in einem definierten Abstand ermöglichen und andererseits Reaktionen an näheren C-H-Bindungen chemisch diskriminieren.

4.1. Summary

In the course of this work, different strategies have been utilized to transannular functionalize eight- and ten-membered carbon rings. For this purpose, both intramolecular and intermolecular reactions were investigated. From cyclodec-5-enol ((E)-**79**), bicycles **113** and **114** were synthesized by intramolecular opening of the corresponding oxirane and iodonium ion, respectively (see Scheme 30 A). The relative configuration of [5.3.1]undecan-1-ol **113** was confirmed by a crystal structure. However, no effective influence of the hydroxyl group on the stereoselectivity of the first epoxidation or iodination of the C-C double bond was found. An intramolecular Crandall-Lin cyclopropanation was applied to a medium ring for the first time. From the cyclooctene derivative **127**, the tricyclic alcohol **129** was obtained in 36% yield (dr 55:45). No such a transannular cyclopropanation was observed on the larger cyclodecene derivative. Photocyclization of ketone **71** followed by radical fragmentation provided access to novel 1,6-bifunctionalized cyclodecanes (see Scheme 30 B). Chemical diversification is achieved, for example, with cyclodecanol **147** by further reacting it chemoselectively at the azide (e.g., click reaction, reduction) or at the hydroxyl group (e.g., ester or ether synthesis). Medium rings can thus be used as synthetic building blocks in combinatorial chemistry.

The insertion of carbenoids and nitrenoids into C-H bonds did not lead to a transannular reaction under any of the conditions studied here, but was limited by the low stability of the intermediary carbenes/nitrenes in the vast majority of experiments. In addition, two different auxiliaries were synthesized to bridge ten-membered carbon rings and thereby selectively address an opposite C-H bond. However, addition of a carbene to a C-C double bond was unsuccessful, as was insertion into a distal C-H bond with and without these auxiliaries. In future approaches, experiments should focus on auxiliaries that, on the one hand, enable a 1,*n*-HAT at a defined distance and, on the other hand, chemically discriminate reactions at closer C-H bonds.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Anmerkungen

5.1.1. Materialien und Methoden

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen bzw. mit Hydrolyse- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Schlenk-Apparaturen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*vacubrand* RZ6, Nenndruck $4 \cdot 10^{-4}$ mbar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült. Das Entgasen von Lösungsmitteln erfolgte mittels der *Freeze-Pump-Thaw*-Methode. Die Lagerung von hydrolyse- und sauerstoffempfindlichen Substanzen erfolgte in zuvor ausgeheizten Schlenk-Apparaturen unter Argon. Die Volumen von luft- und sauerstoffstabilen Flüssigkeiten zwischen 1.0 μ L und 1.00 mL wurden mit Transferpipetten der Firma *VWR* abgemessen.

Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung direkt verwendet. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer frisch destilliert. Die Lösungsmittel und Reagenzien für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unmittelbar vor Gebrauch folgendermaßen behandelt:

Acetonitril wurde in *HPLC grade* von *VWR* bezogen und für 72 h über Molsieb (3 Å) unter Argon getrocknet.

Benzol wurde destilliert, entgast, unter Argon für 72 h über Molsieb (4 Å) getrocknet und gelagert.

Cyclohexan wurde entgast, unter Argon für 72 h über Molsieb (4 Å) getrocknet und gelagert.

Dichlormethan: Erhitzen unter Rückfluss mit Calciumhydrid und anschließende Destillation unter Stickstoff.

Diethylether: Erhitzen unter Rückfluss mit Solvona® und anschließende Destillation unter Stickstoff.

Diethylzink wurde als Lösung (1.0 M in *n*-Heptan) von *Sigma Aldrich* oder von *Aeros* (1.5 M in Toluol) bezogen.

***N,N*-Dimethylformamid** (Firma *Roth*, min. 99.8%) wurde entgast, unter Argon über Molsieb (4 Å) für 72 h getrocknet und gelagert.

Methanol: Zugabe von Magnesiumspänen, Erhitzen unter Rückfluss und anschließende Destillation unter Stickstoff.

Tetrahydrofuran: Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium/Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator und anschließende Destillation unter Stickstoff.

***tert*-Butyl methylether** wurde entgast, unter Argon für 72 h über Molsieb (4 Å) getrocknet und gelagert.

Toluol: Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium und anschließende Destillation unter Stickstoff.

Triethylamin, Diisopropylamin und Diisopropylethylamin wurden jeweils über Calciumhydrid getrocknet und unter Argon destilliert.

Wasser wurde in einem Ionenaustauscher entionisiert, entgast und unter Argon gelagert.

5.1.2. Chromatographie

Flash-Säulenchromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurde *Kieselgel 60* der Firma *Machery-Nagel* mit einer Korngröße von 40-63 μm als stationäre Phase verwendet. Das Kieselgel wurde im Laufmittel aufgeschlämmt und als Suspension in die Säule gefüllt. Die stationäre Phase wurde unter Druck verdichtet. Das Rohprodukt wurde in wenig Dichlormethan oder *tert*-Butyl methylether gelöst, nach Zugabe von Kieselgel vom Lösungsmittel befreit und somit an Kieselgel gebunden aufgetragen. Empfindliche Substanzen wurden in wenig Laufmittel gelöst und direkt aufgetragen. Der Druck wurde mit Hilfe eines Stickstoff-Anschlusses mit Druckregler reguliert. Die Säulengröße, Kieselgel-Menge und die Fraktionsgröße wurde in Anlehnung an die Empfehlungen von Still *et al.* gewählt.²⁰⁰ Die Laufmittel-Zusammensetzung ist jeweils angegeben.

Dünnschichtchromatographie (DC; *thin layer chromatography* TLC)

Für die Dünnschichtchromatographie zur Reaktionskontrolle wurden Glas-DC-Platten (Kieselgel 60, 0.2 mm Schichtdicke) mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma *Merk KGaA* verwendet. Neben der Detektion der Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) wurden die Chromatogramme mit einer der folgenden Lösungen und durch Erwärmen mit einem Heißluftfön auf 250-400 °C angefärbt.

(a) Cer(IV)-sulfat/Molybdätophosphorsäure-Tauchlösung: Ammoniummolybdat-hexahydrat (10.0 g), Cer(IV)sulfat (400 mg), konzentrierte Schwefelsäure (10.0 mL) und Wasser (90.0 mL).

(b) Kaliumpermanganat-Tauchlösung: Kaliumpermanganat (3.0 g) und Natriumcarbonat (20.0 g) in Wasser (240 mL) gelöst und mit Natronlauge (5%, 5.00 mL) versetzt.

(c) *p*-Anisaldehyd-Tauchlösung: *p*-Anisaldehyd (4.00 mL), Essigsäure (2.00 mL), konzentrierte Schwefelsäure (5.00 mL) in Ethanol (150 mL) lösen.

Gaschromatographie (GC)

Die GC-MS-Spektren wurden an einem *Agilent 6890* Gas-Chromatograph (Agilent HP-5MS capillary column, 30 m x 0.25 mm fused silica; Filmdicke = 0.25 μm) in Verbindung mit einem *Hewlett Packard 5973* Massendetektor aufgenommen.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Gemische diastereomerer Reaktionsprodukte wurden an einer *Agilent Technologies 1200* HPLC Kombination (G1312B Quat-Pumpe, G1329B ALS-Probengeber, G1316A Säulenthmostat, G4212B Dioden-Array-Detektor) analysiert. Die aufgenommenen Chromatogramme wurden mit der Software *ChemStation* von *Agilent* ausgewertet. Die verwendeten Säulen und Lösungsmittelgemische sind den entsprechenden Versuchsvorschriften zu entnehmen.

5.1.3. Physikalische Daten

Molekulare Massen, Dichten

Alle molekularen Massen sind in $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ in der ersten Spalte jeder Ansatz-tabelle angegeben. Für Flüssigkeiten und Lösungen ist ggf. zusätzlich die Dichte ρ in $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ hinter dem Namen der Verbindung angegeben.

Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Die Messung der 1d- und 2d-NMR-Spektren wurden an den Spektrometern *AV-300* (300.13 MHz) eigenständig und an den Spektrometern *DRX-500* (500.13 MHz), *AV-500* (500.13 MHz) der Firma *Bruker* durch die Mitarbeiter G. Häde, C. Mischke, A. Rentzos, R. Wagner oder X. Xie der NMR-Abteilung im Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Soweit nicht anders angegeben wurden die Messungen bei 300 K durchgeführt. Die Spektren wurden auf das Signal der Restprotonen des Lösungsmittels kalibriert: CDCl_3 (99.9%; ^1H $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C $\delta = 77.16$ ppm), CD_2Cl_2 (99.9%; ^1H $\delta = 5.32$ ppm, ^{13}C $\delta = 54.00$ ppm), CD_3CN (99.8%; ^1H $\delta = 1.94$ ppm, ^{13}C $\delta = 1.32$ ppm). Die relative chemische Verschiebung $\delta =$ in ppm zum externen Standard Tetramethylsilan (TMS) wurde aus der Mitte der Kopplungsmuster abgelesen. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen und auf das Deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal kalibriert. Die ^{19}F -NMR-Spektren wurden auf den internen Standard Hexafluorbenzol (^{19}F $\delta = -164.9$ ppm) relativ zu CFCl_3 als externem Standard kalibriert.

In den Spektren wurde die Signalauflösung 1. Ordnung, soweit möglich, analysiert und die Kopplungskonstanten J (in Hz) angegeben. Multiplizitäten: s = singlet, bs = brought singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, sext = sextet, sept = septet. Für nicht aufgelöste Signale wurde der Bereich der chemischen Verschiebung als Multiplett (m) gekennzeichnet. Zur Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurden 2d-NMR-Experimente durchgeführt (COSY, HMQC, HSQC, HMBC, NOESY), wobei Standardpulssequenzen verwendet wurden. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm *TopSpin 4.0™* von *Bruker*.

Massenspektrometrie (HRMS)

Alle Massenspektren wurden in der Massenspektrometrie-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg durch J. Bamberger, T. Krieg, A. Hemer oder U. Linne aufgenommen. Die HR-ESI und HR-APCI Spektren wurden an einem *LTQ-FT Ultra* Massenspektrometer der Firma *Thermo Fischer Scientific* gemessen. Die Auflösung war auf 100.000 eingestellt. Die Ionenmassen m/z sind in *u* angegeben

Infrarotspektroskopie

Sämtliche IR-Spektren wurden mit einem *Bruker ALPHA* ATR-FT-IR Spektrometer (Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spectroscopy) aufgezeichnet. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen ν (cm^{-1}) angegeben und die relative Intensität mit schwach (w), mittel (m) oder stark (s) gekennzeichnet.

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem *Mettler-Toledo MP70* in einer einseitig offenen Kapillare bestimmt und wurden nicht korrigiert. Die Angabe des Schmelzpunktes erfolgt in Kombination mit dem zuletzt verwendeten Lösungsmittel.

Einkristall-Röntgenstrukturanalyse

Die Messung und Lösung der Röntgenstruktur ausgewählter kristalliner Verbindungen wurden in der Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg von Dr. K. Harms, Dr. S. Ivlev oder R. Riedel durchgeführt. Die Kristalle wurden in einem inerten Öl an einem *Bruker D8 QUEST* oder einem *Stoe IPDS 2T* Diffraktometer mit Mo-K_α Strahlung bei 100 K vermessen. die Strukturen wurden durch Dr. K. Harms und Dr. S. Ivlev mithilfe der Software *SHELXL*, *SHELXT* und *Diamond* gelöst.

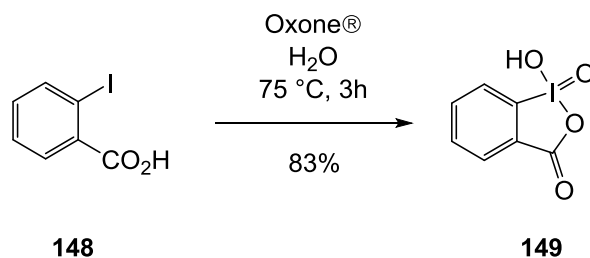
5.1.4. Sprache

Die Versuchsbeschreibungen wurden zur erleichterten Verwendung für spätere wissenschaftliche Publikationen in englischsprachigen Fachzeitschriften im Einklang mit der Promotionsordnung für den Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg, in englischer Sprache verfasst.

5.2. Versuchsbeschreibung

5.2.1. Insertion of Nitrenoids and Carbenoids in transannular C-H-bonds

2-Iodoxybenzoic acid (149)



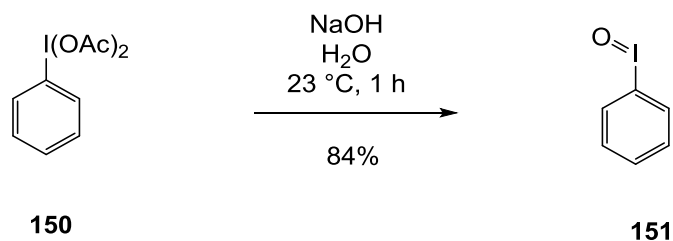
2-iodobenzoic acid	284.02 g/mol	1.00 eq	176 mmol	50.0 g
Oxone®	307.38 g/mol	1.80 eq	317 mmol	97.1 g

To a solution of Oxone (70.3 g, 229 mmol, 1.30 eq) in water (650 mL) was added 2-iodobenzoic acid (50.0 g, 176 mmol, 1.00 eq). The solution was heated to 75 °C, and the reaction was stirred for 3 h. Again, Oxone (27.1 g, 88.0 mmol, 0.50 eq) was added and the mixture was stirred for 1 h. The white suspension was cooled to 0 °C and stirred slowly for 1.5 h. The solid was filtered off and rinsed with water (6×100 mL) and acetone (2×100 mL), and left to dry at 23 °C for 16 h. 2-Iodoxybenzoic acid (41.0 g, 146 mmol, 83%) was collected as a white solid. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰¹

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H).

m.p. 226-230 °C (acetone).

Iodosobenzene (151)



diacetoxyiodobenzene	322.09 g/mol	1.00 eq	46.6 mmol	15.0 g
sodium hydroxide 3 M in water	40.00 g/mol	4.50 eq	209 mmol	70.0 mL

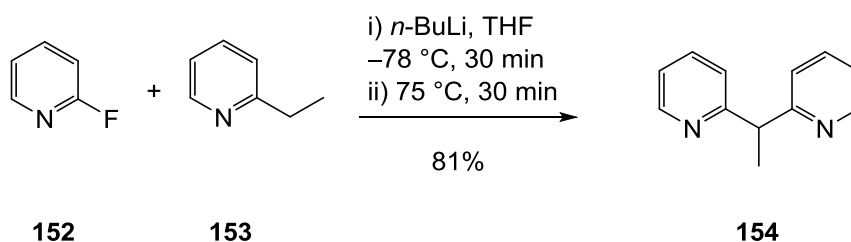
Diacetoxyiodobenzene (15.0 g, 46.6 mmol, 1.00 eq) and sodium hydroxide solution (3 M, 70.0 mL, 4.50 eq) were mixed in a flask. The solution was stirred for 15 min and left at 23 °C for 45 min. Water (100 mL) was added and the suspension was filtered through a Büchner-funnel. The residue was washed with water (200 mL) and methylene chloride (100 mL) and dried under reduced pressure to afford iodosobenzene (8.63 g, 39.2 mmol, 84%) as a white solid. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰²

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm) = 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ (ppm) = 137.1, 130.6, 127.7.

m.p. 208 °C (methylene chloride).

2,2'-(Ethane-1,1-diyl)dipyridine (154)



2-fluoropyridine ρ 1.13	97.09 g/mol	1.00 eq	29.3 mmol	2.84 g
2-ethylpyridine ρ 0.94	107.16 g/mol	2.10 eq	61.5 mmol	6.59 g
<i>n</i> -butyl lithium 2.5 M in <i>n</i> -hexane	64.05 g/mol	2.00 eq	58.6 mmol	23.4 mL

n-Butyl lithium (23.4 mL, 58.6 mmol, 2.00 eq) was added slowly via cannula to a stirred solution of 2-ethylpyridine (6.59 g, 61.5 mmol, 2.10 eq) in tetrahydrofuran (29.0 mL) at -78 °C. After 45 min,

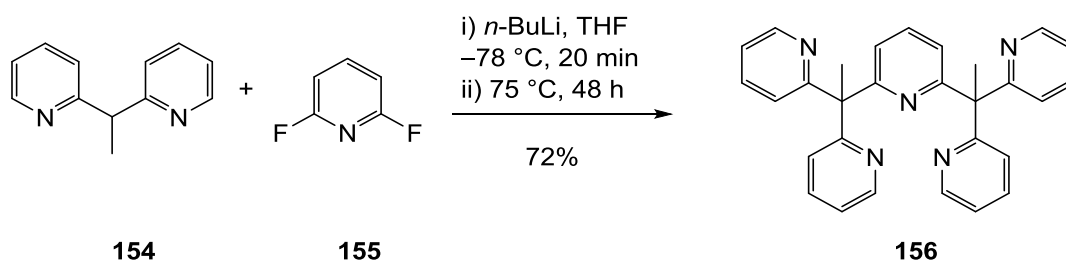
2-fluoropyridine (2.84 g, 29.3 mmol, 1.00 eq) was added slowly. The solution was warmed to 23 °C and heated to 75 °C for 30 minutes. Ice (9 g) was added, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3×10 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by distillation to afford 2,2'-(ethane-1,1-diyl)dipyridine (4.37 g, 23.7 mmol, 81%) as a yellow oil. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰³

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) R_f 0.30

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) = 8.45 (d, J = 4.9, 2H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 7.35, 7.39 Hz, 2H), 4.45 (q, J = 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm) = 164.7, 149.8, 138.7, 124.0, 123.2, 50.4, 20.0.

2,6-Bis(1,1-di(pyridin-2-yl)ethyl)pyridine (**156**)



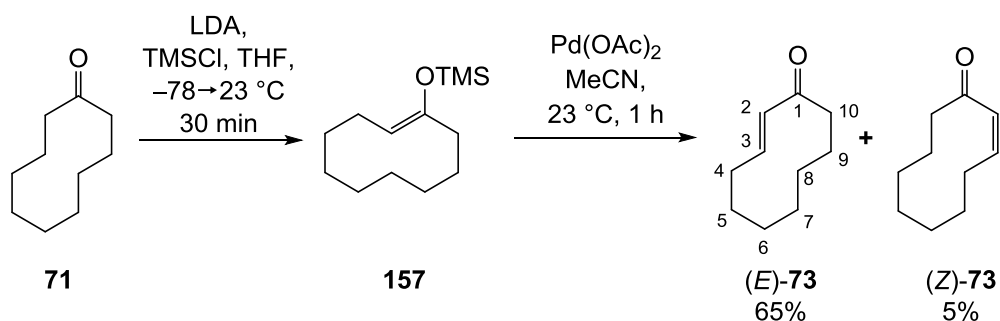
2,6-difluoropyridine ρ 1.27	115.08 g/mol	1.00 eq	5.65 mmol	0.65 g
2,2'-(ethane-1,1-diyl)dipyridine	184.24 g/mol	4.20 eq	23.7 mmol	4.37 g
<i>n</i> -butyl lithium 2.5 M in <i>n</i> -hexane	64.05 g/mol	4.00 eq	22.6 mmol	9.04 mL

n-Butyl lithium (9.04 mL, 22.6 mmol, 4.00 eq) was added to a solution of 2,2'-(ethane-1,1-diyl)dipyridine (4.37 g, 23.7 mmol, 4.20 eq) in tetrahydrofuran (56.0 mL) at -78 °C. Stirring was continued for 20 min and a solution of 2,6-fluoropyridine (0.65 g, 5.65 mmol, 1.00 eq) in tetrahydrofuran (0.80 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C and heated to 75 °C for 48 h. The reaction was quenched with water (25 mL) and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (2×18 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and filtered. The residue was diluted with methylene chloride (2 mL) and layered with diethyl ether (6 mL) prior cooling to -25 °C. The yellow crystalline Py_3Me_2 **156** (1.80 g, 4.06 mmol, 72%) was collected by filtration, washed with diethyl ether (12 mL) and dried under high vacuum. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰³

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.58 – 8.48 (m, 4H), 7.57 (dd, J = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 4H), 7.12 – 7.00 (m, 6H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.21 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.4, 164.4, 148.6, 135.6, 124.2, 121.0, 112.0, 60.3, 26.9.

(*E*)-/(*Z*)-Cyclodec-2-en-1-one (73)



cyclodecanone 97%, ρ 0.96	154.25 g/mol	1.00 eq	5.77 mmol	0.96 mL
diisopropylamine, ρ 0.72	101.19 g/mol	1.20 eq	6.93 mmol	0.97 mL
<i>n</i> -butyl lithium 2.5 M in <i>n</i> -hexane	64.06 g/mol	1.10 eq	6.35 mmol	2.54 mL
chlorotrimethylsilane	108.65 g/mol	1.70 eq	9.81 mmol	1.07 mL
palladium(II) acetate	224.51 g/mol	1.00 eq	5.77 mmol	1.30 g

To a solution of lithium diisopropyl amide, freshly prepared by addition of *n*-butyl lithium (2.54 mL, 6.35 mmol, 1.10 eq) to diisopropylamine (0.97 mL, 6.93 mmol, 1.20 eq) in tetrahydrofuran (5 mL) at -78 to 23 °C, was added cyclodecanone (0.96 mL, 5.77 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) at -78 °C. After stirring at this temperature for 0.5 h, the solution was warmed to 23 °C and stirred for 0.5 h. After cooling to -78 °C chlorotrimethylsilane (1.07 mL, 9.81 mmol, 1.70 eq) was added, and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. The reaction was quenched with sat. ammonium chloride solution and extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The organic extract was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure to give a mixture of (*E*)- and (*Z*)-1-((trimethylsilyl)oxy)cyclodec-1-ene. The crude silyl enol ether was dissolved in acetonitrile (7.5 mL) and palladium(II) acetate (1.30 g, 5.77 mmol, 1.00 eq) was added at 23 °C. The mixture was stirred for 1 h, after which diethyl ether (25 mL) was added and the solid removed by filtration. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residual dark-yellow oil was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl

acetate 20:1) to afford (*E*)-cyclodec-2-en-1-one (42 mg, 0.28 mmol, 5%) and (*Z*)-cyclodec-2-en-1-one (574 mg, 3.72 mmol, 65%), each as a colorless oil.

Analytical data for (*E*)-cyclodec-2-en-1-one ((*E*)-**73**):

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) R_f 0.50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.59 (td, $J = 8.0, 16.0$ Hz, 1H, 2-*H*), 6.26 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, 3-*H*), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H, 10-*H*), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 206.9 (*C*1), 138.3 (*C*2), 132.9 (*C*3), 42.2 (*C*10), 28.7 (*C*4), 25.2, 24.9, 22.2, 22.0, 21.2.

Analytical data for (*Z*)-cyclodec-2-en-1-one ((*Z*)-**73**):

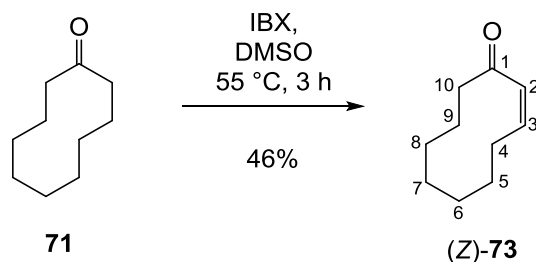
TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) R_f 0.61.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.29 (td, $J = 1.1, 12.0$ Hz, 1H, 2-*H*), 5.73 (td, $J = 8.7, 11.8$ Hz, 1H, 3-*H*), 2.43-2.39 (m, 4H, 3-*H*/10-*H*), 1.89-1.79 (m, 2H, 4-*H*), 1.47-1.40 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 208.8 (*C*1), 138.3 (*C*2), 132.8 (*C*3), 44.9 (*C*10), 28.7 (*C*4), 24.4, 24.0, 22.2, 22.0, 21.2.

(*Z*)-Cyclodec-2-en-1-one ((*Z*)-**73**)

Method A

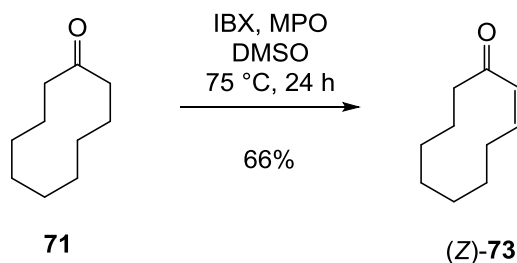


cyclodecanone 97%, ρ 0.96	154.25 g/mol	1.00 eq	5.77 mmol	0.96 mL
2-iodoxy benzoic acid	280.02 g/mol	1.80 eq	21.7 mmol	6.07 g

To a solution of cyclodecanone (0.96 mL, 5.77 mmol, 1.00 eq) in dimethyl sulfoxide (57 mL, 0.3 M with respect to IBX) was added 2-iodoxy benzoic acid (21.7 mmol, 1.8 eq, 6.07 g). The solution was heated to 55 °C, monitored by TLC until complete consumption of starting material was

observed. The reaction mixture was cooled to 23 °C and diluted with diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with aqueous 5% sodium bicarbonate solution (3×50 mL), water (50 mL), dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The residual brown oil was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 15:1) to afford (*Z*)-cyclodec-2-en-1-one ((*Z*)-**73**, 875 mg, 5.67 mmol, 46%) as a colorless oil.

Method B



cyclodecanone 97%, ρ 0.96	154.25 g/mol	1.00 eq	3.10 mmol	0.58 mL
2-iodoxybenzoic acid	280.02 g/mol	1.80 eq	21.7 mmol	6.07 g
4-methoxypyridin- <i>N</i> -oxide hydrate	125.13 g/mol	2.00 eq	6.30 mmol	800 mg

2-Iodoxybenzoic acid (6.07 g, 21.7 mmol, 1.80 eq) and MPO (800 mg, 6.30 mmol, 2.00 eq) were dissolved in dimethylsulfoxide and stirred at 23 °C. This solution was added in four parts (0.45 eq each) to cyclodecanone (0.58 mL, 3.10 mmol, 1.00 eq) at 75 °C and the mixture was further stirred for 24 h. An equal volume of aqueous sodium bicarbonate (5%) was added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL). The combined organic layers were washed with sat. sodium bicarbonate solution, water, and brine (20 mL each). After drying over magnesium sulfate, the organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica (pentane/*tert*-butyl methyl ether 25:1) to obtain (*Z*)-cyclodec-2-en-1-one (0.31 g, 2.11 mmol, 66%).

TLC (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 15:1) R_f 0.30.

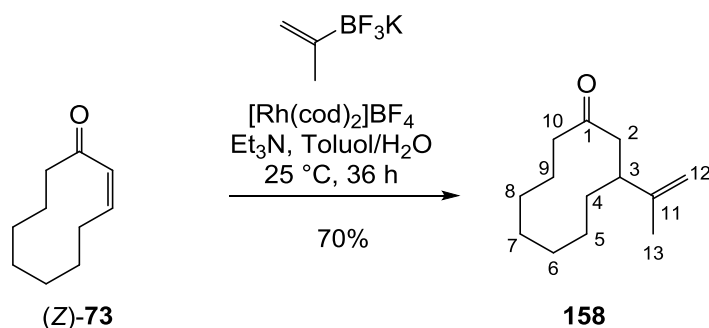
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.29 (td, J = 1.1, 12.0 Hz, 1H, 2-*H*), 5.73 (td, J = 8.7, 11.8 Hz, 1H, 3-*H*), 2.43-2.39 (m, 4H, 3-*H*/10-*H*), 1.89-1.79 (m, 2H, 4-*H*), 1.47-1.40 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 208.8 (C1), 138.3 (C2), 132.8 (C3), 44.9 (C10), 28.7 (C4), 24.4, 24.0, 22.2, 22.0, 21.2.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $C_{10}H_{16}O_1Na$ $[M+Na]^+$: 175.1093; found: 175.1090.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2927 (s), 2856 (w), 1686 (s), 1655 (w), 1628 (w), 1468 (m), 1445 (w), 1417 (w), 1399 (w), 1323 (w), 1234 (w), 1199 (w), 1176 (w), 1144 (w), 1117 (w), 1092 (w), 1075 (w), 1053 (w), 1005 (w), 932 (w), 914 (w), 826 (w), 791 (m), 750 (w), 729 (w), 709 (m), 625 (w).

3-(Prop-1-en-2-yl)cyclodecan-1-one (158)



(Z)-cyclodec-2-en-1-one	152.24 g/mol	1.00 eq	0.53 mmol	80.0 mg
potassium (prop-1-en-2-yl)trifluoroborate	147.98 g/mol	2.00 eq	1.05 mmol	155 mg
bis(1,5-cyclooctadiene)rhodium(I)tetrafluoroborate	406.07 g/mol	0.02 eq	0.01 mmol	4.3 mg
triethylamine	101.19 g/mol	4.00 eq	2.10 mmol	0.29 mL

In a Schlenk tube was added potassium(prop-1-en-2-yl) trifluoroborate (155 mg, 1.05 mmol, 2.00 eq) and Rh(cod)₂BF₄ (4.3 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq). The tube was evacuated and filled with argon three times. To this mixture was then added (Z)-cyclodec-2-en-1-one (80 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq), triethylamine (0.29 mL, 2.10 mmol, 4.00 eq) followed by toluene (1.60 mL) and degassed water (0.40 mL). The Schlenk tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 23 °C for 36 h. The reaction mixture was poured into a mixture of diethylether and sat. aqueous ammonium chloride (10 mL each). The organic layer was washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 19:1) to afford 3-(prop-1-en-2-yl)cyclodecan-1-one (71 mg, 0.37 mmol, 70%) as a yellow oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.15.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.72-4.70 (m, 2H, 12-*H*), 2.81-2.73 (m, 2H, 3-*H*, 10-*H*_a), 2.59 (ddd, J = 3.7, 9.5, 15.8 Hz, 1H, 2-*H*_a), 2.51 (ddd, J = 3.7, 8.1, 15.7 Hz, 1H, 2-*H*_b), 2.33-2.27

(m, 1H, 10-*H*_b), 1.94-1.86 (m, 1H, 4-*H*_a), 1.81-1.74 (m, 1H, 4-*H*_b), 1.72 (dd, *J* = 1.3, 0.8 Hz, 3H, 13-*H*₃), 1.64-1.57 (m, 1H, 9-*H*), 1.51-1.23 (m, 9H).

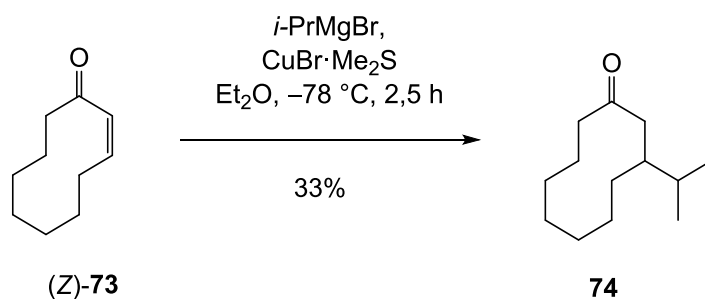
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 213.7 (C1), 149.6 (C11), 109.4 (C12), 47.4 (C10), 42.4 (C2), 42.1 (C3), 30.3 (C9), 25.7, 25.0, 24.8, 23.5 (C4), 21.2 (C13).

HR-MS (EI) *m/z* calcd. for C₁₃H₂₂O₁ [M]⁺: 194.16706, found: 194.16569.

FT-IR (neat) *v* (cm⁻¹) = 531 (m), 670 (w), 689 (s), 724 (s), 798 (m), 919 (m), 1016 (m), 1259 (s), 1415 (m), 1579 (w), 1609 (m), 1681 (s), 2540 (w), 2658 (w), 2814 (w), 2989 (w).

3-Isopropylcyclodecan-1-one (74)

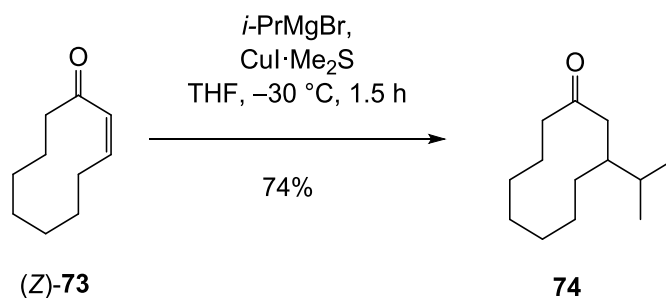
Method a



(<i>Z</i>)-cyclodec-2-enone	152.24 g/mol	1.00 eq	1.01 mmol	154 mg
isopropylmagnesium bromide (3 M in 2-methyl tetrahydrofuran)	147.31 g/mol	1.20 eq	1.21 mmol	0.41 mL
copper(I) bromide dimethyl sulfide complex	205.38 g/mol	0.05 eq	0.05 mmol	10.4 mg

Under inert conditions copper(I) bromide dimethyl sulfide complex (10.4 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq) was dissolved in dry diethyl ether (1.67 mL) and stirred for 15 min at 23 °C. After addition of (*Z*)-cyclodecenone (154 mg, 1.01 mmol, 1.00 eq) the mixture was cooled to -78 °C and a 0.5 M soln. of isopropylmagnesium bromide (0.41 mL, 1.21 mmol, 1.20 eq) in diethyl ether (2.00 mL) was added via cannula within 2 h by a syringe pump. The mixture was stirred for 30 min at -78 °C. The reaction was quenched with methanol (1 mL) and sat. aqueous ammonium chloride solution (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 40:1) to afford 3-isopropylcyclodecan-1-one (66 mg, 0.34 mmol, 33%) as a colorless oil.

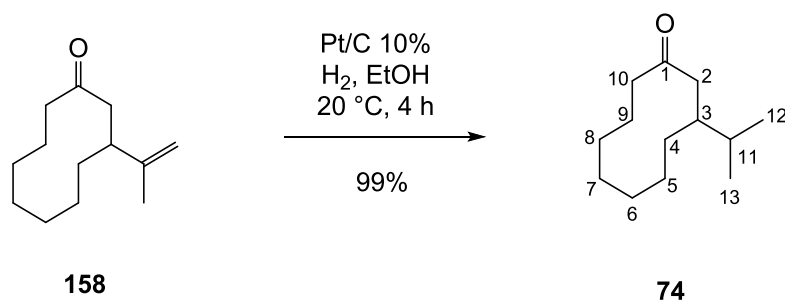
Method b



(Z)-cyclodec-2-enone	152.24 g/mol	1.00 eq	0.51 mmol	77.0 mg
isopropylmagnesium bromide (3 M in 2-methyl tetrahydrofuran)	147.31 g/mol	2.00 eq	1.01 mmol	0.34 mL
copper(I) iodide	190.44 g/mol	2.00 eq	1.01 mmol	193 mg
dimethyl sulfide ρ 0.85	62.13 g/mol	2.00 eq	1.01 mmol	74.0 μL

Under inert conditions, copper(I) iodide (193 mg, 1.01 mmol, 2.00eq) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (15 mL) and cooled to $-5\text{ }^\circ\text{C}$. At this temperature, isopropylmagnesium bromide (0.34 mL, 1.01 mmol, 2.00 eq) was added via cannula within 10 min. Then, dimethyl sulfide (74.0 μL , 1.01 mmol, 2.00 eq) was added and the resulting dark-green solution was stirred for another 15 min at $-5\text{ }^\circ\text{C}$, upon which a solution of (Z)-cyclodec-2-enone (77.0 mg, 0.51 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (3 mL) was added at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ within 1 h. The mixture was then stirred for 30 min. The reaction was quenched with methanol (1 mL) and sat. aqueous ammonium chloride solution (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 \times 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 40:1) to afford 3-isopropylcyclodecan-1-one (73.0 mg, 0.37 mmol, 74%) as a colorless oil.

Method c



3-(prop-1-en-2-yl)cyclodecan-1-one	194.32 g/mol	1.00 eq	2.36 mmol	460 mg
platinum 10% on C	195.08 g/mol	0.01 eq	0.01 mmol	23.1 mg
hydrogen (ballon)	2.00 g/mol	-	-	-

To a solution of 3-(prop-1-en-2-yl)cyclodecan-1-one (460 mg, 2.37 mmol, 1.00 eq) in dry ethanol (5.50 mL) 10% platinum/C (23.1 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 4 h at 23 °C in an atmosphere of hydrogen. The catalyst was filtered off through a plug of celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude oil was purified using flash column chromatography (silica gel, pentane/*tert*-butyl methyl ether 19:1) to afford 3-isopropylcyclodecan-1-one (464 mg, 2.35 mmol, 99%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 40:1) R_f 0.30.

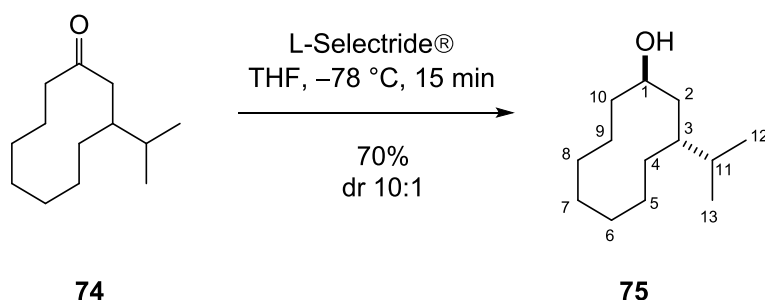
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.58 (ddd, $J = 3.6, 9.3, 15.8$ Hz, 1H, 2- H_a), 2.50 (ddd, $J = 3.9, 8.0, 16.2$ Hz, 1H, 2- H_b), 2.46 (dd, $J = 10.8, 14.2$ Hz, 1H, 10- H_a), 2.24 (dd, $J = 3.1, 14.2$ Hz, 1H, 10- H_b), 1.95-1.82 (m, 2H, 9- H), 1.80-1.72 (m, 1H, 3- H), 1.64-1.56 (m, 1H, 11- H), 1.51-1.22 (m, 10H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 12- H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 13- H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 215.3 (C1), 46.6 (C10), 42.4 (C2), 41.4 (C3), 33.4 (C11), 28.9 (C4), 25.9, 24.9, 24.2, 23.5, 19.9 (C12), 19.5 (C13).

HR-MS (ESI) m/z calcd. for C₁₃H₂₄O₁Na₁ [M+Na]⁺: 219.1719, found: 219.1725.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 2927 (s), 2856 (w), 1721 (w), 1680 (s), 1612 (m), 1478 (w), 1442 (w), 1411 (s), 1364 (w), 1342 (w), 1326 (w), 1306 (w), 1258 (w), 1210 (w), 1159 (w), 1101 (w), 1075 (w), 1048 (s), 943 (w), 879 (w), 829 (w), 787 (m), 708 (w), 672 (w), 593 (m).

(1*R,3*R**)-3-Isopropylcyclodecan-1-ol (75)**



3-isopropylcyclodecan-1-one	196.33 g/mol	1.00 eq	2.24 mmol	440 mg
L-Selectride®, lithium tri- <i>sec</i> -butyl(hydrido)borate 1 M in tetrahydrofuran	190.10 g/mol	2.10 eq	4.71 mmol	4.71 mL

To a solution of 3-isopropylcyclodecan-1-one (440 mg, 2.24 mmol, 1.00 eq) in tetrahydrofuran (29.0 mL) was added L-Selectride (4.71 mL, 4.71 mmol, 2.10 mmol) dropwise at -78 °C. After 15 min of stirring sat. aqueous ammonium chloride (16 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to 23 °C. The mixture was poured into water (10 mL) and extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried (magnesium sulfate) and the solvent was removed under reduced pressure. The yellow oil was purified by flash column chromatography on silica (pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) to afford the alcohol **75** (313 mg, 0.69 mmol, 70%; dr 10:1 trans/*cis* by nmr) as a colorless oil. (1*R**,3*R**)-3-isopropylcyclodecan-1-ol (trans, **75a**) was identified by its NOE signals between 1-*H*/2-*H*_{eq} and 2-*H*_{ax}/3-*H*, respectively.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) *R*_f 0.15.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd. for C₁₃H₂₆O₁Na₁ [M+Na]⁺: 221.1883, found: 221.1876.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 2915 (m), 2845 (w), 1721 (w), 1680 (s), 1612 (m), 1478 (w), 1442 (w), 1411 (s), 1364 (w), 1342 (w), 1326 (w), 1306 (w), 1258 (w), 1210 (w), 1159 (w), 1101 (w), 1075 (w), 1048 (s), 943 (w), 879 (w), 829 (w), 787 (m), 708 (w), 672 (w), 593 (m), 456 (w).

Analytical data of (1*R**,3*R**)-3-isopropylcyclodecan-1-ol **75a**:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.13-4.08 (m, 1H, 1-*H*), 1.87 (dt, *J* = 5.4, 6.4 Hz, 1H, 10-*H*), 1.74-1.40 (m, 18H), 0.88 (dd, *J* = 3.3, 6.6 Hz, 6H, CH₃).

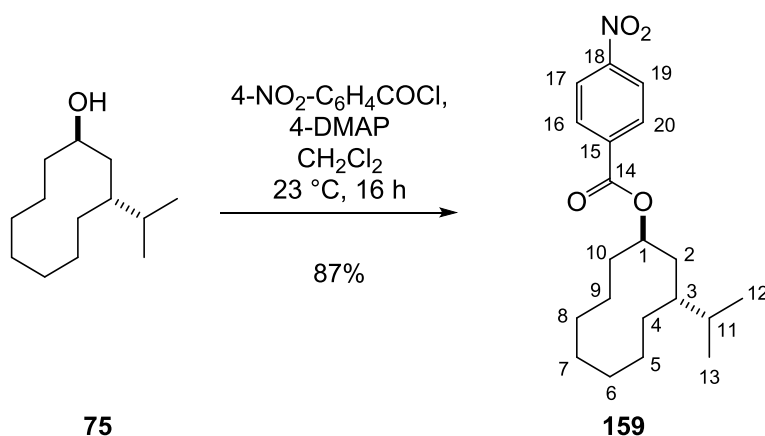
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 70.5 (C1), 38.7 (C10), 38.1 (C2), 34.9 (C11), 33.3 (C3), 27.6, 26.4, 25.7, 25.6, 24.9, 23.9, 20.0 (CH_3), 19.9(CH_3).

Analytical data of the (1*R**,3*S**)-3-isopropylcyclodecan-1-ol **75b**:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.00-3.95 (m, 1H, 1-*H*), 1.90-1.83 (m, 1H, 10-*H*), 1.74-1.40 (m, 18H), 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 69.6 (C1), 38.7 (C10), 38.1 (C2), 34.9 (C11), 32.2 (C3), 27.1, 26.4, 25.7, 25.6, 24.9, 23.1, 20.0 (CH_3), 19.9(CH_3).

(1*R**,3*R**)-3-Isopropylcyclodecyl 4-nitrobenzoate (**159**)



3-isopropylcyclodecan-1-ol	198.35 g/mol	1.00 eq	0.13 mmol	25.0 mg
4-nitrobenzoyl chloride	185.56 g/mol	3.00 eq	0.38 mmol	70.2 mg
4-dimethylaminopyridine	104.15 g/mol	3.00 eq	0.38 mmol	39.4 mg

To a solution of 3-isopropylcyclodecan-1-ol (25 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (5.5 mL) 4-dimethylaminopyridine (39.4 mg, 0.38 mmol, 3.00 eq) and 4-nitrobenzoyl chloride (70.2 mg, 0.38 mmol, 3.00 eq) were added and the mixture was stirred at 23 °C for 18 h. Sat. aqueous sodium bicarbonate (5 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (2×3 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil (38.0 mg, 0.11 mmol, 87%) was analyzed by HPLC (Chiralpak 1C, *n*-hexane/isopropanol 99:1, flow=0.5 mL/min, 30 min) to find a 14:1 mixture of two diastereomers (*trans/cis*).

Analytical data of the major diastereomer (1*R**,3*R**)-**159**:

HPLC (rt 21.705 min).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.30-8.25 (m, 2H, *H*_{arom}), 8.17-8.13 (m, 2H, *H*_{arom}), 5.65-5.55 (m, 1H, 1-*H*), 2.11-1.95 (m, 1H, 2-*H*_a), 1.89-1.52 (m, 17H), 0.88 (dd, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 6H, CH₃).

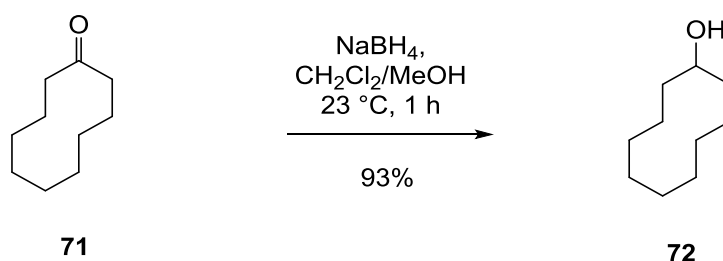
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.5 (C14), 150.6 (C18), 136.6 (C15), 130.8 (2C, C17/19), 123.6 (2C, C16/20), 75.7 (C1), 38.4, 34.8, 33.1, 31.3, 27.8, 26.2, 25.6, 25.5, 24.8, 23.6, 20.0 (C13), 19.9 (C12).

Analytical data of the minor diastereomer (1*R**,3*S**)-159:

HPLC (rt 27.780 min).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.30-8.25 (m, 2H, *H*_{arom}), 8.17-8.13 (m, 2H, *H*_{arom}), 6.21 (td, *J* = 5.8, 10.4 Hz, 1H, 1-*H*), 1.89-1.52 (m, 18H), 0.88 (dd, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 6H, CH₃).

Cyclodecanol (72)



cyclodecanone 98%	154.25 g/mol	1.00 eq	3.70 mmol	570 mg
sodium borohydride	37.83 g/mol	5.00 eq	18.5 mmol	699 mg

Sodium borohydride (700 mg, 18.5 mmol, 5.00 eq) was slowly added to a solution of cyclodecanone (570 mg, 3.70 mmol, 1.00 eq) in methanol (6 mL) and methylene chloride (6 mL). The solution was stirred for one hour at 23 °C. The solution was quenched with water and stirred for 10 minutes. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3×10 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 5:1) to afford cyclodecan-1-ol (502 mg, 3.12 mmol, 81%) as a white solid. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰⁴

TLC (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 6:1) R_f 0.15

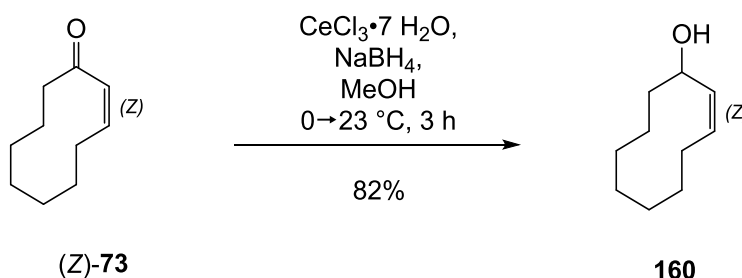
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.99-3.95 (m, 1H, 1-*H*), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 4H, 2-*H*/10-*H*), 1.54-1.37 (m, 15H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 71.4 (C1), 33.4 (2C, C2/C10), 25.4 (2C, C3/C9), 25.3 (C6), 24.3 (2C, C4/C8), 22.1 (2C, C5/C7).

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3407 (w), 3343 (m), 2984 (w), 2966 (w), 2916 (w), 2893 (s), 2866 (w), 2839 (w), 2690 (w), 1481 (m), 1435 (m), 1340 (w), 1305 (w), 1289 (w), 1262 (w), 1201 (w), 1189 (w), 1165 (w), 1087 (m), 1036 (w), 1004 (s), 966 (m), 927 (w), 897 (w), 848 (w), 799 (m), 783 (w), 765 (w), 717 (m), 697 (w), 592 (w), 576 (w), 547 (m), 514 (w), 500 (w), 441 (w).

m.p. 40-42 °C (methylene chloride).

(Z)-Cyclodec-2-en-1-ol (160)



cyclodec-2-en-1-one	152.24 g/mol	1.00 eq	1.97 mmol	300 mg
sodium borohydride	37.83 g/mol	1.00 eq	1.97 mmol	70.0 mg
Cerium(III) chloride heptahydrate	372.58 g/mol	1.00 eq	1.97 mmol	730 mg

Cyclodec-2-en-1-one (300 mg, 1.97 mmol, 1.00 eq) was added to a suspension of cerium(III) chloride heptahydrate (730 mg, 1.97 mmol, 1.00 eq) in methanol (1.55 mL) under argon atmosphere. At 0 °C, sodium borohydride (70.0 mg, 1.97 mmol, 1.00 eq) was added in portions over a period of 15 min. The solution was stirred at 23 °C for 3 h and then quenched with hydrochloric acid (1 M, 5 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (4 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 19:1) to afford the title compound (250 mg, 1.62 mmol, 82%) as a white solid.

TLC (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.30

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.46 (td, J = 5.0, 11.7 Hz, 1H, 3-*H*), 5.38 (dd, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H, 2-*H*), 4.85 (td, J = 5.6, 10.2 Hz, 1H, 1-*H*), 2.58 – 2.43 (m, 1H, 4-*H*_a), 2.05 – 1.99 (m, 1H, 4-*H*_b), 1.88 – 1.76 (m, 1H, 10-*H*), 1.61 – 1.22 (m, 11H).

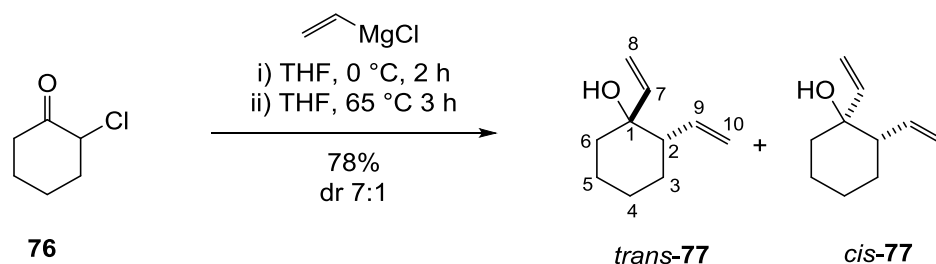
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 133.4 (C2), 131.1 (C3), 67.5 (C1), 36.9 (C10), 27.4, 25.6, 25.5 (C4), 24.6, 21.1, 20.8.

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_1\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 155.1430, found: 155.1430.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3354 (w), 3000 (w), 2911 (s), 2846 (w), 2686 (w), 1467 (w), 1442 (m), 1381 (w), 1338 (m), 1263 (w), 1247 (w), 1191 (w), 1165 (w), 1140 (w), 1098 (w), 1062 (w), 1006 (s), 941 (w), 915 (w), 873 (w), 791 (m), 771 (w), 736 (s), 706 (w), 663 (w), 597 (w), 560 (w), 516 (w), 457 (w), 423 (w).

m.p. 77.9 °C (*tert*-butyl methyl ether).

1,2-Divinylcyclohexan-1-ol (77)



2-chlorocyclohexan-1-one	132.95 g/mol	1.00 eq	64.5 mmol	9.00 g
vinylmagnesium chloride 1.7 M in tetrahydrofuran	131.25 g/mol	2.50 eq	194 mmol	114 mL

A solution of vinylmagnesium chloride (1.7 M in tetrahydrofuran, 59.0 mL, 90.7 mmol, 1.40 eq) and a solution of 2-chlorocyclohexan-1-one (9.00 g, 64.5 mmol, 1.00 eq) in tetrahydrofuran (59 mL) were added to tetrahydrofuran (26 mL) at 0 °C within 1 h by the same syringe pump. Stirring was continued for another hour at 0 °C. Then, a solution of vinylmagnesium chloride (55 mL, 70.3 mmol, 1.10 eq) was added over a period of 10 min at 0 °C. The reaction mixture was warmed to 65 °C for 3 h and allowed to cool to 23 °C. Sat. aqueous ammonium chloride (75 mL) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried over sodium carbonate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 20:1) to afford *cis*-1,2-divinylcyclohexan-1-ol (1.05 g, 9.20 mmol, 9%) as a yellow oil and *trans*-1,2-divinylcyclohexan-1-ol (6.74 g, 70.0 mmol, 69%) as a pale green oil.

Analytical data for *cis*-1,2-divinylcyclohexan-1-ol *cis*-77:⁶²

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.35

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.24 (dd, $J = 10.9, 17.2$ Hz, 1H, 7-*H*), 5.62 (ddd, $J = 9.0, 10.2, 17.1$ Hz, 1H, 9-*H*), 5.29 (dd, $J = 1.4, 17.3$ Hz, 1H, 10- H_a), 5.16 (dd, $J = 1.5, 11.1$ Hz, 1H, 10- H_b), 5.12-5.06 (m, 2H, 8-*H*), 2.14-2.08 (m, 1H, 2-*H*), 2.08-1.85 (m, 1H, 3-*H*), 1.83-1.67 (m, 5H), 1.59-1.30 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 146.1 (*C7*), 139.0 (*C9*), 116.3 (*C10*), 111.9 (*C8*), 73.3 (*C1*), 48.3 (*C2*), 38.0 (*C6*), 26.0 (*C3*), 25.5 (*C4*), 21.4 (*C5*).

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3452 (w), 3079 (w), 3007 (w), 2931 (s), 2858 (w), 1777 (w), 1683 (w), 1638 (w), 1447 (w), 1416 (w), 1348 (w), 1281 (w), 1197 (w), 1145 (w), 1038 (w), 995 (m), 968 (w), 914 (s), 861 (w), 809 (w), 747 (w), 678 (w), 649 (w), 545 (w).

Analytical data for *trans*-1,2-divinylcyclohexan-1-ol *trans*-**77**:⁶²

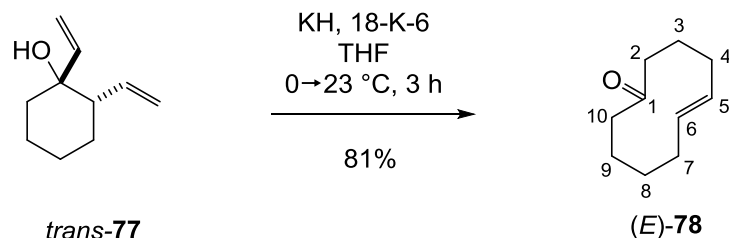
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.90 (dd, $J = 10.8, 17.3$ Hz, 2H, 7-*H*/9-*H*), 5.21 (dd, $J = 1.4, 17.2$ Hz, 1H, 8- H_a), 5.13-5.00 (m, 3H, 8- H_a /10-*H*), 2.17-2.08 (m, 1H, 2-*H*), 1.87 (td, $J = 1.6, 7.4$ Hz, 1H, 6- H_a), 1.82-1.70 (m, 1H, 6- H_b), 1.68-1.45 (m, 6H), 1.39 (s, 1H, OH), 1.37-1.21 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 146.1 (*C7*), 139.0 (*C9*), 116.3 (*C10*), 111.9 (*C8*), 73.3 (*C1*), 48.3 (*C2*), 38.0 (*C6*), 26.0 (*C3*), 25.5 (*C4*), 21.4 (*C5*).

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_1$ [$\text{M}+\text{MeOH}$] $^+$: 183.1391, found: 183.1382.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3413 (w), 3079 (w), 2929 (s), 2857 (w), 1719 (w), 1639 (w), 1448 (m), 1415 (w), 1349 (w), 1294 (w), 1261 (w), 1178 (w), 1151 (w), 1131 (w), 1055 (w), 994 (w), 965 (s), 908 (m), 850 (w), 819 (w), 689 (w), 609 (w), 542 (w).

(E)-Cyclodec-5-en-1-one ((E)-78)



<i>trans</i> -1,2-divinylcyclohexan-1-ol	152.24 g/mol	1.00 eq	23.4 mmol	3.57 g
potassium hydride 70% in paraffin	40.11 g/mol	1.10 eq	25.8 mmol	1.47 g
18-Crown-6	264.32 g/mol	1.70 eq	39.8 mmol	10.5 g

An oven-dried flask was charged with potassium hydride (1.47 g, 25.8 mmol, 1.10 eq), 18-Crown-6 (10.5 g, 39.8 mmol, 1.70 eq) and tetrahydrofuran (20 mL). To this solution *trans*-1,2-divinylcyclohexan-1-ol (3.57 g, 23.4 mmol, 1.00 eq) in tetrahydrofuran (20 mL) was added at 0 °C under argon. The red solution was allowed to warm to 23 °C under stirred for 3 h. Upon completion, sat. aqueous ammonium chloride solution and diethyl ether (40 mL each) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×30 mL). The combined organic layers were washed with brine (3×20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography in silica (*n*-pentane/diethyl ether 20:1) to obtain (*E*)-cyclodec-5-en-1-one (2.90 g, 19.1 mmol, 81%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.26

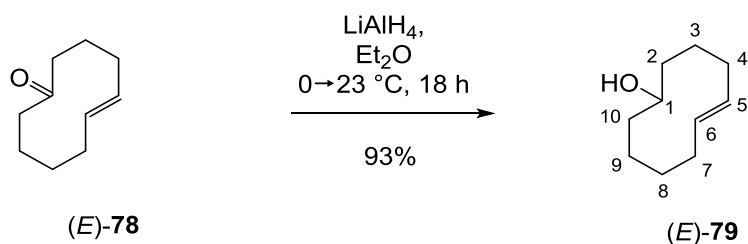
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.35–5.30 (m, 1H, 6-*H*), 5.13–5.07 (m, 1H, 5-*H*), 2.56–2.51 (m, 1H, 10-*H*), 2.40–2.35 (m, 1H, 2-*H*), 2.30–1.62 (series of m, 16H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 212.8 (C1), 134.5 (C5), 131.3 (C6), 45.6 (C2), 43.2 (C10), 34.2 (C4), 33.3 (C7), 28.8, 28.1, 22.2.

HR-MS (APCI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 153.1279, found: 153.1272.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3029 (w), 2924 (s), 2850 (w), 1705 (s), 1439 (m), 1426 (w), 1352 (w), 1323 (w), 1252 (w), 1232 (w), 1194 (w), 1167 (w), 1138 (w), 1099 (w), 1082 (w), 1053 (w), 987 (m), 958 (w), 859 (w), 825 (w), 798 (w), 745 (w), 584 (w), 526 (w), 473 (w).

(E)-Cyclodec-5-en-1-ol ((E)-79)



(E)-cyclodec-5-en-1-one	152.24 g/mol	1.00 eq	19.0 mmol	2.90 g
lithium aluminumhydride	37.95 g/mol	1.20 eq	22.9 mmol	870 mg

To a solution of (E)-cyclodec-5-en-1-one (2.90 g, 19.0 mmol, 1.00 eq) in diethyl ether (70 mL) lithium aluminum hydride (0.87 g, 22.9 mmol, 1.20 eq) was slowly added at 0 °C. The solution was allowed to warm to 23 °C and stirred for 18 h. The mixture was quenched at 0 °C by the addition of methanol (10 mL). A sat. aqueous solution of potassium sodium tartrate (70 mL) was added and stirred vigorously for 3 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 20:1) to afford (E)-cyclodec-5-en-1-ol (2.83 g, 18.3 mmol, 93%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 4:1) R_f 0.33

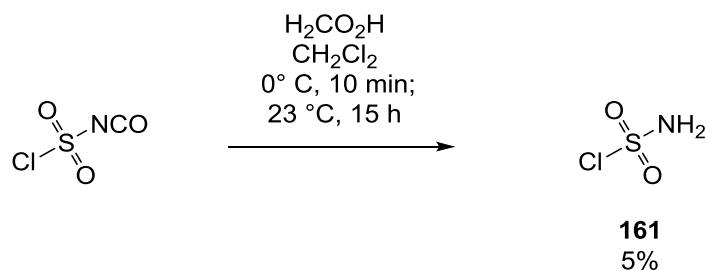
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.34 (dt, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H, 5-*H*), 5.14 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H, 6-*H*), 3.81-3.78 (m, 1H, 1-*H*), 2.10-2.09 (m, 4H, 4-*H*), 1.66-1.11 (series of m, 10H), 1.43 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 132.0 (C5), 131.6 (C6), 71.9 (C1), 34.8 (C4), 33.9 (C7), 32.3, 31.2, 27.1, 26.2, 24.2.

HR-MS (ESI) m/z calcd. for C₁₀H₁₈O₁K₁ [M+K]⁺: 193.0983, found: 193.1198.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3342 (w, br), 3021 (w), 2920 (s), 2852 (w), 1443 (m), 1340 (w), 1311 (w), 1234 (w), 1201 (w), 1125 (w), 1085 (w), 1022 (w), 983 (s), 954 (w), 919 (w), 820 (w), 803 (w), 785 (w), 755 (w), 724 (w), 640 (w), 455 (w).

Sulfamoyl chloride (**161**)²⁰⁵

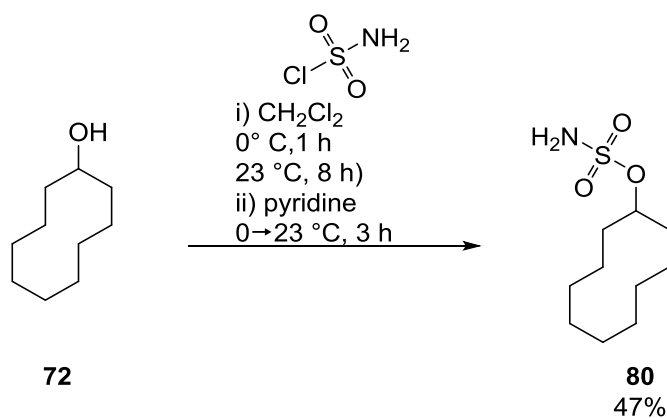


chlorosulfonyl isocyanate 98%, ρ 1.626	141.53 g/mol	1.00 eq	20.8 mmol	1.83 mL
formic acid 99%, ρ 1.220	46.03 g/mol	1.00 eq	20.8 mmol	792 μL

Formic acid (792 μL, 20.8 mmol, 1.00 eq) was added dropwise to a solution of chlorosulfonyl isocyanate (1.83 mL, 20.8 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (11.0 mL) at 0 °C at rapid stirring within 10 min. The resulting viscous suspension was stirred at 0 °C for 5 min. The solution was stirred at 0 °C for 10 min and then at 23 °C for 12 h. The flask was sealed with a rubber septum and placed in a −20 °C freezer for 1 h. The cold supernatant was then removed with the aid of a cannula. The resulting white solid was dried under high vacuum to give sulfamoyl chloride (2.10 g, 18.2 mmol, 88%) as white crystals. The reagent was stored under argon and proofed to be stable at −20 °C for several weeks. It was successfully used without further purification or analyses for the syntheses of various sulfamate esters.

General procedure A (*in situ* generated sulfamoyl chloride)

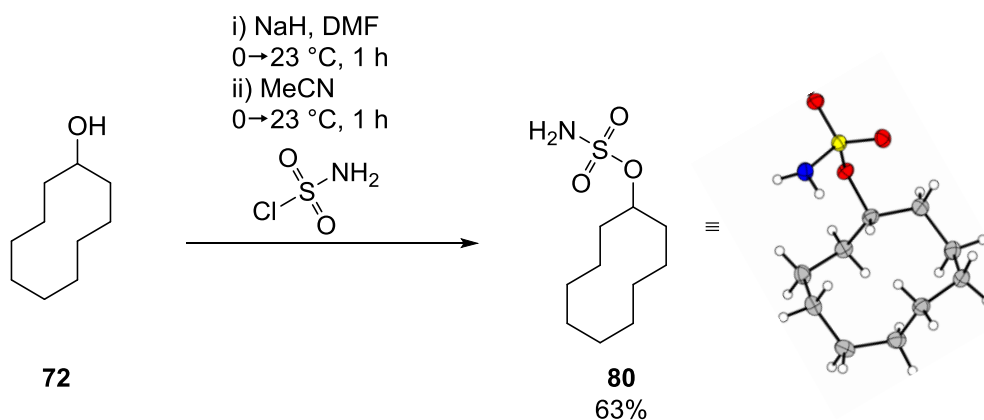
Cyclodecyl sulfamate (80)



cyclodecanol	156.25 g/mol	1.00 eq	1.28 mmol	200 mg
formic acid 99%, ρ 1.220	46.03 g/mol	1.50 eq	1.92 mmol	72.0 μL
chlorosulfonyl isocyanate 98%, ρ 1.626	141.53 g/mol	1.50 eq	1.92 mmol	171 μL
pyridine 99%	79.10 g/mol	1.50 eq	1.92 mmol	155 μL

Formic acid (72.0 μL , 1.92 mmol, 1.50 eq) was added dropwise to neat chlorosulfonyl isocyanate (171 μL , 1.51 mmol, 1.50 eq) at 0°C at rapid stirring. The resulting viscous suspension was stirred at 0°C for 5 min. Methylene chloride (1.00 mL) was added and the solution was stirred at 0°C for 1 h and then at 23°C for 8 h. The mixture was cooled to 0°C and a solution of cyclodecanol (200 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq) and pyridine (155 μL , 1.92 mmol, 1.50 eq) in methylene chloride (0.50 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at 23°C until TLC indicated full consumption of the starting material. Water (3 mL) and diethyl ether (5 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, *n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 2:1) to afford cyclodecyl sulfamate (140 mg, 0.60 mmol, 46%) as a yellow oil, which decomposed within days at 23°C but was stable at -20°C for several weeks. As the sole side product, the corresponding cyclodecyl formylsulfamate (16 mg, 0.06 mmol, 5%) was isolated as a colorless oil.

General procedure B



cyclodecanol	156.25 g/mol	1.00 eq	0.64 mmol	100 mg
sulfamoyl chloride	115.53 g/mol	1.50 eq	0.96 mmol	111 mg
sodium hydride	23.99 g/mol	1.10 eq	0.70 mmol	28.0 mg

Cyclodecanol (100 mg, 0.64 mmol, 1.00 eq) was slowly added to a suspension of sodium hydride (28.0 mg, 0.70 mmol, 1.10 eq) in dimethylformamide (0.64 mL) at 0 °C and the resulting suspension was stirred at 23 °C for one hour. The reaction was diluted with acetonitrile (0.95 mL), cooled to 0 °C again and sulfamoyl chloride (111 mg, 0.96 mmol, 1.50 eq) was added in one portion. The mixture was stirred at 0 °C for one hour (until TLC indicated full consumption of the starting material). pH7 buffer solution (3 mL) and diethyl ether (5 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent was removed under reduced pressure at 23 °C. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate 5:1) to afford cyclodecyl sulfamate (95 mg, 0.40 mmol, 63%) as an off-white solid, which decomposed slowly at 23 °C but was stable at -20 °C for several months.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) R_f 0.50

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.01-4.96 (m, 1H, 1-*H*), 4.67 (bs, 2H, NH_2), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 14H).

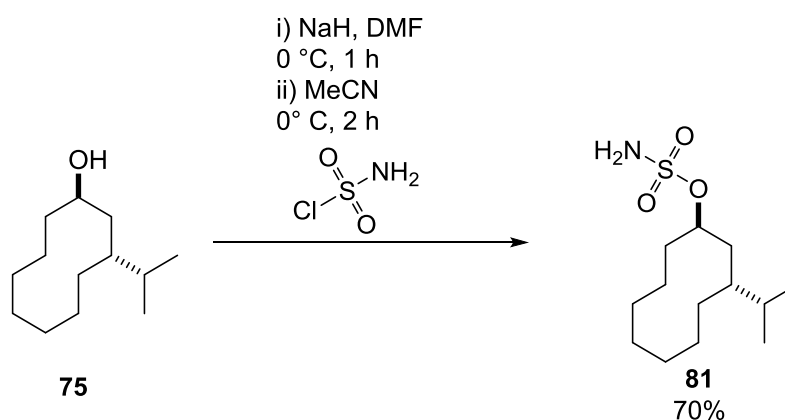
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 75.0 (*C*1), 30.1 (*C*2/*C*10), 25.3 (*C*6), 25.1 (*C*3/*C*9), 24.9, 24.1 (*C*4/*C*8), 22.2 (*C*5/*C*7).

HR-MS (APCI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_3\text{S}_1$ [M] $^-$: 234.1172, found: 234.1169.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3426 (m), 3330 (w), 3256 (w), 3208 (w), 2915 (m), 2845 (w), 1721 (w), 1680 (s), 1612 (m), 1478 (w), 1442 (w), 1411 (s), 1364 (w), 1342 (w), 1326 (w), 1306 (w), 1258 (w), 1210 (w), 1159 (w), 1101 (w), 1075 (w), 1048 (s), 943 (w), 879 (w), 829 (w), 787 (m), 708 (w), 672 (w), 593 (m), 456 (w).

X-Ray see 7.4.

(1*R,3*R**)-3-Isopropylcyclodecyl sulfamate (81)**



Following general procedure B, 3-isopropylcyclodecan-1-ol (50 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (11.1 mg, 0.28 mmol, 1.10 eq) in dimethyl formamid (0.32 mL), sulfamoyl chloride (58.2 mg, 0.50 mmol, 2.00 eq) and acetonitrile (0.32 mL) were used. The crude product was sensitive to chromatography on silica and therefore washed with pentane, filtered and the residual solid was dried under high vacuum to afford sulfamate **81** (49 mg, 0.18 mmol, 70%) as a white solid.

TLC (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1) R_f 0.50

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.16-5.12 (m, 1H, 1-*H*), 4.61 (bs, 2H, NH₂), 1.88-1.84 (m, 1H, 2-*H_a*), 1.66-1.44 (series of m, 18H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 6H, 12-*H*/13-*H*).

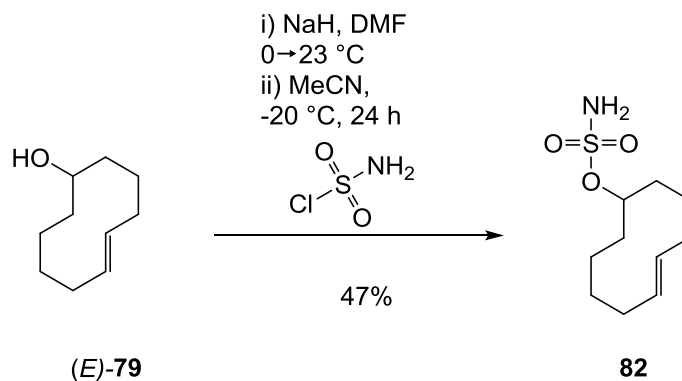
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 74.5 (C1), 38.2 (C3), 35.0 (C10), 33.3 (C11), 31.4 (C2), 27.7, 26.1 (C4), 25.7, 25.4, 24.9, 23.6, 20.0 (2C, C12/C13).

HR-MS (APCI) m/z calcd. for C₁₃H₂₆N₁O₃S₁ [M]: 276.1638, found: 276.1638.

FT-IR (CDCl₃) ν (cm^{-1}) = 3339 (w), 3256 (w), 3108 (w), 2915 (m), 1721 (m), 1680 (m), 1612 (m), 1478 (w), 1449 (w), 1411 (s), 1364 (w), 1326 (w), 1306 (m), 1258 (w), 1162 (w), 1101 (w), 1075 (w), 1048 (s), 943 (w), 879 (w), 829 (w), 788 (m), 701 (w), 672 (m), 593 (w).

m.p. 35.1 °C (diethyl ether).

(E)-Cyclodec-5-enyl sulfamate (82)



Following general procedure B, cyclodec-5-en-1-ol (100 mg, 0.65 mmol, 1.00 eq), sodium hydride (28.5 mg, 0.71 mmol, 1.10 eq) in dimethyl formamid (0.50 mL) and sulfamoyl chloride (150 mg, 1.30 mmol, 2.00 eq) in acetonitrile (0.65 mL) were used at -20 °C. The crude product was sensitive chromatography on silica gel and therefore washed with pentane and dried under high vacuum to afford cyclodec-5-enyl sulfamate (**82**, 71 mg, 0.30 mmol, 47%) as a white solid. At higher reaction temperatures (0 to 23 °C), a mixture of unknown olefin side products was isolated as a colorless oil (R_f 0.85) as the main product.

TLC (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1) R_f 0.40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 220 K) δ (ppm) = 5.49-5.40 (m, 2H, 5-*H*/6-*H*), 4.87-4.84 (m, 1H, 1-*H*), 4.51 (bs, 2H, NH₂), 2.13-2.10 (m, 4H, 4-*H*, 7-*H*), 1.82 – 1.32 (m, 10H).

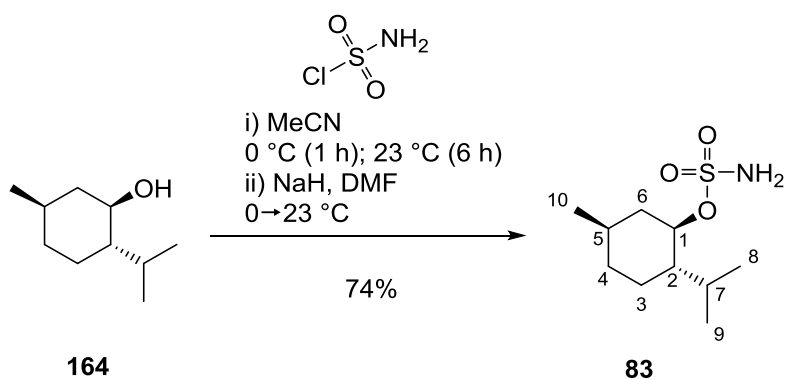
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 220 K) δ (ppm) = 132.6 (C5), 131.7 (C6), 73.1 (C1), 32.8, 32.2, 30.6, 30.0, 29.9, 24.6, 22.7.

HR-MS (APCI) m/z calcd. for C₁₀H₁₈N₁O₃S₁ [M]⁺: 232.1016, found: 232.1013.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3430 (w), 3328 (w), 3262 (w), 3204 (w), 2923 (m), 2853 (w), 1681 (s), 1612 (m), 1412 (s), 1335 (m), 1235 (w), 1210 (w), 1180 (w), 1126 (w), 1061 (w), 1043 (m), 978 (m), 927 (w), 901 (w), 788 (w), 725 (w), 676 (w), 587 (m), 463 (w).

m.p. 47.8 °C (chloroform).

(-)-Menthyl sulfamate (83)



Following general procedure A, (-)-menthol (200 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq), formic acid (121 μ L, 3.20 mmol, 2.50 eq), chlorosulfonyl isocyanate (284 μ L, 3.20 mmol, 2.50 eq) in acetonitrile (1.20 mL) and sodium hydride (102 mg, 2.56 mmol, 2.00 eq) in dimethyl formamide (1.28 mL) were used. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to afford (-)-menthyl sulfamate (223 mg, 0.95 mmol, 74%) as a white solid. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰⁶

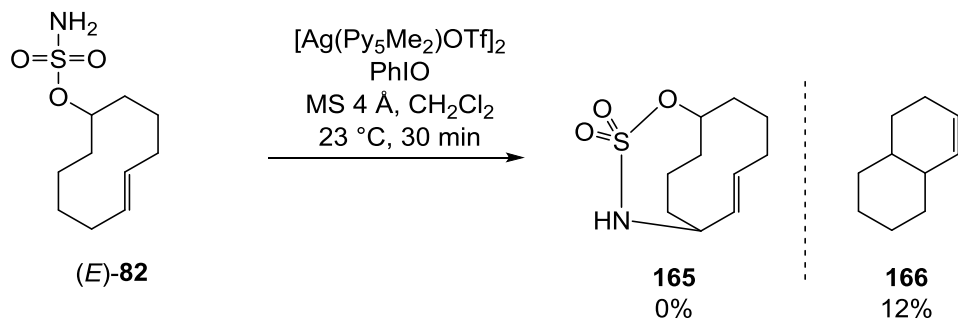
TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) R_f 0.50

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.65 (bs, 2H, NH₂), 4.44 (dt, J = 4.5, 10.8 Hz, 1H, 1-*H*), 2.40-2.33 (m, 1H, 2-*H*), 2.12 (dtd, J = 2.4, 6.9, 13.9 Hz, 1H, 7-*H*), 1.76-1.65 (m, 2H, 6-*H*), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.06 (ddd, J = 3.6, 12.4, 26.2 Hz, 1H, 5-*H*), 0.94 (dd, J = 4.2, 6.7 Hz, 6H, 8-*H*/9-*H*), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 10-*H*).

m.p. 57 °C (ethyl acetate).

(*E*)-8-Oxa-9-thia-10-azabicyclo[5.3.3]tridec-2-ene 9,9-dioxide (165)

Method a

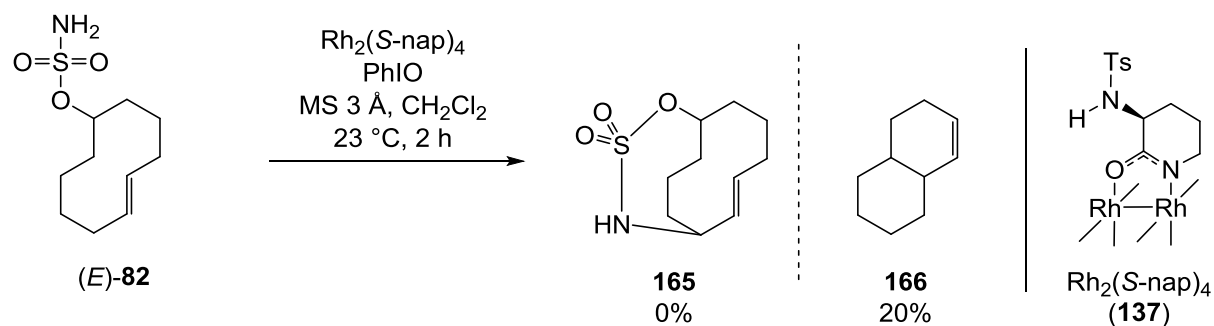


(<i>E</i>)-cyclodec-5-en-1-yl sulfamate	233.33 g/mol	1.00 eq	0.09 mmol	20.0 mg
silver(I) trifluoromethanesulfonate	256.94 g/mol	0.10 eq	0.01 mmol	2.2 mg
iodosobenzene	220.01 g/mol	3.50 eq	0.30 mmol	70.0 mg
Py ₅ Me ₂	443.55 g/mol	0.13 eq	0.01 mmol	4.8 mg
molecular sieves 4 Å				100 mg

A SCHLENK tube was charged with silver(I) trifluoromethanesulfonate (2.20 mg, 0.01 mmol, 0.10 eq) and Py₅Me₂ (4.80 mg, 0.01 mmol, 1.13 eq), evacuated and filled with argon. Methylene chloride (0.70 mL) was added and the mixture was stirred vigorously for 30 min. A portion of 4 Å molecular sieves (100 mg) was added followed by a solution of the cyclodec-5-en-1-yl sulfamate (20.0 mg, 0.09 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (1.00 mL). Iodosobenzene (70.0 g, 0.30 mmol, 3.50 eq) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at 23 °C for 30 min while monitored by TLC. The reaction mixture was filtered (celite) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by flash column chromatography on silica (cyclohexane/ethyl acetate 6:1) to obtain an olefin byproduct **166** (2.0 mg, 0.01 mmol, 12%) as a colorless oil. The bicyclic thiazinan **165** could not be isolated.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.90

Method b



(<i>E</i>)-cyclodec-5-en-1-yl sulfamate	233.33 g/mol	1.00 eq	0.09 mmol	20.0 mg
rhodium(II) (<i>S</i>)-4-methyl- <i>N</i> -(2-oxopiperidin-3-yl)benzenesulfonamide dimer; Rh ₂ (<i>S</i> -nap) ₄	1274.13 g/mol	0.02 eq	0.02 mmol	2.5 mg
iodosobenzene	220.01 g/mol	1.10 eq	0.10 mmol	22.0 mg
molecular sieves 3 Å				40 mg

A Schlenk tube was charged with (*E*)-cyclodec-5-en-1-yl sulfamate (20.0 mg, 0.09 mmol, 1.00 eq), Rh₂(*S*-nap)₄ (2.5 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq) and powdered 3 Å molecular sieves (40 mg), evacuated and filled with argon. Methylene chloride (0.17 mL) was added followed by iodosobenzene (22 mg, 0.10 mmol, 1.10 eq) and the mixture was stirred vigorously at 23 °C for 2 h while monitored by TLC. The reaction mixture was loaded directly onto silica gel and purified by flash column chromatography (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 5:1) to obtain an olefin byproduct **166** (4.20 mg, 0.02 mmol, 20%) as a colorless oil. The bicyclic thiazinan **165** could not be isolated.

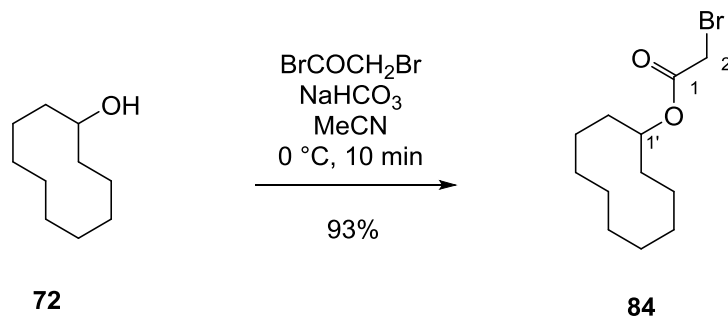
TLC (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 2:1) R_f 0.65

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.39 – 5.31 (m, 1H), 5.20–5.10 (m, 1H), 2.60–2.46 (m, 1H), 2.43–2.31 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.89 (m, 3H), 1.79-1.76 (m, 4H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134.6, 131.3, 45.7, 43.2, 34.3, 33.4, 29.9, 28.9, 28.2, 22.2.

Cyclodecyl diazoacetate (**85a**)

Method a: by transformation of the bromoacetate **84**



cyclodecanol	156.24 g/mol	1.00 eq	1.28 mmol	200 mg
bromoacetyl bromide ρ 2.32	201.85 g/mol	1.50 eq	1.92 mmol	167 μL
sodium bicarbonate	84.01 g/mol	3.00 eq	3.84 mmol	323 mg

Sodium bicarbonate (323 mg, 3.84 mmol, 3.00 eq) and cyclodecanol (200 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq) were dissolved in anhydrous acetonitrile (5.00 mL). To this solution, bromoacetyl bromide (167 μL, 1.92 mmol, 1.50 eq) was slowly added under stirring at 0 °C. After stirring for 10 min, the reaction was quenched with water (1.0 mL). The aqueous layer was extracted with methylene chloride (3×5 mL), before washing the joint organic layers with brine (10 mL). Drying over magnesium sulfate and evaporating under reduced pressure at 23 °C bath temperature, afforded the

bromoacetate **84** (330 mg, 1.19 mmol, 93%) as a yellow oil. It was used without further purification in the next step and slight contamination with bromoacetic acid was accepted.

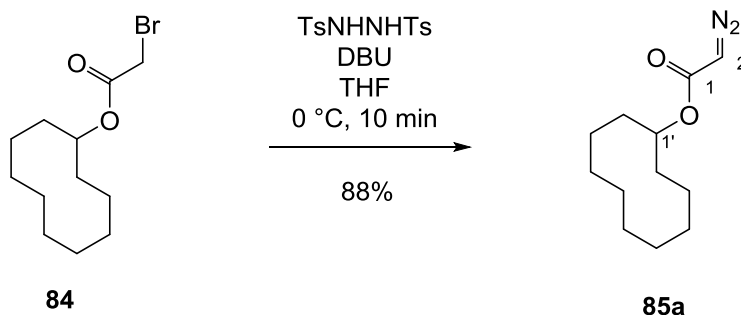
TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) R_f 0.70

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.22-5.16 (m, 1H, 1'-H), 3.79 (s, 2H, 2-H), 1.91–1.52 (series of m, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.0 (C1), 76.5 (C1'), 30.0 (2C, C2'/10'), 26.6, 25.2, 25.1 (2C), 24.2 (2C), 22.2 (2C).

HR-MS (ESI) m/z calcd. for C₁₂H₂₅BrN₁O₂ [M+NH₄]⁺: 294.1068, found: 294.1063.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3211 (w), 3208 (w), 2921 (m), 2801 (w), 1721 (w), 1686 (s), 1612 (m), 1442 (m), 1411 (s), 1342 (w), 1258 (w), 1210 (m), 1163 (m), 1101 (w), 1075 (w), 1048 (s), 943 (w), 879 (w), 787 (m), 708 (w), 688 (w).



cyclodecyl 2-bromoacetate	277.20 g/mol	1.00 eq	1.19 mmol	330 mg
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, ρ 1.02	152.24 g/mol	5.00 eq	5.95 mmol	0.96 mL
<i>N,N'</i> -ditosylhydrazine	340.41 g/mol	2.00 eq	2.38 mmol	856 mg

The crude bromoacetate **84** (330 mg, 1.19 mmol, 1.00 eq) and *N,N'*-ditosylhydrazine (856 mg, 2.38 mmol, 2.00 eq) were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (5.0 mL) and cooled to 0 °C. To this solution, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.96 mL, 5.95 mmol, 5.00 eq) was added dropwise by a syringe pump (5 min). After stirring for 10 min, the reaction was quenched with sodium bicarbonate solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×20 mL), before washing the joint organic layers with brine (50 mL) and drying over magnesium sulfate. The extract was filtered through a short plug of silica and the solvent was evaporated under

reduced pressure at 23 °C bath temperature. The diazoacetate **85a** (254 mg, 1.13 mmol, 88%) was obtained as a yellow oil in sufficient purity.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) R_f 0.35

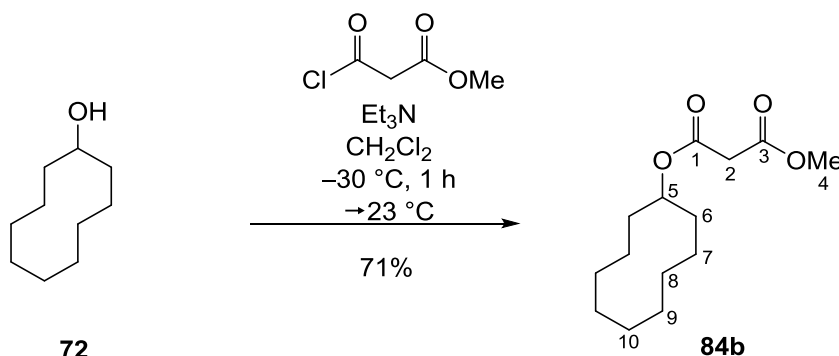
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.22 (tt, J = 4.2, 7.7 Hz, 1H, 3-*H*), 4.69 (s, 1H, 2-*H*), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 14H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.8 (C1), 74.4 (C3), 46.4 (C2), 30.2 (2C, C4), 25.2 (C8), 25.1 (2C, C5), 24.1 (2C, C6), 22.2 (2C, C7).

HR-MS (FD) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 224.15248, found: 224.15262.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3301 (w), 2915 (m), 2845 (w), 1721 (w), 1680 (s), 1612 (m), 1478 (w), 1411 (m), 1364 (w), 1342 (w), 1326 (w), 1159 (w), 1101 (w), 1075 (w), 1048 (s), 943 (w), 879 (w), 787 (m), 672 (w), 599 (m).

Cyclodecyl methyl malonate (**84b**)



cyclodecanol	156.27 g/mol	1.00 eq	1.92 mmol	300 mg
methyl malonyl chloride ρ 1.27	136.53 g/mol	1.10 eq	2.11 mmol	0.23 mL
triethylamine ρ 0.73	101.19 g/mol	2.00 eq	3.84 mmol	0.53 mL

To a stirred solution of cyclodecanol (300 mg, 1.92 mmol, 1.00 eq) and methyl malonyl chloride (0.23 mL, 2.11 mmol, 1.10 eq) in dry methylene chloride (9.40 ml) was added triethylamine (0.53 mL, 3.84 mmol, 2.00 eq) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. The stirring was continued for 1 h at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was allowed to warm to $23\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was filtered off under suction, concentrated under reduced pressure and the concentrate was subjected to silica gel column chromatography (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 10:1) to afford cyclodecyl methyl malonate (**84b**, 350 mg, 1.37 mmol, 71%) as a colorless oil.

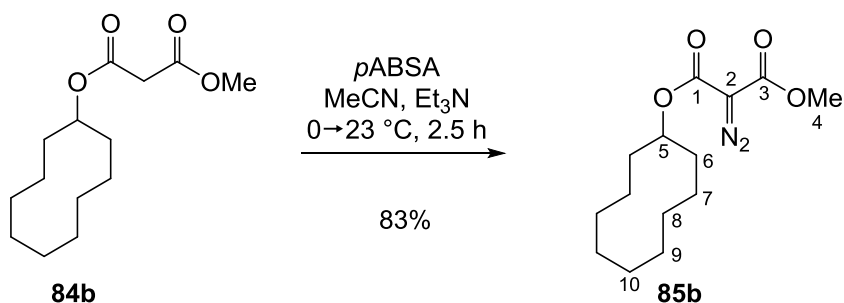
TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.35

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.23-5.19 (m, 1H, 5-*H*), 3.73 (s, 3H, 4-*H*), 3.35 (s, 2H, 2-*H*), 1.88-1.81 (m, 2H) 1.76-1.59 (series of m, 16H).

^{13}C NMR (from HSQC, 125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 167.3 (C3), 166.6 (C1), 75.7 (C5), 52.4 (C4), 42.0 (C2), 29.8 (2C), 29.1, 24.8 (2C), 24.0 (2C), 22.1 (2C).

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$:257.1638, found: 257.1631.

1-Cyclodecyl 3-methyl 2-diazomalonate (**85b**)



1-cyclodecyl 3-methyl malonate	256.34 g/mol	1.00 eq	1.33 mmol	340 mg
<i>para</i> -acetamidobenzenesulfonyl azide 97%	240.24 g/mol	1.30 eq	1.72 mmol	414 mg
triethylamine ρ 0.73	101.19 g/mol	1.30 eq	1.72 mmol	0.24 mL

A solution of *para*-acetamidobenzenesulfonyl azide (414 mg, 1.72 mmol, 1.30 eq) in acetonitrile (2.60 mL) was added to a solution of 1-cyclodecyl 3-methyl malonate (340 mg, 1.33 mmol, 1.00 eq) in triethylamine (0.24 mL, 1.72 mmol, 1.30 eq) at 0 °C within 30 min. The mixture was allowed to warm to 23 °C and stirred for 2 h. It was diluted with water (10 mL) and extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×10 mL) and the combined extracts were washed with brine (30 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude yellow oil was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 4:1) to afford diazo malonate **85b** (310 mg, 1.10 mmol, 83%) as a pale yellow oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.40

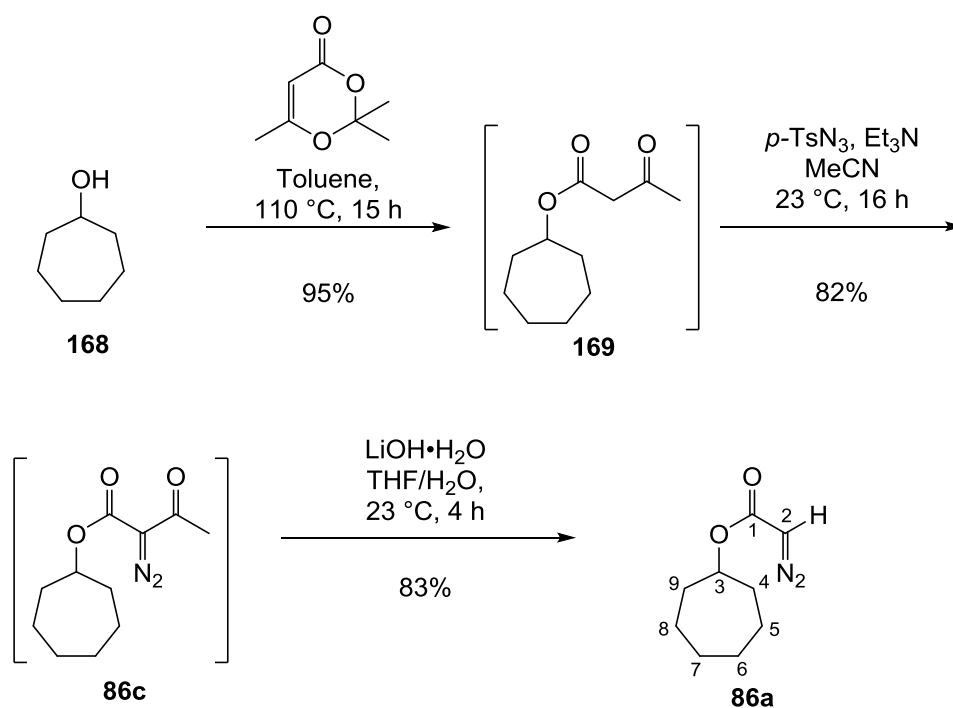
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.34-5.26 (m, 1H, 5-*H*), 3.83 (s, 3H, 4-*H*), 1.91-1.52 (series of m, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 162.0 (C3), 160.6 (C1), 75.9 (C5), 65.7 (C2), 52.6 (C4), 30.3 (2C), 25.2, 25.0 (2C), 24.2 (2C), 22.2 (2C).

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 305.1472, found: 305.1474.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3203 (w), 2921 (w), 2801 (w), 1721 (w), 1686 (m), 1612 (s), 1442 (m), 1349 (w), 1258 (w), 1210 (m), 1163 (m), 1109 (w), 1077 (w), 1048 (s), 941 (w), 879 (m), 787 (w), 688 (w).

Cycloheptyl 2-diazoacetate (86a)



cycloheptanol	114.19 g/mol	1.00 eq	17.5 mmol	2.00 g
2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one	142.15 g/mol	1.50 eq	26.3 mmol	3.73 g
para-toluenesulfonyl azide	197.21 g/mol	1.10 eq	15.5 mmol	3.05 g
triethylamine ρ 0.73	101.19 g/mol	1.10 eq	15.5 mmol	2.15 mL
lithium hydroxide monohydrate	41.96 g/mol	8.00 eq	17.3 mmol	726 mg

A solution of 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (3.73 g, 26.3 mmol, 1.50 eq) and cycloheptanol (2.00 g, 17.5 mmol, 1.00 eq) in toluene (35.0 mL) was refluxed for 18 h at 110 °C. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 20:1) to obtain cycloheptyl-3-oxobutanoate (3.30 g, 16.6 mmol, 95%) as a colorless oil, which was directly used in the next step.

A solution of *para*-toluenesulfonyl azide (3.05 g, 15.5 mmol, 1.10 eq) in acetonitrile (28.0 mL) was added to a solution of cycloheptyl 3-oxo-butanoate (2.70 g, 13.6 mmol, 1.00 eq) in triethylamine (2.15 mL, 15.5 mmol, 1.10 eq) at 23 °C. The mixture was stirred for 16 h and diluted with water (30 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2×30 mL) and the combined extracts were washed with brine (50 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford cycloheptyl 2-diazo-3-oxobutanoate (2.61 g, 11.6 mmol, 82%) as a yellow oil, which was used directly in the next step.

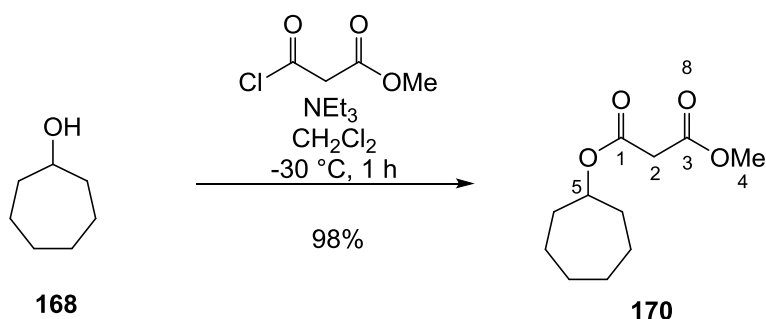
A solution of lithium hydroxide (726 mg, 17.3 mmol, 8.00 eq) in water (4.50 mL) was added to a solution of cycloheptyl 2-diazo-3-oxobutanoate (485 mg, 2.16 mmol, 1.00 eq) in tetrahydrofuran (2.20 mL) and stirred for 24 h at 23 °C. The reaction was neutralized to pH 7 by adding drops of hydrochloric acid (35% in water), then extracted with ethyl acetate (2×20 mL). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) to afford diazo acetate **86a** (330 mg, 1.81 mmol, 83%) as a yellow oil and cycloheptanol (**168**, 35 mg, 0.25 mmol, 11%) was recovered. The analytical data were in accordance with the literature.¹³⁰

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.01 (tt, *J* = 4.2, 8.4 Hz, 1H,), 4.69 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.40 (s, 10H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.4 (C1), 75.9 (C3), 46.4 (C2), 34.1 (2C, C4/C9), 28.4 (2C, C5/C8), 22.9 (2C, C5/C7).

Cycloheptyl methyl malonate (170)



cycloheptanol	114.10 g/mol	1.00 eq	4.38 mmol	500 mg
methyl malonyl chloride ρ 1.27	136.53 g/mol	1.10 eq	4.82 mmol	0.52 mL
triethylamine, ρ 0.73	101.19 g/mol	2.00 eq	8.76 mmol	1.22 mL

To a stirred solution of cycloheptanol (500 mg, 4.38 mmol, 1.00 eq) and methyl malonyl chloride (0.52 mL, 4.82 mmol, 1.10 eq) in dry methylene chloride (17 mL) was added triethylamine (1.22 mL, 8.76 mmol, 2.00 eq) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Stirring was continued for 1 h at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was allowed to warm to $23\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was filtered off under suction, concentrated under reduced pressure and the concentrate was subjected to silica gel column chromatography (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 10:1) to afford 1-cycloheptyl 3-methylmalonate (920 mg, 4.29 mmol, 98%) as a colorless oil.

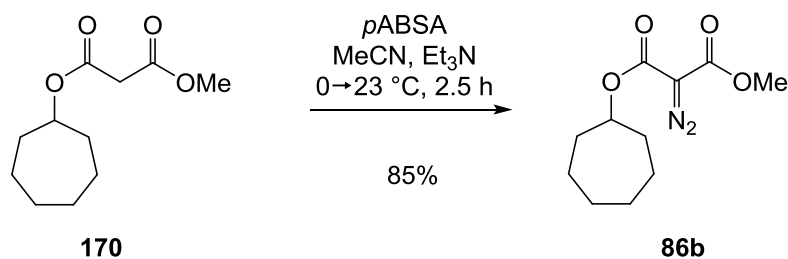
TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.35

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.98 (tt, J = 4.2, 8.4 Hz, 2H, 5-*H*), 3.73 (s, 3H, 4-*H*), 3.34 (s, 2H, 2-*H*), 1.91 (ddd, J = 3.0, 4.7, 8.7 Hz, 2H, 6-*H*), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.57-1.52 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 167.4 (*C*1), 166.0 (*C*3), 76.7 (*C*5), 52.6 (*C*4), 41.9 (*C*2), 33.7 (2*C*), 28.3 (2*C*), 22.9 (2*C*).

HR-MS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 237.1097, found: 237.1098.

1-Cycloheptyl 3-methyl 2-diazomalonate (86b)



1-cycloheptyl 3-methyl malonate	214.26 g/mol	1.00 eq	4.29 mmol	920 mg
<i>para</i> -acetamidobenzenesulfonyl azide 97%	240.24 g/mol	1.30 eq	5.58 mmol	1.34 g
trimethylamine, ρ 0.73	101.19 g/mol	1.30 eq	5.58 mmol	0.77 mL

A solution of *para*-acetamidobenzenesulfonyl azide (1.34 g, 5.58 mmol, 1.30 eq) in acetonitrile (6.00 mL) was added to a solution of 1-cycloheptyl 3-methyl malonate (920 mg, 4.29 mmol, 1.00 eq) in triethylamine (0.77 mL, 5.58 mmol, 1.30 eq) at 0 °C within 30 min. The mixture was allowed to warm to 23 °C and stirred for 2 h. It was diluted with water (20 mL) and extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×20 mL) and the combined extracts were washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude yellow oil was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) to afford the title compound (876 mg, 3.650 mmol, 85%) as a pale yellow oil.

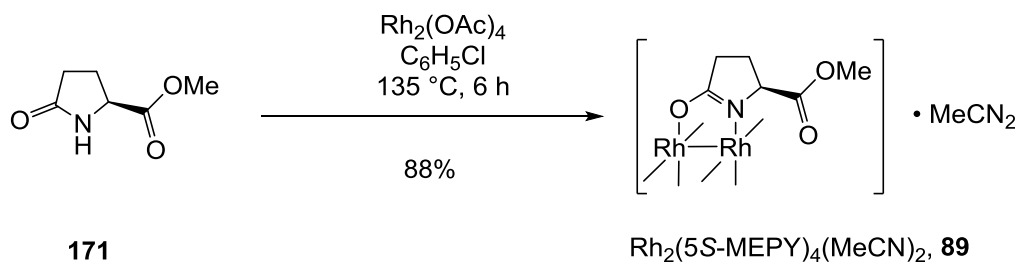
TLC (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.10 (tt, J = 4.1, 8.3 Hz, 1H, 5-*H*), 3.83 (s, 3H, 4-*H*), 1.93 (ddd, J = 3.3, 4.7, 8.8 Hz, 2H, 6-*H*), 1.73 (dddd, J = 2.9, 8.0, 9.2, 14.2 Hz, 2H, 7-*H*), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 4H), 1.49-1.43 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.1 (C3), 166.8 (C1), 75.7 (C5), 52.4 (C4), 46.6 (C2), 29.8 (2C), 29.2, 24.8 (2C), 24.2 (2C), 22.1 (2C).

HR-MS (ESI) m/z calcd. for C₁₁H₂₃N₂O₄Na [M+Na]⁺: 284.1621, found: 284.1611.

Rhodium(II) methyl-(*S*)-2-oxopyrrolidine-carboxylate dimer bis-acetonitrile complex (**89**)



methyl (<i>S</i>)-2-oxopyrrolidin-5-carboxylat	143.14 g/mol	8.00 eq	3.63 mmol	519 mg
rhodium(II) acetate dimer	441.99 g/mol	1.00 eq	0.45 mmol	200 mg

A 100 mL round bottom flask was charged with $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (200 mg, 0.45 mmol, 1.00 eq), methyl (*S*)-2-oxopyrrolidin-5-carboxylat (519 mg, 3.63 mmol, 8.00 eq) and chlorobenzene (72 mL). The flask was fitted with a short-path distillation head and a 100 mL receiving flask. Chlorobenzene was slowly distilled under argon (2 h) until 5 mL of solvent remained. The reaction was cooled and the receiving flask was emptied. The reaction flask was recharged with chlorobenzene (40 mL) and this cycle was repeated two additional times. The dark purple suspension was loaded directly onto a column pipetting the supernatant without the solid residue of unreacted ligand. It was purified by flash column chromatography on silica (acetonitrile; then chloroform/methanol 10:1). The red solid was dried under high vacuum to afford dirhodium complex **89** (365 mg, 0.43 mmol, 94%) as a purple solid. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰⁷

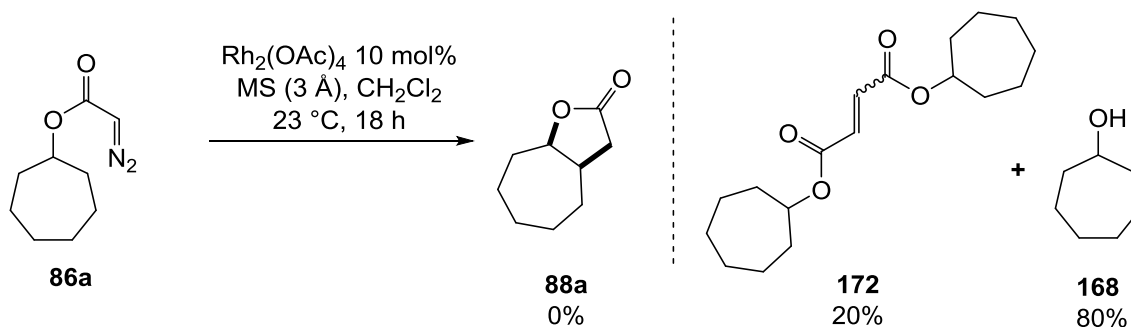
TLC (chloroform/methanol 10:1) R_f 0.30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.34-2.15 (m, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.98-1.85 (m, 6H).

HR-MS (FD) m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Rh}_2$ $[\text{M}]^+$: 774.01271, found: 774.00711.

General procedure C

Octahydro-2*H*-cyclohepta[*b*]furan-2-one (**88a**)



1-cycloheptyl 2-diazo acetate	182.22 g/mol	1.00 eq	0.17 mmol	30 mg
rhodium(II) acetate dimer	441.99 g/mol	0.10 eq	0.02 mmol	7.3 mg
molecular sieves (3 Å)				50 mg

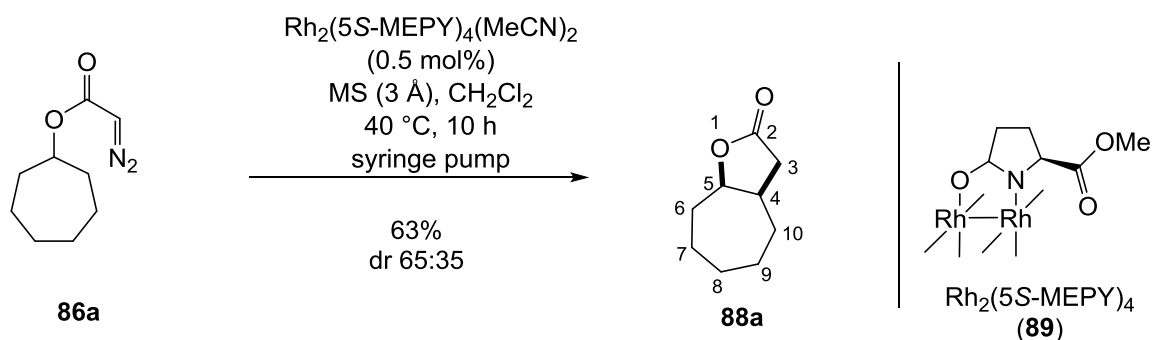
To a green, degassed solution of rhodium(II) acetate dimer (7.3 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) in anhydrous methylene chloride (5.00 mL) was added a degassed solution of diazoester **86a** (30 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (1.50 mL) at 23 °C. The mixture was stirred until TLC indicated full consumption of the starting material. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was analysed by NMR to find a mixture of dimers **172** (20%) and cycloheptanol (80%).

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.40

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.80 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 5.03-4.99 (m, 2H), 2.03-1.81 (m, 8H), 1.80-1.34 (serial of m, 32 H).

General procedure D

Octahydro-2*H*-cyclohepta[*b*]furan-2-one (88a)



1-cycloheptyl 2-diazo acetate	182.22 g/mol	1.00 eq	0.50 mmol	91 mg
rhodium(II) methyl (<i>S</i>)-2-oxopyrrolidine-carboxylate dimer bis-acetonitrile complex	916.55 g/mol	0.005 eq	2 μmol	1.9 mg
molecular sieves (3 Å)				100 mg

To a green mixture of $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ (1.9 mg, 2 μmol, 0.005 eq) and molecular sieves (3 Å) in degassed, anhydrous methylene chloride (25 mL) was added a degassed solution of 1-cycloheptyl 2-diazo acetate (91 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq) at 40 °C via syringe pump within 10 h. After this time, GC-MS indicated full consumption of the starting material. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to afford octahydro-2*H*-cyclohepta[*b*]furan-2-one (yellow oil, 56 mg, 0.36 mmol, 63%) as a mixture of 2 diastereomers (dr 65:35 *cis/trans* by NMR). Analytical data were in accordance with the literature.¹³⁰

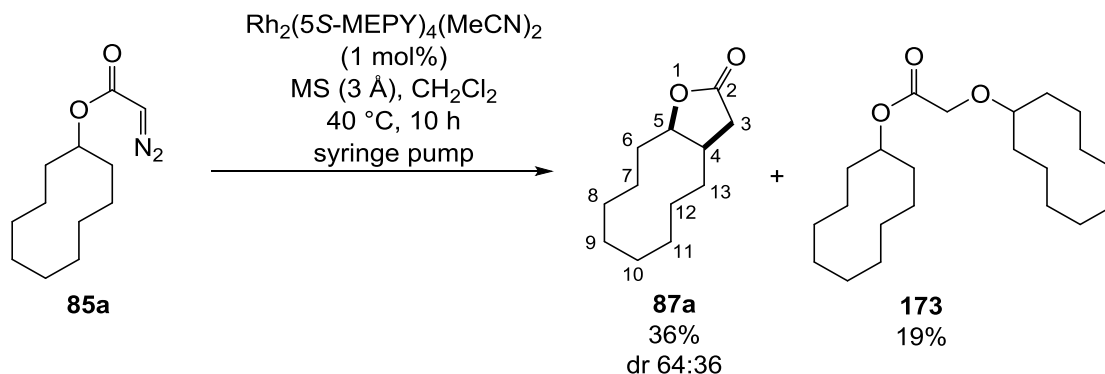
TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) R_f 0.30

Analytical data for *cis*-lactone *cis*-88a

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.65 (ddd, J = 4.1, 7.6, 10.9 Hz, 1H, 5-*H*), 2.75 (dd, J = 9.5, 17.2 Hz, 1H, 3-*H*_a), 2.71-2.65 (m, 1H, 4-*H*), 2.22 (dd, J = 5.9, 17.5 Hz, 1H, 3-*H*_b), 2.06 (tddd, J = 1.1, 4.2, 8.4, 13.8 Hz, 1H, 6-*H*_a), 1.79-1.73 (m, 1H, 6-*H*_b), 1.70-1.47 (m, 5H), 1.38-1.18 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 176.7 (*C*₁), 84.4 (*C*₅), 38.9 (*C*₄), 36.6 (*C*₃), 31.0 (*C*₆), 30.7, 29.6, 27.9, 23.9.

Decahydro-3*H*-cyclodeca[*b*]furan-2-one (87a)



1-cyclodecyl 2-diazo acetate	224.30 g/mol	1.00 eq	0.31 mmol	70.0 mg
rhodium(II) methyl (<i>S</i>)-2-oxopyrrolidine-carboxylate dimer bis-acetonitrile complex	916.55 g/mol	0.01 eq	2 μmol	1.9 mg
molecular sieves (3 Å)				100 mg

Following general procedure D, $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ (1.9 mg, 2 μmol, 0.01 eq), molecular sieves (3 Å), degassed, anhydrous methylene chloride (28 mL) and 1-cyclodecyl 2-diazo acetate (70.0 mg, 0.31 mmol, 1.00 eq) were used with a syringe pump for 12 h. After this time, GC-MS indicated full consumption of the starting material. The residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to afford decahydro-3*H*-cyclodeca[*b*]furan-2-one (colorless oil, 21.9 mg, 0.11 mmol, 36%) as a mixture of 2 diastereomers (dr 64:36 *cis/trans* by NMR). The *cis/trans* configuration was assigned by the NOE contacts of 5-*H*/4-*H* and 5-*H*/6-*H*, respectively. Furthermore, ester **173** (11.1 mg, 0.06 mmol, 19%) was isolated as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) R_f 0.25

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 197.1536, found: 197.1538.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3208 (w), 2915 (m), 2845 (w), 1721 (w), 1680 (s), 1612 (m), 1478 (w), 1442 (w), 1411 (s), 1364 (w), 1342 (w), 1326 (w), 1306 (w), 1258 (w), 1210 (w), 1159 (w), 1101 (w), 1075 (w), 1048 (s), 943 (w), 879 (w), 829 (w), 787 (m), 708 (w), 672 (w), 593 (m).

Analytical data for lactone *trans*-**87a**:

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.27 (tdd, J = 4.2, 7.9, 7.9 Hz, 1H, 5-*H*), 2.72 (dd, J = 8.7, 17.6 Hz, 1H, 3-*H*_a), 2.14 (dd, J = 6.1, 17.5 Hz, 1H, 3-*H*_b), 1.98 (ddd, J = 4.4, 8.9, 19.0 Hz, 1H, 6-*H*_a), 1.88-1.80 (m, 2H, 4-*H*, 6-*H*_b), 1.77-1.44 (m, 13H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.8 (C2), 76.3 (C5), 36.5 (C3), 33.0 (C6), 32.8 (C13), 30.2 (C4), 25.2, 25.0 (2C), 24.8, 24.2, 22.3 (2C).

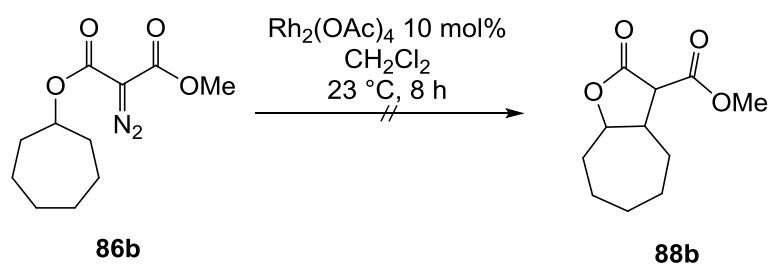
Analytical data for lactone *cis*-**87a**:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.64 (ddd, *J* = 3.8, 5.9, 8.1 Hz, 1H, 5-*H*), 2.63-2.57 (m, 1H, 4-*H*), 2.57 (dd, *J* = 7.5, 20.4 Hz, 1H, 3-*H*_a), 2.27-2.21 (m, 1H, 3-*H*_b), 2.16-2.07 (m, 1H, 6-*H*_a), 2.02-1.88 (m, 1H, 13-*H*), 1.79 (dtd, *J* = 3.5, 5.8, 15.0 Hz, 2H, 6-*H*_b), 1.69-1.44 (m, 13H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.5 (C2), 84.0 (C5), 39.1 (C4), 37.0 (C3), 26.5 (C6), 26.3 (C13), 25.2, 24.5, 24.4, 23.4, 23.1, 22.3.

Methyl 2-oxooctahydro-2*H*-cyclohepta[*b*]furan-3-carboxylate (**88b**)

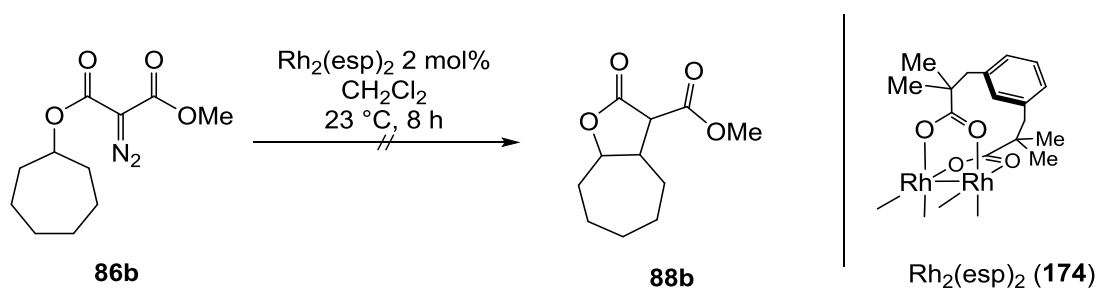
Method a



1-cycloheptyl 2-diazo 3-methylmalonate	240.26 g/mol	1.00 eq	0.21 mmol	50.0 mg
rhodium(II) acetate dimer	441.99 g/mol	0.02 eq	2 μmol	1.8 mg

Following general procedure C, rhodium(II) acetate dimer (1.8 mg, 2 μmol, 0.02 eq), degassed, anhydrous methylene chloride (20.0 mL) and 1-cycloheptyl 2-diazo 3-methylmalonate (50.0 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq) were used at 23 °C. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) but only starting material (40.0 mg, 0.16 mmol, 80%) could be recovered.

Method b

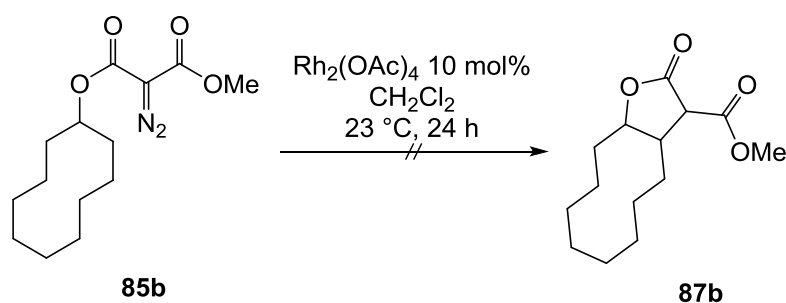


1-cycloheptyl 2-diazo 3-methylmalonate	240.26 g/mol	1.00 eq	0.21 mmol	50.0 mg
bis[rhodium($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$) tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acetate]	758.47 g/mol	0.02 eq	2 μmol	1.8 mg

Following general procedure C, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (1.8 mg, 2 μmol , 0.02 eq), degassed, anhydrous methylene chloride (20.0 mL) and 1-cycloheptyl 2-diazo 3-methylmalonate (50.0 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq) were reacted at $23\text{ }^\circ\text{C}$ for 8 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) but only decomposition to multiple unknown compounds was observed.

Methyl 2-oxododecahydrocyclohepta[b]furan-3-carboxylate (**87b**)

Method a

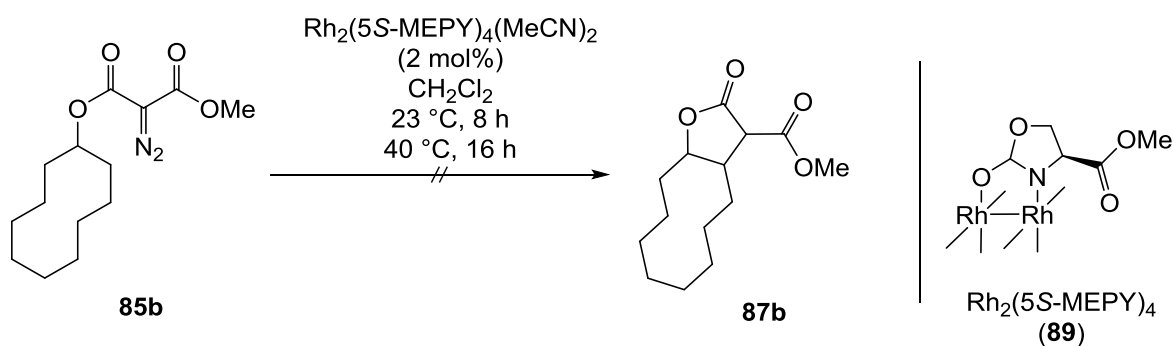


1-cyclodecyl 2-diazo 3-methylmalonate	282.34 g/mol	1.00 eq	0.11 mmol	30.0 mg
rhodium(II) acetate dimer	441.99 g/mol	0.10 eq	0.01 mmol	4.7 mg

Following general procedure C, to a solution of rhodium(II) acetate dimer (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.10 eq) in degassed, anhydrous methylene chloride (6.5 mL) was added 1-cyclodecyl 2-diazo 3-methylmalonate (30.0 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq) at $23\text{ }^\circ\text{C}$. The solvent was evaporated under reduced

pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) but only decomposition to multiple unknown compounds was observed.

Method b

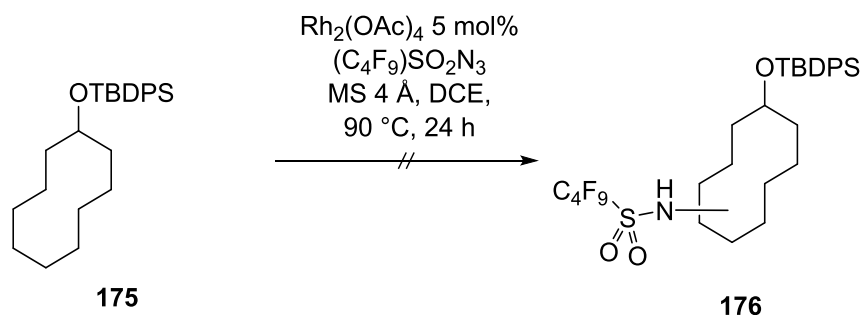


1-cyclodecyl 2-diazo 3-methylmalonate	282.34 g/mol	1.00 eq	0.11 mmol	30.0 mg
rhodium(II) methyl (<i>S</i>)-2-oxopyrrolidine-carboxylate dimer bis-acetonitrile complex	916.55 g/mol	0.02 eq	2 μmol	1.9 mg

Following general procedure D, $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ (1.9 mg, 2 μmol , 0.02 eq), degassed, anhydrous methylene chloride (6.50 mL) and 1-cyclodecyl 2-diazo 3-methylmalonate (30.0 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq) were mixed at 23 °C for 8 h. When TLC indicated no consumption of the starting material the mixture was warmed to 40 °C and stirred for 16 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) but only starting material (12 mg, 0.04 mmol, 40%) could be recovered.

C-H-Amination of *tert*-butyl(cyclodecyloxy)diphenylsilane (**175**)

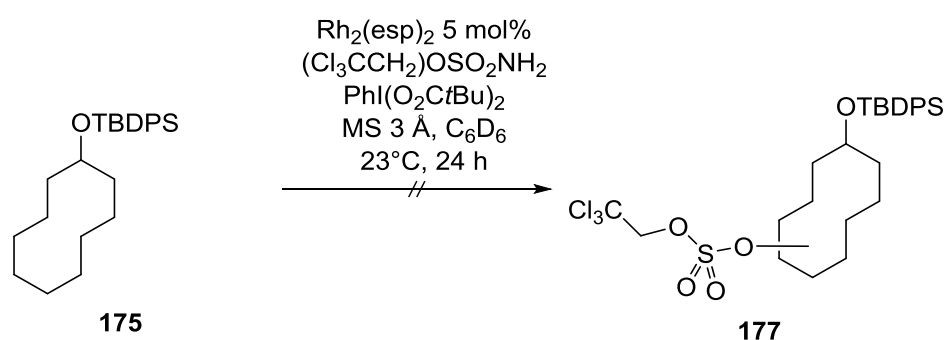
Method a



<i>tert</i> -butyl(cyclodecyloxy)diphenylsilane	394.67 g/mol	1.00 eq	80 μmol	30.0 mg
rhodium(II) acetate dimer	441.99 g/mol	0.05 eq	4 μmol	1.7 mg
nonafluorobutane-1-sulfonyl azide, ρ 1.20	325.21 g/mol	1.20 eq	91 μmol	30.0 μL
molecular sieves (4 Å)				100 mg

The reaction was carried out in a Schlenk tube (5.00 mL) under argon. To a degassed solution of rhodium(II) acetate dimer (1.7 mg, 4 μmol, 0.05 eq) in anhydrous dichloroethane (0.50 mL) was added *tert*-butyl(cyclodecyloxy)diphenylsilane (30.0 mg, 80 μmol, 1.00 eq), nonafluorobutane-1-sulfonyl azide (30.0 μL, 91 μmol, 1.20 eq) and molecular sieves (4 Å). The mixture was stirred at 90 °C for 24 h. Neither by TLC, nor by GC-MS was any conversion observed.

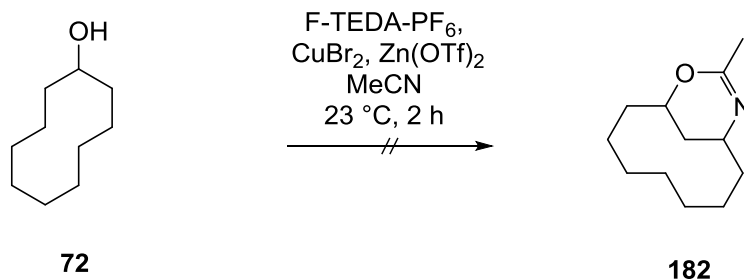
Method b



<i>tert</i> -butyl(cyclodecyloxy)diphenylsilane	394.67 g/mol	1.00 eq	127 μmol	50.0 mg
$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	758.47 g/mol	0.05 eq	6 μmol	4.8 mg
2,2,2-Trichloroethyl sulfamate	228.47 g/mol	1.00 eq	127 μmol	29.0 mg
bis(<i>tert</i> -butylcarbonyloxy)iodobenzene	406.26 g/mol	2.00 eq	253 μmol	103 mg
molecular sieves (4 Å)				100 mg

The reaction was carried out in a Schlenk tube (5 mL) under argon. A mixture of $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (4.8 mg, 6 μmol, 0.05 eq), *tert*-butyl(cyclodecyloxy)diphenylsilane (50.0 mg, 127 μmol, 1.00 eq), 2,2,2-trichloroethyl sulfamate (29.0 mg, 127 μmol, 1.00 eq), bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzene (103 mg, 253 μmol, 2.00 eq) and molecular sieves (3 Å) was degassed, flushed with argon and dissolved in anhydrous benzene- d_6 (0.70 mL). The mixture was stirred at 23 °C for 24 h. Neither by TLC nor by GC-MS was any conversion observed.

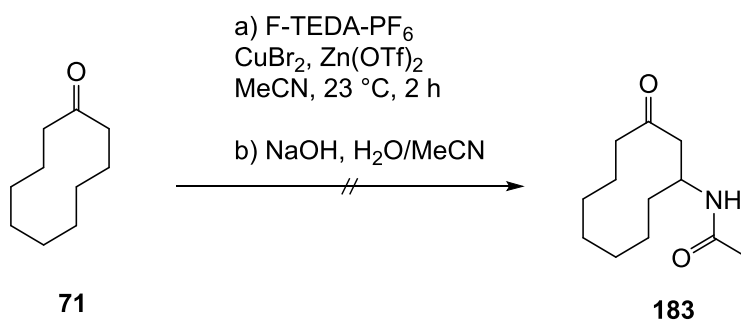
Ritter-Type C-H-amination of Cyclodecanol (72)



cyclodecanol	156.27 g/mol	1.00 eq	0.32 mmol	50.0 mg
copper(II) bromide	223.35 g/mol	0.25 eq	0.08 mmol	18.0 mg
zinc(II) triflate	406.26 g/mol	0.50 eq	0.16 mmol	65.0 mg
F-TEDA-PF ₆	470.58 g/mol	2.20 eq	0.70 mmol	331 mg

A oven-dried flask was charged with cyclodecanol (50.0 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq), F-TEDA-PF₆ (331 mg, 0.70 mmol, 2.20 eq), copper(II) bromide (18.0 mg, 0.08 mmol, 0.25 eq) and zinc(II) triflate (65.0 mg, 0.16 mmol, 0.50 eq) and the atmosphere was replaced by argon. Acetonitrile (5 mL) was added and the resulting mixture was allowed to stir at 23 °C for 2 hours. TLC indicated full consumption of the starting material. The mixture was filtered and concentrated under vacuum. NMR analysis of the residue showed full decomposition of the starting material, but no incorporation of acetonitrile could be detected.

Ritter-Type C-H-amination of cyclodecanone (71)

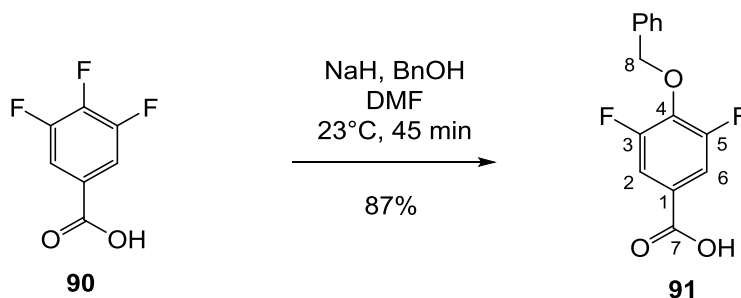


cyclodecanone	154.25 g/mol	1.00 eq	0.65 mmol	100 mg
copper(II) bromide	223.35 g/mol	0.25 eq	0.16 mmol	36.0 mg
zinc(II) triflate	406.26 g/mol	0.50 eq	0.32 mmol	132 mg
F-TEDA-PF ₆	470.58 g/mol	2.20 eq	1.43 mmol	671 mg
sodium hydroxide 1 M in water	39.98 g/mol	1.00 eq	0.65 mmol	0.65 mL

A oven-dried flask was charged with cyclodecanone (100 mg, 0.65 mmol, 1.00 eq), F-TEDA-PF₆ (671 mg, 1.43 mmol, 2.20 eq), copper(II) bromide (36.0 mg, 0.16 mmol, 0.25 eq) and zinc(II) triflate (132 mg, 0.32 mmol, 0.50 eq) and the atmosphere was replaced by argon. Acetonitrile (5 mL) was added and the resulting mixture was allowed to stir at 23 °C for 2 hours. TLC indicated full consumption of the starting material. Aqueous sodium hydroxide solution (1 M, 5 mL) was then added and the reaction was stirred for an additional 5 min. The mixture was extracted with diethyl ether (3×20 mL). The combined organic layers were diluted with *n*-pentane (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The crude mixture was dissolved in a mixture of acetonitrile/water (1:1, 10 mL) and sodium hydroxide (0.65 mL, 1.00 eq) was added. The mixture was heated to 80 °C for 3 h. The yellow solution was allowed to reach 23 °C and then extracted with diethyl ether (3×20 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. ¹H-NMR analysis of the residual oil showed full conversion of the starting material, but no incorporation of acetonitrile could be detected.

5.2.2. Synthesis of Molecular Linker for a Transannular Carbenoid Insertion

4-(Benzyloxy)-3,5-difluorobenzoic acid (91)



3,4,5-trifluorobenzoic acid 98%	176.09 g/mol	1.00 eq	0.57 mmol	100 mg
sodium hydride	23.99 g/mol	2.50 eq	1.42 mmol	57.0 mg
benzyl alcohol ρ 1.05	108.14 g/mol	2.50 eq	1.42 mmol	0.15 mL

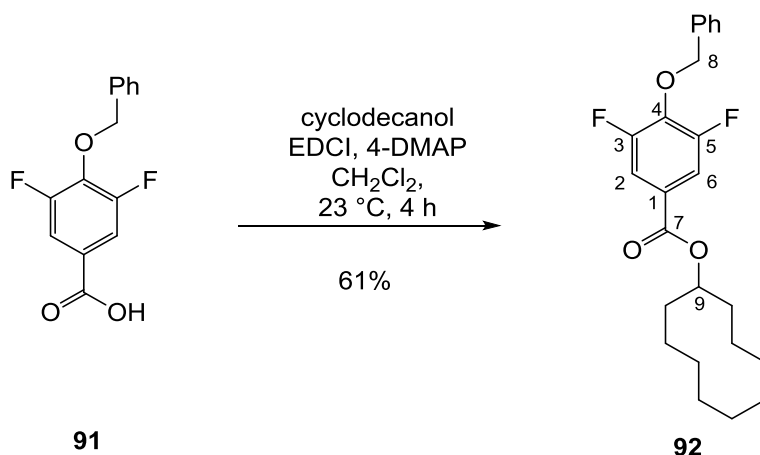
To a solution of benzyl alcohol (0.15 mL, 1.42 mmol, 2.50 eq) in dimethylformamide (1.00 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 57.0 mg, 1.42 mmol) at 23 °C. The mixture was stirred at 23 °C for 15 min. 3,4,5-trifluorobenzoic acid (100 mg, 0.57 mmol, 1.00 eq) was added and the mixture was stirred at 23 °C for 30 min until TLC indicated full conversion of the starting material. It was quenched with ice water (10 mL), acidified with conc. hydrochloric acid to pH 5 and extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine and water (50 mL each), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to afford the 4-(benzyloxy)-3,5-difluorobenzoic acid (131 mg, 0.50 mmol, 87%) as a colorless oil. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰⁸

TLC (ethyl acetate/acetic acid 100:1) R_f 0.65

¹H NMR δ (ppm) = (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.37 (bs, OH), 7.67-7.59 (m, 2H, 2-*H*/6-*H*), 7.46-7.34 (m, 5H, C₆H₅), 5.31 (s, 2H, 8-*H*).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -126.38 (s, 2F).

Cyclodecyl 4-(benzyloxy)-3,5-difluorobenzoate (92)



4-(benzyloxy)-3,5-difluorobenzoic acid	264.23 g/mol	1.00 eq	0.95 mmol	250 mg
cyclodecanol	156.27 g/mol	1.35 eq	1.28 mmol	200 mg
4-dimethylaminopyridine	122.17 g/mol	0.20 eq	0.19 mmol	23.1 mg
1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, ρ 0.880	155.24 g/mol	1.35 eq	1.28 mmol	0.23 mL

To a stirred suspension of cyclodecanol (200 mg, 1.28 mmol, 1.35 eq) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (0.23 mL, 1.28 mmol, 1.35 eq) in methylene chloride (8.00 mL) was added 4-dimethylaminopyridine (23.1 mg, 0.19 mmol, 0.20 eq). A solution of 4-(benzyloxy)-3,5-difluorobenzoic acid (250 mg, 0.95 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (1.00 mL) was added dropwise at 23 °C within 30 min. When TLC indicated full conversion of the acid after stirring for 3.5 h, diethyl ether (10 mL) was added and the suspension was filtered through a short plug of silica. The filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) to afford cyclodecyl 4-(benzyloxy)-3,5-difluorobenzoate (232 mg, 0.58 mmol, 61%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) R_f 0.70.

¹H NMR δ (ppm) = (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.59-7.50 (m, 2H, 2-*H*/6-*H*), 7.45-7.32 (m, 5H, C₆H₅), 5.38-5.30 (m, 1H, 9-*H*), 5.27 (s, 2H, 8-*H*), 1.95-1.64 (m, 12H), 1.36-1.18 (m, 6H).

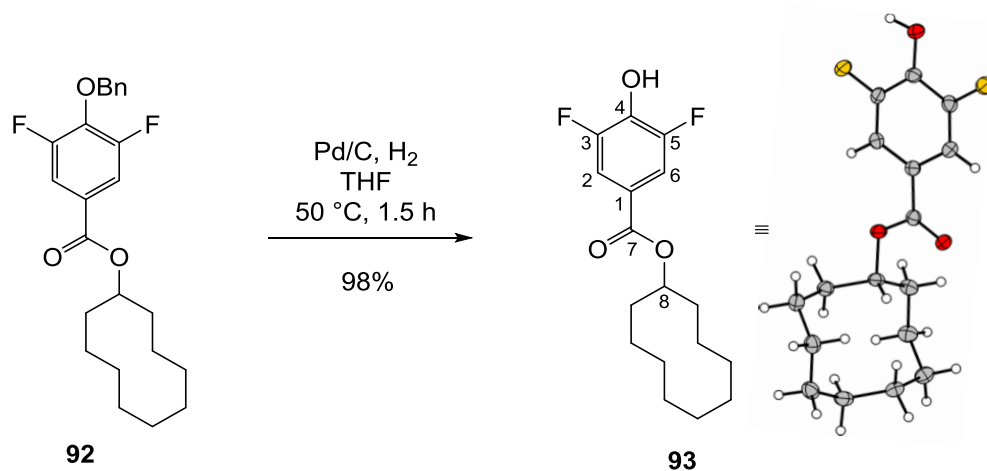
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.1 (C7), 155.5 (d, *J*_{CF} = 248.7 Hz, C3/C5), 137.9 (C4), 136.2 (C1), 128.8, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 113.9 (C2), 113.5 (C6), 76.0 (C8), 75.6 (C9), 30.2 (2C), 25.3, 25.2 (2C), 24.3 (2C), 22.3 (2C).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -127.04 (s, 2F).

HR-MS (FD) m/z calcd. for $C_{24}H_{28}F_2O_3$ $[M]^+$: 402.20065, found: 402.20037.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3211 (w), 2915 (m), 1721 (w), 1680 (s), 1617 (m), 1470 (m), 1442 (m), 1431 (s), 1368 (w), 1342 (w), 1326 (w), 1306 (w), 1101 (w), 1075 (m), 1048 (s), 948 (w), 879 (w), 829 (w), 787 (m), 708 (w), 672 (m), 593 (w).

Cyclodecyl 3,5-difluoro-4-hydroxybenzoate (**93**)



cyclodecyl 4-(benzyloxy)-3,5-difluorobenzoate	402.48 g/mol	1.00 eq	0.72 mmol	290 mg
palladium on carbon 10%	106.42 g/mol	0.10 eq	0.07 mmol	76.7 mg
hydrogen, balloon	2.00 g/mol			

To a slurry of 10% palladium on carbon (76.7 mg, 0.07 mmol, 0.10 eq) in tetrahydrofuran (6.00 mL) was added a solution of benzyl ether **92** (290 mg, 0.72 mmol, 1.00 eq) in THF (1.0 mL). The flask's atmosphere was replaced by hydrogen. The mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen (balloon) at 50 °C for 1.5 h when TLC indicated full conversion of the starting material. The mixture was filtered through celite and rinsed with tetrahydrofuran (2 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 10:1) to afford the title compound (217 mg, 0.70 mmol, 98%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) R_f 0.10

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.64-7.58 (m, 2H, 2-*H*/6-*H*), 5.45 (s, 1H, OH), 5.35 (tt, $J = 4.2, 7.7$ Hz, 1H, 8-*H*), 1.93 (dtd, $J = 5.3, 7.4, 14.8$ Hz, 2H, 9-*H*), 1.84-1.77 (m, 2H, 17-*H*), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 12H).

¹³C NMR (from HSQC, 125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.5 (C7), 151.0 (d, *J*_{CF} = 238.87 Hz, 2C, C3/C5), 137.0 (C4), 123.1 (C1), 113.5 (2C, C2/C6), 75.4 (C8), 30.0 (2C, C9/C17), 25.0 (2C), 24.2, 24.0 (2C), 22.2 (2C).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -134.42 (s, 2F).

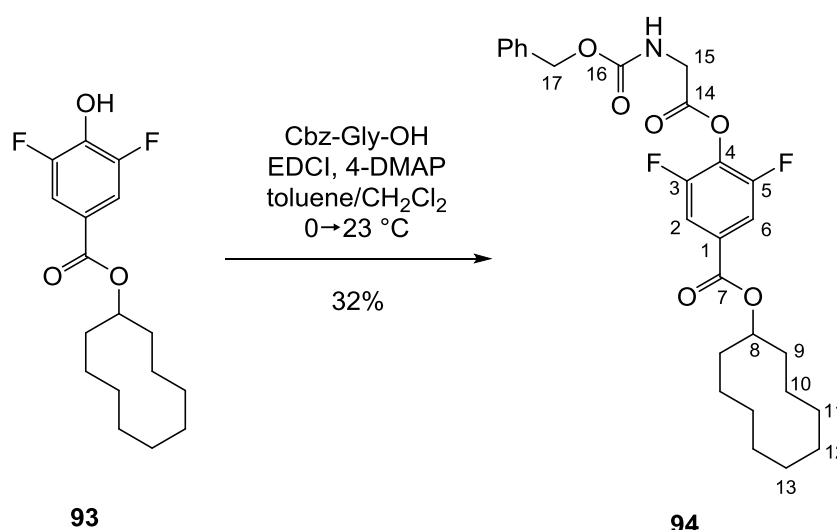
HR-MS (APCI) *m/z* calcd. for C₁₇H₂₁F₂O₃ [M]⁺: 311.1464, found: 311.1466.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3330 (w), 2915 (m), 2845 (w), 1721 (s), 1680 (s), 1610 (m), 1478 (w), 1462 (m), 1411 (s), 1364 (w), 1342 (w), 1326 (w), 1306 (w), 1258 (w), 1210 (w), 1159 (w), 1101 (w), 1071 (w), 1040 (s), 943 (w), 879 (w), 846 (w), 789 (m).

X-Ray see 7.3.

Cyclodecyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)glycyl)oxy)-3,5-difluorobenzoate (**94**)

Method a

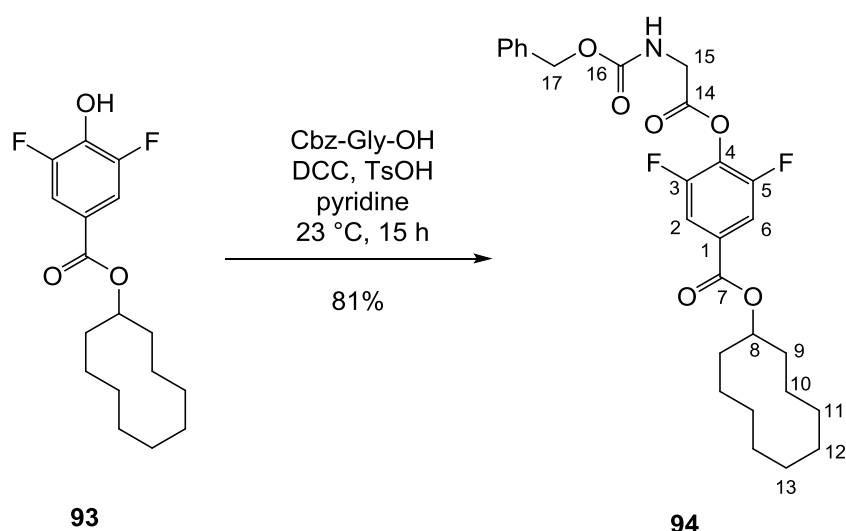


cyclodecyl 3,5-difluoro-4-hydroxybenzoate	312.36 g/mol	1.00 eq	0.32 mmol	100 mg
(((benzyloxy)carbonyl)glycine	264.23 g/mol	1.50 eq	0.48 mmol	127 mg
4-dimethylaminopyridine	122.17 g/mol	0.20 eq	0.06 mmol	7.8 mg
1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid p 0.880	155.24 g/mol	1.50 eq	0.48 mmol	87 μL

To a stirred solution of cyclodecyl 3,5-difluoro-4-hydroxybenzoate (100 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (4.00 mL) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (87.0 μL, 0.32 mmol, 1.00 eq) was added 4-dimethylaminopyridine (7.8 mg, 0.06 mmol, 0.20 eq) and

((benzyloxy)carbonyl)glycine (127 mg, 0.48 mmol, 1.50 eq) at 0 °C. The resulting brown suspension was allowed to warm to 23 °C and stirred for 15 h. The mixture was filtered, the filtrate was washed with aqueous sodium bicarbonate solution and brine (10 mL each). The combined organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) to afford the title compound (51.0 mg, 101 μmol, 32%) as an inseparable mixture with the starting material.

Method b



cyclodecyl 3,5-difluoro-4-hydroxybenzoate	312.36 g/mol	1.00 eq	0.16 mmol	50.0 mg
((benzyloxy)carbonyl)glycine	264.23 g/mol	1.50 eq	0.24 mmol	49.5 mg
dicyclohexylcarbodiimide	206.33 g/mol	1.50 eq	0.24 mmol	50.2 mg
<i>para</i> -toluenesulfonic acid	190.10 g/mol	0.10 eq	16 μmol	3.0 mg
pyridine p 0.98	79.10 g/mol	15.0 eq	1.98 mmol	0.20 mL

To a solution of cyclodecyl 3,5-difluoro-4-hydroxybenzoate (50 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) and ((benzyloxy)carbonyl)glycine (49.5 mg, 0.24 mmol, 1.50 eq) in pyridine (0.2 mL), dicyclohexylcarbodiimide (50.2 mg, 0.24 mmol, 1.50 eq) and *para*-toluenesulfonic acid (3.0 mg, 16.0 μmol, 0.10 eq) were added at 23 °C and stirred for 15 h. Hydrochloric acid (10%; 1 mL) and ethyl acetate (1 mL) were added. The residual suspension was filtered and the filtrate was separated. The filtrate was washed with water (2×5 mL), dried (Magnesium sulfate), filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to afford the ester **94** (65 mg, 0.129 mmol, 81%) as a yellow oil.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) R_f 0.21.

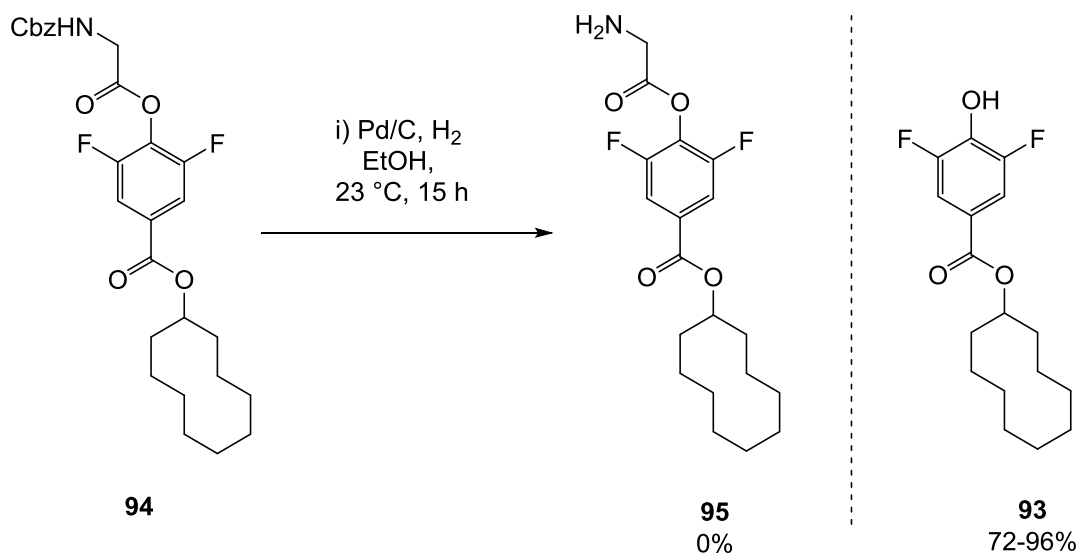
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.63-7.53 (m, 2H, 2-*H*/6-*H*), 7.34-7.13 (m, 5H, C_6H_5), 5.99 (bs, 1H, *NH*), 5.38-5.30 (m, 1H, 8-*H*), 5.17 (d, $J = 20.8$ Hz, 2H, 17-*H*), 4.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 15-*H*), 1.98-1.54 (series of m, 18H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -124.03 (s, 2F).

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_1\text{O}_6\text{Na}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 526.2012, found: 526.2032.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 613 (w), 699 (w), 781 (w), 816 (w), 994 (w), 1024 (w), 1065 (m), 1089 (w), 1156 (w), 1261 (w), 1374 (w), 1440 (m), 1712 (m), 2998 (s), 3398 (w).

Experiments to the deprotection of carbamate **94**



cycloodecyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)glycyl)oxy-3,5-difluorobenzoate	503.54 g/mol	1.00 eq	93 μmol	47.0 mg
palladium on charcoal 10%	106.42 g/mol	0.10 eq	9 μmol	9.9 mg
hydrogen (ballon)	2.00 g/mol			

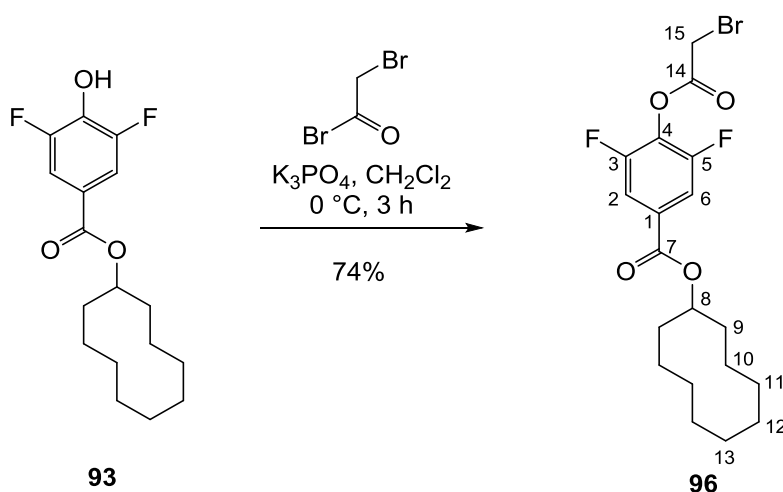
To a slurry of 10% palladium on charcoal (9.9 mg, 9 μmol , 0.10 eq) in dry ethanol (1.00 mL) was added carbamate **94** (47.0 mg, 93 μmol , 1.00 eq). The reaction mixture was purged with hydrogen for 1 min. The mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen (ballon) at 23 °C and the consumption of starting material was monitored by TLC. After 15 h, the slurry was filtered through celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a colorless oil. Analysis by

¹H-NMR showed decomposition to the phenol **93** (21.0 mg, 67 μmol, 72%). All tested conditions are summarized in the table below.

Summary of tested conditions:

palladium species	solvent	T/°C	hydrogen source	yield 93 (NMR)
Pd/C 10%	EtOH	23	H ₂	72%
Pd/C 10%	THF	23	H ₂	85%
Pd(OAc) ₂ /C 10%	MeOH	23	H ₂	93%
Pd/C 10%	CH ₂ Cl ₂ /AcOH	23	H ₂	86%
PdCl ₂	CH ₂ Cl ₂	23	Et ₃ SiH/Et ₃ N	93%
Pd/C 10%	EtOAc/EtOH	23	cyclohexadiene	96%

Cyclodecyl 4-(2-bromoacetoxy)-3,5-difluorobenzoate (**96**)



cyclodecyl 4-hydroxy-3,5-difluorobenzoate	312.36 g/mol	1.00 eq	0.16 mmol	50.0 mg
bromoacetyl bromide ρ 2.32	201.85 g/mol	1.50 eq	0.24 mmol	21.0 μL
potassium phosphate	212.28 g/mol	2.50 eq	0.40 mmol	85.0 mg

Bromoacetyl bromide (21 μL, 0.24 mmol, 1.50 eq) was dissolved in methylene chloride (1.00 mL) and potassium phosphate (85.0 mg, 0.40 mmol, 2.50 eq) was added under stirring. At 0 °C a solution of cyclodecyl 4-hydroxy-3,5-difluorobenzoate (50 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (0.5 mL) was added dropwise within 30 minutes. Stirring was then continued for 3 h, before water and brine (5 mL each) were added and layers were separated. The aqueous layer was

extracted with methylene chloride (2×5 mL), before washing the joint organic layers with aqueous sodium bicarbonate (5%wt, 10 mL) and brine (10 mL). Drying over magnesium sulfate and evaporating under reduced pressure at 30 °C bath temperature, afforded the title compound (51.0 mg, 0.12 mmol, 74%), which was found not to be stable at 23 °C and therefor used without further purification. Slight contamination with bromoacetic acid was accepted.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) R_f 0.25.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.70-7.64 (m, 2H, 2-*H*/6-*H*), 5.42-5.34 (m, 1H, 8-*H*), 4.14 (s, 2H, 15-*H*), 1.98-1.56 (series of m, 18H).

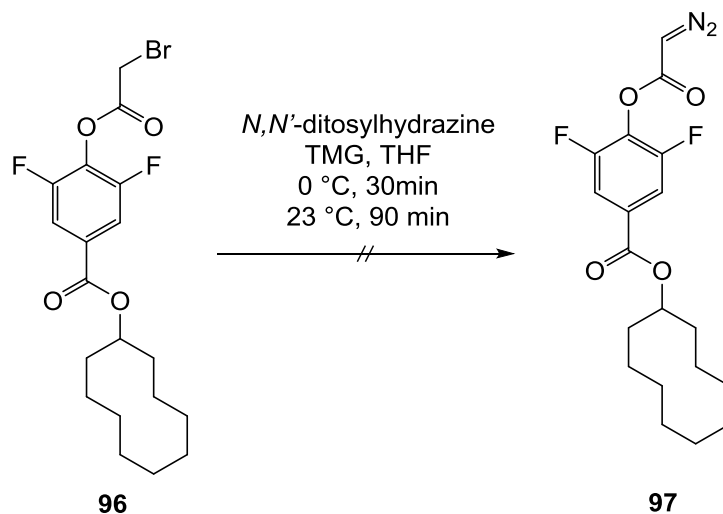
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.7 (C7), 163.4 (t, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz, C14), 156.4 (d, $J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz, C2), 153.0 (d, $J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz, C6), 130.6 (t, $J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, C4), 130.2 (C1), 113.8-113.5 (m, 2C, C3/C5), 76.2 (C8), 30.1 (2C), 25.2 (C15), 25.1 (2C), 24.2 (2C), 24.0, 22.3 (2C).

HR-MS (FD) m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Br}_1\text{F}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 432.07478, found: 432.07510.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3209 (w), 2922 (m), 2711 (w), 1720 (w), 1689 (s), 1610 (m), 1421 (s), 1342 (w), 1248 (w), 1210 (m), 1163 (m), 1102 (w), 1070 (w), 1047 (s), 943 (m), 879 (w), 789 (m), 708 (w), 681 (w).

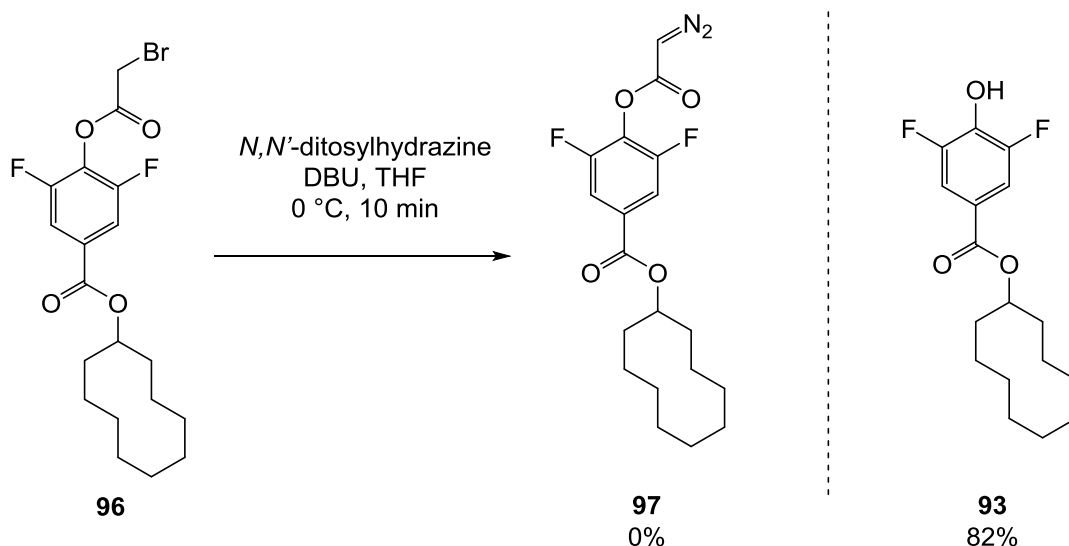
Experiments to cyclodecyl 4-(2-diazoacetoxy)-3,5-difluorobenzoate (**97**)

Method a: by conversion of the bromoacetate **96**



cyclodecyl 4-(2-bromoacetoxy)-3,5-difluorobenzoate	433.29 g/mol	1.00 eq	0.12 mmol	50.0 mg
<i>N,N'</i> -ditosylhydrazine	340.41 g/mol	2.00 eq	0.23 mmol	78.6 mg
tetramethyl guanidine	115.18 g/mol	5.00 eq	0.58 mmol	72.0 μ L

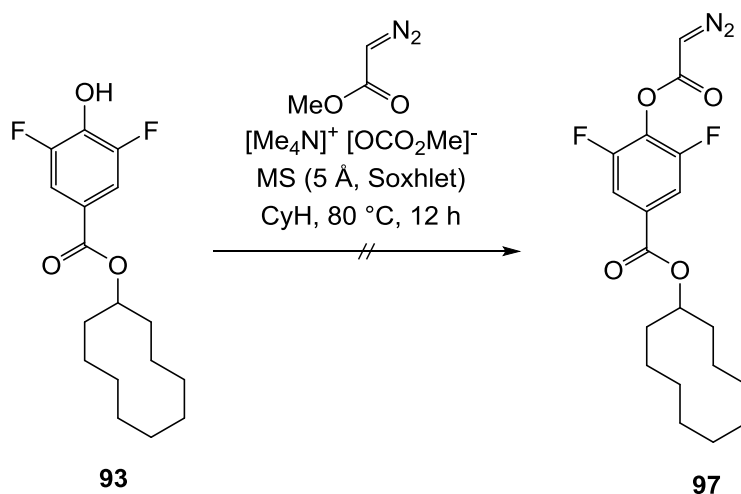
To a solution of cyclodecyl 4-(2-bromoacetoxy)-3,5-difluorobenzoate (50.0 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq) in tetrahydrofuran (1.50 mL) was added *N,N'*-ditosylhydrazine (78.6 mg, 0.23 mmol, 2.00 eq). At -10 °C, tetramethyl guanidine (72.0 μ L, 0.58 mmol, 5.00 eq) was added. The resulting yellow solution was allowed to warm to 23 °C over a period of 30 min while a white precipitate was observed. The suspension was stirred for 90 min when TLC indicated full consumption of the starting material, before removing the solvent under reduced pressure at 23 °C. Diethyl ether (5 mL) was added and the suspension was filtered through a short plug of silica. The yellow filtrate was concentrated under reduced pressure at 23 °C. Analysis of the residual yellow oil (31 mg) by $^1\text{H-NMR}$ showed no formation of the desired diazo acetate **97**.



cyclodecyl 4-(2-bromoacetoxy)-3,5-difluorobenzoate	433.29 g/mol	1.00 eq	69 μ mol	30.0 mg
N,N' -ditosylhydrazine	340.41 g/mol	2.00 eq	138 μ mol	47.1 mg
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, ρ 0.92	153.24 g/mol	5.00 eq	346 μ mol	58.0 μ L

To a solution of cyclodecyl 4-(2-bromoacetoxy)-3,5-difluorobenzoate (30.0 mg, 69 μ mol, 1.00 eq) in tetrahydrofuran (0.50 mL) was added N,N' -ditosylhydrazine (47.1 mg, 138 μ mol, 2.00 eq) and cooled to 0 °C. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (58.0 μ L, 346 μ mol, 5.00 eq) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes. After quenching of the reaction by the addition of sat. sodium bicarbonate solution (3 mL), the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 \times 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. Analysis of the crude product by ^1H NMR showed decomposition to the corresponding phenol **93** (18 mg, 58 μ mol, 82%) as the main component.

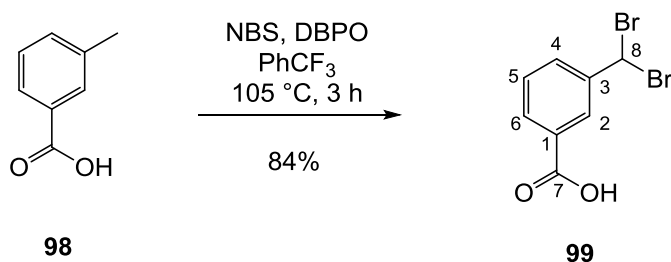
Method b: by transesterification from phenol **93**



cyclodecyl 4-hydroxy-3,5-difluorobenzoate	312.36 g/mol	1.00 eq	80 μmol	25.0 mg
methyl diazoacetate	100.08 g/mol	1.10 eq	88 μmol	8.8 mg
tetramethylammonium methyl carbonate	149.19 g/mol	0.10 eq	8 μmol	1.5 mg
molecular sieves (5 Å)	-	-	-	160 mg

In a 5 mL test tube cyclodecyl 4-hydroxy-3,5-difluorobenzoate (25.0 mg, 80 μmol, 1.00 eq), methyl diazoacetate (8.8 mg, 88 μmol, 1.10 eq) and tetramethylammonium methyl carbonate (1.5 mg, 8 μmol, 0.10 eq) were suspended in cyclohexanol (0.50 mL) at 23 °C. The mixture was heated under azeotropic reflux conditions (80 °C). Methanol was removed through a mini-Soxhlet extractor containing molecular sieves (5 Å, 160 mg). After 12 h, the reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature. The mixture was filtered through a short plug of silica using a mixture of ethyl acetate/*n*-hexane (1:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure. ¹H-NMR analysis of the crude residue did not show any conversion of starting material.

3-(Dibromomethyl)benzoic acid (99)



3-methylbenzoic acid	136.15 g/mol	1.00 eq	2.20 mmol	300 mg
<i>N</i> -bromosuccinimide	177.99 g/mol	2.30 eq	5.07 mmol	902 mg
dibenzoyl peroxide	242.23 g/mol	0.05 eq	0.11 mmol	26.7 mg

A solution of 3-methylbenzoic acid (300 mg, 2.20 mmol, 1.00 eq), *N*-bromosuccinimide (902 mg, 5.07 mmol) and dibenzoyl peroxide (26.7 mg, 0.11 mmol, 0.05 eq) in trifluorotoluene (4.50 mL) was heated to 105 °C for 3 h. The reaction was cooled to 23 °C, the yellow solid was filtered off and washed consecutively with cyclohexane and water (5 mL each). The solid was dissolved in diethyl ether (10 mL) and the resulting solution was dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. 3-(dibromomethyl)benzoic acid (545 mg, 1.85 mmol, 84%) was obtained as a pale yellow solid.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 6:1) R_f 0.60.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm) = 9.66 (bs, COOH), 8.19 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, 2-*H*), 7.98 (td, $J = 1.3, 7.8$ Hz, 1H, 6-*H*), 7.87 (ddd, $J = 1.0, 1.8, 7.9$ Hz, 1H, 4-*H*), 7.54 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H, 5-*H*), 6.99 (s, 1H, 8-*H*).

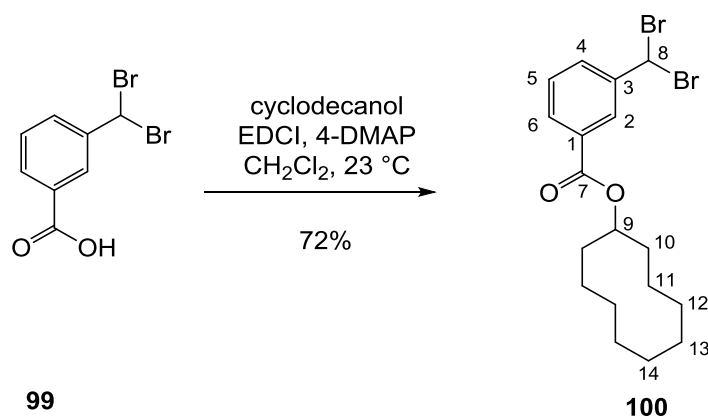
¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ (ppm) = 179.9, 155.8, 143.8, 132.1, 131.9, 130.4, 128.3, 41.3.

HR-MS (APCI) m/z calcd. for C₈H₅Br₂O₂ [M]⁻: 292.8642, found: 292.8647.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 1686 (s), 1419 (m), 1294 (s), 1224 (m), 1150 (w), 945 (m), 776 (w), 758 (m), 689 (s), 642 (s), 580 (m), 534 (m), 2560 (w), 2819 (w), 3015 (w).

m.p. 78-79 °C (diethyl ether).

Cyclodecyl 3-(dibromomethyl)benzoate (100)



cyclodecanol	156.27 g/mol	1.10 eq	9.36 mmol	1.46 g
3-(dibromomethyl)benzoic acid	293.94 g/mol	1.00 eq	8.51 mmol	2.50 g
1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid hydrochloride	191.70 g/mol	1.10 eq	9.36 mmol	1.79 g
4-dimethylaminopyridine	122.17 g/mol	0.10 eq	0.85 mmol	104 mg

To a solution of 3-(dibromomethyl)benzoic acid (2.50 g, 8.51 mmol, 1.10 eq), 4-dimethylaminopyridine (104 mg, 0.85 mmol, 0.10 eq) and cyclodecanol (1.46 g, 9.36 mmol, 1.10 eq) in methylene chloride (25.0 mL), a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid hydrochloride in methylene chloride (25 mL) was added dropwise at 23 °C within 30 min. The reaction mixture was stirred for 20 h as TLC indicated full consumption of the benzoic acid. The mixture was filtered and the filtrate was washed with 0.3 M sodium carbonate solution (100 mL). The organic layer was dried (Magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 10:1) to afford the title compound (2.66 g, 6.15 mmol, 72%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 10:1) R_f 0.50

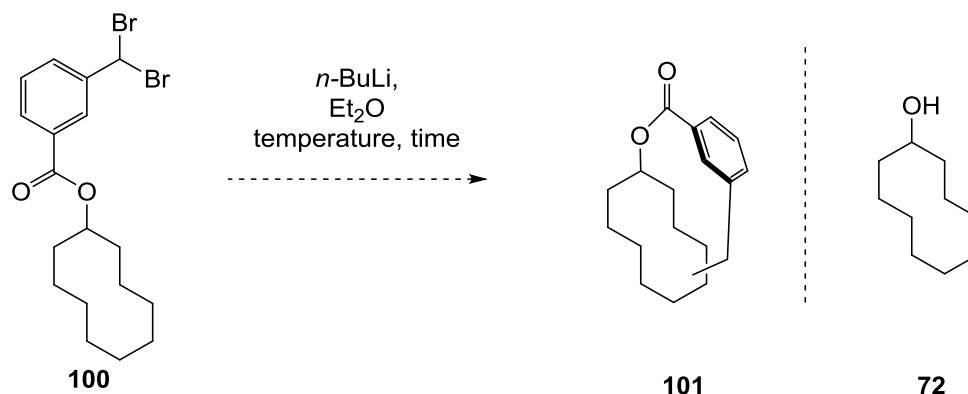
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.15 (t, J = 1.7 Hz, 1H, 2-*H*), 7.99 (td, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H, 6-*H*), 7.81 (ddd, J = 1.7, 1.3, 7.8 Hz, 1H, 4-*H*), 7.47 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H, 5-*H*), 6.68 (s, 1H, 8-*H*), 5.45-5.37 (m, 1H, 9-*H*), 2.00-1.58 (series of m, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ (ppm) = 165.3 (C7), 142.4 (C1), 131.6 (C4), 131.2, 131.0, 129.1, 127.2, 75.3 (C9), 40.1 (C8), 30.3 (2C), 25.3 (2C), 25.2 (2C), 24.3 (2C), 22.4 (2C).

HR-MS (EI) m/z calcd. for C₁₈H₂₄Br₂O₂ [M-Br]⁺: 351.09597, found: 351.09420.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 497 (w), 579 (m), 635 (m), 692 (s), 733 (w), 758 (m), 882 (w), 933 (w), 983 (m), 1080 (w), 1119 (w), 1162 (w), 1185 (m), 1230 (m), 1286 (s), 1438 (m), 1478 (w), 1603 (w), 1698 (s), 2844 (w), 2920 (m), 2968 (w), 3021 (w).

Experiments to an intramolecular C-H-insertion of cyclodecyl 3-(dibromomethyl)benzoate (101**)**

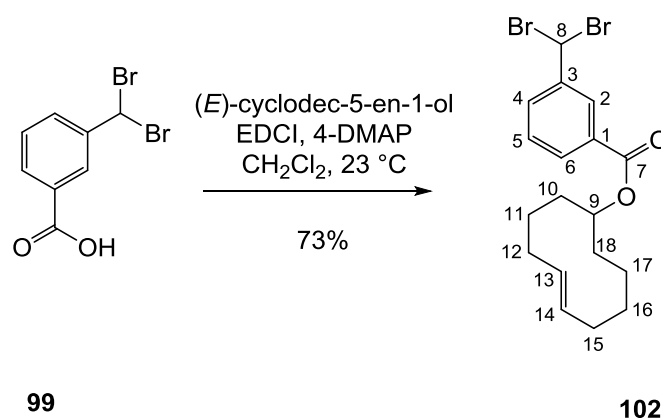


cyclodecyl 3-(dibromomethyl)benzoate	432.20 g/mol	1.00 eq	0.23 mmol	100 mg
<i>n</i> -butyllithium 2.5 M in hexanes	64.06 g/mol	1.00 eq	0.23 mmol	93 μ L

Under inert conditions, *n*-butyllithium (93 μ L, 0.23 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of the dibromide **100** (100 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq) in diethyl ether (22 mL) at -100 °C within 10 min by a syringe pump. The reaction was allowed to reach -78 °C and monitored by TLC. After the indicated time, the yellow suspension was filtered and aqueous ammonium chloride solution (10 mL) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 \times 10 mL) and the combined extracts were dried (Magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residual yellow oil was directly analyzed by NMR and GC-MS. In the table below, variations of the procedure and their results are summarized.

entry	c / M	initial T/°C	procedure	yield (NMR)
1	0.01	-100	1 min, then -78 °C, 3 h	100 61%, 72 39%
2	0.01	-78	10 min (sp), + 1 h	72 67%
3	0.01	-78	60 min (sp), + 1 h	72 81%
4	0.01	-78	60 min (sp), + 2 h, then $\rightarrow 23$ °C	100 49% 72 51%
5	0.01	-78	10 min (sp), + 3 h at -50 °C	100 67%
6	0.01	-78	<i>t</i> -BuLi, 10 min (sp), + 1 h	72 93%

(E)-Cyclodec-5-en-1-yl 3-(dibromomethyl)benzoate (102)



(E)-cyclodec-5-en-1-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	3.24 mmol	500 mg
3-(dibromomethyl)benzoic acid	293.94 g/mol	1.10 eq	3.57 mmol	1.05 g
1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid hydrochloride	191.70 g/mol	1.10 eq	3.57 mmol	684 mg
4-dimethylaminopyridine	122.17 g/mol	0.10 eq	0.32 mmol	39.6 mg

To a solution of 3-(dibromomethyl)benzoic acid (1.05 g, 3.57 mmol, 1.10 eq), 4-dimethylaminopyridine (39.6 mg, 0.32 mmol, 0.10 eq) and (E)-cyclodec-5-en-1-ol (500 mg, 3.24 mmol, 1.00 eq) in dry methylene chloride (18.0 mL), a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid hydrochloride (684 mg, 3.57 mmol, 1.10 eq) in dry tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise at 23 °C within 30 min. The reaction mixture was stirred for 18 h as TLC indicated full consumption of the alcohol. The mixture was filtered and the filtrate was washed with 0.3 M sodium carbonate solution (50 mL). The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 10:1) to afford the title compound (1.01 g, 2.35 mmol, 73%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 10:1) R_f 0.50

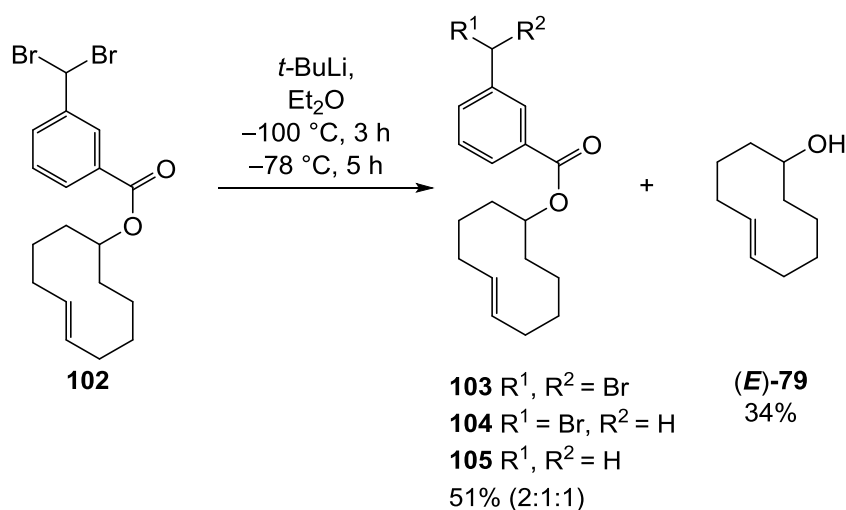
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.14 (dd, *J* = 1.8, 1.8 Hz, 1H, 2-*H*), 7.98 (td, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1H, 6-*H*), 7.80 (ddd, *J* = 1.2, 2.0, 7.9 Hz, 1H, 4-*H*), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, 5-*H*), 6.68 (s, 1H, 8-*H*), 5.55-5.44 (m, 2H, 13-*H*/14-*H*), 5.39-5.24 (m, 1H, 9-*H*), 2.28-2.04 (m, 4H, 12-*H*/15-*H*), 1.88-1.43 (m, 10H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 165.4 (C7), 142.1 (C3), 132.8 (C14), 132.7 (C1), 131.6 (C13), 131.0 (C6), 130.6 (C4), 129.1 (C5), 126.9 (C2), 75.0 (C9), 39.8 (C8), 32.0 (2C, C12/C15), 31.2, 26.4, 25.0, 23.5, 23.1, 20.2 (2C).

HR-MS (APCI) m/z calcd. for C₁₈H₂₀Br₂O₂H₁ [M+H]⁺: 428.9882, found: 428.9878.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 581 (m), 648 (m), 694 (s), 732 (w), 759 (w), 803 (w), 908 (w), 949 (w), 1020 (w), 1081 (w), 1146 (w), 1177 (w), 1221 (m), 1280 (s), 1374 (w), 1444 (w), 1605 (w), 1708 (s), 2855 (w), 2925 (m).

Experiments on an intramolecular carbene addition with (*E*)-cyclodec-5-en-1-yl 3-(dibromomethyl)-benzoate (**102**)



(<i>E</i>)-cyclodec-5-en-1-yl 3-(dibromomethyl)benzoate	430.18 g/mol	1.00 eq	0.58 mmol	250 mg
<i>t</i> -butyllithium 1.7 M in pentane	64.06 g/mol	1.01 eq	0.59 mmol	345 μL

Under inert conditions, *t*-butyllithium (345 μL, 0.59 mmol, 1.01 eq) was added to a solution of the dibromide **102** (250 mg, 0.58 mmol, 1.00 eq) in diethyl ether (22 mL) at −100 °C within 5 min by a syringe pump. It was stirred for 3 h at the same temperature and monitored by TLC. The now yellow suspension was allowed to reach −78 °C and stirred for 5 h. The suspension was filtered and the filtrate was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2×10 mL) and the combined extracts were dried (Magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 19:1)

to obtain an inseparable mixture of dibromide **103**, bromide **104** and methyl benzoate **105** (yellow oil, 127 mg, 0.30 mmol, 51%) in one fraction and alcohol (*E*)-**79** (31 mg, 0.20 mmol, 34%).

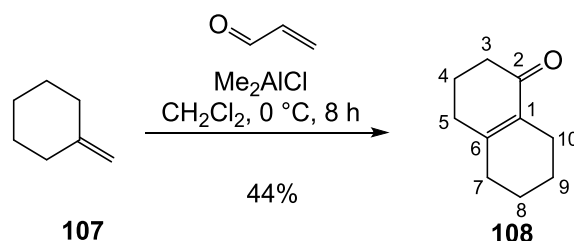
Methods and conditions tested:

entry	c / M	reagent	procedure	result
1	0.01	<i>t</i> -BuLi	-100 °C 5 min (sp), +3 h, -78 °C, 5 h	103+104+105 51% 79 34%
2	0.01	<i>t</i> -BuLi	-100 °C, 5 min (sp), +30 min, then 23 °C	decomp.
3	0.01	<i>t</i> -BuLi	-100 °C, 60 min (sp)	no reaction
4	0.01	<i>n</i> -BuLi	-100 °C 5 min (sp), +3 h	decomp.
5 ^a	0.02	Al(<i>i</i> Bu) ₃ 3.5 eq, FeCl ₃ 0.06 eq	50 °C, 6 h	no reaction
6 ^b	0.10	<i>t</i> -BuMgCl 4.0 eq	10→23 °C, 18 h	no reaction

^a method as described by Brunner et al. ¹⁴²

^b method as described by Brunner et al. ¹⁴¹

Bicyclo[4.4.0]-1(6)-decen-2-one (**108**)



dimethyl aluminum chloride (1 M in hexanes)	92.50 g/mol	1.00 eq	18.1 mmol	18.1 mL
methylene cyclohexane	96.17 g/mol	1.15 eq	20.8 mmol	2.00 g
acrolein, ρ 0.84	56.06 g/mol	2.10 eq	38.0 mmol	2.54 mL

Dimethyl aluminum chloride (18.1 mL, 18.1 mmol, 1.00 eq) was added by a syringe pump to a solution of methylene cyclohexane (2.00 g, 20.8 mmol, 1.15 eq) and acrolein (2.54 mL, 38.0 mmol) in methylene chloride (30 mL) within 8 h at 0 °C. The reaction was quenched by addition of sodium potassium tetrates solution (100 mL) followed by diethyl ether (100 mL) and stirred vigorously for 1 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column

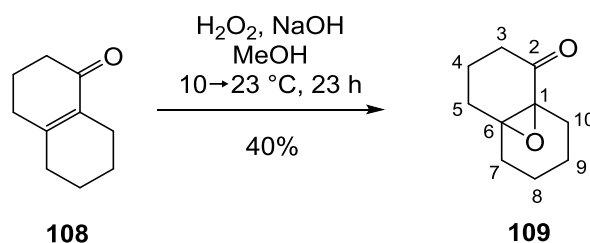
chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 4:1) to afford bicyclo[4.4.0]-1(6)-decen-2-one (1.25 g, 8.32 mmol, 81%) as a colorless oil. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰⁹

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 4:1) R_f 0.30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.38 (dd, J = 5.9, 7.5 Hz, 2H, 3-*H*), 2.25-2.14 (m, 6H, 5-*H*/7-*H*/10-*H*), 1.97-1.89 (m, 2H, 4-*H*), 1.62-1.58 (m, 4H, 8-*H*/9-*H*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 199.3 (*C*2), 157.0 (*C*1), 132.4 (*C*6), 38.0 (*C*3), 31.9, 31.6, 22.6, 22.3, 22.2, 22.1.

1,6-Epoxy-bicyclo[4.4.0]-decan-2-one (109)



bicyclo[4.4.0]-1(6)-decen-2-one	155.22 g/mol	1.00 eq	7.73 mmol	1.20 g
hydrogenperoxide 30% in water	34.01 g/mol	2.40 eq	18.6 mmol	2.10 mL
Sodium hydroxide 6.0 M in water	40.00 g/mol	1.00 eq	7.73 mmol	1.29 mL

Bicyclo[4.4.0]-1(6)-decen-2-one (1.20 g, 7.73 mmol, 1.00 eq) was dissolved in methanol (5 mL) and a 6.0 M sodium hydroxide solution (1.29 mL, 7.73 mmol, 1.00 eq) was added. The reaction mixture was cooled to 10 °C and 30% H₂O₂ (2.10 mL, 18.6 mmol, 2.40 eq) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to 23 °C and stirred for 3 h. As TLC indicated no full conversion, another aliquot of H₂O₂ was added at 10 °C and the mixture was stirred at 23 °C for 18 h. The mixture was diluted with water (20 mL), extracted diethyl ether (3×50 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by distillation (51-60 °C, 0.100 mbar) to afford the title compound (510 mg, 3.07 mmol, 40%) as a colorless oil. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰⁹

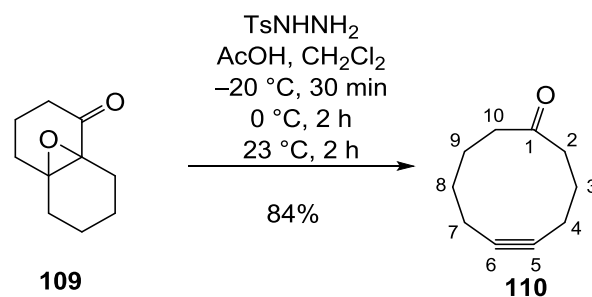
TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 4:1) R_f 0.20.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.79-2.75 (m, 2H, 3-*H*), 2.38-2.34 (m, 2H, 10-*H*), 2.16-2.05 (m, 6H, 4-*H*/5-*H*/7-*H*), 1.82-1.90 (m, 2H, 8-*H*), 1.67-1.59 (m, 2H, 9-*H*).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 210.4 (C2), 85.8 (C1), 83.4 (C6), 42.7 (C3), 42.6 (C10), 26.9, 25.7, 21.8, 19.3, 18.2.

b.p. 51-60 °C at 0.100 mbar (Lit: 60-70 °C at 0.30 mmHg).

Cyclodec-5-in-1-one (110)



1,6-epoxy-bicyclo[4.4.0]-decan-2-one	166.22 g/mol	1.00 eq	3.01 mmol	500 mg
tosylhydrazine	186.23 g/mol	1.10 eq	3.31 mmol	616 mg
acetic acid	30.05 g/mol	33.0 eq	99.3 mmol	5.68 mL

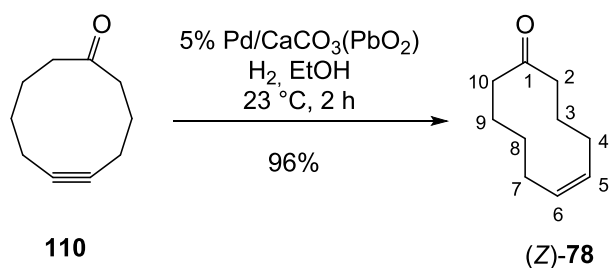
1,6-Epoxy-bicyclo[4.4.0]-decan-2-one (500 mg, 3.01 mmol, 1.00 eq) and acetic acid (5.68 mL) were dissolved in methylene chloride (5 mL). The solution was cooled to -20 °C and tosylhydrazine (616 mg, 3.31 mmol, 1.10 eq) was added. The yellow mixture was stirred at -20 °C for 30 min, at 0 °C for 2 h, before it was allowed to reach 23 °C and stirred for 2 h. TLC indicated full conversion of the starting material. The mixture was neutralized by addition of solid sodium carbonate and water (10 mL) was added. Layers were separated, and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3×10 mL). The combined organic layers were washed with sat. aqueous sodium bicarbonate (30 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/diethyl ether 9:1) to afford cyclodec-5-en-1-one (420 mg, 2.53 mmol, 84%) as a pale yellow oil. The analytical data were in accordance with the literature.²⁰⁹

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 4:1) R_f 0.45

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.57 (dtd, J = 1.2, 4.7, 17.2 Hz, 1H, 2- H_a), 2.27 (td, J = 6.0, 15.9 Hz, 1H, 2- H_b), 2.13-1.72 (m, 7H), 1.66-1.18 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 207.2 (C1), 66.2 (C5), 64.1 (C6), 36.8, 30.1, 29.3, 21.3, 20.2, 19.9, 17.8.

(Z)-Cyclodec-5-en-1-one ((Z)-78)



cyclodec-5-en-1-one	150.22 g/mol	1.00 eq	3.33 mmol	420 mg
Lindlar-catalyst (5% Pd/CaCO ₃ (PbO ₂))	106.42 g/mol	0.02 eq	0.06 mmol	119 mg
hydrogen (H ₂ , balloon)	2.00 g/mol	-	-	-

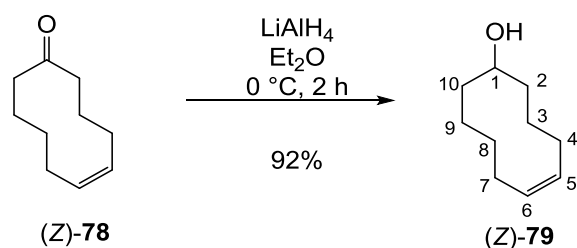
To a solution of cyclodec-5-en-1-one (420 mg, 3.33 mmol, 1.00 eq) in ethanol (6.0 mL) was added Lindlar-catalyst (119 mg, 0.06 mmol, 0.02 eq). The solution was degassed and the atmosphere was replaced by hydrogen. After 2 h at 23 °C, TLC indicated full conversion and the mixture was filtered through a plug of Celite. The filtrate was concentrated and the residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/diethyl ether 9:1) to afford (Z)-cyclodec-5-en-1-one (445 mg, 2.68 mmol, 96%) as a colorless oil. The analytical data were in accordance with the literature.²¹⁰

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 4:1) R_f 0.80

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.40-5.29 (m, 2H, 5-*H*/6-*H*), 2.48-2.43 (m, 2H, 2-*H*), 2.33-2.29 (m, 2H, 10-*H*), 2.13-2.07 (m, 2H, 4-*H*), 2.02-1.96 (m, 2H, 7-*H*), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 214.9 (C1), 132.1 (C6), 128.9 (C5), 46.0 (C2), 34.9 (C10), 28.7 (C4), 24.5 (C7), 23.4, 23.3, 21.1.

(Z)-Cyclodec-5-en-1-ol ((Z)-79)



(Z)-cyclodec-5-en-1-one	152.24 g/mol	1.00 eq	1.08 mmol	165 mg
lithium aluminum hydride	37.95 g/mol	1.20 eq	1.30 mmol	49.4 mg

To a solution of (Z)-cyclodec-5-en-1-one (165 mg, 1.08 mmol, 1.00 eq) in diethyl ether (7.0 mL) lithium aluminum hydride (49.4 mg, 1.30 mmol, 1.20 eq) was added slowly at 0 °C. The mixture was allowed to warm to 23 °C and stirred for 2 h. The mixture was quenched at 0 °C by the addition of methanol (2 mL). A sat. aqueous solution of potassium sodium tartrate (10 mL) was added and stirred vigorously for 3 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/diethyl ether 4:1) to afford (Z)-cyclodec-5-en-1-ol (153 mg, 1.00 mmol, 92%) as a yellow oil. Analytical data were in accordance with the literature.⁶⁰

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 4:1) R_f 0.20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.36-5.22 (m, 2H, 5-*H*/6-*H*), 3.95-3.88 (m, 1H, 1-*H*), 2.17-2.11 (m, 4H, 4-*H*/7-*H*), 1.67-1.27 (series of m, 10H), 1.42 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 132.1 (*C*5), 128.8 (*C*6), 72.6 (*C*1), 34.2 (*C*4), 33.9 (*C*7), 32.3, 31.2, 27.8, 25.9, 24.1.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3340 (w), 3012 (w), 2920 (s), 2888 (w), 1443 (m), 1340 (w), 1311 (w), 1234 (w), 1201 (w), 1125 (w), 1081 (w), 1022 (w), 985 (s), 820 (w), 813 (w), 785 (w), 724 (w), 640 (w), 460 (w).

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 2919 (m), 2845 (w), 1721 (w), 1680 (m), 1610 (s), 1478 (w), 1411 (s), 1342 (w), 1306 (w), 1258 (s), 1210 (w), 1161 (w), 1101 (w), 1046 (m), 949 (w), 879 (m), 820 (m), 701 (w), 681 (w), 591 (m).

Diastereomer a:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.95 (ddt, J = 2.0, 4.9, 9.5 Hz, 1H, 5-*H*), 2.63-2.55 (m, 1H, 10-*H*), 2.32-2.19 (m, 2H, 1-*H*), 1.89-1.30 (m, 12H), 1.10-0.89 (m, 2H).

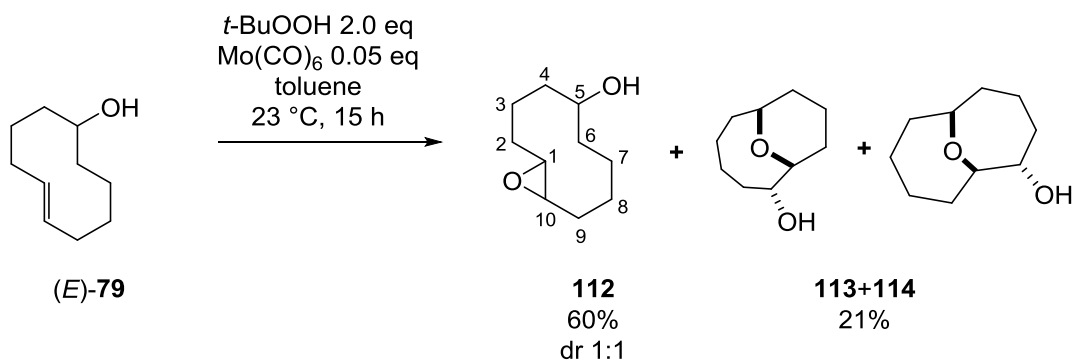
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 81.6, 75.9, 71.8, 37.7, 33.6, 33.4, 30.9, 25.7, 25.4, 19.7.

Diastereomer b:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.89-3.72 (m, 1H, 5-*H*), 2.78 (dddd, J = 2.7, 2.8, 8.9, 14.1 Hz, 1H, 10-*H*), 2.32-2.19 (m, 1H, 1-*H*), 1.89-1.30 (m, 12H), 1.21-1.12 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 77.6, 73.6, 71.8, 34.9, 33.5, 33.1, 28.3, 25.7, 25.0, 13.8.

Method b



(<i>E</i>)-cyclodec-5-en-1-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	3.24 mmol	500 mg
<i>tert</i> -butylhydroperoxide 5.5 M in decane	90.12 g/mol	3.00 eq	1.95 mmol	360 μ L
hexacarbonylmolybdenum(0)	264.00 g/mol	0.05 eq	0.03 mmol	10.0 mg

To a solution of (*E*)-cyclodec-5-en-1-ol (100 mg, 0.65 mmol, 1.00 eq) in toluene (1.20 mL) was added hexacarbonylmolybdenum(0) (10.0 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq) and *tert*-butylhydroperoxide (240 μ L, 1.30 mmol, 2.00 eq) at 23 °C. The reaction mixture was stirred for 6 h when TLC indicated no further reaction. Another equivalent *tert*-butylhydroperoxide (120 μ L, 0.65 mmol) was added and the mixture was stirred for 9 h at 23 °C until TLC indicated full consumption of the starting material. *tert*-Butyl methyl ether (50 mL) was added and the suspension was filtered through a plug

of celite. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residual oil was purified by flash column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to afford oxiran **112** (70.0 mg, 0.39 mmol, 60%, dr 1:1) as a colorless oil besides a mixture of the regioisomeric 11-oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol and 11-oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-ol (23.0 mg, 0.14 mmol, 21%) as a colorless oil.

Variations from standard conditions:

entry	solvent	eq <i>t</i> -BuOOH	eq Mo(CO) ₆	T/ °C	% conv.	result
1	toluene	3 ^a	0.05	23	100	112 (dr 1:1) 60%, 113/114 (rr 1:1, 21%)
2	toluene	4 ^a	0.15	80	100	113/114 (rr 1:1, 35%) +BnOH ^d
3	toluene	8 ^a	0.20	23	100	113/114 (rr 1:1, 51%) +BnOH ^d
4	toluene	1 ^b	0.10	0→23	100	112 (dr 1:1) 28%, 113/114 (rr 1:1, 54%)
5	CH ₂ Cl ₂	3 ^b	0.20	0→23	80	113/114 (rr 1:1, 53%)
6	CH ₂ Cl ₂	3 ^b	0.20	0	75	113/114 (rr 1:1, 64%)
7	benzene ^c	3 ^b	0.20	5→23	60	113/114 (rr 1:1, 49%)

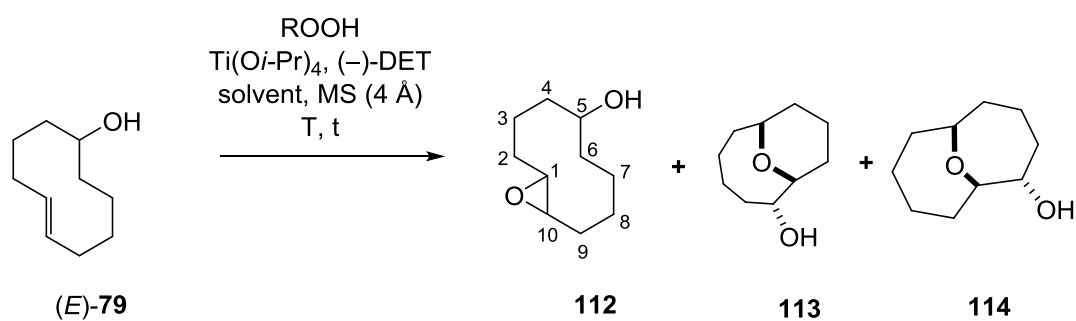
^a four year old container of *t*-BuOOH

^b new, freshly opened container *t*-BuOOH

^c dried over 4 Å molecular sieves.

^d oxidation of toluene to benzylic alcohol observed.

Method c: Sharpless asymmetric epoxidation conditions



(<i>E</i>)-cyclodec-5-en-1-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	0.32 mmol	50 mg
<i>tert</i> -butylhydroperoxide 5.5 M in decane	90.12 g/mol	3.00 eq	0.97 mmol	177 μ L
titanium(IV) <i>iso</i> -propoxide, ρ 0.96	284.22 g/mol	0.10 eq	0.03 mmol	9.6 μ L
(-)-diethyltartrate, ρ 1.20	206.19 g/mol	0.20 eq	0.06 mmol	7.0 μ L
molecular sieves (4 Å)				100 mg

At 0 °C (-)-DET (7.0 μ L, 0.06 mmol, 0.20 eq) and 4 Å molecular sieves (100 mg) were suspended in methylene chloride (2 mL) and titanium(IV) *iso*-propoxide (9.6 μ L, 0.03 mmol, 0.10 eq) was added. The mixture was cooled to -20 °C and after 15 min *tert*-butylhydroperoxide (177 μ L, 0.97 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction was stirred for further 15 min and then cooled to -40 °C. (*E*)-cyclodec-5-en-1-ol (50 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred at -40 °C for 22 h. The excess peroxide was quenched by addition of a solution of iron(II) sulfate and citric acid in water (3.30 g/1.10 g/10.0 mL) at 0 °C and stirred for 15 min. Layers were separated and the aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 \times 5 mL), the combined organic layers were washed with sat. aqueous sodium bicarbonate (20 mL) and brine (20 mL), dried (magnesium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The crude yellow oil was analyzed by NMR spectroscopy. It showed 10% conversion, no formation of oxiran **112**, but a mixture of the regioisomeric 11-oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol (**113**, 5%) and 11-oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-ol (**114**, 5%).

Variations from standard conditions:

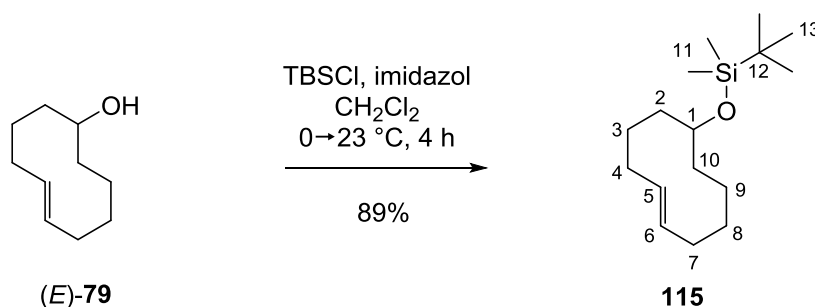
entry	ligand ^a	oxidant (eq)	T/°C	time/h	%conv. ^b	result
1	(-)-DET	<i>t</i> -BuOOH (3)	-40	22	10	113/114 (rr 1:1, 10%)
2	(+)-DET	<i>t</i> -BuOOH (2)	-20	18	3	113/114 (rr 1:1, 3%)
3 ^c	(+)-DET	<i>t</i> -BuOOH (2)	-20	18	40	113/114 (rr 1:1, 40%)
4	(-)-DIPT	<i>t</i> -BuOOH (4)	-20 \rightarrow 23	18	50	113/114 (rr 1:1, 50%)
5	(-)-DET	tritylOOH (2)	-20	48	0	-
6	(-)-DET	tritylOOH (2)	23	24	60	113/114 (rr 1:1, 59%)
7	(-)-DET	cumylOOH (2)	0 \rightarrow 23	24	16	113/114 (rr 1:1, 16%)

^a Scale: 0.32 mmol olefin, 0.10 eq Ti(O*i*-Pr)₄ and 0.20 eq ligand.

^b Calculated from the ¹H NMR spectrum.

^c Stoichiometric amount of Ti(O*i*-Pr)₄.

(E)-tert-Butyl(cyclodecyl-5-en-1-yloxy)dimethylsilane (115)



(E)-cyclodec-5-en-1-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	4.77 mmol	740 mg
chloro- <i>tert</i> -butyl dimethylsilane 99%	150.72 g/mol	1.20 eq	5.73 mmol	860 mg
imidazole 98%	68.08 g/mol	2.50 eq	11.9 mmol	810 mg

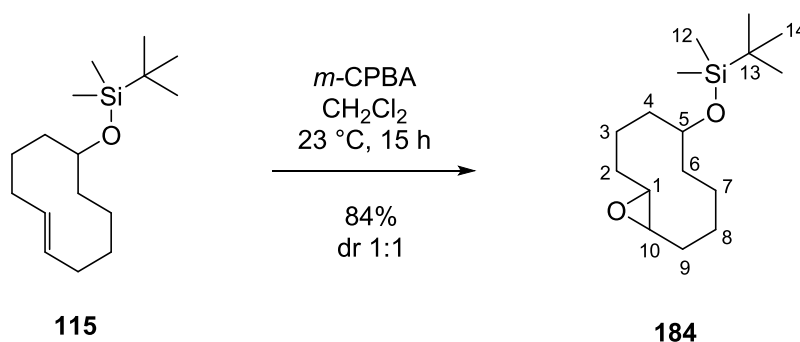
To a stirred solution of (*E*)-cyclodec-5-en-1-ol (0.74 g, 4.77 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (20.0 mL) was added imidazole (0.81 g, 11.9 mmol, 2.50 eq) followed by dropwise addition of a solution of chloro-*tert*-butyl dimethylsilane (0.86 g, 5.73 mmol, 1.20 eq) in methylene chloride (5.00 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to reach 23 °C and was stirred for 4 h. Conversion was monitored by TLC. The mixture was filtered and the filtrate was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 100:1) to afford the title compound (1.14 g, 4.25 mmol, 89%) as a colorless oil. Analytical data were in accordance with the literature.⁶⁰

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 50:1) R_f 0.50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.41 (m, 2H, 5-*H* – 6-*H*), 3.74 (bs, 1H, 1-*H*), 2.06 (m, 4H, 4-*H*, 7-*H*), 1.63 – 1.38 (series of m, 10H), 0.87 (s, 9H, 13-*H*), 0.03 (s, 12H, 11-*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = = 131.9 (*C*6), 131.7 (*C*5), 82.4 (*C*1), 47.1, 32.5, 31.2, 31.1, 29.4, 26.1 (3*C*, *C*13), 24.7, 22.5, 18.3 (*C*12), -4.3 (2*C*, *C*11).

((11-Oxabicyclo[8.1.0]undecan-5-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (184)



(<i>E</i>)- <i>tert</i> -butyl(cyclodecyl-5-en-1-yloxy)dimethylsilane	286.52 g/mol	1.00 eq	1.12 mmol	300 mg
<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid	172.57 g/mol	1.50 eq	1.68 mmol	290 mg

A solution of (*E*)-*tert*-butyl(cyclodecyl-5-en-1-yloxy)dimethylsilane (300 mg, 1.12 mmol, 1.00 eq) and *meta*-chloroperoxybenzoic acid (290 mg, 1.68 mmol, 1.50 eq) in methylene chloride (2.20 mL) was stirred at 23 °C for 15 h. The resulting suspension was cooled to 0 °C, filtered through celite and washed with cold methylene chloride (5 mL). The filtrate was washed with sat. aqueous sodium thiosulfate (20 mL) and the aqueous layer was re-extracted with methylene chloride (3×10 mL). The combined organic layers were washed with sat. aqueous sodium bicarbonate solution (30 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) to afford a mixture of two diastereomers (270 mg, 0.94 mmol, 81%, dr 1:1) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.57

Analytical data for diastereomer a:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.78–3.74 (m, 1H, 5-*H*), 2.81 (dt, J = 2.6, 9.4 Hz, 1H, 1-*H*), 2.72 (dt, J = 3.2, 9.3 Hz, 1H, 10-*H*), 2.28–2.16 (m, 2H, 4-*H*), 1.80–1.06 (series of m, 10H), 1.03–0.95 (m, 2 H, 3-*H*) 0.88 (s, 9H, 14-*H*), 0.06 (m, 6H, 12-*H*).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 69.0 (*C*5), 62.9 (*C*10), 59.1 (*C*1), 36.1 (*C*4), 34.7 (*C*3), 31.5 (*C*6), 31.0 (*C*2), 26.0 (3*C*, *C*14), 24.1 (*C*9), 22.7 (*C*8), 21.5 (*C*7), 18.2 (*C*13), –3.8 (*C*12_a), –4.2 (*C*12_b).

Analytical data for diastereomer b:

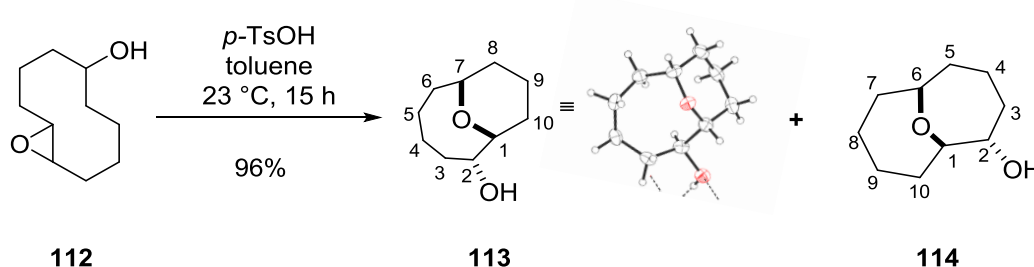
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.93–3.85 (m, 1H, 5-*H*), 2.61 (dt *J* = 2.3, 10.3 Hz, 2H, 1-*H*); 2.56 (dt, *J* = 2.0, 10.2 Hz, 10-*H*), 2.28–2.16 (m, 2H, 4-*H*), 1.80–1.29 (series of m, 10H), 1.18–1.09 (m, 2H, 3-*H*), 0.88 (s, 9H, 14-*H*), 0.06 (m, 6H, 12-*H*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 73.0 (C5), 63.3 (C10), 60.9 (C1), 36.1 (C4), 34.8 (C3), 32.1 (C6), 30.8 (C2), 26.0 (3C, C14), 24.1 (C9), 22.4 (C8), 20.9 (C7), 18.2 (C13), –4.3 (C12_a), –4.4 (C12_b).

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 536 (m), 652 (w), 689 (s), 724 (s), 919 (w), 1016 (m), 1162 (w), 1259 (s), 1416 (m), 1579 (w), 1609 (m), 1685 (s), 2556 (w), 2658 (w), 2814 (w), 2980 (m), 2998 (m).

(1*S**,2*R**,7*S**)-11-Oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol (**113**) and (1*R**,2*S**,6*S**)-11-oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-ol (**114**)

Method a



11-oxabicyclo[8.1.0]undecan-5-ol	170.25 g/mol	1.00 eq	0.30 mmol	50.0 mg
<i>para</i> -toluenesulfonic acid hydrate 99%	200.21 g/mol	0.05 eq	15 μmol	2.9 mg

To a solution of 11-oxabicyclo[8.1.0]undecan-5-ol (50 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq) in toluene (6.00 mL) was added *para*-toluenesulfonic acid hydrate (2.9 mg, 15 μmol, 0.05 eq) at 23 °C. The reaction was monitored by TLC. After 15 h, aqueous sodium bicarbonate (5 mL) was added. Layers were separated, the organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent was removed under vacuum to afford a mixture of two isomers (rr 1:1 by nmr). The residual mixture was purified by flash column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to afford (1*S**,2*R**,7*S**)-11-oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol (**113**, 24 mg, 0.14 mmol, 48%) as colorless crystals and (1*R**,2*S**,6*S**)-11-oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-ol (**114**, 23 mg, 0.13 mmol, 46%) as a colorless oil.

Summary of tested acids and methods:

entry	Lewis acid	eq	solvent	T/ °C	time	result
1	<i>p</i> TsOH	0.05	toluene	23	18 h	113/114 rr 1:1, 96%
2	(±)-CSA	0.05	CH ₂ Cl ₂	23	8 h	113/114 rr 1:1, 99%
3	BF ₃ OEt ₂	0.10	CH ₂ Cl ₂	-78	8 h	113/114 rr 1:1, 40%
4	(Bu ₃ Sn)O / Zn(OTf) ₂	0.60	toluene	90	24 h	decomp.
5	PhCOCF ₃ / H ₂ O ₂	1.00	MeCN/ <i>t</i> BuOH	23	1 h	113/114 rr 1:1, 66%

all experiments were performed with 0.30 mmol substrate in the appropriate solvent (0.05 M)

Analytical data of (1*S**,2*R**,7*S**)-11-oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol (**113**):

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) R_f 0.25

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.84 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, 7-*H*), 3.78 (td, *J* = 5.7, 11.4 Hz, 1H, 2-*H*), 3.35 (dd, *J* = 4.9, 9.4 Hz, 1H, 1-*H*), 2.79 (bs, 1H, *OH*), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.93-1.54 (m, 9H), 1.44-1.36 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 76.0 (*C*2), 73.9 (*C*1), 71.9 (*C*7), 37.8 (*C*10), 33.7 (*C*8), 30.9 (*C*3), 28.4 (*C*6), 25.8, 25.1.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd. for C₁₀H₁₈O₂Na₁: [M]⁺: 193.1199, found: 193.1202.

X-Ray see 7.1.

Analytical data of (1*R**,2*S**,6*S**)-11-oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-ol (**114**):

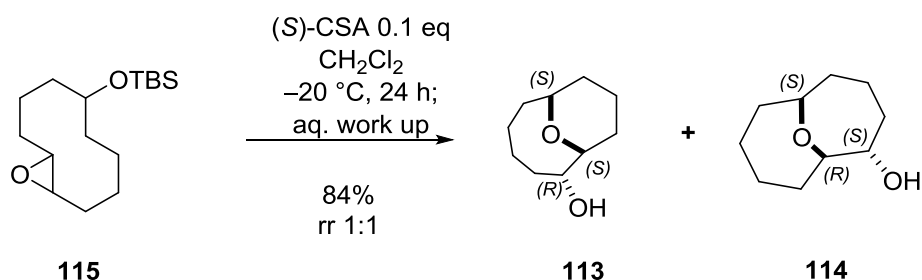
TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) R_f 0.18

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.08-4.03 (m, 1H, 6-*H*), 3.94-3.90 (m, 1H, 1-*H*), 3.73-3.69 (m, 1H, 2-*H*), 1.93-1.54 (m, 10H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 81.7 (*C*7), 77.6 (*C*1), 71.7 (*C*2), 37.7 (*C*10), 34.9 (*C*6), 33.4 (*C*8), 30.8 (*C*3), 28.8, 25.5, 19.6.

HR-MS (ESI) *m/z* calcd. for C₁₀H₁₈O₂Na₁: [M]⁺: 193.1199, found: 193.1204.

Method b



((11-oxabicyclo[8.1.0]undecan-5-yl)oxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilane	284.52 g/mol	1.00 eq	0.18 mmol	50.0 mg
(<i>S</i>)-camphorsulfonic acid 99%	232.29 g/mol	0.10 eq	0.02 mmol	4.1 mg

A solution of a mixture of diastereomers of oxiran **115** (50 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq) in methylene chloride (2.0 mL) was treated with (*S*)-camphorsulfonic acid (4.1 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) at -20 °C. The reaction was monitored by TLC. After 24 h, aqueous sodium bicarbonate (5 mL) was added and the mixture was warmed to 23 °C. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3×5 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The yellow oil was submitted to nmr analysis and compared to an authentic sample to find an equimolar mixture of (1*S**,2*R**,7*S**)-11-oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol and (1*R**,2*S**,6*S**)-11-oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-ol (rr 1:1, 25.0 mg, 0.15 mmol, 84%) contaminated with *tert*-butyldimethylsilanol.

Analytical data for (1*S**,2*R**,7*S**)-11-oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol (**113**):

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) R_f 0.25

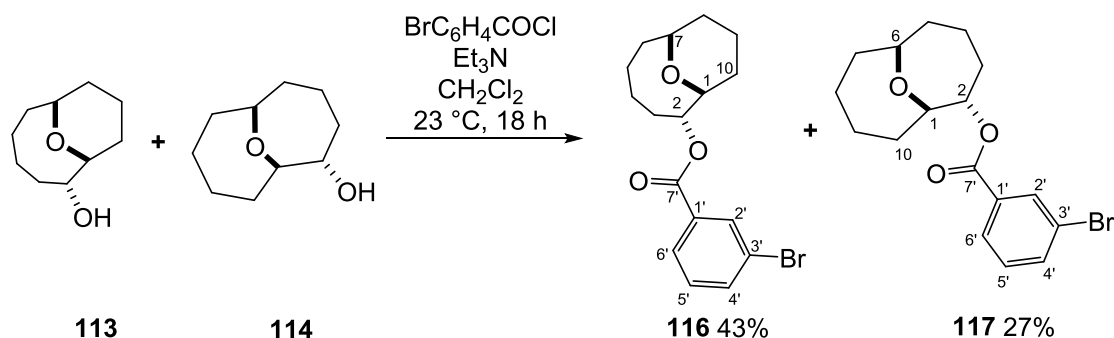
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.11-4.01 (m, 1H, 1-*H*), 3.95-3.87 (m, 1H, 10-*H*), 3.35 (dd, *J* = 4.4, 9.4 Hz, 1H, 2-*H*), 2.04-1.34 (m, 14H).

Analytical data for (1*R**,2*S**,6*S**)-11-oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-ol (**114**):

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) R_f 0.18

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.84-3.69 (m, 3H, 1-*H*/2-*H*/10-*H*), 2.04-1.34 (m, 14H).

(1*R,2*S**,6*S**)-11-Oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-yl 3-bromobenzoate (116) and (1*S**,2*R**,7*S**)-11-oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-yl 3-bromobenzoate (117)**



mixture of 11-oxabicyclo-undecanes	170.25 g/mol	1.00 eq	0.26 mmol	45.0 mg
triethylamine, ρ 0.73	101.19 g/mol	2.00 eq	0.53 mmol	73.0 μL
3-bromobenzoic acid chloride	219.46 g/mol	1.50 eq	0.40 mmol	87.0 mg

A mixture of 11-oxabicyclo-undecanes **113** and **114** (45.0 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq) and 3-bromobenzoic acid chloride (87.0 mg, 0.40 mmol, 1.50 eq) were dissolved in methylene chloride (3.00 mL) and triethylamine (73.0 μL , 0.53 mmol, 2.00 eq) was added. The mixture was stirred at $23\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h until TLC indicated full conversion. The mixture was washed with sodium bicarbonate solution (5 mL). After separation of the layers, the organic layer was washed with water (10 mL), dried above magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (toluene/ *n*-pentane 9:1) to afford ester **116** (40.0 mg, 0.11 mmol, 43%) and **117** (25.0 mg, 0.07 mmol, 27%) as yellow oils.

Analytical data for (1*S**,2*R**,7*S**)-11-oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-yl 3-bromobenzoate (**116**):

TLC (toluene) R_f 0.40.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.12 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.93 (td, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 1.7, 0.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 9.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.85 (td, $J = 5.8, 11.6$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 4.7, 10.2$ Hz, 1H), 2.08 (ddt, $J = 2.5, 9.0, 13.3$ Hz, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 5H), 1.65-1.41 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 164.9 ($C7'$), 136.0 ($C4'$), 132.65 ($C6'$), 132.61 ($C1'$), 130.1 ($C5'$), 128.3 ($C2'$), 122.6 ($C3'$), 76.7 ($C2$), 72.5 ($C1$), 72.2 ($C7$), 34.4 ($C8$), 33.6 ($C5$), 30.3 ($C3$), 28.3 ($C6$), 25.7 ($C4$), 25.0 ($C9$), 13.8 ($C10$).

HR-MS (APCI) m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Br}_1\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.0747, found: 353.0760.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 498 (w), 673 (w), 748 (s), 812 (m), 812 (m), 906 (w), 947 (m), 983 (w), 1112 (m), 1151 (m), 1205 (w), 1252 (s), 1280 (w), 1336 (w), 1423 (w), 1467 (w), 1569 (w), 1713 (s), 2858 (w), 2924 (m).

Analytical data for (1*R**,2*S**,6*S**)-11-oxabicyclo[4.4.1]undecan-2-yl 3-bromobenzoate (**117**):

TLC (toluene) R_f 0.30

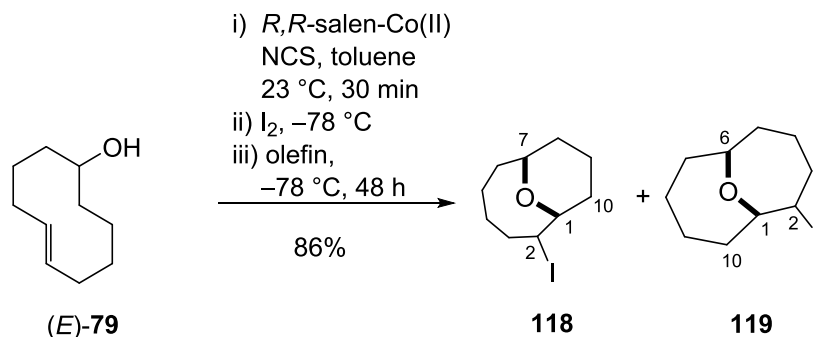
¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 0.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.5, 8.3$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.16 (tt, $J = 4.6, 4.6, 18.0$ Hz, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 10H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 165.1 (*C7'*), 135.9 (*C6'*), 133.2 (*C2'*), 132.9 (*C3'*), 132.8 (*C6'*), 130.1 (*C5'*), 129.9 (*C2'*), 122.6 (*C1'*), 78.9 (*C2*), 77.5 (*C6*), 75.9 (*C1*), 34.6 (*C10*), 33.8 (*C5*), 33.1 (*C7*), 32.0 (*C3*), 25.7 (*C4*), 25.7 (*C8*), 20.9 (*C9*).

HR-MS (APCI) m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Br}_1\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.0747, found: 353.0760.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 498 (w), 673 (w), 747 (s), 812 (m), 812 (m), 901 (w), 947 (m), 983 (w), 1117 (m), 1151 (m), 1205 (w), 1252 (s), 1281 (w), 1336 (w), 1423 (w), 1467 (w), 1569 (w), 1728 (s), 2858 (w), 2924 (m).

(1*S,2*R**,7*S**)-2-Iodo-11-oxabicyclo[5.3.1]undecane (118) and (1*R**,2*S**,6*S**)-2-iodo-11-oxabicyclo[4.4.1]undecane (119)**



(<i>E</i>)-cyclodec-5-en-1-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	0.65 mmol	100 mg
iodine	253.80 g/mol	1.20 eq	0.78 mmol	197 mg
cobalt(II) (<i>R,R</i>)- <i>N,N'</i> -bis(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediamin	603.74 g/mol	0.30 eq	0.19 mmol	117 mg
<i>N</i> -chlorosuccinimide	133.53 g/mol	0.75 eq	0.49 mmol	64.9 mg

Under inert conditions (*R,R*)-salen-Co(II) (117 mg, 0.19 mmol, 0.30 eq) and *N*-chlorosuccinimide (64.9 mg, 0.49 mmol, 0.75 eq) were dissolved in degassed toluene (55.0 mL) and stirred at 23 °C for 30 min. The red solution, was cooled to -78 °C, iodine (197 mg, 0.78 mmol, 1.20 eq) was added and stirring continued for 5 min. A solution of (*E*)-cyclodec-5-en-1-ol (100 mg, 0.65 mmol, 1.00 eq) in toluene (5 mL) was added within 8 h by a syringe pump at -78 °C. The mixture was stirred for additional 12 h, before it was quenched with 10% aqueous sodium thiosulfate (1 mL) and allowed to warm to 23 °C. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL), the combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 50:1) to afford a mixture of (1*S**,2*R**,7*S**)-2-iodo-11-oxabicyclo[5.3.1]undecane (**118**) and (1*R**,2*S**,6*S**)-2-iodo-11-oxabicyclo[4.4.1]undecane (**119**) (76.0 mg, 0.27 mmol, 86%, rr 45:55) as a yellow powder. Attempts to separate the two regioisomers were not sufficient. NMR signals were assigned to each isomer by the corresponding HMBC, HSQC and COSY spectra.

Variations from standard conditions:

entry	catalyst	conditions	solvent	T/ °C	yield/%	rr 118/119
1	(<i>R,R</i>)-salen-Co(II)	I ₂ , NCS	toluene	-78	86	45:55
2	-	I ₂ , NCS	toluene	-78	96	55:45
3	-	I ₂ (3 eq), NaHCO ₃	THF	23	84	60:40

all experiments were performed with 0.65 mmol substrate in the appropriate solvent (0.01 M)

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) R_f 0.50

HR-MS (ESI) *m/z* calcd. for C₁₀H₁₇I₁O₁Na [M+Na]⁺: 303.0216, found: 303.0219.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 421 (w), 479 (w), 589 (m), 619 (w), 689 (w), 811 (w), 861 (w), 931 (m), 976 (w), 1037 (m), 1085 (m), 1141 (s), 1163 (m), 1197 (m), 1276 (w), 1358 (w), 1440 (m), 2852 (w), 2920 (s).

m.p. 81-83 °C (ethyl acetate).

(1*S**,2*R**,7*S**)-2-iodo-11-oxabicyclo[5.3.1]undecane (**118**):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.41 (dd, *J* = 9.4, 10.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 5.7, 11.1 Hz, 1H), 3.79 (td, *J* = 5.8, 11.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 2.4, 5.1, 14.7 Hz, 1H), 2.41 (dddd, *J* = 2.7, 9.3, 12.0, 14.7 Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.98-1.59 (serial of m, 11H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 77.6, 71.9, 40.7, 38.3, 34.5, 33.0, 28.6, 26.6, 24.9, 13.7.

(1*R**,2*S**,6*S**)-2-iodo-11-oxabicyclo[4.4.1]undecane (**119**):

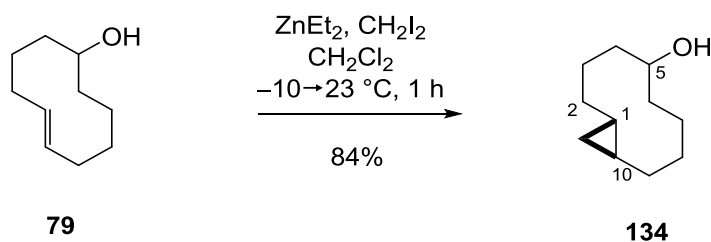
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.57 (dt, *J* = 3.6, 5.1 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.98-1.59 (serial of m, 11H), 1.52-1.33 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 83.5, 77.9, 39.3, 38.0, 34.5, 33.6 (2C), 25.7, 25.4, 24.2.

5.2.4. Transannular Cyclopropanation of Medium Sized Rings

General procedure E

Bicyclo[8.1.0]undecan-5-ol (134)



(<i>E</i>)-cyclodec-5-en-1-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	1.95 mmol	300 mg
diethylzinc 1 M in <i>n</i> -heptan	123.05 g/mol	5.00 eq	9.72 mmol	9.70 mL
diiodomethan, ρ 3.33	267.84 g/mol	5.00 eq	9.72 mmol	780 μL

To a solution of (*E*)-cyclodec-5-en-1-ol (300 mg, 1.95 mmol, 1.00 eq) in anhydrous methylene chloride (8.00 mL) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise diethylzinc (9.70 mL, 9.72 mmol, 5.00 eq) followed by diiodomethane (780 μL, 9.72 mmol, 5.00 eq). The bath was allowed to warm to $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 1 h and the mixture was stirred for an additional 1 h, after which time TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. A sat. ammonium chloride solution (10 mL) and 10% aq. hydrochloric acid (10 mL) was added and the mixture was diluted with ether (20 mL). The layers were separated and the organic layer was then successively washed with sat. sodium thiosulfate solution (20 mL), sat. sodium bicarbonate solution (20 mL) and sat. brine (20 mL). The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to afford a mixture of diastereomers of bicyclo[8.1.0]undecan-5-ol (270 mg, 1.63 mmol, 84%, dr 1:1) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) R_f 0.33

HR-MS (APCI) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_1$: $[\text{M}]^+$: 167.1430, found: 167.1435

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3051 (w), 2988 (w), 1843 (br), 1491 (s), 1401 (m), 1381 (w), 1304 (w), 1299 (m), 1091 (w), 1041 (s), 966 (w), 888 (w), 794 (w), 732 (m), 616 (w).

Analytical data for diastereomer a:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.01-3.97 (m, 1H, 5-*H*), 2.14-2.01 (m, 2H, 10-*H*), 1.80-1.39 (m, 9H), 1.34 (dddd, *J* = 4.4, 5.7, 8.0, 13.9 Hz, 1H, 6-*H*_a), 0.56-0.49 (m, 2H, 1-*H*/2-*H*), 0.18 (dd, *J* = 6.3, 7.0 Hz, 2H, 11-*H*).

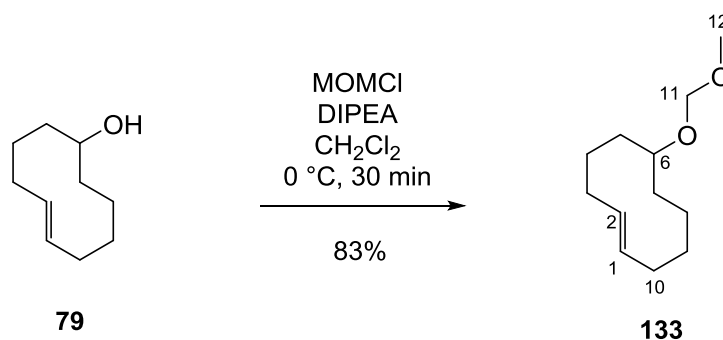
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 72.4 (C5), 35.4 (C6), 34.5 (C9), 33.76 (C2), 33.71 (C7), 26.6 (C8), 24.0 (C4), 23.7 (C3), 19.6 (C10), 17.8 (C1), 13.5 (C11).

Analytical data for diastereomer b:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.09 (dtd, *J* = 4.0, 7.4, 7.2 Hz, 1H, 5-*H*), 2.14-2.01 (m, 2H, 10-*H*), 1.83 (dtd, *J* = 3.4, 5.5, 10.9 Hz, 1H, 3-*H*_a), 1.80-1.39 (m, 9 H), 0.61-0.52 (m, 2H, 3-*H*), 0.51-0.46 (m, 1H, 2-*H*), 0.35-0.27 (m, 1H, 1-*H*, 1-*H*), 0.22 (td, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 2H, 11-*H*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 69.4 (C5), 36.2 (C6), 33.8 (C2), 33.1 (C9), 32.9 (C10), 26.3 (C8), 24.9 (C7), 24.0 (C4), 23.8 (C1), 22.3 (C3), 11.7 (C11).

(*E*)-6-(Methoxymethoxy)cyclodec-1-ene (133)



(<i>E</i>)-cyclodec-5-en-1-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	3.24 mmol	500 mg
chloromethylmethyl ether p 1.06	80.51 g/mol	2.00 eq	6.48 mmol	0.49 mL
ethyl-di(isopropyl)amine p 0.76	129.25 g/mol	3.00 eq	9.72 mmol	1.65 mL

To a solution of (*E*)-cyclodec-5-en-1-ol (500 mg, 3.24 mmol, 1.00 eq) and ethyl-di(isopropyl)amine (1.65 mL, 9.72 mmol, 3.00 eq) in methylene chloride (2.00 mL) was added chloromethyl methyl ether (0.49 mL, 6.48 mmol, 2.00 eq), and the mixture was stirred at 23 °C until TLC indicated full consumption of the starting material (30 min). After aqueous workup with sodium bicarbonate (10 mL) and extraction with diethyl ether (3×10 mL), the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash

column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 19:1) to afford the title compound (532 mg, 2.68 mmol, 83%) as a white solid.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.30.

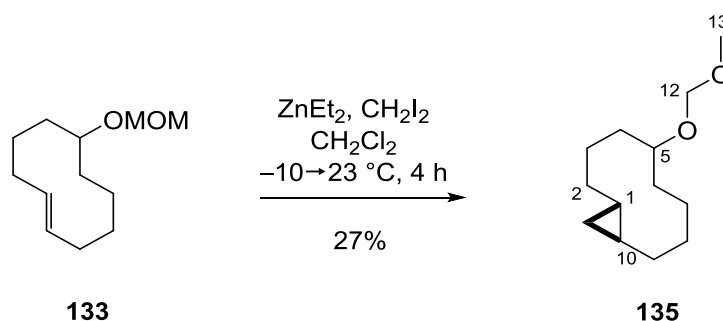
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.50-5.43 (m, 2H, 1-*H*/2-*H*), 4.62 (dd, $J = 6.9, 11.4$ Hz, 1H, 11-*H*_a), 4.61 (s, 1H, 11-*H*_b), 3.75 – 3.60 (m, 1H, 6-*H*), 3.36 (s, 3H, 12-*H*), 2.50 – 1.87 (m, 4H), 1.83 – 1.00 (serial of m, 14H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 132.2 (C1), 131.6 (C2), 94.9 (C11), 63.9 (C6), 55.6 (C12) 32.4, 31.5, 23.5, 18.8, 18.1, 15.5.

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 221.1512, found: 221.1512.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2923 (m), 2854 (w), 1444 (w), 1373 (w), 1214 (w), 1147 (w), 1128 (w), 1096 (m), 1037 (s), 984 (w), 950 (w), 916 (m), 803 (w).

5-(Methoxymethoxy)bicyclo[8.1.0]undecane (135)



(<i>E</i>)-6-(methoxymethoxy)cyclodec-1-ene	198.31 g/mol	1.00 eq	0.76 mmol	150 mg
diethylzinc 1 M in <i>n</i> -heptan	123.05 g/mol	5.00 eq	3.78 mmol	3.80 mL
diiodomethan, ρ 3.33	267.84 g/mol	5.00 eq	3.78 mmol	260 μL

To a solution of (*E*)-6-(methoxymethoxy)cyclodec-1-ene (150 mg, 0.76 mmol, 1.00 eq) in anhydrous methylene chloride (3.00 mL) at -10°C was added dropwise diethylzinc (3.80 mL, 3.78 mmol, 5.00 eq) followed by diiodomethane (260 μL , 3.78 mmol, 5.00 eq). The bath was allowed to warm to 23°C over 1 h and the mixture was stirred for an additional 1 h, after which time TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. A sat. ammonium chloride solution (10 mL) and 10% aq. hydrochloric acid (10 mL) was added and the mixture was diluted with methylene chloride (20 mL). The layers were separated and the organic layer was then successively washed with sat. sodium thiosulfate solution (10 mL), sat. sodium bicarbonate solution

(10 mL) and sat. brine (10 mL). The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 30:1) to afford a mixture of diastereomers of 5-(methoxymethoxy)bicyclo[8.1.0]undecane (121 mg, 0.57 mmol, 27%, dr 1:1) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 19:1) R_f 0.41.

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $C_{13}H_{24}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 235.1668, found: 235.1669

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3057 (w), 2987 (w), 2917 (m), 2847 (w), 1444 (w), 1401 (w), 1373 (w), 1304 (w), 1214 (w), 1148 (w), 1096 (m), 1041 (s), 966 (w), 941 (w), 916 (m), 886 (w), 842 (w), 794 (w), 754 (w), 732 (w), 618 (w).

Analytical data for diastereomer a:

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.67 (dd, J = 6.8, 20.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.94 (dtd, J = 5.2, 6.7, 6.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.94 (dddd, J = 5.0, 5.0, 9.6, 14.5 Hz, 1H), 1.78-1.35 (m, 11H), 0.76-0.67 (m, 1H), 0.36-0.31 (m, 1H), 0.18 (dd, J = 6.1, 7.3 Hz, 2H).

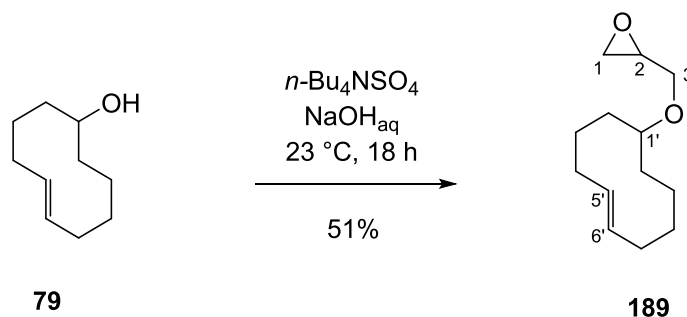
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 95.1 (C12), 77.5 (C5), 55.4 (C13), 34.6 (C9), 33.9 (C2), 32.5 (C10), 31.2 (C7), 26.8 (C8), 24.01 (C4), 23.0 (C3), 19.6 (C6), 17.9 (C1), 13.4 (C11).

Analytical data for diastereomer b:

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.67 (dd, J = 6.8, 20.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.78-1.35 (m, 12H), 0.66-0.47 (m, 2H), 0.21 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 94.8 (C12), 75.0 (C5), 55.3 (C13), 33.8 (C2), 32.8 (C9), 32.5 (C10), 30.9 (C6), 26.3 (C8), 24.6 (C7), 24.05 (C4), 23.4 (C1), 22.4 (C3), 11.7 (C11).

(E)-2-((Cyclodec-5-en-1-yloxy)methyl)oxiran (189)



(E)-cyclodec-5-en-1-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	6.48 mmol	1.00 g
tetra-butylammonium sulfate	339.54 g/mol	0.08 eq	0.52 mmol	176 mg
epichlorhydrin, ρ 1.18	92.53 g/mol	5.31 eq	34.4 mmol	2.70 mL

To a suspension of epichlorhydrin (2.70 mL, 34.4 mmol, 5.31 eq) and tetra-butylammonium sulfate (176 mg, 0.52 mmol, 0.08 eq) in 50%wt aqueous sodium hydroxide (4.0 mL) was added (E)-cyclodec-5-en-1-ol (1.00 g, 6.48 mmol, 1.00 eq) at 4 °C. The ice bath was removed and the mixture was stirred at 23 °C for 18 h. The mixture was extracted with diethyl ether (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (3×50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 5:1) to afford the title compound (694 mg, 3.30 mmol, 51%) as a pale yellow oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 6:1) R_f 0.15.

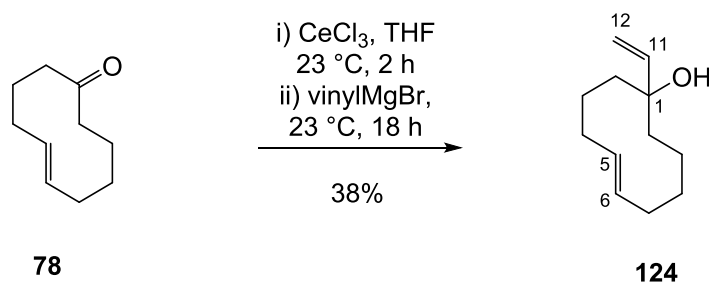
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.64–5.20 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.53–3.39 (m, 1H), 3.42–3.21 (m, 1H), 3.10 (dt, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 2.08 (dt, J = 16.4, 9.1 Hz, 4H), 1.87–1.07 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 132.1, 131.7, 69.5, 69.4, 51.4, 51.3, 47.1, 45.1, 44.7, 32.4, 31.6, 27.2, 24.7.

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 233.1514, found: 235.1512.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2921 (s), 2853 (w), 1445 (m), 1336 (w), 1251 (w), 1207 (w), 1158 (w), 1128 (w), 1083 (s), 985 (m), 945 (w), 913 (w), 841 (m), 758 (w).

(E)-1-Vinylcyclodec-5-en-1-ol (124)



(E)-cyclodec-5-en-1-one	152.24 g/mol	1.00 eq	13.1 mmol	2.00 g
cerium(III) chloride heptahydrate	372.58 g/mol	0.10 eq	1.31 mmol	490 mg
vinylmagnesium bromide 1 M in tetrahydrofuran	131.26 g/mol	2.60 eq	34.2 mmol	34.2 mL

Cerium(III) chloride heptahydrate (490 mg, 1.31 mmol, 0.10 eq) was heated under high vacuum for 12 h at 150 °C. The flask was flushed with argon and allowed to cool to 23 °C before suspended in anhydrous tetrahydrofuran (6.50 mL) and stirring. (E)-cyclodec-5-en-1-one (2.00 g, 13.1 mmol, 1.00eq) was added to this suspension and stirred for 2 h until the yellowish colored suspension became homogenous. To this mixture, 1 M vinyl magnesium bromide (34.2 mL, 34.2 mmol, 2.60 eq) in tetrahydrofuran was added by syringe pump within 10 min. Stirring was continued and the conversion of the starting ketone was monitored by TLC. After 18 h, the brown mixture was poured into cold water (50 mL) and *tert*-butyl methyl ether (50 mL) was added. Under stirring, 10% hydrochloric acid solution was added until the mixture became clear and two-phased (pH < 3). The aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and the joint organic extracts were washed with water, with sat. sodium bicarbonate solution and brine (100 mL, each). The organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (cyclohexane/ethyl acetate 8:1) to afford the title compound (900 mg, 4.99 mmol, 38%) as a yellow oil.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 8:1) R_f 0.15.

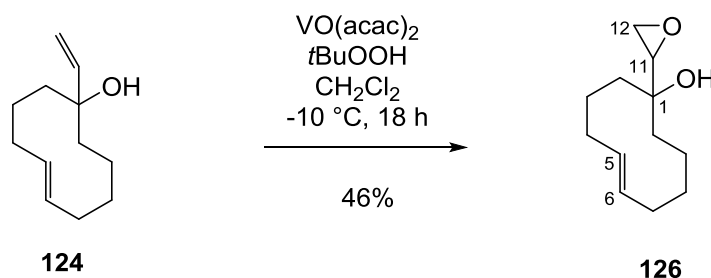
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.91 (dd, J = 15.6, 11.1 Hz, 1H, 11-*H*), 5.44 – 5.09 (m, 3H, 12-*H*/6-*H*), 5.07 – 4.91 (m, 1H, 5-*H*), 2.61 – 0.63 (series of m, 14H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 145.2 (C11), 133.3 (C12), 133.0 (C6), 131.7 (C5), 77.2 (C5), 45.5 (C10), 43.0 (C2), 34.5, 33.2, 29.3, 26.9, 21.2.

HR-MS (APCI) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_1$ $[\text{M}]^+$: 179.1430, found: 179.1435.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3453 (w, br), 2925 (s), 2853 (w), 1683 (s), 1471 (w), 1440 (m), 1408 (w), 1351 (w), 1338 (w), 1321 (w), 1293 (w), 1249 (w), 1205 (w), 1154 (w), 1118 (w), 1095 (w), 1080 (w), 1044 (w), 982 (s), 966 (w), 920 (w), 883 (w), 806 (w), 753 (w), 731 (w), 573 (w), 556 (w), 502 (w), 462 (w).

(E)-1-(Oxiran-2-yl)cyclodec-5-en-1-ol (126)



(E)-1-vinylcyclodec-5-en-1-ol	180.29 g/mol	1.00 eq	3.83 mmol	690 mg
<i>tert</i> -butyl hydroperoxide 5.5 M in <i>n</i> -decane	90.12 g/mol	3.00 eq	11.5 mmol	2.09 mL
vanadyl acetylacetonate	265.16 g/mol	0.05 eq	0.19 mmol	50.7 mg

To a solution of (E)-1-vinylcyclodec-5-en-1-ol (690 mg, 3.83 mmol, 1.00 eq) in degassed methylene chloride (43 mL) was added vanadyl acetylacetonate (50.7 mg, 0.19 mmol, 0.05 eq) and the mixture was cooled to $-10\text{ }^\circ\text{C}$. A 5.5 M solution of *tert*-butyl hydroperoxide (2.09 mL, 11.5 mmol, 3.00 eq) in *n*-decane was added within 10 min and the resulting mixture was stirred at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ for 18 h. The reaction mixture was diluted with methylene chloride and sequentially washed with water, sat. sodium thiosulfate solution and brine (50 mL, each). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to afford the title compound (343 mg, 1.75 mmol, 46%) as a yellow oil.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) R_f 0.30

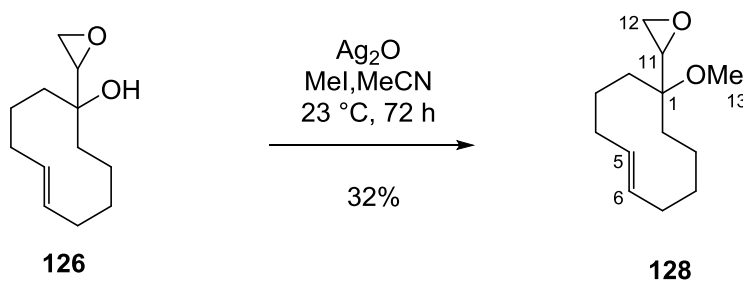
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.98 – 5.04 (m, 2H, 5-*H*/6-*H*), 2.94 (dt, J = 3.5, 18.6 Hz, 1H, 11-*H*), 2.83 (ddd, J = 2.9, 4.8, 5.2 Hz, 1H, 12-*H*_a), 2.72 – 2.65 (m, 1H, 12-*H*_b), 2.51–1.28 (serial of m, 14H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134.4 (C6), 131.3 (C5), 72.0 (C1), 56.9 (C12), 44.3 (C11), 34.5 (C2), 33.1, 32.5, 25.4, 25.3, 22.8, 20.3.

HR-MS (ESI) m/z calcd. for C₁₂H₂₀O₂Na [M+Na]⁺: 219.1355, found: 219.1356.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3464 (w, br), 2927 (s), 2855 (w), 1739 (w), 1701 (w), 1455 (m), 1408 (w), 1342 (w), 1303 (w), 1242 (w), 1201 (w), 1147 (w), 1098 (w), 1051 (w), 982 (s), 933 (w), 907 (w), 883 (m), 829 (m), 813 (w), 769 (w), 744 (w), 720 (w), 626 (w), 589 (w), 564 (w), 523 (w), 444 (w).

(E)-2-(1-Methoxycyclodec-5-en-1-yl)oxiran (128)



(E)-1-(oxiran-2-yl)cyclodec-5-en-1-ol	196.29 g/mol	1.00 eq	1.27 mmol	250 mg
silver(II) oxide	231.74 g/mol	1.70 eq	2.17 mmol	502 mg
iodomethane, ρ 2.28	141.94 g/mol	19.0 eq	24.2 mmol	1.50 mL

(E)-1-(oxiran-2-yl)cyclodec-5-en-1-ol (250 mg, 1.27 mmol, 1.00 eq) was dissolved in acetonitrile (1.5 mL) and iodomethane (1.50 mL). Silver(II) oxide (502 mg, 2.17 mmol, 1.70 eq) was added and the mixture was stirred for 72 h until TLC indicated full consumption of the starting material. The solids were removed by filtration and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) to afford the title compound (85.0 mg, 0.41 mmol, 32%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.30.

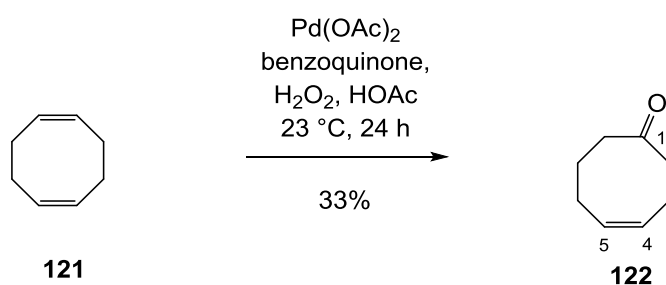
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.74 – 5.22 (m, 2H, 5-*H*/6-*H*), 3.37-3.29 (m, 1H, 11-*H*), 3.29 (s, 3H, 13-*H*), 2.84 (dt, J = 3.5, 12.2 Hz, 1H, 12-*H*_a), 2.64 (dt, J = 4.6, 9.3 Hz, 1H, 12-*H*_b), 2.34–0.94 (serial of m, 14H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131.8 (*C*₆), 131.4 (*C*₅), 78.3 (*C*₁), 77.4 (*C*₁₃), 56.8, 56.7, 51.6, 51.5, 42.6, 42.3, 37.9, 32.5, 25.3, 20.3.

HR-MS (ESI) m/z calcd. for C₁₃H₂₂O₂H [M+H]⁺: 211.1692, found: 211.1693.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 2928 (s), 2856 (w), 2830 (w), 1704 (w), 1466 (m), 1390 (w), 1356 (w), 1297 (w), 1275 (w), 1203 (w), 1149 (w), 1083 (s), 1054 (w), 984 (m), 949 (w), 900 (w), 881 (w), 828 (w), 816 (w), 796 (w).

(Z)-Cyclooct-4-en-1-on (122)



cycloocta-1,5-diene	108.18 g/mol	1.00 eq	46.2 mmol	5.00 g
benzoquinone	182.22 g/mol	0.10 eq	4.62 mmol	842 mg
palladium(II) acetate	224.51 g/mol	0.05 eq	2.31 mmol	519 mg
hydrogenperoxide 30% in water	34.02 g/mol	1.50 eq	69.3 mmol	6.07 mL
acetic acid 99%	60.05 g/mol			200 mL

Palladium(II) acetate (519 mg, 2.31 mmol, 0.05 eq) and benzoquinone (842 mg, 4.62 mmol, 0.10 eq) were dissolved in acetic acid (10 mL), the solution was degassed and flushed with argon. Cycloocta-1,5-diene (5.00g, 46.2 mmol, 1.00 eq) and 30% hydrogen peroxide (6.07 mL, 69.3 mmol, 1.50 eq) were added at 23 °C. After 24 h, GC-MS indicated no further conversion of the starting olefin. The solution was diluted with *n*-pentane/diethyl ether (1:1, 50 mL), layers were separated and the organic layer was sequentially washed with water and 2 M sodium hydroxide (3×50 mL, each). The combined aqueous layers were re-extracted with *n*-pentane/diethyl ether (1:1, 3×50 mL). The joint organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 5:1) to afford (*Z*)-cyclooct-4-en-1-on (1.91 g, 15.3 mmol, 33%) as a pale yellow oil. The analytical data were in accordance with the literature.¹⁷³

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 5:1) R_f 0.30.

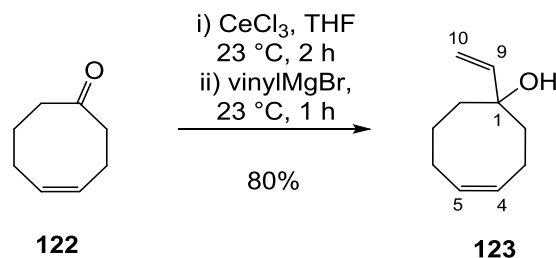
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.80 – 5.59 (m, 2H, 4-*H*/5-*H*), 2.57 – 2.35 (m, 6H, 2-*H*/3-*H*/8-*H*), 2.25 – 2.09 (m, 2H, 6-*H*), 1.69 – 1.52 (m, 2H, 7-*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 214.7 (C1), 130.9 (C5), 130.3 (C4), 47.8 (C2), 40.4 (C8), 26.4 (C3), 24.0 (C6), 22.0 (C7).

HR-MS (ESI) *m/z* calcd. for C₈H₁₂O₁Na [M+Na]⁺: 147.0780, found: 147.0780.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3018 (w), 2933 (m), 2860 (w), 1701 (s), 1465 (w), 1443 (w), 1344 (w), 1245 (w), 1225 (w), 1200 (w), 1162 (w), 1135 (w), 1104 (w), 1084 (w), 971 (w), 881 (m), 841 (w), 817 (w), 728 (s), 629 (w), 578 (w), 542 (w), 518 (m).

(Z)-1-Vinylcyclodec-4-en-1-ol (123)



(Z)-cyclooct-4-en-1-one	124.18 g/mol	1.00 eq	8.05 mmol	1.00 g
cerium(III) chloride heptahydrate	372.58 g/mol	0.10 eq	0.81 mmol	302 mg
vinylmagnesium bromide 1 M in tetrahydrofuran	131.26 g/mol	1.60 eq	12.9 mmol	12.9 mL

Cerium(III) chloride heptahydrate (302 mg, 0.81 mmol, 0.10 eq) was heated under high vacuum for 12 h at 150 °C. The flask was flushed with argon and allowed to cool to 23 °C before suspended in anhydrous tetrahydrofuran (3.20 mL) under stirring. (Z)-cyclooct-4-en-1-one (1.00 g, 8.05 mmol, 1.00 eq) was added to this suspension and stirred for 2 h until the yellowish colored suspension became homogenous. To this mixture, 1 M vinyl magnesium bromide (12.9 mL, 12.9 mmol, 1.60 eq) in tetrahydrofuran was added by a syringe pump within 10 min. Stirring was continued and the conversion of the starting ketone was monitored by TLC. After 1 h, the brown mixture was poured into cold water (50 mL) and *tert*-butyl methyl ether (50 mL) was added. Under stirring, 10% hydrochloric acid solution was added until the mixture became clear and two-phased (pH <3). The aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2×50 mL) and the joint organic extracts were washed with water, sat. sodium bicarbonate solution and brine (3×50 mL, each). The organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (cyclohexane/ethyl acetate 8:1) to afford (Z)-1-vinylcyclodec-4-en-1-ol (978 mg, 6.43 mmol, 80%) as a yellow oil.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 8:1) R_f 0.30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.03 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H, 9-*H*), 5.75 (dtd, J = 11.3, 5.5, 1.1 Hz, 1H, 5-*H*), 5.56 (dtt, J = 11.3, 8.1, 1.6 Hz, 1H, 4-*H*), 5.23 (dd, J = 17.3, 1.3 Hz, 1H, 10-*H_a*), 5.02 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H, 10-*H_b*), 2.39 – 2.15 (m, 2H, 6-*H*), 2.00 (ddd, J = 14.7, 9.6,

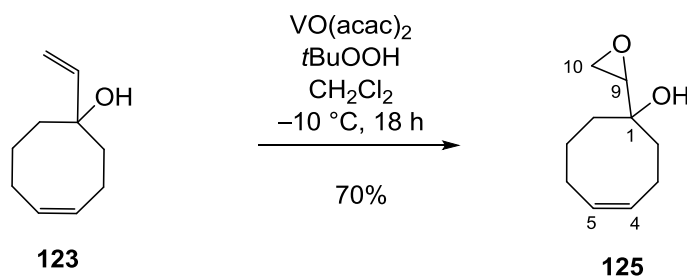
2.7 Hz, 1H, 3- H_a), 1.90 – 1.82 (m, 1H, 8- H_a), 1.77 (ddd, $J = 14.7, 9.3, 2.8$ Hz, 1H, 3- H_b), 1.69 – 1.51 (m, 3H, 7-H/8- H_a).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 146.2 (C9), 132.1 (C5), 127.4 (C4), 110.9 (C10), 75.7 (C1), 39.4 (C2), 35.4 (C8), 25.0 (C6), 24.8 (C3), 23.6 (C7).

HR-MS (APCI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_1$ [M] $^-$: 151.1131, found: 151.1128.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3401 (w, br), 3084 (w), 3006 (w), 2980 (w), 2930 (m), 2860 (w), 1639 (w), 1480 (w), 1469 (w), 1445 (w), 1415 (w), 1334 (w), 1311 (w), 1281 (w), 1250 (w), 1233 (w), 1204 (w), 1134 (w), 1095 (w), 1072 (w), 1044 (w), 994 (m), 981 (w), 918 (s), 896 (w), 850 (w), 816 (w), 771 (w), 731 (s), 704 (w), 671 (w), 655 (w), 556 (w), 515 (w).

(*Z*)-1-(Oxiran-2-yl)cyclooct-4-en-1-ol (**125**)



(<i>Z</i>)-1-vinylcyclooct-4-en-1-ol	152.24 g/mol	1.00 eq	4.93 mmol	750 mg
<i>tert</i> -butyl hydroperoxide 5.5 M in <i>n</i> -decane	90.12 g/mol	3.00 eq	14.8 mmol	2.69 mL
vanadyl acetylacetonate	265.16 g/mol	0.05 eq	0.25 mmol	65.3 mg

To a solution of (*Z*)-1-vinylcyclooct-4-en-1-ol (750 mg, 4.93 mmol, 1.00 eq) in anhydrous, degassed methylene chloride (43.0 mL) was added vanadyl acetylacetonate (65.3 mg, 0.25 mmol, 0.05 eq) and the mixture was cooled to -10 °C. A 5.5 M solution of *tert*-butyl hydroperoxide (2.69 mL, 14.8 mmol, 3.00 eq) in *n*-decane was added within 10 min and the resulting mixture was stirred at -10 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with methylene chloride (50 mL) and sequentially washed with water, sat. sodium thiosulfate solution and brine (50 mL, each). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to afford the title compound (582 mg, 3.46 mmol, 70%) as a yellow oil.

TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) R_f 0.35

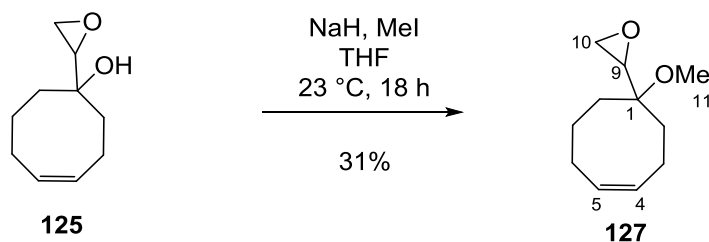
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.83 - 5.80 (m, 1H, 5-*H*), 5.63 - 5.50 (m, 1H, 4-*H*), 2.99 (ddd, *J* = 0.9, 2.9, 3.8 Hz, 1H, 9-*H*), 2.83 (ddd, *J* = 2.9, 5.3, 8.7 Hz, 1H, 10-*H*_a), 2.70 (dt, *J* = 4.1, 5.1 Hz, 1H, 10-*H*_b), 2.48 - 2.30 (m, 2H, 3-*H*), 2.25 - 2.10 (m, 2H, 6-*H*), 1.94 - 1.47 (m, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131.8 (*C*5), 128.1 (*C*4), 71.6 (*C*1), 58.6 (*C*9), 43.8 (*C*10), 39.0 (*C*2), 31.4 (*C*8), 25.0 (*C*3), 23.6 (*C*6), 23.2 (*C*7).

HR-MS (ESI) *m/z* calcd. for C₁₀H₁₆O₂Na [M+Na]⁺: 191.1043, found: 191.1043.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3467 (w, br), 3060 (w), 3002 (w), 2930 (m), 1738 (m), 1653 (w), 1471 (w), 1446 (w), 1406 (w), 1374 (w), 1337 (w), 1316 (w), 1242 (m), 1203 (w), 1164 (w), 1129 (w), 1092 (w), 1069 (w), 1036 (m), 990 (w), 969 (w), 931 (w), 907 (s), 879 (w), 849 (s), 796 (m), 768 (w), 732 (s), 708 (m), 689 (w), 661 (w), 630 (w), 607 (w), 573 (w), 538 (w), 499 (w), 472 (w).

2-(1-Methoxycyclooct-4-en-1-yl)oxiran (127)



(<i>Z</i>)-1-(oxiran-2-yl)cyclooct-4-en-1-ol	168.24 g/mol	1.00 eq	1.19 mmol	200 mg
sodium hydride	23.99 g/mol	2.40 eq	2.85 mmol	114 mg
iodomethane, ρ 2.28	141.94 g/mol	3.20 eq	3.80 mmol	0.24 mL

(*Z*)-1-(Oxiran-2-yl)cyclooct-4-en-1-ol (200 mg, 1.19 mmol, 1.00 eq) was dissolved in tetrahydrofuran (11.0 ml) and sodium hydride (114 mg, 2.85 mmol, 2.40 eq) was added. Next, iodomethane (0.24 ml, 3.80 mmol, 3.20 eq) was added and the mixture was stirred for 18 h until TLC indicated full consumption of the starting material. The mixture was poured on water (20 mL) and extracted with methylene chloride (2×50 mL). The joint organic extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) to afford the title compound (67.0 mg, 0.37 mmol, 31%) as a colorless oil.

TLC (*n*-pentane/*tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.50

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.74 – 5.60 (m, 1H, 5-*H*), 5.54 – 5.42 (m, 1H, 4-*H*), 3.35 (s, 3H, 11-*H*), 2.94 (ddd, *J* = 2.9, 4.4, 13.2 Hz, 1H, 9-*H*), 2.70 (dt, *J* = 4.6, 4.7 Hz, 1H, 10-*H*_a), 2.55 (ddd, *J* = 2.9, 4.9, 13.5 Hz, 1H, 10-*H*_b), 2.51 – 2.28 (m, 2H), 2.21-1.93 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.65-1.44 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 130.2, 129.7, 77.2, 71.0, 61.2, 59.0, 34.8, 34.0, 25.5, 24.4, 22.6.

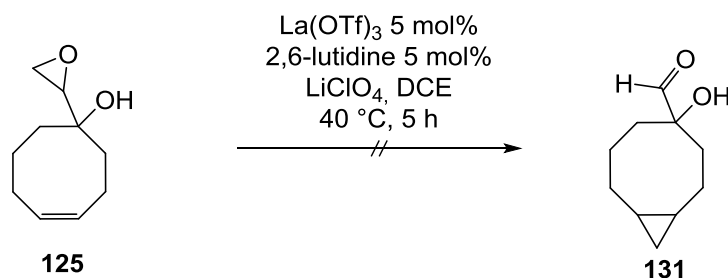
HR-MS (ESI) *m/z* calcd. for C₁₁H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 205.1198, found: 205.1199.

FT-IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3008 (w), 2930 (s), 2831 (w), 1466 (m), 1383 (w), 1261 (w), 1221 (w), 1194 (w), 1160 (w), 1121 (w), 1072 (s), 1006 (w), 950 (w), 893 (w), 861 (w), 826 (w), 768 (w), 731 (m), 665 (w), 500 (w).

5.2.4.1. Experiments on a LEWIS acid catalysed, intramolecular methylene transfer

General procedure F

4-hydroxybicyclo[6.1.0]nonan-4-carbaldehyd (**131**)

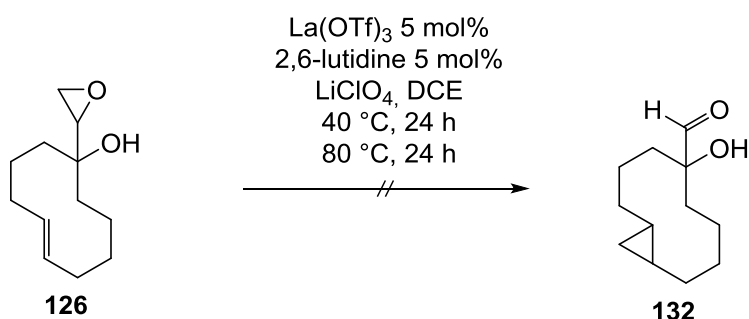


(<i>Z</i>)-1-(oxiran-2-yl)cyclooct-4-en-1-ol	168.24 g/mol	1.00 eq	150 μmol	25.0 mg
lanthanum(III) triflate	575.56 g/mol	0.05 eq	7 μmol	4.0 mg
2,6-lutidine ρ 0.923	107.16 g/mol	0.05 eq	7 μmol	1.0 μL
lithium perchlorate	106.39 g/mol	0.75 eq	121 μmol	12.2 mg

Lithium perchlorate (10.2 mg, 121 μmol, 0.75 eq) was dried under high vacuum (160 °C) for 3 h and stored under an argon atmosphere before use. To a solution of (*Z*)-1-(oxiran-2-yl)cyclooct-4-en-1-ol (25 mg, 150 μmol, 1.00 eq) in 1,2-dichloroethane (0.7 mL) were added 2,6-lutidine (1.0 μL, 7 μmol, 0.05 eq) and lanthanum(III) triflate (4.0 mg, 7 μmol, 0.05 eq) at 23 °C. The reaction was stirred at 40 °C for 24 h and the progress was monitored by GC-MS analysis. The reaction mixture

was then cooled to 23 °C, diluted with ethyl acetate (5 mL) and washed with sat. sodium bicarbonate and brine (5 mL, each). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) but only starting material **125** (17.2 mg, 102 μmol, 69%) could be isolated. Aldehyde **131** was neither isolated, nor detected by GC-MS.

5-Hydroxybicyclo[8.1.0]undecan-5-carbaldehyd (**132**)



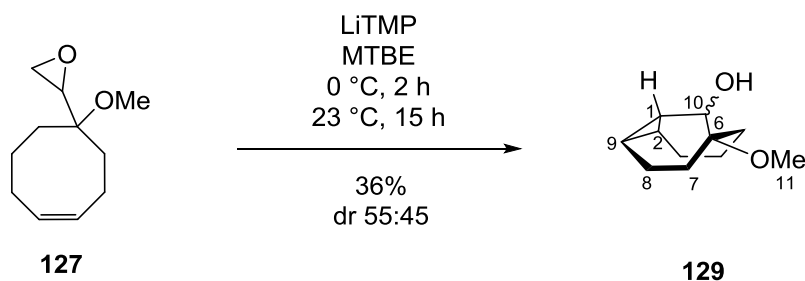
(<i>E</i>)-1-(oxiran-2-yl)cyclodec-5-en-1-ol	196.29 g/mol	1.00 eq	127 μmol	25.0 mg
lanthanum(III) triflate	575.56 g/mol	0.05 eq	6 μmol	3.7 mg
2,6-lutidine ρ 0.923	107.16 g/mol	0.05 eq	6 μmol	1.0 μL
lithium perchlorate	106.39 g/mol	0.75 eq	96 μmol	10.1 mg

Following general procedure F, (*E*)-1-(oxiran-2-yl)cyclodec-5-en-1-ol (25 mg, 127 μmol, 1.00 eq) in 1,2-dichloroethane (0.6 mL), 2,6-lutidine (1.0 μL, 6 μmol, 0.05 eq) and lanthanum(III) triflate (3.7 mg, 6 μmol, 0.05 eq) were used at 40 °C. After 24 h GC-MS analysis indicated no conversion of the starting material at all. The starting material (19.7 mg, 100 μmol, 79%) but not cyclopropane **132** could be isolated.

5.2.4.2. Experiments on an intramolecular CRANDALL-LIN cyclopropanation

General procedure G

(1*S**,2*S**,6*S**,9*R**)-6-Methoxytricyclo[4.3.1.0^{2,9}]decan-10-ol (129)



(<i>Z</i>)-2-(1-methoxycyclooct-4-en-1-yl)-oxirane	182.26 g/mol	1.00 eq	247 μ mol	45.0 mg
<i>n</i> -butyl lithium 2.5 M in <i>n</i> -hexane	64.05 g/mol	2.00 eq	494 μ mol	198 μ L
2,2,6,6-tetramethylpiperidine, ρ 0.837	141.25 g/mol	2.00 eq	494 μ mol	83.0 μ L

To a stirred solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (83.0 μ L, 494 μ mol, 2.00 eq) in dry *tert*-butyl methyl ether (1.50 mL) was added *n*-butyl lithium (2.5 M in *n*-hexane, 198 μ L, 494 μ mol, 2.0 eq) at -78 °C. The pale yellow solution formed was stirred at 23 °C for 15 min and again cooled to 0 °C. To a stirred solution of (*Z*)-2-(1-methoxycyclooct-4-en-1-yl)-oxirane (45 mg, 247 μ mol, 1.00 eq) in *tert*-butyl methyl ether (1.50 mL) was added the LiTMP solution by a syringe pump within 2 h at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 23 °C. After 15 h TLC indicated full consumption of the starting oxiran. The reaction was quenched with methanol (0.5 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dry-loaded onto a small amount of silica and purified by flash column chromatography on silica (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) to afford (1*S**,2*S**,6*S**,9*R**)-6-methoxytricyclo[4.3.1.0^{2,9}]decan-10-ol (17.3 mg, 95 μ mol, 36%) as a colorless oil and a mixture of two epimers at C10 (dr 55:45). The relative configuration at C10 could not unambiguously be assigned by the 2d nmr spectra. Other products could not be isolated.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 1:2) R_f 0.60

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $C_{11}H_{18}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 205.1199, found: 205.1199.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3447 (w), 2931 (s), 1671 (w), 1450 (w), 1377 (w), 1232 (w), 1193 (w), 1075 (s), 1027 (w), 985 (w), 951 (w), 900 (w), 866 (w), 778 (w), 757 (w), 738 (w), 718 (w), 634 (w), 446 (w).

Analytical data of epimer a:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 2H, 8-*H*), 1.90 – 1.82 (m, 2H, 5-*H*), 1.75 – 1.69 (m, 2H, 4-*H*), 1.51-1.46 (m, 2H, 3-*H*), 1.24 (ddd, $J = 5.6, 9.1, 9.1$ Hz, 1H, 1-*H*), 1.11 (dtd, $J = 1.6, 9.1, 9.2$ Hz, 1H, 2-*H*), 1.02 – 0.88 (m, 1H, 9-*H*).

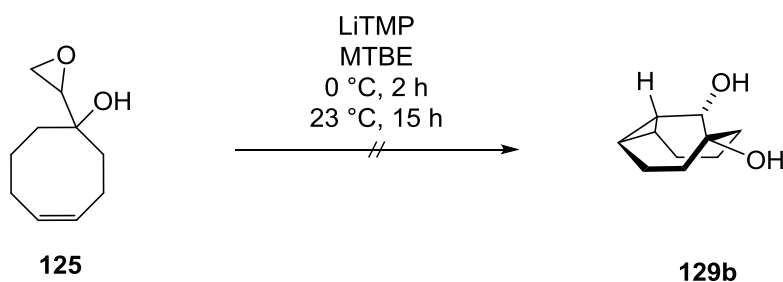
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 80.9 (C6), 76.0 (C10), 49.1 (C11), 31.6 (C3), 31.4 (C5), 24.7 (C7), 21.6 (C4), 19.9 (C9), 18.5 (C1).

Analytical data of epimer b:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.06 (bs, 1H, 10-*H*), 3.20 (s, 3H, 11-*H*), 2.11 – 2.09 (m, 2H, 8-*H*), 1.72 – 1.69 (m, 2H, 7-*H*), 1.71-1.60 (m, 4H, 5-*H*/4-*H*), 1.51-1.46 (m, 2H, 3-*H*), 1.33 – 1.28 (m, 2H, 9-*H*), 1.02 – 0.88 (m, 2H, 1-*H*/2-*H*).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 78.5 (C6), 68.9 (C10), 48.5 (C11), 34.2 (C4), 34.1 (C5), 25.9 (C7), 25.6 (C8), 21.8 (C3), 20.9 (C9), 19.0 (C7) 15.3 (C2), 10.0 (C1).

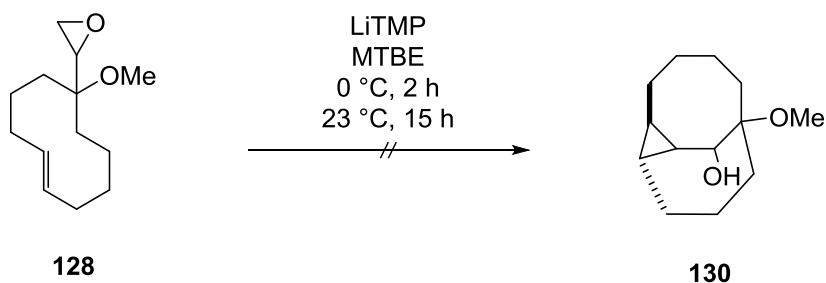
Experiment to tricyclo[4.3.1.0^{2,9}]decan-6,10-diol (129b)



(<i>Z</i>)-1-(oxiran-2-yl)cyclooct-4-en-1-ol	168.24 g/mol	1.00 eq	0.59 mmol	100 mg
<i>n</i> -butyl lithium 2.5 M in <i>n</i> -hexane	64.05 g/mol	2.00 eq	1.19 mmol	500 μL
2,2,6,6-tetramethylpiperidine, ρ 0.837	141.25 g/mol	2.00 eq	1.19 mmol	200 μL

Following general procedure G, (*Z*)-1-(oxiran-2-yl)cyclooct-4-en-1-ol (100 mg, 0.59 mmol, 1.00 eq), *n*-butyl lithium (500 μL , 1.19 mmol, 2.00 eq) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (200 μL , 1.19 mmol, 2.00 eq) were used. The crude product was analyzed by NMR in CDCl_3 but only decomposition to multiple unknown products was observed.

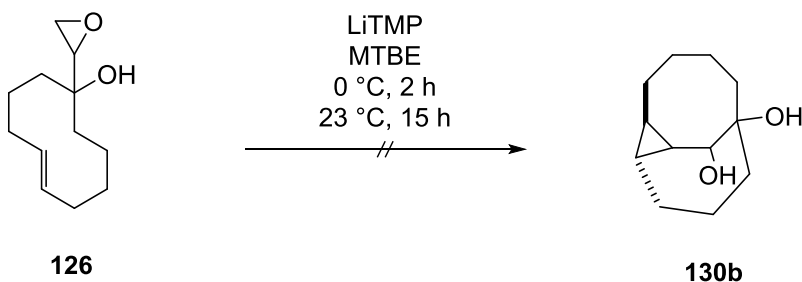
Experiment to 7-methoxytricyclo[5.4.1.0^{2,11}]dodecan-12-ol (130)



(<i>E</i>)-2-(1-Methoxycyclodec-5-en-1-yl)-oxiran	210.32 g/mol	1.00 eq	0.24 mmol	50.0 mg
<i>n</i> -butyl lithium 2.5 M in <i>n</i> -hexane	64.05 g/mol	2.00 eq	0.48 mmol	190 μ L
2,2,6,6-tetramethylpiperidine ρ 0.837	141.25 g/mol	2.00 eq	0.48 mmol	80.0 μ L

Following general procedure G, (*E*)-2-(1-Methoxycyclodec-5-en-1-yl)-oxiran (50.0 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq), *n*-butyl lithium (190 μ L, 0.48 mmol, 2.00 eq) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (80.0 μ L, 0.48 mmol, 2.00 eq) were used. The crude product was analyzed by NMR in CDCl₃ but only decomposition to multiple unknown products was observed.

Experiment to tricyclo[5.4.1.0^{2,11}]dodecan-7,12-diol (130b)

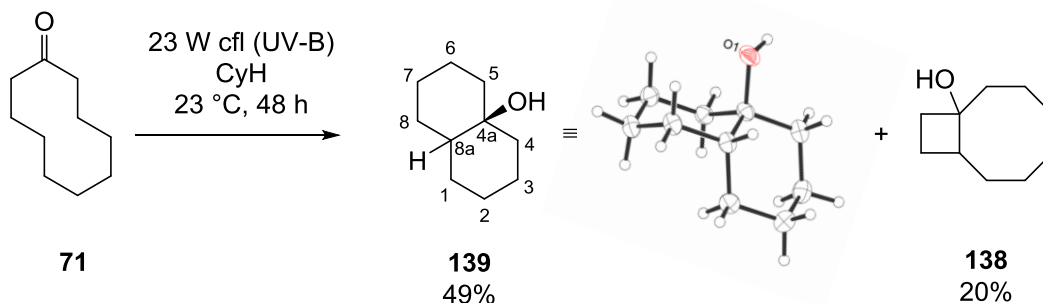


(<i>E</i>)-1-(oxiran-2-yl)cyclodec-5-en-1-ol	198.31 g/mol	1.00 eq	0.27 mmol	50.0 mg
<i>n</i> -butyl lithium 2.5 M in <i>n</i> -hexane	64.05 g/mol	2.00 eq	0.56 mmol	201 μ L
2,2,6,6-tetramethylpiperidine, ρ 0.837	141.25 g/mol	2.00 eq	0.56 mmol	89.0 μ L

Following general procedure G, (*E*)-1-(oxiran-2-yl)cyclodec-5-en-1-ol (50.0 mg, 0.27 mmol, 1.00 eq), *n*-butyl lithium (190 μ L, 0.56 mmol, 2.00 eq) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (89.0 μ L, 0.56 mmol, 2.00 eq) were used. The crude product was analyzed by NMR in CDCl₃ but only decomposition to multiple unknown products was observed.

5.2.5. Transannular Functionalization by Intramolecular Radical Reactions

Octahydronaphthalen-4a(2*H*)-ol (139)



cyclodecanone	154.25 g/mol	1.00 eq	19.5 mmol	3.00 g
cyclohexane	84.16 g/mol	-	-	195 mL

A 500 mL flask was charged with cyclodecanone (3.00 g, 19.5 mmol) and cyclohexane (195 mL, $c=0.10\text{ M}$). The reaction mixture was degassed by freeze-pump-thaw and flushed with argon. The reaction was stirred under irradiation of two compact fluorescent light bulbs (UV-B) at 23 °C and monitored by GC-MS. After 48 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) to afford octahydronaphthalen-4a(2*H*)-ol (1.46 g, 9.47 mmol, 49%) as colorless crystals. Analytical data were in accordance with the literature.^{187,211} Furthermore, bicyclo[6.2.0]decan-1-ol (596 mg, 3.27 mmol, 20%) was isolated as a colorless oil and cyclodecanone (320 mg, 2.08 mmol, 11%) was recovered. Variations from these conditions are summarized in the table below.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.15.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.79-1.60 (m, 6H), 1.53-1.24 (m, 12H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 71.9 (C4a), 43.0 (C8a), 28.2 (4C), 23.3 (4C).

m.p. 51-53 °C (ethyl acetate).

Variations from standard conditions:

entry	solvent	c / M	T/ °C	t / h	light source	yield /%		
						139	138	71
1	CyH	0.10	23	48	2×23 W cfl ^a	49	20	11
2	CyH	0.10	23	48	23 W cfl, flow system ^b	41	11	15
3	CyH	0.10	23	72	white LED	-	-	100
4	CyH	0.10	40	48	23 W cfl	29	31	25 ^c
5	MeCN	0.10	23	48	23 W cfl	10	-	81

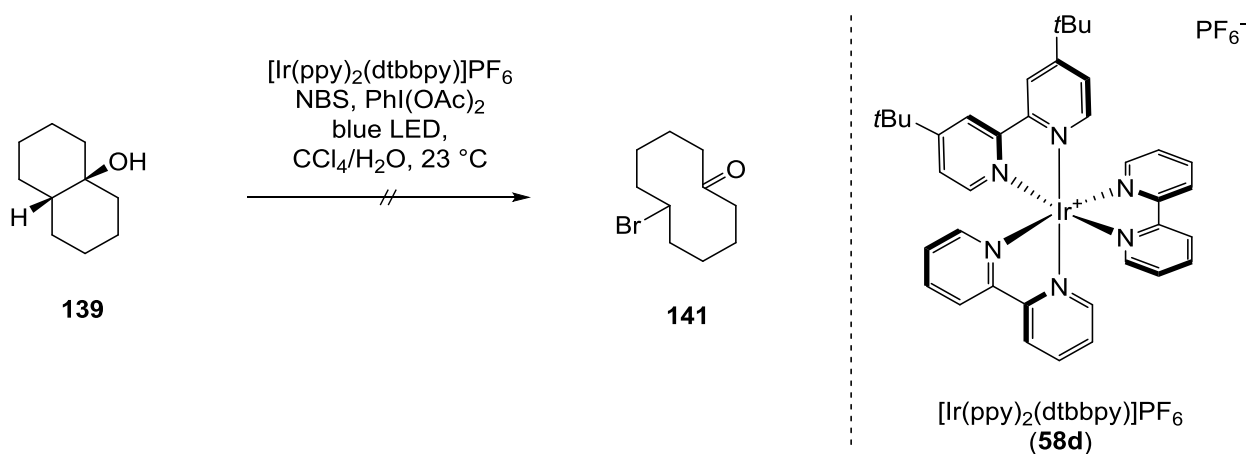
^a ExoTerra® Reptile UV-B 23W compact fluorescent light bulb cooled by an electric fan.

^b Coil reactor: 10 m PTFE pipe (d_i = 0.50 mm) coiled on an 100 mL Erlenmeyer flask (borosilicate glas); syringe pump with 0.018 mL/min (2 h residence time); degassed cyclohexane.

^c Cyclodecanol **72** was isolated in 25% yield.

6-Bromocyclodecan-1-one (**141**)

Method a¹²⁵

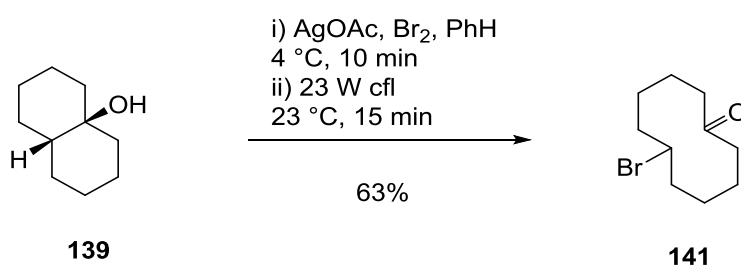


octahydronaphthalen-4a(2H)-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	0.50 mmol	77.0 mg
<i>N</i> -bromosuccinimide	177.98 g/mol	1.50 eq	0.75 mmol	133 mg
diacetoxyiodobenzene	322.10 g/mol	2.00 eq	1.00 mmol	321 mg
$[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$	917.96 g/mol	0.03 eq	15 μmol	13.7 mg

A Schlenk flask was loaded with octahydronaphthalen-4a(2H)-ol (77 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq), photocatalyst $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (13.7 mg, 15 μmol, 0.03 eq), diacetoxyiodobenzene (321 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq) and *N*-bromosuccinimide (133 mg, 0.75 mmol, 1.50 eq) and was subjected to

evacuation/ flushing with argon three times. A mixture of carbon tetrachloride/water (5.0 mL/0.25 mL) was added and the yellow solution was irradiated with a 14 W blue LED (Kessil A160WE®) at 23 °C for 48 h. The residue was concentrated under vacuum and directly loaded on a flash column of silica (*n*-pentane/diethyl ether 9:1). Only starting material (40.0 mg, 0.26 mmol, 52%) could be isolated as a colorless solid.

Method b¹⁸⁸



octahydronaphthalen-4a(2H)-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	0.65 mmol	100 mg
silver(I) acetate	166.91 g/mol	1.00 eq	0.65 mmol	108 mg
bromine, ρ 3.12	159.81 g/mol	1.00 eq	0.65 mmol	33.0 μL

Silver acetate (108 mg, 0.65 mmol, 1.00 eq) and octahydronaphthalen-4a(2H)-ol (100 mg, 0.65 mmol, 1.00 eq) in degassed benzene (2.00 mL) were stirred at 4 °C in the dark under argon atmosphere while bromine (33.0 μL, 0.65 mmol, 1.00 eq) was added. The mixture was stirred in the dark at 4 °C for 10 min, then filtered, rinsed with benzene (1.0 mL) and the filtrate was illuminated with 23 W cfl bulb at 23 °C for 15 min. The orange color faded and TLC indicated full consumption of the starting material. The solvent was removed under reduced pressure at 23 °C. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) to afford 6-bromocyclodecan-1-one (95 mg, 0.41 mmol, 63%) as a colorless solid. The analytical data were in accordance with the literature.¹⁸⁸

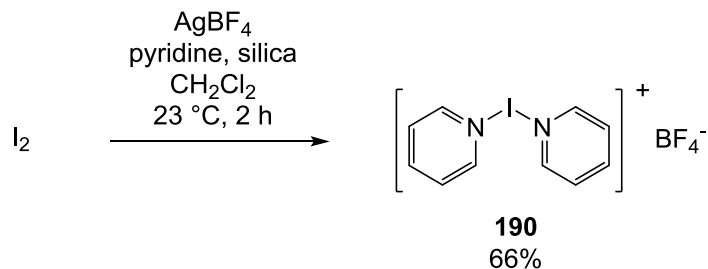
TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) R_f 0.20.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.21 (quint, *J* = 7.0 Hz, 1H, 6-*H*), 2.67 (ddd, *J* = 3.4, 9.2, 15.7 Hz, 2H, 2-*H*), 2.37 (ddd, *J* = 3.8, 8.7, 15.7 Hz, 2H, 10-*H*), 2.00-1.91 (m, 6H), 1.84 -1.75 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 4H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 214.24 (C1), 53.39 (C6), 42.16 (2C, C2/C10), 35.90 (2C, C5/C7), 24.36 (2C, C3/C9), 22.96 (2C, C4/C8).

m.p. 35-36 °C (ethyl acetate).

Barluenga's Reagent: Bis(pyridine)iodonium(I) tetrafluoroborate (190)



Iodine	253.81 g/mol	1.00 eq	25.6 mmol	6.50 g
Silver(I) tetrafluoroborate	194.67 g/mol	1.00 eq	25.6 mmol	4.98 g
pyridine, ρ 0.98	79.10 g/mol	2.00 eq	51.2 mmol	4.13 mL
silica gel	-	-	-	5.00 g

Silver(I) tetrafluoroborate (4.98 g, 25.6 mmol, 1.00 eq), silica gel (5.00 g; ratio 0.20 g/mmol AgBF₄) were suspended in methylene chloride (150 mL) in a round bottom flask. Pyridine (4.13 mL, 51.2 mmol, 2.00 eq) was added at room temperature under stirring followed by addition of iodine (6.50 g, 25.6 mmol, 1.00 eq). After 2 h at room temperature the silica gel was removed by filtration and washed with methylene chloride (2 × 10 mL). The combined solvent was removed by rotary evaporation. The orange residue was recrystallized from diethyl ether (50 mL) at -20 °C, washed with cold diethyl ether and dried under high vacuum to afford the title compound as pale yellow crystals (6.30 g, 16.9 mmol, 66%). The reagent was stored in the dark at -20 °C.

Analytical data were in accordance with the literature.^{194,212}

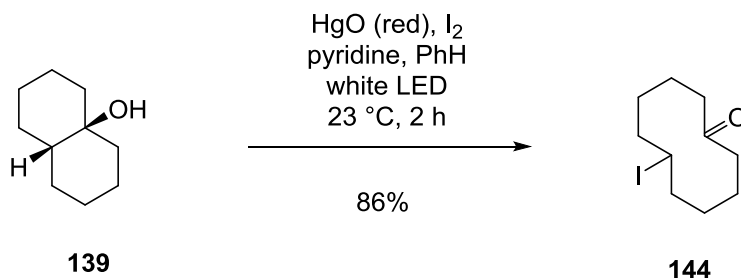
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm) = 8.78 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 8.25 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 6.5, 7.4 Hz, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ (ppm) = 150.6 (4C), 143.2 (2C), 128.9 (4C).

m.p. 149-151 °C (diethyl ether).

6-Iodocyclodecan-1-one (144)

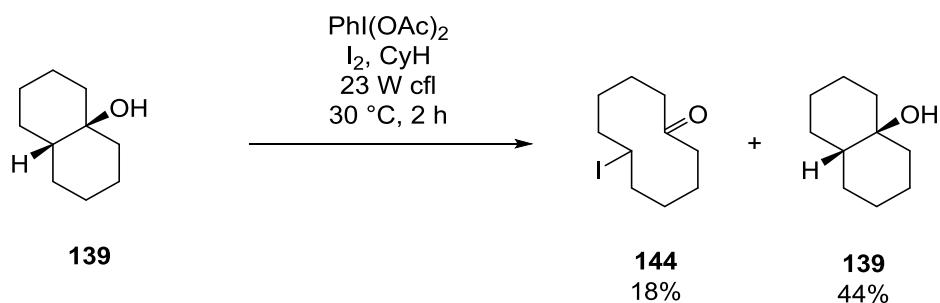
Method a



octahydronaphthalen-4a(2H)-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	0.65 mmol	100 mg
mercury(II) oxide, red	216.59 g/mol	3.00 eq	1.95 mmol	386 mg
iodine	253.81 g/mol	3.00 eq	1.95 mmol	454 mg
pyridine, ρ 0.98	79.10 g/mol	4.00 eq	2.60 mmol	192 μL

To a solution of octahydronaphthalen-4a(2H)-ol (100 mg, 0.65 mmol, 1.00 eq) in benzene (6.0 mL) were added pyridine (192 μL, 2.60 mmol, 4.00 eq), red mercury(II) oxide (386 mg, 1.95 mmol, 3.00 eq) and iodine (454 mg, 1.95 mmol, 3.00 eq) under argon. The solution was illuminated with a white LED (15 W output) for 2 h at 23 °C until TLC indicated full conversion of the starting material. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and filtered through a plug of celite. The filtrate was washed successively with 5% aqueous sodium thiosulfate, water and brine (15 mL each), and was then dried over sodium sulfate. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) to afford 6-iodocyclodecan-1-one (121 mg, 0.546 mmol, 86%) as a yellow oil. The analytical data were in accordance with the literature.²¹³

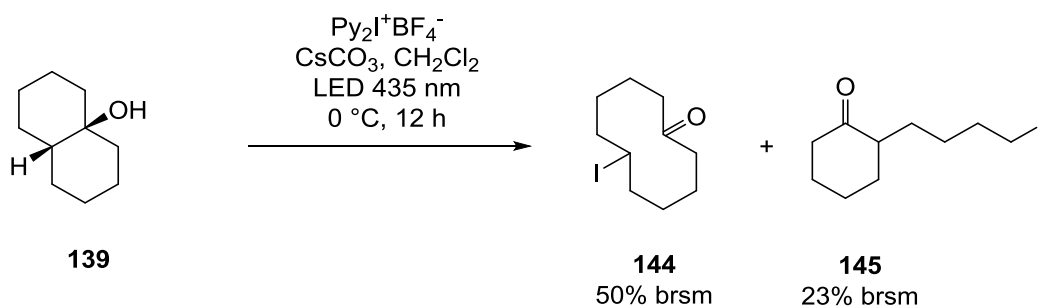
Method b



octahydronaphthalen-4a(2H)-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	0.62 mmol	95.0 mg
diacetoxyiodobenzene	322.10 g/mol	1.00 eq	0.62 mmol	198 mg
iodine	253.81 g/mol	1.00 eq	0.62 mmol	156 mg

To a solution of octahydronaphthalen-4a(2H)-ol (95.0 mg, 0.62 mmol, 1.00 eq) in cyclohexane (65.0 mL) were added diacetoxyiodobenzene (198 mg, 0.62 mmol, 1.00 eq) and iodine (156 mg, 0.62 mmol, 1.00 eq). The solution was degassed by freeze-pump-thaw and illuminated with two 23 W cfl bulbs at 30 °C. Progress was monitored by TLC. After 2 h, the mixture was diluted with diethyl ether (25 mL) and washed successively with 5% aqueous sodium thiosulfate and brine (50 mL each). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to afford 6-iodocyclodecan-1-one (31.0 mg, 0.11 mmol, 18%) as a yellow oil and starting material (42.0 mg, 0.27 mmol, 44%) was recovered. The analytical data were in accordance with the literature.²¹³

Method c



octahydronaphthalen-4a(2H)-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	3.24 mmol	0.50 g
bis(pyridine)iodonium(I) tetrafluoroborate	371.91 g/mol	1.20 eq	3.89 mmol	1.45 g
caesium carbonate	325.82 g/mol	5.00 eq	16.2 mmol	5.28 g

A degassed mixture of octahydronaphthalen-4a(2H)-ol (0.50 g, 3.24 mmol, 1.00 eq), bis(pyridine)iodonium(I) tetrafluoroborate (1.45 g, 3.89 mmol, 1.20 eq) and caesium carbonate (5.28 g, 16.2 mmol, 5.00 eq) in methylene chloride (165.0 mL) was cooled to 0 °C and illuminated with a 435 nm LED source. Progress was monitored by TLC. After 12 h, the mixture was diluted with diethyl ether (250 mL) and washed successively with 5% aqueous sodium thiosulfate and brine (250 mL each). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to afford 6-iodocyclodecan-1-one (307 mg, 1.10 mmol, 34%) as a yellow oil and 2-(4-iodobutyl)cyclohexan-1-one (141 mg, 0.50 mmol, 16%) as a yellow oil. Starting material **139** (164 mg, 1.06 mmol, 33%) was recovered as a colorless solid. The analytical data were in accordance with the literature.²¹³

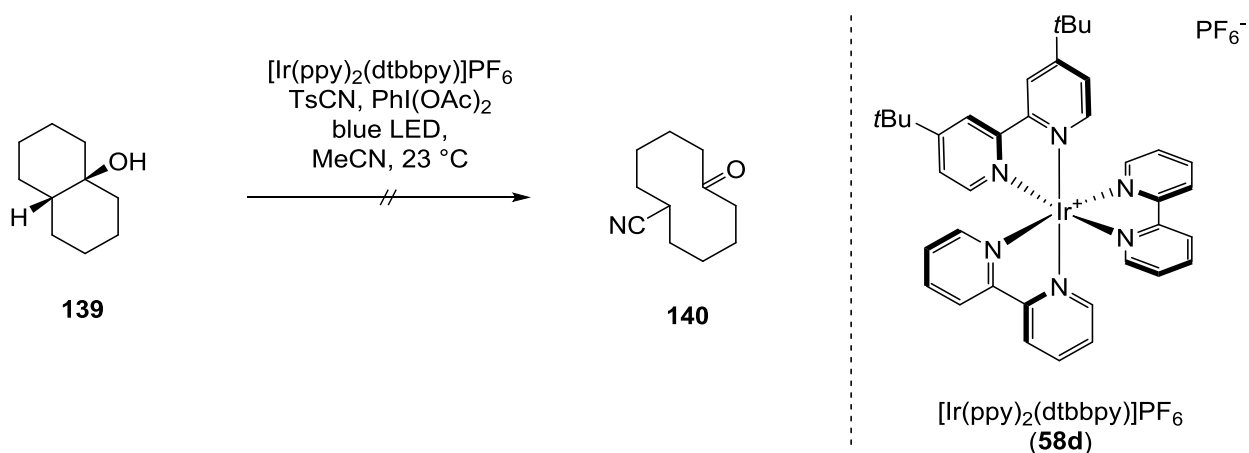
TLC (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) R_f 0.60

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.29 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H, 6-*H*), 2.67 (ddd, $J = 3.3, 9.3, 15.7$ Hz, 2H, 2-*H*), 2.36 (ddd, $J = 3.7, 8.7, 15.7$ Hz, 2H, 10-*H*), 2.04-1.90 (m, 6H, 3-*H*/5-*H*/7-*H*), 1.81-1.73 (m, 2H, 9-*H*), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 216.1 (C1), 45.7 (C10), 44.2 (C2), 36.9 (C5), 35.9 (C7), 33.3 (C6), 29.3, 26.5, 24.3, 23.7.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2921 (s), 2852 (w), 1703 (m), 1449 (m), 734 (w), 1376 (w), 1250 (w), 1156 (w), 1111 (w), 932 (w), 989 (w), 579 (w), 1180 (w), 450 (w).

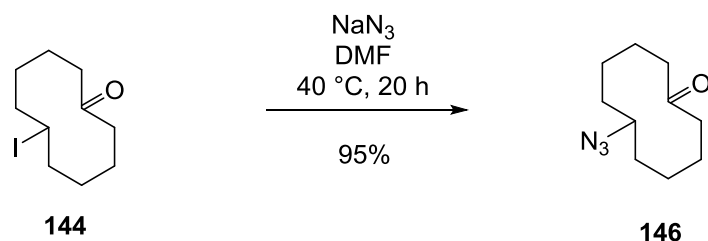
6-Oxocyclodecane-1-carbonitrile (140)



octahydronaphthalen-4a(2H)-ol	154.25 g/mol	1.00 eq	0.50 mmol	77.0 mg
<i>para</i> -toluenesulfonyl cyanide	181.21 g/mol	1.50 eq	0.75 mmol	136 mg
diacetoxyiodobenzene	322.10 g/mol	2.00 eq	1.00 mmol	321 mg
$[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$	917.96 g/mol	0.03 eq	15 μmol	13.7 mg

A Schlenk flask was loaded with octahydronaphthalen-4a(2H)-ol (77.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq), photocatalyst $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (13.7 mg, 15 μmol , 0.03 eq), diacetoxyiodobenzene (321 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq) and *para*-toluenesulfonyl cyanide (136 mg, 0.75 mmol, 1.50 eq) and was subjected to evacuation/flushing with argon three times. Acetonitrile (5.0 mL) was added and the yellow solution was irradiated with a 14 W blue LED (Kessil A160WE®) at 23 °C for 72 h. The residue was concentrated under vacuum and directly loaded on a flash column of silica (*n*-pentane/diethyl ether 9:1). Only starting material **139** (75.0 mg, 0.48 mmol, 97%) could be isolated as a colorless solid.

6-Azidocyclodecan-1-one (146)



6-iodocyclodecan-1-one	280.15 g/mol	1.00 eq	0.21 mmol	60.0 mg
sodium azide	65.01 g/mol	3.00 eq	0.64 mmol	41.8 mg

6-Iodocyclodecan-1-one (60.0 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq) was dissolved in dimethylformamide (1.0 mL) and sodium azide (41.8 mg, 0.64 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction mixture was stirred at $40\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 h as TLC indicated full consumption of the starting material. The mixture was poured into water (10 ml) and extracted twice with a mixture of diethyl ether/ethyl acetate (1:1, 10 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 6-azidocyclodecan-1-one (40.1 mg, 0.20 mmol, 95%) as a colorless solid.

TLC (*n*-pentane/ *tert*-butyl methyl ether 9:1) R_f 0.30.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.50-3.41 (m, 1H, 6-*H*), 2.65 (ddd, $J = 3.6, 9.1, 15.7$ Hz, 2H, 2-*H*), 2.37 (ddd, $J = 3.9, 8.5, 15.7$ Hz, 2H, 10-*H*), 2.30-2.07 (m, 1H), 2.02-1.42 (serial of m, 11H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 214.3 (C1), 59.8 (C6), 42.1 (2C), 30.2 (2C), 23.2 (2C), 23.1 (2C).

HR-MS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 196.1444, found: 196.1447.

FT-IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2917 (s), 2853 (w), 1702 (m), 1456 (m), 1360 (w), 803 (m), 1734 (w), 1167 (w), 1093 (w), 1002 (w), 722 (w), 537 (w), 617 (w), 913 (w).

m.p. $47\text{-}49\text{ }^\circ\text{C}$ (ethyl acetate).

6. Literatur

- (1) Dunitz, J. D. *Pure Appl. Chem.* **1971**, 25 (3), 495.
- (2) Kolossváry, I.; Guida, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (6), 2107.
- (3) Suvire, F. D.; Santagata, L. N.; Bombasaro, J. A.; Enriz, R. D. *J. Comput. Chem.* **2006**, 27 (2), 188.
- (4) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68 (12), 1084.
- (5) Dunitz, J. D.; Prelog, V. *Angew. Chemie* **1960**, 72 (23), 896.
- (6) Prelog, V.; Kobelt, M. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 159, 1187.
- (7) Brown, H. C.; Fletcher, R. S.; Johannesen, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73 (1), 212.
- (8) Brown, H. C.; Ham, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78 (12), 2735.
- (9) Wiberg, K. B. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1986**, 25 (4), 312.
- (10) Baeyer, A. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1885**, 18 (2), 2269.
- (11) Allinger, N. L.; Tribble, M. T.; Miller, M. A.; Wertz, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (7), 1637.
- (12) Cope, A. C.; Fenton, S. W.; Spencer, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 (23), 5884.
- (13) Mohr, P. C. Transannular interactions in medium-ring carbocycles: Theoretical and experimental investigations, Universität Duisburg-Essen, 2006.
- (14) Haufe, G.; Mann, G. *Chemistry of Alicyclic compounds*; Elsevier: Amsterdam, 1989.
- (15) Prelog, V.; Schenker, K.; Günthard, H. H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35 (5), 1598.
- (16) Heck, R.; Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38 (6), 1541.
- (17) Cope, A. C.; Martin, M. M.; McKervery, M. A. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1966**, 20 (1), 119.
- (18) Zavada, J.; Sicher, J. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 199.
- (19) Still, W. C.; Galynker, I. *Tetrahedron* **1981**, 37 (23), 3981.
- (20) Weinberg, N.; Wolfe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (22), 9860.
- (21) Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101 (9), 2493.
- (22) Still, W. C.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106 (4), 1148.

- (23) Tu, W.; Floreancig, P. E. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (25), 4567.
- (24) Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (12), 3448.
- (25) Still, W. C.; Murata, S.; Reviel, G.; Yoshihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (3), 625.
- (26) Deslongchamps, P. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64* (12), 1831.
- (27) Phoenix, S.; Reddy, M. S.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (42), 13989.
- (28) Hussain, A.; Yousuf, S. K.; Mukherjee, D. *RSC Adv.* **2014**, *4* (81), 43241.
- (29) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1* (3), 251.
- (30) Baud, L. G.; Manning, M. A.; Arkless, H. L.; Stephens, T. C.; Unsworth, W. P. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (9), 2225.
- (31) Blunt, J. W.; Carroll, A. R.; Copp, B. R.; Davis, R. A.; Keyzers, R. A.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35* (1), 8.
- (32) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; Mcphail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (9), 2325.
- (33) Weaver, B. A. *Mol. Biol. Cell* **2014**, *25*, 2677.
- (34) Herz, W.; Govindan, S. V. *Phytochemistry* **1980**, *19* (6), 1234.
- (35) Larrosa, I.; Da Silva, M. I.; Gómez, P. M.; Hannen, P.; Ko, E.; Lenger, S. R.; Linke, S. R.; White, A. J. P.; Wilton, D.; Barrett, A. G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (43), 14042.
- (36) Cassinelli, G.; Lanzi, C.; Pensa, T.; Gambetta, R. A.; Nasini, G.; Cuccuru, G.; Cassinis, M.; Pratesi, G.; Polizzi, D.; Tortoreto, M.; Zunino, F. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59* (12), 1539.
- (37) Yang, Q.; Njardarson, J. T.; Draghici, C.; Li, F. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (33), 8648.
- (38) Ando, T.; Tsurumi, Y.; Ohata, N.; Uchida, I.; Yoshida, K.; Okuhara, M. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1988**, *41* (1), 25.
- (39) Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett, N. K. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7* (7), 608.
- (40) Giordanetto, F.; Kihlberg, J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (2), 278.
- (41) Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (7), 1961.
- (42) Rolain, J. M.; Abat, C.; Jimeno, M. T.; Fournier, P. E.; Raoult, D. *Clin. Microbiol. Infect.* **2016**,

- 22 (5), 408.
- (43) Donald, J. R.; Unsworth, W. P. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (37), 8780.
- (44) Clarke, A. K.; Unsworth, W. P. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (11), 2876.
- (45) Huber, T.; Wildermuth, R. E.; Magauer, T. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (47), 12107.
- (46) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (4), 95.
- (47) Paquette, L. A.; Hartung, R. E.; Hofferberth, J. E.; Vilotijevic, I.; Yang, J. J. *Org. Chem.* **2004**, *69* (7), 2454.
- (48) Blanchard, N.; Eustache, J. *Synthesis of Natural Products Containing Medium-Size Carbocycles by Ring-Closing Alkene Metathesis*; WILEY- VCH Verlag: Weinheim, 2010.
- (49) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (14), 4657.
- (50) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (11), 3010.
- (51) Nicolaou, K. C. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58* (1), 104.
- (52) Criegee, R. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1944**, *77* (1), 22.
- (53) Prelog, V.; Küng, W. *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39* (5), 1394.
- (54) Krämer, G.; Detert, H.; Meier, H. *Heterocycles* **2009**, *78* (9), 2201.
- (55) Piet, D. P.; Willemen, H. M.; De Bruin, T. J. M.; Franssen, M. C. R.; Wijnberg, J. B. P. A.; De Groot, A. *Tetrahedron* **1997**, *53* (33), 11425.
- (56) Alvarez, E.; Manta, E.; Martin, J. D.; Rodriguez, M. L.; Ruiz-Perez, C.; Zurita, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (17), 2097.
- (57) Mihailović, M. L.; Lorenc, L.; Gašić, M.; Rogić, M.; Melera, A.; Stefanović, M. *Tetrahedron* **1966**, *22* (7), 2345.
- (58) Schenker, K.; Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36* (4), 896.
- (59) Goering, H. L.; Espy, H. H.; Closson, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (2), 329.
- (60) Colclough, D.; White, J. B.; Smith, W. B.; Chu, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (23), 6303.
- (61) Lange, G. L.; Bosch, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12* (4), 315.
- (62) Molander, G. A.; Czakó, B.; Rheam, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (5), 1755.
- (63) Taylor, S. K.; Lilley, G. L.; Lilley, K. J.; McCoy, P. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (13), 2709.

- (64) Fan, W.; White, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (6), 957.
- (65) Mato, R.; Manzano, R.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Uria, U.; Vicario, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (24), 9495.
- (66) Fujii, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (9), 1597.
- (67) Riehl, P. S.; Nasrallah, D. J.; Schindler, C. S. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (44), 10267.
- (68) Rajapaksa, N. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4238.
- (69) Chandler, C. L.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (21), 6737.
- (70) Canesi, S.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P. *European J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (16), 3681.
- (71) Rigby, J. H.; Niyaz, N. M.; Short, K.; Heeg, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (24), 7720.
- (72) Azarken, R.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, F. J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Tetrahedron* **2008**, *64* (48), 10896.
- (73) Li, L.; Pan, X.; Guan, B.; Liu, Z. *Tetrahedron* **2016**, *72* (29), 4346.
- (74) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Morales, V.; Alvarez, M.; Rodriguez-Garcia, I. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60* (10), 1034.
- (75) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (11), 1401.
- (76) Álvarez-Calero, J. M.; Ruiz, E.; López-Pérez, J. L.; Jaraíz, M.; Rubio, J. E.; Jorge, Z. D.; Suárez, M.; Massanet, G. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (10), 5480.
- (77) Hall, A. J.; Roche, S. P.; West, L. M. *Org. Lett.* **2017**, *19* (3), 576.
- (78) Rosales, A.; Estévez, R. E.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44* (2), 319.
- (79) Yu, X.; Xiao, L.; Wang, Z.; Luo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (8), 3440.
- (80) Sendra, J.; Manzano, R.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Fernández, E. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59* (5), 2100.
- (81) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (4), 1976.
- (82) Nechab, M.; Mondal, S.; Bertrand, M. P. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20* (49), 16034.
- (83) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (4), 2192.

- (84) Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (15), 3362.
- (85) Xia, G.; Weng, J.; Liu, L.; Verma, P.; Li, Z.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2019**, *11* (6), 571.
- (86) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 8754.
- (87) Wappes, E. A.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (30), 10204.
- (88) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 9247.
- (89) Jeffrey, J. L.; Sarpong, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (11), 4092.
- (90) Zhu, R.-Y.; Liu, L.-Y.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (36), 12394.
- (91) Chen, M. S.; White, M. C. *Science* (80-.). **2007**, *318* (5851), 783.
- (92) Lee, M.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (40), 12796.
- (93) Mbofana, C. T.; Chong, E.; Lawniczak, J.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2016**, *18* (17), 4258.
- (94) Lee, M.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2017**, *19* (3), 572.
- (95) Howell, J. M.; Feng, K.; Clark, J. R.; Trzepakowski, L. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (46), 14590.
- (96) White, M. C.; Zhao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (43), 13988.
- (97) Nanjo, T.; De Lucca, E. C.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (41), 14586.
- (98) Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (3), 546.
- (99) Milan, M.; Bietti, M.; Costas, M. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3* (3), 196.
- (100) Gregorio Asensio; Gloria Castellano; Rossella Mello, A.; Núñez, M. E. G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (16), 5564.
- (101) Paradine, S. M.; Griffin, J. R.; Zhao, J.; Petronico, A. L.; Miller, S. M.; Christina White, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7* (12), 987.
- (102) Kawamata, Y.; Yan, M.; Liu, Z.; Bao, D.-H.; Chen, J.; Starr, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (22), 7448.
- (103) Hofmann, A. W. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, *16* (1), 558.
- (104) Dorigo, A. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (7), 2195.
- (105) Dorigo, A. E.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (8), 1650.

- (106) Dorigo, A. E.; McCarrick, M. A.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (21), 7508.
- (107) Löffler, K.; Freytag, C. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1909**, *42* (3), 3427.
- (108) Freire, R.; Marrero, J. J.; Rodríguez, M. S.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (3), 383.
- (109) Del Castillo, E.; Muñiz, K. *Org. Lett.* **2019**, *21* (3), 705.
- (110) Wappes, E. A.; Fosu, S. C.; Chopko, T. C.; Nagib, D. A. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (34), 9974.
- (111) Nikolaienko, P.; Jentsch, M.; Kale, A. P.; Cai, Y.; Rueping, M. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25* (29), 7177.
- (112) Kim, I.; Park, B.; Kang, G.; Kim, J.; Jung, H.; Lee, H.; Baik, M.-H.; Hong, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 1.
- (113) Wang, M.; Huan, L.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2019**, *21* (3), 821.
- (114) Thullen, S. M.; Treacy, S. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (36), 14062.
- (115) Morton, C. M.; Zhu, Q.; Ripberger, H.; Troian-Gautier, L.; Toa, Z. S. D.; Knowles, R. R.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (33), 13253.
- (116) Griesbeck, A. G.; Heckroth, H.; Schmickler, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (16), 3137.
- (117) Kraus, G. A.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (22), 8705.
- (118) Breslow, R.; Baldwin, S.; Flechtner, T.; Kalicky, P.; Liu, S.; Washburn, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (10), 3251.
- (119) Breslow, R.; Rothbard, J.; Herman, F.; Rodriguez, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (4), 1213.
- (120) Wiedenfeld, D.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (23), 8977.
- (121) Breslow, R.; Maresca, L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18* (7), 623.
- (122) Gentry, E. C.; Knowles, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1546.
- (123) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, *539* (7628), 268.
- (124) Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Nature* **2016**, *539* (7628), 272.
- (125) Wang, D.; Mao, J.; Zhu, C. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (26), 5805.

- (126) Yayla, H. G.; Wang, H.; Tarantino, K. T.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (34), 10794.
- (127) Xia, Y.; Wang, L.; Studer, A. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (39), 12940.
- (128) Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (20), 5784.
- (129) Doyle, M. P.; Westrum, L. J.; Wolthuis, W. N. E.; See, M. M.; Boone, W. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (3), 958.
- (130) Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B.; Roos, G. H. . P.; Cañas, F.; Pierson, D.; Van Basten, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (20), 4507.
- (131) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M.; Edwards, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (50), 7001.
- (132) Shin, K.; Kim, H.; Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (4), 1040.
- (133) Wang, J.; Zhao, C.; Weng, Y.; Xu, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6* (14), 5292.
- (134) Roizen, J. L.; Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (43), 11343.
- (135) Hatano, M.; Tabata, Y.; Yoshida, Y.; Toh, K.; Yamashita, K.; Ogura, Y.; Ishihara, K. *Green Chem.* **2018**, *20* (6), 1193.
- (136) Closs, G. L.; Moss, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (19), 4042.
- (137) DePuy, C. H.; Arney, W. C.; Gibson, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (7), 1830.
- (138) Moss, R. A.; Gerstl, R. *Tetrahedron* **1966**, *22* (8), 2637.
- (139) Hoffmann, R. W.; Ruhland, T.; Bewersdorf, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, No. 3, 195.
- (140) Hong, R.; Yang, L.; Lin, Z.; Shao, S.; Zhao, Q. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, 1.
- (141) Brunner, G.; Eberhard, L.; Oetiker, J.; Schröder, F.; Schro, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (19), 7543.
- (142) Brunner, G.; Elmer, S.; Schröder, F. *European J. Org. Chem.* **2011**, 2 (24), 4623.
- (143) Dehmlow, E. V.; Lustinetz, H. *Liebigs Ann.* **1996**, *1996* (12), 2065.
- (144) Durandetti, S.; Sibille, S.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (10), 3255.
- (145) Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (48), 5421.

- (146) Gao, Y.; Sharpless, K. B.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (19), 5765.
- (147) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (18), 5974.
- (148) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (18), 6136.
- (149) Hasan, I.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* (44), 4229.
- (150) Hoppe, D.; Tarara, G.; Wilckens, M. *Synthesis (Stuttg.)* **1989**, *1989* (02), 83.
- (151) Honda, Y.; Ori, A.; Tsuchihashi, G. *Chem. Lett.* **1986**, *15* (8), 1417.
- (152) Mihelich, E. D.; Daniels, K.; Eickhoff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (25), 7690.
- (153) Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (2), 286.
- (154) Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; Cutting, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (16), 5254.
- (155) Li, Z.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (2), 506.
- (156) Li, Z.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (23), 7878.
- (157) Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D. P.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (31), 2741.
- (158) Corey, E. J. J.; Ha, D.-C. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (26), 3171.
- (159) Morimoto, Y.; Nishikawa, Y.; Ueba, C.; Tanaka, T. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (5), 810.
- (160) Islas-González, G.; Benet-Buchholz, J.; Maestro, M. A.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (4), 1537.
- (161) McDonald, F. E.; Bravo, F.; Wang, X.; Wei, X.; Toganoh, M.; Rodríguez, J. R.; Do, B.; Neiwert, W. A.; Hardcastle, K. I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (8), 2515.
- (162) Limnios, D.; Kokotos, C. G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (10), 4270.
- (163) Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (51), 15748.
- (164) Simonot, B.; Rousseau, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (1), 4.
- (165) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (14), 5335.
- (166) Hennecke, U.; Müller, C. H.; Fröhlich, R. *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 860.
- (167) Huang, D.; Wang, H.; Xue, F.; Guan, H.; Li, L.; Peng, X.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13* (24),

6350.

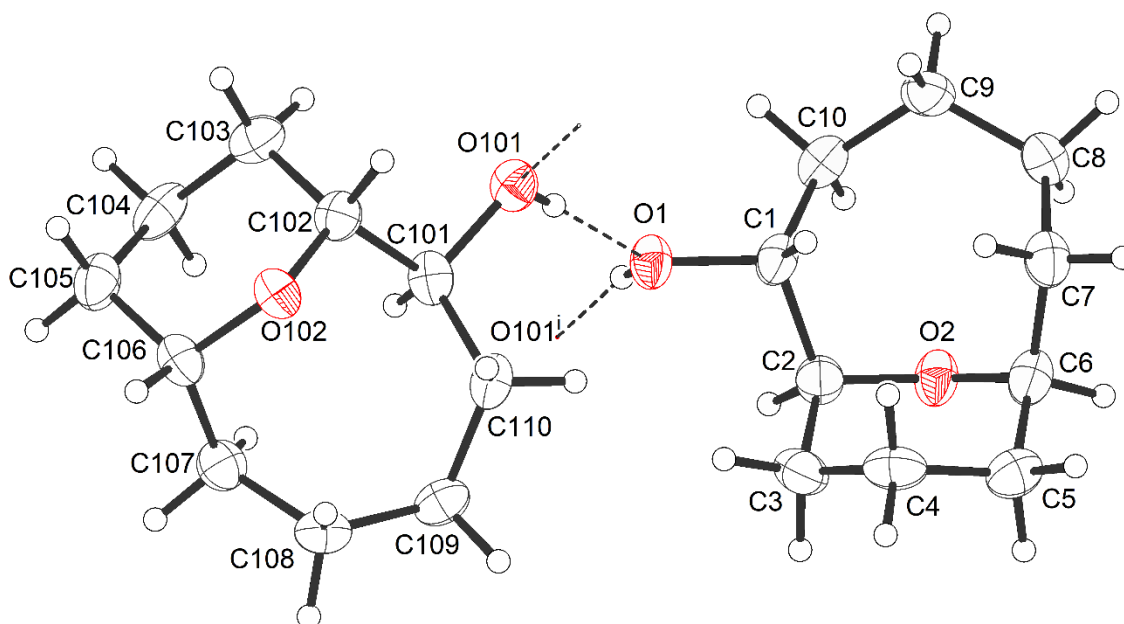
- (168) Ke, Z.; Tan, C. K.; Chen, F.; Yeung, Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (15), 5627.
- (169) Kawato, Y.; Kubota, A.; Ono, H.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17* (5), 1244.
- (170) Zhou, P.; Cai, Y.; Zhong, X.; Luo, W.; Kang, T.; Li, J.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *ACS Catal.* **2016**, *6* (11), 7778.
- (171) McDonald, F. E.; Ishida, K.; Hurtak, J. A. *Tetrahedron* **2013**, *69* (36), 7746.
- (172) Lebel, H.; Marcoux, J.-F. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (4), 977.
- (173) Åkermark, B.; Larsson, E. M.; Oslob, J. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (19), 5729.
- (174) Hodgson, D. M.; Ying, K. C.; Paris, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (28), 8664.
- (175) Hodgson, D. M.; Ying, K. C.; Paris, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4456.
- (176) Hodgson, D. M.; Cameron, I. D. *Org. Lett.* **2001**, *3* (3), 441.
- (177) Hodgson, D. M.; Lee, G. P.; Marriott, R. E.; Thompson, A. J.; Wisedale, R.; Witherington, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, No. 14, 2151.
- (178) Hardee, D. J.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (22), 7536.
- (179) Marson, C. M.; Oare, C. A.; McGregor, J.; Walsgrove, T.; Grinter, T. J.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (1), 141.
- (180) Charette, A. B.; Cote, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (4), 933.
- (181) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (46), 11943.
- (182) Fournier, J.-F.; Charette, A. B. *European J. Org. Chem.* **2004**, *2004* (7), 1401.
- (183) Morikawa, T.; Sasaki, H.; Hanai, R.; Shibuya, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (1), 97.
- (184) Zhao, Y.; Yang, T.; Lee, M.; Lee, D.; Newton, M. G.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (16), 5236.
- (185) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (13), 2219.
- (186) Molander, G. A.; Harring, L. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (15), 3525.
- (187) Sauers, R. R.; Krogh-Jespersen, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (5), 527.
- (188) Beckwith, A. L. J.; Kazlauskas, R.; Syner-Lyons, M. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (24), 4718.

- (189) Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (18), 1953.
- (190) Ellwood, C. W.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (12), 1591.
- (191) Macdonald, T. L.; O'Dell, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (7), 1501.
- (192) Suginome, H.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (34), 3963.
- (193) Suginome, H.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (31), 3715.
- (194) Barluenga, J.; González-Bobes, F.; Ananthoju, S. R.; Garca-Martn, M. A.; González, J. M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40* (18), 3389.
- (195) Barluenga, J.; González-Bobes, F.; Murguía, M. C.; Ananthoju, S. R.; González, J. M. *Chem. - A Eur. J.* **2004**, *10* (17), 4206.
- (196) Zefirova, O. N.; Plotnikova, E. D.; Nurieva, E. V.; Peregud, D. I.; Onufriev, M. V.; Gulyaeva, N. V. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23* (2), 76.
- (197) Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Synthesis (Stuttg.)* **2000**, No. 5, 646.
- (198) Castro, V.; Rodríguez, H.; Albericio, F. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18* (1), 1.
- (199) Romines, K. R.; Watenpaugh, K. D.; Tomich, P. K.; Howe, W. J.; Morris, J. K.; Lovasz, K. D.; Mulichak, A. M.; Finzel, B. C.; Lynn, J. C.; Homg, M. M.; Schwende, F. J.; Ruwart, M. J.; Zipp, G. L.; Chong, K. T.; Dolak, L. A.; Toth, L. N.; Howard, G. M.; Rush, B. D.; Wilkinson, K. F.; Possert, P. L.; Dalga, R. J.; Hinshaw, R. R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (11), 1884.
- (200) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (14), 2923.
- (201) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (12), 4537.
- (202) Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 60.
- (203) Dyker, G.; Muth, O. *European J. Org. Chem.* **2004**, *2004* (21), 4319.
- (204) Lu, Y.; Bradshaw, J.; Zhao, Y.; Kuester, W.; Kabotso, D. *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24* (12), 1172.
- (205) Spielmann, K.; Lee, A. van der; De Figueiredo, R. M.; Campagne, J.-M. M. *Org. Lett.* **2018**, *20* (5), 1444.
- (206) Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036.

- (207) Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (22), 9968.
- (208) Yamashita, T.; Fujimoto, T.; Mizojiri, R.; Yonemori, K.; Hirose, H.; Ikeda, Z.; Toyofuku, K.; Yasuma, T.; Matsunaga, N. BICYCLIC COMPOUND. US2014/243310, A1, 2014.
- (209) Wempe, M. F.; Grunwell, J. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (9), 2714.
- (210) Fehr, C.; Galindo, J.; Etter, O. *European J. Org. Chem.* **2004**, No. 9, 1953.
- (211) Cardenal, A. D.; Jeong Park, H.; Chalker, C. J.; Ortiz, K. G.; Powers, D. C. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (53), 7377.
- (212) Chalker, J. M.; Thompson, A. L.; Davis, B. G. *Org. Synth.* **2010**, *87* (9), 288.
- (213) Suginome, H.; Kondoh, T.; Gogonea, C.; Singh, V.; Gotō, H.; Ōsawa, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, No. 1, 1200.

7. Kristallographischer Anhang

7.1. 11-Oxabicyclo[5.3.1]undecan-2-ol (113)



Crystal data:

Habitus, colour

needle, colourless

Crystal size

0.25 x 0.04 x 0.03 mm³

Crystal system

Monoclinic

Space group

P2₁/c

Z = 8

Unit cell dimensions

a = 4.9228(1) Å

α = 90°.

b = 12.1782(3) Å

β = 90.374(3)°.

c = 31.534(1) Å

γ = 90°.

Volume

1890.45(9) Å³

Cell determination

9460 peaks with Theta 3.9 to 75.7°.

Empirical formula

C₁₀ H₁₈ O₂

Moiety formula

C₁₀ H₁₈ O₂

Formula weight

170.24

Density (calculated)

1.196 Mg/m³

Absorption coefficient

0.643 mm⁻¹

F(000)

752

Data collection:

Diffractometer type

STOE STADIVARI

Wavelength

1.54178 Å

Temperature

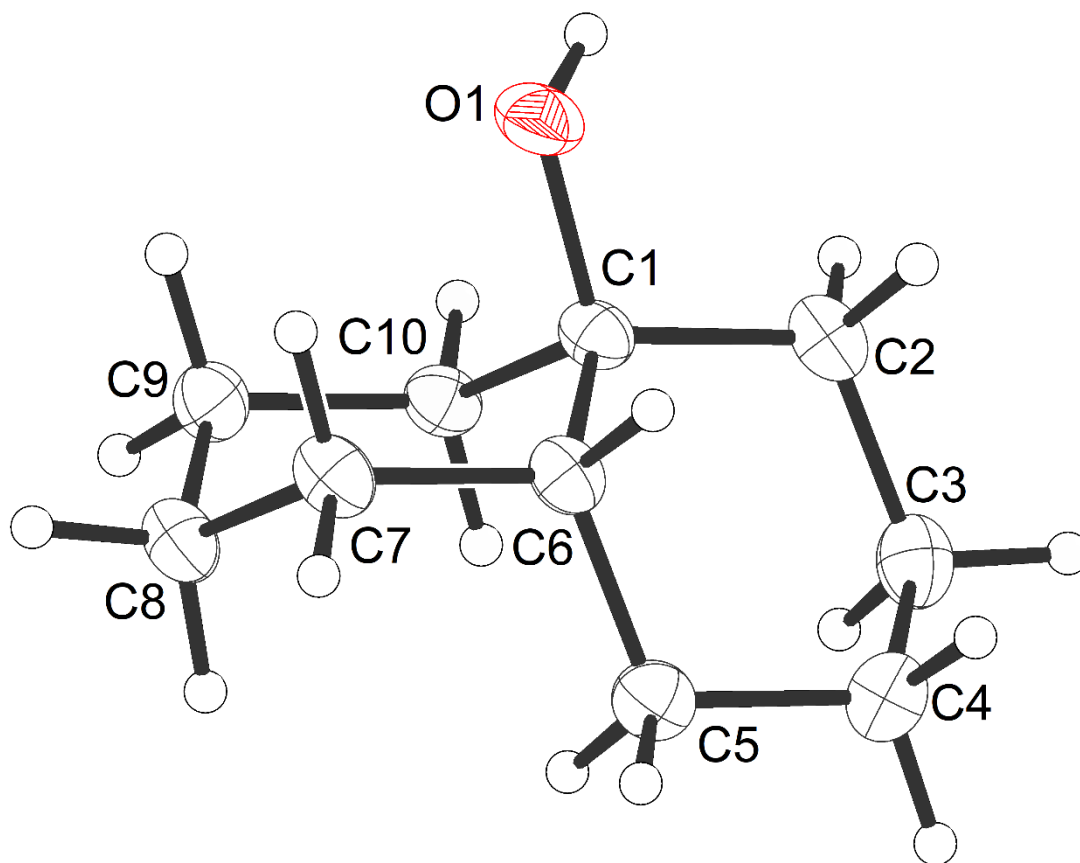
100(2) K

Theta range for data collection

3.629 to 67.991°.

Index ranges	-5<=h<=4, -14<=k<=14, -37<=l<=34
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016) ^[1]
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015) ^[2]
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) ^[3] X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016) ^[4] PLATON (Spek, 2015) ^[5]
Solution and refinement:	
Reflections collected	19749
Independent reflections	3412 [R(int) = 0.0716]
Completeness to theta = 67.679°	99.9 %
Observed reflections	2075 [I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	3412
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents ^[4]
Max. and min. transmission	0.9088 and 0.2996
Largest diff. peak and hole	0.450 and -0.225 e.Å ⁻³
Solution	intrinsic phases ^[6]
Refinement	Full-matrix least-squares on F ² ^[7]
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, constr., OH located, isotr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) ^[6] SHELXL-2018/1 (Sheldrick, 2018) ^[7] DIAMOND (Crystal Impact) ^[8] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011) ^[9]
Data / restraints / parameters	3412 / 0 / 226
Goodness-of-fit on F ²	0.950
R index (all data)	ωR(F ²) = 0.1536
R index conventional [F ² > 2σ(F ²)]	R1 = 0.0541

7.2. Octahydronaphthalen-4a(2H)-ol (139)



Crystal data:

Habitus, colour

needle, colourless

Crystal size

0.36 x 0.04 x 0.03 mm³

Crystal system

Triclinic

Space group

P-1

Z = 8

Unit cell dimensions

a = 7.6990(2) Å

α = 86.012(2)°

b = 13.4269(4) Å

β = 79.898(2)°

c = 18.6688(5) Å

γ = 75.051(2)°

Volume

1835.04(9) Å³

Cell determination

18600 peaks with Theta 6.0 to 75.6°.

Empirical formula

C₁₀ H₁₈ O

Moiety formula

C₁₀ H₁₈ O

Formula weight

154.24

Density (calculated)

1.117 Mg/m³

Absorption coefficient

0.530 mm⁻¹

F(000)

688

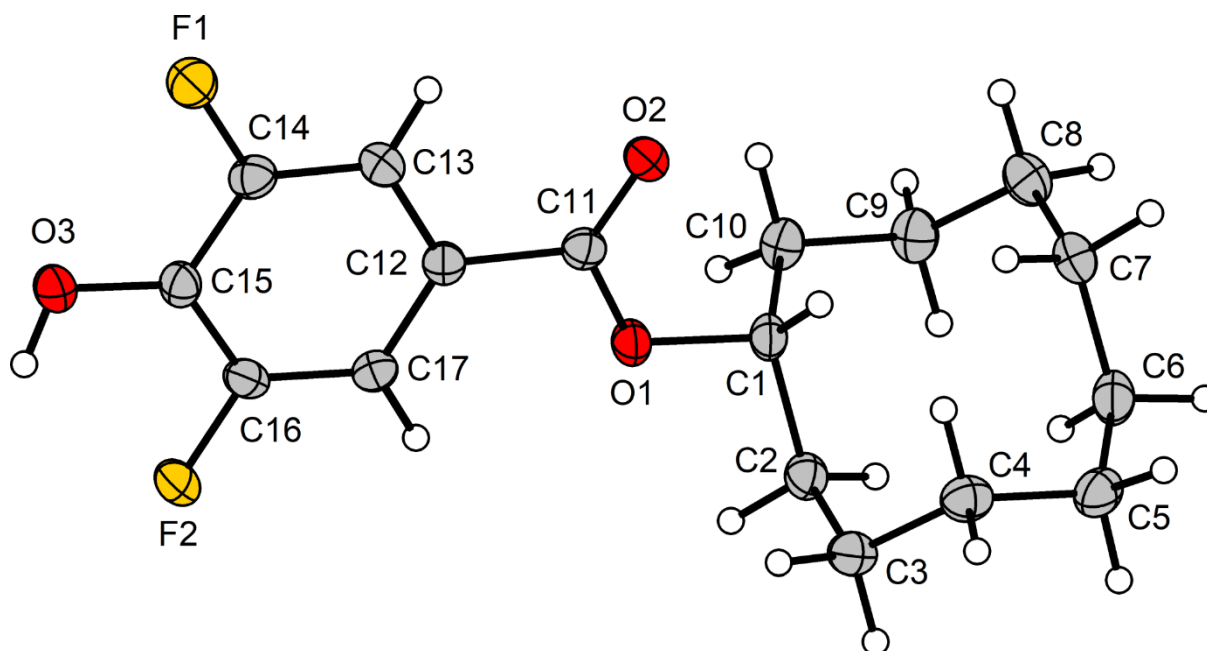
Data collection:

Diffractometer type	STOE STADIVARI
Wavelength	1.54186 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.405 to 76.091°.
Index ranges	-9<=h<=3, -16<=k<=16, -23<=l<=23
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016) ^[1]
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015) ^[2]
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) ^[3] X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016) ^[4]

Solution and refinement:

Reflections collected	65686
Independent reflections	14952 [R(int) = 0.0553]
Completeness to theta = 67.686°	99.2 %
Observed reflections	9885[I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	14952
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents ^[4]
Max. and min. transmission	0.9237 and 0.1998
Largest diff. peak and hole	0.283 and -0.221 e.Å ⁻³
Solution	intrinsic phases ^[5]
Refinement	Full-matrix least-squares on F ² ^[6]
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) ^[5] SHELXL-2018/1 (Sheldrick, 2018) ^[6] DIAMOND (Crystal Impact) ^[7] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011) ^[8]
Data / restraints / parameters	14952 / 0 / 403
Goodness-of-fit on F ²	0.915
R index (all data)	ωR(F ²) = 0.1282
R index conventional [F ² >2σ(F ²)]	R1 = 0.0480

7.3. Cyclodecyl 3,5-difluoro-4-hydroxybenzoate (93)

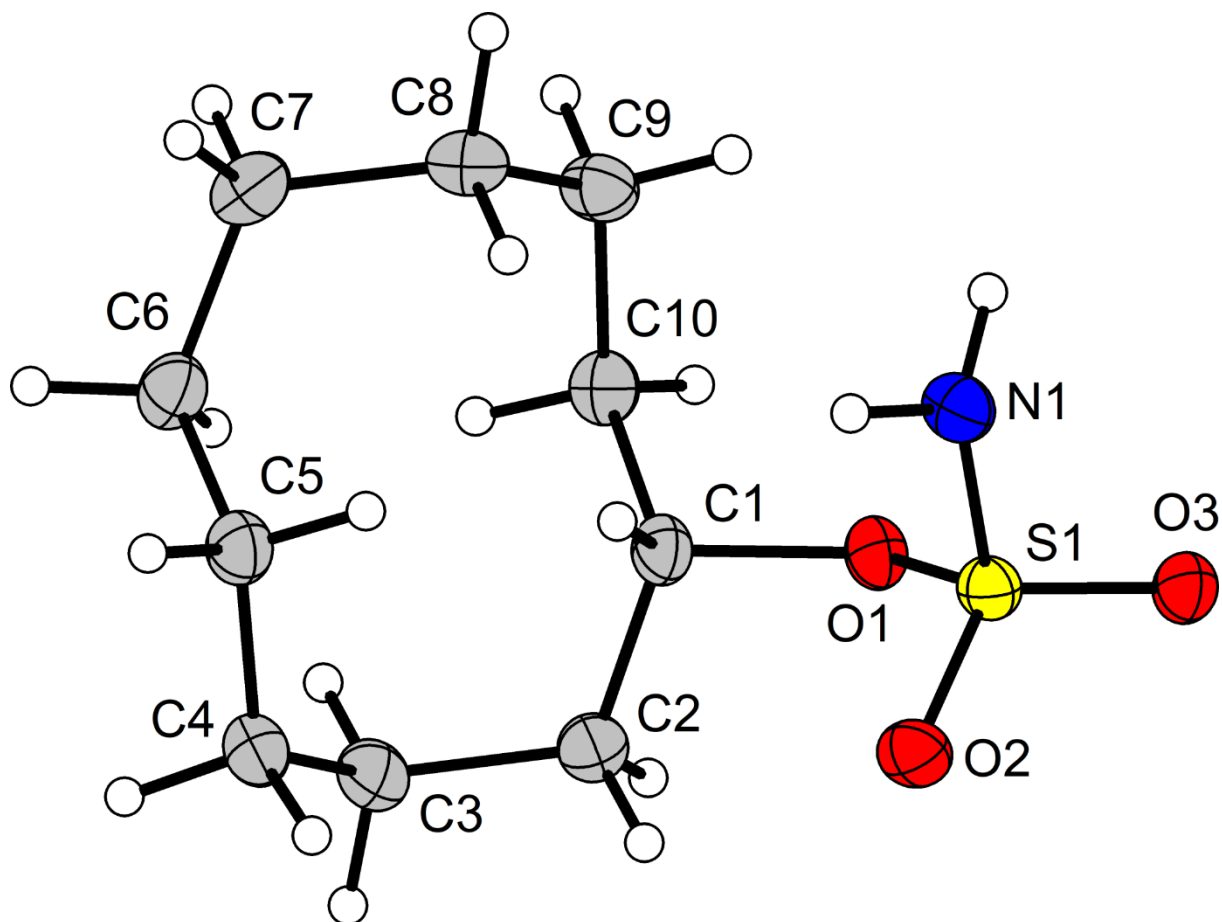


* Displacement ellipsoids are shown at 50 % probability level at 100 K. The hydrogen atoms are shown with arbitrary radii.

Identification code	Bo1356
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₂ F ₂ O ₃
Molar mass / g·mol ⁻¹	312.34
Space group (No.)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (14)
<i>a</i> / Å	11.0487(2)
<i>b</i> / Å	10.62610(10)
<i>c</i> / Å	13.4287(3)
β / °	101.245(2)
<i>V</i> / Å ³	1546.32(5)
<i>Z</i>	4
$\rho_{\text{calc.}}$ / g·cm ⁻³	1.342
μ / mm ⁻¹	0.893
Color	colorless
Crystal habitus	plate
Crystal size / mm ³	0.521 x 0.388 x 0.078
<i>T</i> / K	100
λ / Å	1.54186 (Cu-K α)
θ range / °	4.752 to 76.071
Range of Miller indices	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 13 -13 ≤ <i>k</i> ≤ 9

	$-16 \leq l \leq 16$
Absorption correction	multi-scan and numerical
T_{\min}, T_{\max}	0.3080, 0.8469
$R_{\text{int}}, R_{\sigma}$	0.0183, 0.0098
Completeness of the data set	0.999
No. of measured reflections	18901
No. of independent reflections	3204
No. of parameters	203
No. of restraints	0
S (all data)	1.065
$R(F)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0367, 0.0385
$wR(F^2)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0937, 0.0948
Extinction coefficient	0.0023(3)
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / e \cdot \text{\AA}^{-3}$	0.286, -0.177

7.4. Cyclodecyl sulfamate (80)



* Displacement ellipsoids are shown at 50 % probability level at 100 K. The hydrogen atoms are shown with arbitrary radii.

Identification code	Bo1429
Empirical formula	C ₁₀ H ₂₁ NO ₃ S
Molar mass / g·mol ⁻¹	235.34
Space group (No.)	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
<i>a</i> / Å	7.8025(2)
<i>b</i> / Å	11.8830(3)
<i>c</i> / Å	12.9006(3)
<i>V</i> / Å ³	1196.11(5)
<i>Z</i>	4
$\rho_{\text{calc.}}$ / g·cm ⁻³	1.307
μ / mm ⁻¹	2.330
Color	colorless
Crystal habitus	needle

Crystal size / mm ³	0.237 x 0.078 x 0.051
<i>T</i> / K	100
λ / Å	1.54186 (Cu-K α)
θ range / °	5.060 to 75.991
Range of Miller indices	$-8 \leq h \leq 9$ $-14 \leq k \leq 13$ $-16 \leq l \leq 14$
Absorption correction	multi-scan and numerical
T_{\min} , T_{\max}	0.608, 0.890
R_{int} , R_{σ}	0.0336, 0.0272
Completeness of the data set	1.000
No. of measured reflections	14654
No. of independent reflections	2443
No. of parameters	143
No. of restraints	1
S (all data)	1.075
$R(F)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0314, 0.0333
$wR(F^2)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0843, 0.0850
Extinction coefficient	0.0030(7)
Flack parameter x	-0.001(10)
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ / e \cdot Å ⁻³	0.341, -0.314

References for X-Ray Analysis

- [1] X-Area Pilatus3_SV, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2016.
- [2] X-Area Recipe, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2015.
- [3] X-Area Integrate, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2016.
- [4] X-Area LANA, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2016.
- [5] A. L. Spek, Acta Crystallographica Section C, Structural Chemistry 2015, 71, 9.
- [6] G. M. Sheldrick, Acta Crystallographica Section A Found Adv. 2015, 71, 3.
- [7] G. M. Sheldrick, Acta Crystallographica Section C, Structural Chemistry 2015, 71, 3.
- [8] K. Brandenburg, Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization, Crystal Impact - Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Bonn, Germany, 2014.
- [9] C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich, Journal of Applied Crystallography 2011, 44, 1281.